

VACCINOTERAPIA ÎN MANAGEMENTUL TRATAMENTULUI COMPLEX AL AMIGDALITEI CRONICE LA COPII

Ion ABABII¹, Serghei GHINDA², Lucian DANILOV¹,

¹Catedra Otorinolaringologie, Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu,

²Laboratorul de imunologie și alergologie, IP IMSP
Institutul de Ftiziopneumologie Chiril Draganiuc

Summary

Vaccine therapy in the management of complex treatment of chronic tonsillitis in children

Despite the presence of a large arsenal of therapeutic preparations, conservative treatment of chronic tonsillitis in children is not always positive. Vaccination against bacterial infections for its inclusion in the clinical management of this pathology treatment, should be approved.

The aim is to analyze the efficiency of immunization by vaccination with immunomodulatory preparation "SynflorixTM" in complex treatment of chronic tonsillitis in children.

The study included two groups: basic group- 24 children with chronic tonsillitis, undergoing treatment with immunomodulatory vaccine "SynflorixTM" along with standard conservative therapy; control group - 24 children with chronic tonsillitis treated according to the standard regimen. The following investigations were carried out before and after 3 months of treatment: levels of sub-populations of T and B lymphocytes, the functional activity of T lymphocytes, neutrophil phagocytic activity, the content of circulating immune complexes, ASL-O, rheumatoid factor and C-reactive protein, complement hemolytic activity, the content of IgA, IgG, IgM and IgE levels of IL-8, IL-4, TNF- α and IL-1 β .

Vaccination with "SynflorixTM" of children with chronic tonsillitis in complex treatment of disease activates the normalization process of changed indices of phagocytic ability of macrophages, of monocytes and neutrophils, sharp decrease of specific indices of autoimmune reactions, insightly increase the levels of specific sensibilization of children organism to streptococcus, staphylococcus, pneumococcus antigens. There is increasing of content and functional activity of T lymphocytes, increased titers of ASL-A, IgA and IgM, which is a vaccination reflection. It reduces supranormal levels of pro-inflammatory cytokines TNF- α , IL-8 and IL-1 β and increase the low titers of anti-inflammatory cytokine IL-4.

Immunization therapy by vaccination with "SynflorixTM" vaccine in the complex treatment of chronic tonsillitis in children gives a complex character normalization of immune reactivity disorders and immune reactivity of the children organism and provides a clinico-immunological increased efficiency.

Keywords: chronic tonsillitis, vaccine therapy, children

Резюме

Вакциноterapia в комплексном лечении хронического тонзиллита у детей

Несмотря на наличие большого арсенала лекарственных препаратов, консервативное лечение хронического тонзиллита у детей не всегда имеет положительную динамику. Необходимы исследования для клинической апробации включения вакцинации против бактериальных инфекций в менеджменте комплексного лечения этой патологии.

Цель исследования состоит в анализе эффективности иммунизации с помощью вакцинации иммуномодулирующим препаратом „SynflorixTM” в комплексном лечении хронического тонзиллита у детей.

В исследование были включены две группы детей: основная – 24 детей с хроническим тонзиллитом, вакцинированных с иммуномодулирующим препаратом „SynflorixTM” наряду со стандартным консервативным лечением; контрольная группа – 24 детей с хроническим тонзиллитом, которые лечились по стандартной схеме. Исследования проводились до и после 3 месяцев терапии: уровни субпопуляций T и B-лимфоцитов, функциональную активность T-лимфоцитов и нейтрофилов, содержание циркулирующих иммунных комплексов, ASL-O, ревматоидный фактор, C реактивный белок дополняют содержание IgA, IgG, IgM и IgE, уровни IL -8, IL-4, TNF- α и IL-1 β .

