

Ababii Ion, Danilov Lucian, Vinogradova Tatiana, Maniuc Mihail
**ROLUL FOCARULUI INFECȚIOS LOCAL ȘI PARTICULARITĂȚILE IMUNOLOGICE
ÎN AMIGDALITA CRONICĂ LA COPII**

USMF "Nicolae Testemițanu", Catedra ORL (șef catedră – Acad. I. Ababii)

SUMMARY

THE ROLE OF LOCAL INFECTION AND IMMUNOLOGICAL FEATURES IN CHILDRENS WITH CHRONIC TONSILLITIS

Key words: *chronic tonsillitis, immunity, pathogenic flora, inflammation.*

Introduction: *The main role in the development of an inflammatory process in Waldeyer's ring is played by pathogenic and potential pathogenic microorganisms from the lymphatic tissue, and by the changes of immuno-antigen specific reaction in the body, that lead to local inflammation in tonsils. All the inflammatory process in the lymphatic tonsillar tissue takes part in the development of systemic complications in the body, worsening their pathogenesis. This pathology as a source of infection, is more often studied by different specialities such as: pediatrics, immunology, alergology, rheumatology, nephrology.*

Aim: *To explore microbial flora of palatine tonsills and some aspects of systemic immunity reactions in chronic tonsillitis in children.*

Methods: *The microbial flora was examined from palatine tonsills in 254 children with chronic tonsillitis. 24 children aged 2 to 14 and 13 adult patients aged 16 to 28 with chronic tonsillitis have been examined immunologically. Immunologic examination included: total levels of leukocytes; absolute and relative levels of lymphocytes in patient blood; estimation of nonspecific protection factors in blood serum – C reactive protein, antistreptolysin O, rheumatoid factor; investigation of humoral immune factors – absolute and relative levels of B lymphocytes, serum immunoglobulins – A, M, G, circulatory immune complexes, determinaiton of interleukin levels - IL-4, IL-8, IL-1 β in blood serum.*

Results: *The most common microbes that were founde: staphylococcus aureus – 37%; neisseria spp – 14,2%; streptococcus pneumoniae – 6,3%; enterococcus – 3,1%; streptococcus B-hemolitic – 2,8%. candida albicans - 15.8%. Significant statistical correlations were observed in the children group where an increase in the absolute levels of lymphocytes ($p = 0.04$), interleukin – 8 ($p = 0.047$) and interleukin – 1 β level ($p=0.045$) were noted. Average levels of interleukin-8 and interleukin - 1 β in children are 6.5 and, respectively, 17.4 times higher than in adults. Despite the fact that the average level of serum IgA in adults and children with compensated chronic tonsillitis was within normal limits, the levels were statistically significantly higher in adults than in the children group ($p=0.038$). These results demonstrate that in case of chronic tonsillitis, a specific immune response prevails in adults. A higher antistreptolizin – O titre in adults (1.4 times higher) than in children also proves the presence of this specific immune response.*

Conclusion: *Comparative analysis of antiinflammatory cytokine synthesys by immunocompetent cells in chronic compensative tonsillitis demonstrated that this synthesis is much higher in in children than in adults. The research has shown that nonspecific defense factors play an important role in children who suffer from chronic tonsillitis, while in adults the main role is played by a specific immune response.*

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ОЧАГОВОЙ ИНФЕКЦИИ И ИМУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ.

Ключевые слова: *иммунитет, хронический тонзиллит, патогенная флора, воспаление.*

Введение: *Основной причиной в развитии воспалительного процесса в лимфойдной ткани лимфоузловатого кольца являются патогенные и условно патогенные микроорганизмы, которые персистируют в миндалинах и изменения в иммунитете, вследствие чего происходит воспалительный процесс в миндалинах. Об данной патологии, как очага инфекции, заинтересованны такие специальности как педиатрия, иммунология, алергология, ревматология, нефрология.*

Цель: *Анализ бактериальной и грибковой флоры в небных миндалинах и определение некоторых особенностей общего иммунитета у детей с хроническим компенсированным тонзиллитом*

Материалы и методы: *Были исследованы 254 пациентов с хроническим компенсированным тонзиллитом на предмет микробиологической флоры персистирующей в небных миндалинах и ее чувствительность*

к основным группам антибиотиков. У 34 детей микробная флора была взята одновременно с поверхности миндалин, из лакун миндалин и из носоглотки.