Вакцина "SynflorixTM", применяемая у детей с хроническим тонзиллитом в комплексном лечении, приводит к нормализации процессов фагоцитарной способности макрофагов, моноцитов и нейтрофилов, резкое сокращение показателей аутоиммунных реакций, повышению уровня сенсibilизации организма к антигенам стрептококка, стафилококка, пневмококка. Имеет место увеличение клеточного содержимого и функциональной активности T клеток, увеличение титров АСЛ-О, IgA и IgM, которые являются результатом процесса вакцинации. Уменьшаются уровни провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-8 и IL-1 β и увеличиваются низкие титры противовоспалительных цитокинов IL-4.

Таким образом, вакциноterapia оказывает комплексное влияние на характер изменений иммунологической реактивности и преиммунной резистентности у детей с хроническим тонзиллитом, что приводит к более эффективной нормализации клинко-иммунологических показателей.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, вакциноterapia, дети

Introducere

Patologia organelor otorinolaringologice, precum amigdalitele cronice, adenoiditele, rinitele recidivante, rinosinuzitele cronice, otitele, laringitele, domină în structura morbidității copiilor frecvent și îndelungat bolnavi, ocupând – după datele diferitor autori – de la 30% la 70%. Acest contingent de copii sunt principala sursă de îmbolnăvire în colectivele de copii și sunt purtătorii unei flore bacteriene rezistente (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* ș.a.) în legătură cu întrebuințarea multiplă a antibioticelor [8,18]. Frecvența infecțiilor bacteriene ale tractului respirator se mărește vădit în timpul sezonului pandemic ridicat al IRVA și gripei [28]. În pofida prezenței unui arsenal mare de preparate terapeutice, tratamentul infecțiilor recidivante ale patologiilor otorinolaringologice nu întotdeauna are efect pozitiv. Aceasta se referă îndeosebi la grupa copiilor frecvent și îndelungat bolnavi [20]. La acest lot se referă acel copil care este frecvent bolnav de infecții respiratorii virale și bacteriene (4 ori și mai mult pe an), cauza cărora nu sunt legate de stări patologice ereditare sau înnăscute durabile. Se consideră că, indicând tratamentul necesar acestor pacienți, este necesar de avut în vedere criteriul de vârstă a copilului [1, 9, 15, 26].

Patogeneza acestor afecțiuni, tendința spre cronizare și recidivare, eficiența redusă a măsurilor terapeutice și profilactice standardizate sunt condiționate, în mare parte, de starea morfofuncțională precară a sistemului imunitar al organismului copilului [6].

Predispunerea frecventă către infecțiile respiratorii la copiii de vârstă preșcolară este condiționată de un șir întreg de diverși factori. Dintre aceștia, unul din cei mai importanți factori este patologia cronică nazofaringiană, care influențează considerabil asupra stării reactivității imune a organismului, prevalent la imunitatea locală a mucoaselor căilor respiratorii superioare [5].

Se consideră că *H. influenzae* și *S. pneumoniae* sunt agenții cauzali frecvent responsabili de sinuzita acută, opinie confirmată de rezultatele identificării la 30 bolnavi cu această afecțiune a anticorpilor serici la lipopolizaharidele acestor agenți în faza acută și la diferite etape de însănătoșire clinică. La etapa de însănătoșire clinică, la 15 dintre bolnavi s-a observat creșterea de 1,5-3 ori a titrurilor medii ale IgG, IgM și IgA. În exudatul nazal al bolnavilor seropozitivi, titrurile Ig au fost mai înalte decât la bolnavii cu cultură negativă pentru toți anticorpilor [27].

În tratamentul complex al infecțiilor cronice ale tractului respirator o atenție deosebită se acordă preparatelor imunotrope, distincte prin compoziția chimică și mecanismul de acțiune, astfel ca: bronho-munal, ribomunyl, polioxidoni, imunofan, isoprinosine ș.a. În aspect comparativ, eficiența și siguranța acestor

preparate, precum și indicațiile către administrare la copii, sunt puțin studiate și elucidate [3].

La copiii supuși frecvent infecțiilor respiratorii, care au folosit preparate imunotrope, s-a determinat descreșterea nivelurilor dereglate ale sistemului imunitar. La aceștia se păstrează însă scăderea: conținutului limfocitelor T (CD3+) și limfocitelor T-helperi (CD4+) – la 10% copii; celulelor NK (killeri naturali) (CD3-CD16+) – la 3,6% copii; indicilor lanțului macrofagal-fagocitar – la 4,5%, titrurilor IgG – la 9% copii și IgA – la 10,9%, sintezei celulare a IFN-α – la 60,9% copii și IFN-γ – la 52,7%, imunității mucoasale în salivă IgA – la 40,9% copii, s-IgA – la 59%, IFN-γ – la 50% [19].

La investigarea catamnetică a copiilor (de la 4 luni la 2 ani) cu patologii bronhopulmonară, tratați pe fondul terapiei-standard suplimentar cu preparatul broncho-munal s-a observat descreșterea frecvenței afecțiunilor acute ale căilor respiratorii superioare și a numărului de acutizări ale infecțiilor respiratorii în 50% din cazurile analizate. De asemenea, s-a observat scăderea cantității de spută eliminată și modificarea caracteristicilor acesteia. În serul sangvin al copiilor s-a determinat creșterea conținutului total al IgA și titrurilor anticorpilor IgA la antigenele pneumococului [25].

În ultimii ani sunt accesibile un șir de vaccinuri cu administrare intramusculară sau sub piele, care sunt preparate din amestecul de polizaharide capsulare ultrapure, obținute din tulpini de *S. pneumoniae*. La administrarea vaccinului *Pneumo 23* s-a demonstrat că acesta, de rând cu imunitatea specifică, condiționată de creșterea nivelurilor de anticorpi antipneumococi în serul sangvin, influențează și la stimularea nespecifică a factorilor imunității celulare și umorale antiinfecțioase [7,19].

Administrarea în comun a preparatelor *Pneumo-23* și *Act-HIB* la copiii cu boli pulmonare obstructive acute a condus la majorarea titrurilor anticorpilor IgG la antigenele *S. pneumoniae* și *H. influenzae* tip b, manifestându-se clinic prin reducerea acutizării bolilor pulmonare obstructive cronice și a cazurilor de afectare acută a căilor respiratorii superioare [25].

La administrarea vaccinului antigripal s-au demonstrat efectele pozitive ale vaccinării asupra statutului funcțional al bolnavului, manifestate prin scăderea din intensitate a apneei, tusei, majorarea rezistenței la efort fizic, ameliorarea indicilor spirometriei. De asemenea, s-a atestat descreșterea nivelurilor markerilor inflamației sistemice ale IL-2 și IL-10. S-a determinat producerea de anticorpi la tulpinile de vaccin în valori protectoare, atât la introducerea primară a vaccinului antigripal, cât și la bolnavii cu obstrucție bronșică vaccinați anterior. Deși în perioada de circulație a tulpinii gripale pandemice, care nu era în componența vaccinului sezonier, nivelurile de

anticorpi către ei la bolnavii vaccinați, care sufereau de astm bronșic și obstrucție cronică a căilor respiratorii inferioare, nu au atins valori condiționat protective, clinic în nici unul din cazuri nu s-a depistat gripa. La acești bolnavi, cu o dinamică clinică favorabilă a evoluției afecțiunilor, s-a observat descreșterea IL-6 și IL-10 și au fost identificate corelații între parametrii clinici, funcționali și imunologici [2, 16].