Было обследовано иммунологически 24 ребенка в возрасте от 2-х до 14 лет и 13 пациентов в возрасте от 16 до 28 лет с хроническим компенсированным тонзиллитом. Обследование включало: определение общего числа лейкоцитов, относительное и абсолютное содержание лимфоцитов в крови пациента; определение неспецифических факторов защиты в сыворотке крови – С-реактивный белок, антистрептолизин-О, ревматоидный фактор, исследование факторов гуморального иммунитета – относительные и абсолютные показатели В-лимфоцитов, сывороточные иммуноглобулины классов А, М, G, уровни циркулирующих иммунных комплексов, содержание интерлейкинов – ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-1β в сыворотке крови.

Результаты: Самые частые микроорганизмы персистирующие на поверхности небных миндалинах являются: *staphylococcus aureus* – 37%; *Neisseria spp* – 14,2%; *streptococcus pneumoniae* – 6,3%; *enterococcus* – 3,1%; *streptococcus B-hemolytic* – 2,8%. *Candida albicans* была выявлена в 15,8% случаев. Иммунологические исследования показали, что достоверным для основной группы (дети) является увеличение абсолютного числа лимфоцитов ($p = 0,04$), уровней интерлейкина-8 ($p = 0,047$) и интерлейкина-1β ($p = 0,045$). Средние значения уровня интерлейкина-8 у детей в 6,5 раза превышали аналогичные показатели у взрослых, а интерлейкина-1β – 17,4 раза. Несмотря на то, что средние уровни сывороточного иммуноглобулина А у обследованных нами детей и взрослых были в пределах нормы, однако, у взрослых пациентов они были достоверно выше, чем в основной группе ($p = 0,038$), что указывает на большую значимость специфического иммунного ответа в этой группе обследованных. Более высокие титры антистрептолизина-О у взрослых по сравнению с детьми (1,4 раза) так же подтверждают задействованность данного иммунного ответа.

Заключение: Самые частые микроорганизмы персистирующие на поверхности небных миндалинах являются: *staphylococcus aureus*, *Neisseria spp*, *streptococcus pneumoniae*, *enterococcus*, *streptococcus B-hemolytic*. Проведенные иммунологические исследования показали, что в детском возрасте при хроническом компенсированном тонзиллите довольно существенное значение имеют факторы неспецифической защиты. В то время как во взрослом состоянии большая роль отводится специфическому иммунному ответу. Сравнительный анализ синтеза провоспалительных цитокинов клетками иммунной системы при хроническом компенсированном тонзиллите в зависимости от возраста выявил, что у детей он значительно выше, чем у взрослых.

Actualitatea temei: Starea sănătății omului se formează ca rezultatul unei interconexiuni complexe între particularitățile ereditar-constituționale ale organismului uman și mediul înconjurător, societatea în care se dezvoltă. Varietatea normei și patologiei omului în dependență de factorii geografici și etnici este un fapt deja confirmat [3].

Lupta cu infecția cronică locală în amigdalele palatine, care provoacă schimbări patologice locale și generale, se consideră o sarcină prioritară a medicinei practice. Problema amigdalitei cronice și rolul ei în dezvoltarea patologiilor diferitor organe și sisteme a fost și rămâne actuală în prezent. Deseori consecințele amigdalitei cronice sunt complicații cardio-vasculare, articulare, renale. La a treia parte dintre pacienți amigdalita cronică se asociază cu diferite semne de intoxicație: oboseală, scăderea poftei de mâncare, subfebrilitate, senzații de dureri în regiunea inimii și articulațiilor, care deseori sunt cauza pierderii capacității de muncă și uneori de invalidizare [1].

Cercetătorul V.I. Popa (2011), într-un studiu epidemiologic al populației în R.Moldova (1500 maturi și copii) a apreciat că diagnosticul de tonsilofaringită cronică era prezent la 18,4% persoane examinate, dintre care amigdalita cronică forma compensată a constituit 10,9% și forma decompensată 7,5% [6].