La administrarea combinată a vaccinurilor împotriva infecțiilor pneumococice, hemofile tip b și vaccinului antigripal la bolnavii cu obstrucție cronică a căilor respiratorii inferioare, peste 12 luni post-vaccinare s-a determinat majorarea de 1,71 ori a nivelurilor serice de anticorpi IgG la amestecul de polizaharide din *S. pneumoniae* și de 1,48 ori la antigenul *H. influenzae* tip b, precum și de 2,0 ori la antigenul tulpinii gripale A/H1N1, de 1,25 ori la antigenul tulpinii gripale A/H3N2 și de de 1,34 ori la antigenul tulpinii gripale B. Au fost obținute date noi cu privire la descreșterea nivelurilor bazale, spontane și de stimulare a IFN- γ , IL-2, IL-8, majorarea conținutului seric de fibronectină la bolnavii cu obstrucție cronică a căilor respiratorii inferioare pe fondul administrării combinate a vaccinurilor împotriva infecției pneumococice, hemofile tip b și gripale. Acestea demonstrează scăderea intensității inflamației sistemice, dar nu și a procesului de fibrozare pulmonară. La bolnavii cu obstrucție cronică a căilor respiratorii inferioare, în perioada post-vaccinare a fost identificată creșterea nivelurilor de anticorpi către antigenii vaccinați, care s-au păstrat pe durata a 12 luni, precum și micșorarea titrurilor citokinelor serice și induse (IFN- γ , IL-2, IL-8), majorarea nivelului fibronectinei în serul sangvin, comparativ cu indicii inițiali. Nivelurile micșorate de IFN- γ semnaleză în cazul dat despre descreșterea activității răspunsului imun T celular la acești bolnavi pe fundalul vaccinării complexe, ceea ce probabil este legat de scăderea necesității de activare a factorilor imuni din contul diminuării încărcăturii microbiene asupra organismului [23].

Aplicarea combinată a vaccinurilor *Pneumo-23* și *Act-HIB* la copiii frecvent bolnavi, ce sufereau de otite medii recidivante și rinosinuzite cronice la diferite etape de vârstă, a micșorat esențial pe parcursul anului procentajul prezenței antigenilor microbieni faringieni ca *H. influenzae*, *S. pneumoniae* și *Streptococcus β -hemolitic gr. A*, precum și micșorarea activității lor [17].

În contextul celor expuse, se impune în continuare elaborarea diverselor variante ale managementului de profilaxie și tratament complex al copiilor cu patologie cronică și recidivantă a căilor respiratorii superioare, cu includerea terapiei de imunizare prin vaccinarea specifică împotriva infecțiilor bacteriene, cu scop de eficientizare a indicilor de morbiditate prin diferite patologii otorinolaringologice.

Scopul studiului a fost analiza eficacității terapiei de imunizare prin vaccinare cu preparatul imunomodulator *SynflorixTM*, ca parte componentă a tratamentului conservator complex al amigdalitei cronice la copii prin cercetarea comparată clinico-imunologică a stării reactivității rezistenței preimune și celei imune până și după tratament.

Material și metode

În IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica E. Coțaga, Clinica ORL pediatrică, copiilor care suferă de amigdalită cronică compensată (funcțiile imunologice ale organismului nu sunt dereglate semnificativ, procesul inflamator se localizează doar la nivelul amigdalei afectate și nu sunt prezente complicații, copilul suferă frecvent de infecții acute ale căilor respiratorii superioare și există semne obiective de inflamație cronică a amigdalelor palatine) li se aplică tratament conservator. În caz de amigdalită cronică decompensată (deregări de reactivitate a organismului, care provoacă mai mult de 3 angine pe an, și apariția altor boli ale organismului – abcese periamigdalene, reumatism etc.) este indicată amigdalectomia [4].

Studiul a inclus 48 de copii cu amigdalită cronică care, în funcție de tipul tratamentului, au fost repartizați în 2 loturi de studiu: lotul de bază – 24 de copii cu amigdalită cronică, care au fost supuși tratamentului imunomodulator cu vaccinul *SynflorixTM*, concomitent cu terapia conservatoare standard; lotul de control – 24 de copii cu amigdalită cronică tratați ambulatoriu conform schemei terapeutice standard a afecțiunii, care constă din dietă antialergică, desensibilizante, vitaminotrapie, spălarea lacunelor amigdalene cu soluție nitrofuril 1:5000 și badijonarea amigdalelor palatine cu unguent lugol, folosirea unui aerosol antiseptic orofaringian în decurs de 7-10 zile (Inhalipt, Tantum-Verde ș.a.).