La rândul său L. Danilov (2012), analizând prevalența amigdalitei cronice la 1400 copii, a depistat

că prevalența acestei maladii este puțin mai mare în Chișinău comparativ cu mediul rural (Chișinău-8,4%, r-ul Criuleni-5,9%). Raportul dintre amigdalita cronică compensată și cea decompensată în loturile examinate este practic același: predomină vădit amigdalita cronică compensată (76,2% și 23,8% respectiv) [2].

Factorul de bază în dezvoltarea unui proces inflamator în inelul limfatic faringoamigdalian, îl constituie microorganismele patogene sau relativ patogene care persistă în țesutul limfatic, plus schimbările de reacție imunoantigen specifică ale organismului, care produc inflamația locală în amigdale. Deci, există și un lanț destul de complicat patogenetic biologic individual al fiecărui organism în dezvoltarea patologiilor acute și cronice ale sistemului limfoepitelial faringian. [5]. Așa dar, la instalarea unei patologii inflamatorii amigdaliene participă doi factori de bază: flora bacteriană ce persistă pe amigdalele palatine și scăderea imunității organismului.

Menționăm, că practic este imposibil de a rezolva problema creșterii numărului de patologii infecțioase numai prin folosirea antibio- terapiei, care suprimă înmulțirea agenților microbieni. Eliminarea definitivă a factorului antigenic microbial este rezultatul funcționării factorilor imunologici [4].

Este necesar ca fiecare pacient ce suferă de amigdalită cronică să fie examinat la flora microbială ce persistă pe suprafața amigdalelor și să fie testată rezis-

tența ei la antibiotice pentru a institui o antibio- terapie mult mai efectivă în caz de angină. Înainte de a indica preparate imunomodulatoare copiilor cu amigdalită cronică este dorit a efectua o analiză preventivă a statutului imun al fiecărui copil în parte cu scopul de a exclude unele devieri imunologice primare, care se întâlnesc mai rar și a indica preparatul imunostimulator necesar pacientului.

Este destul de complicat să se efectueze o sinteză clinico imunologică a amigdalitei cronice la copii și mături, deoarece până în prezent lipsește o clasificare comună internațională a acestei patologii. În spațiul „postsovietic” se folosesc clasificările lui L.A. Lukovskii, B.S. Preobrajenshii, V.T. Palciun, I. Soldatov. Deși au la bază patologia amigdaliană la mături, aceste clasificări se folosesc și la copii [5].

Scopul cercetării: Efectuarea unei analize a florei microbiene și fungice prezente în amigdalele palatine și aprecierea particularităților imunității generale la copii în caz de amigdalită cronică compensată.

Obiectivele lucrării

1. Analiza florei microbiene de pe suprafața amigdalelor palatine la copiii cu amigdalită cronică compensată.

2. Depistarea florei microbiene în diferite zone ale faringelui (mucoasa amigdalelor palatine, conținutul lacunelor amigdalieni, mucoasa vegetațiilor adenoide – spațiul rinofaringian) la copiii cu amigdalită cronică compensată.

3. Aprecierea raportului persistenței microorganismelor depistate în diferite zone ale faringelui la copiii cu amigdalită cronică compensată.

4. Analiza microbiologică la prezența fungică pe suprafața amigdalelor palatine.

5. Analiza sensibilității agenților microbieni depistați față de principalele grupe de antibiotice.

6. Cercetarea particularităților imunității generale la copiii ce suferă de amigdalită cronică compensată.

Material și metode: În studiu au fost incluși 254 pacienți cu amigdalită cronică compensată în remisiune (media de vârstă $7 \pm 1,4$ ani). La 34 copii din

acest lot s-a examinat flora microbiană în diferite zone faringiene - mucoasa amigdalelor palatine, conținutul lacunelor amigdalieni, mucoasa vegetațiilor adenoide – spațiul rinofaringian. La 19 pacienți s-a prelevat frotiul de pe suprafața amigdalelor palatine la prezența fungilor.