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

Analiza structurii loturilor de studiu demonstrează uniformitatea lor, atât după sex, cât și după vârstă, în ambele loturi investigate. După forma amigdalitei cronice, în ambele loturi câte 19 (79,2%) copii au fost diagnosticați cu amigdalită cronică compensată și câte 5 (20,8%) copii – cu amigdalită cronică decompensată, părinții cărora, din diferite motive, au refuzat s-au au amânat intervenția chirurgicală pe un termen nedeterminat. Prin urmare, loturile formate sunt comparabile, ceea ce permite obținerea unor rezultate fiabile în cazul comparației diferitelor metode de tratament (tabelul 1).

Tabelul 1

Structura loturilor de studiu după sex, vârstă și forma amigdalitei cronice

	Lotul de bază, n=24	Lotul de control, n= 24
Băieți (frecvența)	0,57±0,106	0,58±0,105
Fetețe (frecvența)	0,43±0,106	0,42±0,105
Vârsta (ani)	4,0±0,29	4,0±0,25
Amigdalita:		
- cronică compensată	19 (79,2%)	19 (79,2%)
- cronică decompensată	5 (20,8%)	5 (20,8%)

Toți copiii cu amigdalită cronică, subiecți ai studiului, au beneficiat de investigații complexe imunologice până și după 2 luni de la tratament. Pentru determinarea activității funcționale a limfocitelor T și a sensibilizării celulare către antigenii bacterieni și micobacterii s-a folosit reacția de transformare blastică (Ghinda S., 1982) [13]. Metoda Flow Cytometry (aparatură Partec PAS I) a fost utilizată pentru determinarea nivelurilor de subpopulații ale limfocitelor T și B (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20). Pentru determinarea celulelor fagocitate s-au utilizat indicii fagocitar și numărul fagocitar (Pavlovici S., 1998) [22].

Activitatea fagocitară a neutrofilelor a fost apreciată prin testul NBT (test cu nitro-blue-tetrazolium) (B.H. Park et al., 1968) [21]. Conținutul de complexe imune circulante (CIC) a fost determinat conform procedurii descrise de I.A. Grinevici și L.I. Kamenet (1986) [14] în varianta adaptată de S. Ghinda și coaut. (2008) [12].

Antistreptolizina-O (ASL-O), factorul reumatoid (FR) și proteina C-reactivă (PCR) au fost determinate prin metoda testului de aglutinare, fiind utilizate chituri HumatexASO, HumatexRF, HumatexCRP, (Human, Germani). Indicii leucocitar de imunoreactivitate s-a determinat cu ajutorul procedurii elaborat de S. Ghinda și coaut. (1996) [10]. Starea reacțiilor de adaptare a organismului a fost apreciată conform metodei propuse de S. Ghinda și coaut. (1997) [11]. Activitatea hemolitică a complementului (CH₅₀) a fost determinată cu ajutorul procedurii propus de L. S. Reznikova (1967) [24].

Conținutul imunoglobulinelor A, G, M a fost determinat cu ajutorul analizei imunoenzimatică pe suport solid, utilizând reactivele Firmei OOO Vector-BEST (Rusia), conform instrucțiunilor anexate. IgE total a fost apreciat cu ajutorul analizei imunoenzimatică pe suport solid, folosind reactivele Firmei UBI (Magiwell, SUA), conform instrucțiunilor anexate. Titrul IL-8 a fost depistat prin metoda de analiză imunoenzimatică pe suport solid, utilizând chiturile de reactivi ale firmei IMMUNOTECH SAS (Franța). Nivelurile IL-4, TNF-α, IL-1β au fost apreciate cu ajutorul analizei imunoenzimatică pe suport solid, cu reactivele Firmei OOO Vector-BEST (Rusia).

Conținutul anticorpilor antinucleari (ANACombi) a fost determinat prin analiza imunoenzimatică pe suport solid, folosind reactivele Firmei DRG International Inc. (SUA).

Analiza statistică a materialelor a inclus metode operante de evaluare statistică, inclusiv criteriul Student, varierea alternativă ș.a. și utilitățile programului computerizat Windows 2007.

Rezultate și discuții

Conform analizei leucoformulei, până la tratament, la copiii ambelor loturi de studiu, conținutul leucocitelor a avut aceleași niveluri, fără deosebiri autentice. După tratament, conținutul leucocitelor s-a micșorat în ambele loturi, notând un nivel de autenticitate a valorilor post-tratament mai înalt la copiii lotului de bază ($p < 0.001$) decât la cei din lotul de control ($p < 0.05$).

Tabelul 2

Conținutul de leucocite, neutrofile și monocite în loturile de studiu până și după tratament

Indicele	Lotul de bază, n=24		Lotul de control, n= 24	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Leucocite (10 ⁹ /l)	9,3±0,32	7,5±0,27■	8,9±0,32	7,9±0,23□
N. segmentate (%)	54,7±0,82	49,5±1,01■	53,7±0,77	51,2±0,71□
N. nesegmentate (%)	0,7±0,22	0,1±0,14■	1,2±0,16	0,7±0,12□●
Monocite (%)	5,1±0,35	4,5±0,33	5,3±0,47	4,1±0,40□●

Notă. Diferențe statistic semnificative între loturile: ● – 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii lotului 1 de studiu până și după tratament; □ – între indicii lotului de control de studiu până și după tratament

Același tablou al rezultatelor de după tratament a fost observat și în cazul neutrofilelor segmentate. Prezentând până la tratament aceleași niveluri în ambele loturi de copii incluși în studiu, în dinamica tratamentului, neutrofilele segmentate s-au micșorat, de asemenea, veridic mai accentuat la copiii lotului de bază ($p < 0.001$), comparativ cu copiii lotului de control ($p < 0.05$).

Conținutul neutrofilelor nesegmentate în dinamica tratamentului s-a micșorat cu același nivel de concludență statistică la copiii ambelor loturi ($p < 0.05$). Vom menționa că în lotul de control, neutrofilele nesegmentate au păstrat totuși niveluri mai înalte, comparativ cu nivelurile post-tratament ale acestui indice determinat în lotul de bază ($p < 0.01$).

Sistemul reticulo-endotelial întrunește toate elementele fagocitare, atât macrofagele, cât și monocitele, asigurând protecția organismului de infecția microbială și eliminarea celulelor bătrâne sau anormale din fluxul sangvin. La copiii lotului de bază acest sistem a fost activ și în dinamica tratamentului nu și-a modificat activitatea. La copiii lotului de con-

trol, în dinamica tratamentului s-a micșorat veridic conținutul de monocite ($p < 0.05$). Păstrarea activității sistemului reticulo-endotelial la un nivel înalt după tratament la copiii lotului de bază este probabil determinată de prezența în organismul acestora a vaccinului *SynflorixTM*, adică a antigenului. În dinamică, la acești copii s-a observat totuși o tendință de diminuare a activității sistemului reticulo-endotelial: de la $5,1 \pm 0,35$ până la tratament la $4,5 \pm 0,33$ după tratament, ceea ce poate fi explicat ca un proces de vaccinare normal, fără o acțiune adversă a vaccinului *SynflorixTM* asupra organismului copilului.

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

Astfel, indicii intoxicației tonsilogene, care până la tratament nu s-au deosebit, în dinamica tratamentelor aplicate și-au modificat nivelurile de expresivitate. Nivelurile CIC (PEG-2,5%) cu masă moleculară mare și cu toxicitate redusă, în dinamica tratamentului la bolnavii lotului de bază s-au micșorat veridic ($p < 0.01$), pe când la bolnavii lotului de control acestea au prezentat doar o tendință de dinuare a titrului (tabelul 3).