Au fost examinați imunologic 24 copii cu vârsta între 2 și 14 ani (vârsta medie – $7,7 \pm 0,6$ ani) (lotul principal) și 13 pacienți cu vârsta între 16 și 28 ani (vârsta medie – $20,1 \pm 1,2$ ani) (lotul de control) cu amigdalită cronică compensată. Examinarea imunologică includea: cantitatea totală a leucocitelor; conținutul absolut și relativ al limfocitelor în sângele pacienților; aprecierea factorilor nespecifici de apărare în serul sanguin –proteina C reactivă (PCR), antistreptolizina-O (ASL-O), factorul reumatoid; cercetarea factorilor umorali ai imunității - conținutul absolut și relativ al limfocitelor B, imunoglobulinele seroase – A,M,G (IgA, IgM, IgG), complexe imunocirculante (CIC), aprecierea conținutului de interleukine – IL-4, IL-8, IL-1 β în serul sanguin. Prelucrarea statistică a rezultatelor cercetărilor s-a efectuat cu ajutorul programului EXCELL.

Rezultate: La examinarea bacteriologică a florei microbiene de pe suprafața amigdaliană la 254 copii cu amigdalită cronică compensată s-a stabilit că cel mai des se întâlnesc următoarele microorganisme: staphylococcus aureus – 37%; Neisseria spp – 14,2%; streptococcus pneumoniae – 6,3%; enterococcus – 3,1%; streptococcus B-hemolitic – 2,8%.

Explorând flora microbiană din diferite zone faringiene la 34 copii cu amigdalită cronică compensată s-a apreciat că cel mai des se atestă următoarele microorganisme: staphylococcus aureus – 33%; streptococcus pneumoniae – 28%; enterococcus – 26%; E. coli – 5%; streptococcus B-hemolitic – 2%; K. oxytoco – 2%; pseudomonas – 2%; haemoph. influenzae – 2%. Candida albicans asociată cu flora microbiană s-a depistat la 3 din cei 19 copii examinați (15.8%) (Tab. 1).

Tabelul 1.

Flora microbiană depistată în diferite zone ale faringelui

	Suprafața amigdalelor palatine	Lacunele amigdalieni	Rinofaringe	Proba la fungi
Staph. aureus	15	16	9	-
Staph. epidermidis	-	1	-	-
Strept. pneumoniae	13	11	9	-
E. coli	2	3	1	-
Enterococcus	12	12	11	-
K. Oxytoco	1	-	-	-
Neisseria spp.	-	-	3	-
Pseudomonas spp.	1	-	-	-
H. influenzae	1	1	1	-
Strept. B-hemolitic	1	1	1	-
Candida albicans	-	-	-	3

Cercetând rezultatele examinărilor bacteriologice ale florei microbiene din diferite zone faringiene (suprafața amigdalelor palatine, lacunele amigdalelor palatine, rinofaringe) s-a constatat că flora microbiană în aceste zone este aceeași în 53,3%, combinată în 41,4% și diferită în 5,3%. Analizând și comparând rezultatele de pe suprafața amigdalelor palatine și lacunele amigdalelor palatine, s-a constatat că flora microbiană este aceeași în 73,7% cazuri, combinată în 20,6%, diferită în 5,9%. Analizând raportul florei microbiene din lacunele amigdalelor palatine și rinofaringe, s-a apreciat că flora microbiană este aceeași în 62,1% cazuri, combinată în 20,7%, diferită în 17,2%. La rândul său raportul florei microbiene de pe suprafața amigdalelor palatine și rinofaringe, a arătat că flora microbiană era aceeași în 64,7% cazuri, combinată în 20,6%, diferită în 14,7%.

Examinând gradul de activitate microbiologică al Staph. aureus (conform gradării de la 1 la 4 plusuri) am constatat că cel mai des se întâlnește gradul de activitate patru plusuri - 13 cazuri (32,5%), trei plusuri 12 cazuri (30%), un plus 8 cazuri (20%), două plusuri 7 cazuri (17,5%). Aceiași indicatori pentru Strept. pneumoniae au constituit gradul de activitate trei plusuri 18 cazuri (54,6%), două plusuri 8 cazuri (24,2%), patru plusuri 7 cazuri (21,2%), iar pentru En-

terococcus: gradul de activitate trei plusuri 18 cazuri (51,4%), patru plusuri 16 cazuri (45,7%), un plus 1 caz (2,9%).