Titrrurile CIC (PEG-4,2%) cu masă moleculară medie și o toxicitate moderată după tratament s-au micșorat concludent în ambele loturi de copii, prezentând un grad de veridicitate mai înalt în lotul de bază ($p < 0.01$), comparativ cu lotul de control investigațional ($p < 0.05$).

Tabelul 3

Indicii expresiei intoxicației tonsilogene în loturile de studiu până și după tratament

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

Notă. Diferențe statistic semnificative între loturile: ● – 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii lotului 1 de studiu până și după tratament; □ – între indicii lotului de control de studiu până și după tratament

Nivelurile CIC (PEG – 8,0%) cu masă moleculară mică și cea mai pronunțată toxicitate au descrescut veridic numai la copiii lotului de bază ($p < 0.01$). La cei din lotul de control investigațional, în dinamica tratamentului s-a observat doar o tendință de diminuare a nivelurilor acestui indice.

Întru încercarea de a explica cauza eliminării lente a complexelor imune circulante, în special

în lotul de control, la copiii incluși în studiu a fost analizată și dinamica activității de fagocitare a neutrofilelor, menționând că complexe imune circulante sunt eliminate din organism anume prin activitatea fagocitară a macrofagelor, monocitelor și neutrofilelor.

Astfel, capacitatea de fagocitare a neutrofilelor, analizată după datele testului NBT, până la tratament a prezentat niveluri apropiate și în dinamica tratamentului a crescut veridic, prezentând după tratament valori cu un nivel de autenticitate statistică mai înalt în lotul de bază ($p < 0.001$), comparativ cu lotul de control ($p < 0.05$) (tabelul 4).

Tabelul 4

Unii indici ai fagocitozei în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul de bază, n=24		Lotul de control, n= 24	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Testul NBT (un. conv.)	0,11±0,002	0,13±0,002■	0,12±0,002	0,13±0,002□
NF (%)	73,8±1,37	80,5±1,34■	77,3±1,32	81,4±1,15□
NF (un. conv.)	4,2±0,14	5,2±0,19■	4,7±0,27	5,3±0,18□

Notă. Diferențe statistic semnificative între loturile: ● – 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii lotului 1 de studiu până și după tratament; □ – între indicii lotului de control de studiu până și după tratament

Numărul neutrofilelor capabile de fagocitoză (NF), aproximativ același și fără deosebiri în loturile de copii incluși în studiu, în dinamica tratamentului s-a majorat, prezentând, ca și pentru capacitatea de fagocitare a neutrofilelor, un nivel mai înalt de concludență statistică în lotul de bază ($p < 0.01$), comparativ cu lotul de control de studiu ($p < 0.05$).

Activitatea de fagocitare a neutrofilelor (IF), ca și numărul neutrofilelor fagocitante, a avut până la tratament aceleași niveluri, fără deosebiri în loturile de copii. În dinamica tratamentului, activitatea fagocitară a crescut în ambele loturi de studiu. Însă în lotul de bază, această creștere a fost una mai concludentă ($p < 0.001$), comparativ cu lotul de control ($p < 0.05$).

Prin urmare, prin dinamica lentă a tuturor celor trei indici ai capacității de fagocitare (testul NBT, numărul și indicele fagocitar) poate fi explicată cauza eliminării încetinite a complexelor imune circulante din organismul copiilor și, prin urmare, și descreșterea lentă a nivelurilor de expresivitate a intoxicației tonsilogene la copiii din lotul de control. Totodată, administrarea vaccinului *SynflorixTM* ca un component al terapiei de imunizare, asociată tratamentului terapeutic standardizat al amigdalitei cronice, conduce la activizarea capacității de fagocitare a neutrofilelor la copiii din lotul de bază.

Conținutul limfocitelor CD-16 (killeri naturali) cu valori apropiate și fără deosebiri până la tratament în

loturile de copii, în dinamica tratamentului s-a majorat veridic doar la cei din lotul de bază ($p < 0.01$). La copiii lotului de control, conținutul limfocitelor CD-16 în dinamica tratamentului terapeutic standardizat al afecțiunii nu s-a modificat (tabelul 5).