În urma aprecierii sensibilității agenților microbieni depistați față de principalele grupe de antibiotice la 254 copii cu amigdalită cronică compensată în remisiune s-a constatat că aceștea erau sensibili în majoritatea cazurilor la amoxicilină+acid clavulanic – 93,4% cazuri (rezistență în 5,7%) și la grupa cefalosporinelor – 85,0% cazuri (rezistență în 4,7%). Mai puțin sensibilă flora depistată s-a dovedit a fi la amoxicilina- 79,5% (rezistență în 20,55%) și la grupa macropenelor – 74,2% cazuri (rezistență în 20,8%). Flora antigenică este destul de rezistentă la penicilină – 73,3% cazuri și sulfanilamide - 73,6%.

Analiza comparativă a rezultatelor imunologice la copii și maturi cu amigdalită cronică compensată a arătat un șir de diferențe între mai mulți indicatori. La copii cu amigdalită cronică compensată se apreciază mărirea indicilor de conținut ai limfocitelor totale și limfocitelor B, nivelelor proteinei C reactive și factorului reumatoid, indicilor de interleukine IL-4, IL-8, IL-1 β . În același timp, la pacienții maturi se apreciază mărirea cantitativă a leucocitelor totale, titrului de antistreptolizina-O și nivelului de IgA (tab.2).

Tabelul 2.

Indici imunologici a imunității generale la copii și maturi în caz de amigdalită cronică compensată.

Indici	Copii (lotul principal n=23)	Maturi (lot de control n=13)	Nivel de veridicitate (p)
Cantitatea totală a leucocitelor (*10 ⁹ /l)	7,42 ± 0,45	11,8 ± 4,44	0,3
Conținutul absolut al limfocitelor (*10 ⁹ /l)	2,92 ± 0,24	2,2 ± 0,11	0,04*
Conținutul absolut al limfocitelor B (*10 ⁹ /l)	3,09 ± 1,96	0,93 ± 0,09	0,4
Proteina C reactivă (PCR) (mg/ml)	1,43 ± 1,16	0	0,38
Factorul reumatoid (mg/ml)	1,87 ± 1,52	0	0,3
Antistreptolizina-O (ASL-O) (Iu/ml)	162,5 ± 45,53	216,67 ± 45,78	0,42
Imunoglobulina seroasă-A (g/l)	1,36 ± 0,16	1,92 ± 0,19	0,038*
Interleukina 4 (pg/ul)	7,36 ± 2,13	4,66 ± 3,29	0,48
Interleukina 8 (pg/ul)	229,09 ± 73,63	35,05 ± 14,64	0,047*
Interleukina 1 β (pg/ul)	191,19 ± 68,44	10,88 ± 4,28	0,045*

După cum se observă în tabel, s-au depistat corelații statistice semnificative în lotul de copii unde se observă mărirea conținutului absolut al limfocitelor (p = 0,04), nivelelor de interleukină 8 (p= 0,047) și interleukină 1 β (p=0,045). Indicii medii ai nivelului de interleukină-8 la copii este de 6,5 ori mai mare decât cei înregistrați la maturi, ai interleukinului 1 β – de 17,4 ori mai mari.

Cu toate că nivelul mediu al imunoglobulinei seroase A la copiii și maturii cu amigdalită cronică compensată a fost în limitele normei, se evidențiază un fapt, și anume că la bolnavii maturi acești indici au fost statistic semnificativ mai mari, în compara-

ție cu lotul de copii (p=0,038). Aceste rezultate ne arată că la maturi prevalează răspunsul imun specific în caz de amigdalită cronică compensată. Titrul mărit de antistreptolizina –O la maturi în comparație cu copiii (de 1,4 ori) ne demonstrează o dată în plus prezența acestui răspuns imun specific.

Discuții: Rezultatele analizei florei bacteriene în caz de amigdalită cronică compensată la copii a demonstrat, în majoritatea cazurilor, predominarea următorilor agenți infecțioși: Stafilococcus Aureus, Streptococcus Pneumoniae, Neisseria spp, enterococcus, streptococcus B-hemolitic. Procentajul scăzut al streptococului depistat în orofaringe, în comparație cu

alte surse din literatura de specialitate, se poate explica prin faptul că s-au cercetat copii de vârstă medie mică și care prezentau forma compensată a amigdalitei cronice.

Flora microbiană în diferite zone ale faringelui (mucoasa amigdalelor palatine, conținutul lacunelor amigdaline, mucoasa vegetațiilor adenoide – spațiul rinofaringian) în majoritatea cazurilor este aceeași sau combinată. Gradul de activitate al stafilococului, streptococului și enterococului este aproximativ egal și destul de mare în toate zonele faringiene în caz de amigdalită cronică compensată. Persistența uneia și aceeași flore sau a florei combinate în diferite zone faringiene cu un grad de activitate aproximativ egal ne demonstrează unitatea procesului inflamator cronic al sistemului limfoepitelial faringian la copii.

Prezența fungică în 15,8% cazuri la copiii cu amigdalită cronică compensată denotă necesitatea efectuării acestei examinări pentru alegerea corectă a tacticii de tratament conservator.

La copiii cu amigdalită cronică compensată, în majoritatea cazurilor, flora microbiană depistată este sensibilă la Amoxicilină+acid clavulanic și cefalosporine, mai puțin la grupa macropene și este destul de rezistentă la penicilină și sulfanilamide. Aceasta ne demonstrează importanța aprecierii florei microbiene și sensibilizației ei la antibiotice la copiii cu proces cronic inflamator amigdalian în indicarea tratamentului conservator în caz de acutizare a inflamației.

Cercetând și comparând imunitatea generală la copii și adulți cu amigdalită cronică compensată, noi apreciem că la copii se înregistrează o reacție a imunității cu mult mai pronunțată în comparație cu maturii. Însă nu toți indicii aveau nivel de veridicitate.

Datele obținute ne arată că activizarea factorilor nespecifici ai imunității la copii are un rol mai mare decât la maturi. Sensul schimbărilor indicilor imunității nespecifice în timpul proceselor inflamatorii, în cazul dat amigdalita cronică, depinde de faza procesului inflamator, de debutul și durata bolii. În perioada acută a patologiei acești indici sunt mai mari în comparație cu perioada reparației. În cazul unui debut îndelungat al bolii se observă micșorarea acestor indici, ca urmare a epuizării rezervelor imune.

Concluzie: Cercetările efectuate au arătat că la copii cu amigdalită cronică compensată, un rol important îl au factorii de apărare nespecifică. În timp ce la maturii cu această patologie, rolul principal revine răspunsului imun specific.

Cunoașterea florei microbiene a orofaringelui și sensibilizației ei la antibiotice, aprecierea statutului imunologic la copii cu amigdalită cronică la care rezervele răspunsului imun sunt cu mult mai mari și mai efective față de maturi, are o importanță nu numai teoretică și științifică, dar și practică pentru a asigura tratamentul cât mai eficace în termene mai reduse al pacienților cu această maladie destul de complicată.

Depistarea la timp a amigdalitei cronice compensate la copii și tratamentul complex conservator, care ar include și imunostimularea, poate preveni o decompensare a procesului cronic inflamator și scăderea numărului de complicații ce pot avea loc în urma focarului de infecție.

Bibliografie

1. **Danilov L.** Amigdalita cronică la copii. Recomandări metodice. Chișinău, 2011, p.17-19.
2. **Danilov L., Maniuc M., Ababii P. ș.a.** Flora microbiană faringiană în caz de amigdalită cronică compensată la copii. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, vol. 4, Chișinău-2012, , p. 240- 243.
3. **КапустинаТ.А.** Распространенность хронических оториноларингологических заболеваний у взрослых жителей Восточной Сибири. Бюллетень СО РАМН, N.4 (110), 2003, с.70-73.
4. **Костинов М. П.** От профилактического к терапевтическому эффекту вакцин против пневмококковой и гемофильной типа β инфекций у пациентов с бронхолегочной патологией. Москва, 2007, p.9-16
5. **Маккаев Х.М.** Клинико-патогенетические основы и эффективность сочетанной терапии хронического аденотонзиллита у детей. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Москва, 2003, p.6-10
6. **Пора V.** Morbiditatea otorinolaringologică a populației rurale din Republica Moldova. Recomandare metodică. Chișinău, 2011, p. 4-15.