Activitatea hemolitică totală a complementului (AHTC) în dinamica tratamentului s-a intensificat, cu un nivel al concluziei statistice mult mai accentuat în lotul de bază ($p < 0.001$), decât în lotul de control ($p < 0.01$). După tratament, AHTC a rămas veridic mai înaltă la copiii lotului de bază, comparativ cu AHTC post-terapeutică la copiii lotului de control ($p < 0.05$).

Tabelul 5

Unii indici ai rezistenței preimune în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul de bază, n=24		Lotul de control, n= 24	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
CD16 (%)	14,6±0,28	15,8±0,23■	15,3±0,34	15,3±0,31
AHTC (CH ₅₀)	52,4±1,26	60,4±1,36■	49,7±1,33	55,8±1,42□●
AN (ln titru)	1,9±0,08	2,2±0,07■	2,0±0,11	2,3±0,07□
VSH (mm/oră)	8,7±1,69	3,8±0,52■	8,0±0,88	5,0±0,77□●

Notă. Diferențe statistic semnificative între loturile: ● – 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii lotului 1 de studiu până și după tratament; □ – între indicii lotului de control de studiu până și după tratament

Anticorpii naturali (AN), de asemenea, au avut până la tratament titruri aproape identice în loturile de copii. În dinamica tratamentului, titrurile anticorpilor normali au crescut în ambele loturi, deși în lotul de bază, gradul de autenticitate pentru creșterea produsă a fost unul mai înalt ($p < 0.01$) decât în cel de control investigațional ($p < 0.05$).

Și pentru VSH nivelurile au fost identice și fără deosebiri în loturile de copii până la tratament. În dinamica tratamentului, nivelurile VSH s-au diminuat, însă descreșterea acestora a fost mai accentuată în lotul de bază ($p < 0.01$), comparativ cu cel de control ($p < 0.05$), unde valorile post-terapeutice ale VSH au continuat să rămână concludent mai înalte ($p < 0.05$).

Prin urmare, indicii conținutului limfocitelor CD16, dinamica activității hemolitice totale a complementului și VSH, ce caracterizează starea rezistenței preimune, s-au normalizat mai eficient sub acțiunea terapiei de imunizare prin administrarea vaccinului *Synflorix*TM concomitent cu tratamentul terapeutic standardizat al afecțiunii (lotul de bază), comparativ cu tratamentul terapeutic standard (lotul de control).

Analiza unor indici ce reflectă starea reacțiilor alergice și autoimune în loturile de copii a relevat că eozinofilele până la tratament au avut valori ale conținutului apropiate și fără deosebiri veridice în ambele loturi de copii. În dinamica tratamentului, eozinofilele au prezentat o tendință spre creștere la copiii din lotul de bază și una de descreștere a conținutului lor la copiii lotului de control (tabelul 6).

Tabelul 6

Unii indici ai reacțiilor alergice și autoimune în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul de bază, n=24		Lotul de control, n= 24	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Eozinofile (%)	1,6±0,24	1,9±0,27	2,2±0,35	1,5±0,22
Bazofile (%)	0,5±0,11	0,8±0,09	0,4±0,10	0,6±0,10
IgE (UI/ml)	20±3,7	14±3,5	55±20,1	22±3,6
CD-4/CD-8 (u.c.)	2,0±0,04	2,1±0,03■	2,0±0,03	2,1±0,04
ANAcambi (u.c.)	1,1±0,09	0,5±0,05■	1,0±0,08	0,8±0,09□●

Notă. Diferențe statistic semnificative între loturile: ● – 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii lotului 1 de studiu până și după tratament; □ – între indicii lotului de control de studiu până și după tratament

Bazofilele cu niveluri aproape aceleași și fără deosebiri până la tratament, în dinamica tratamentului au avut o tendință spre creștere în ambele loturi de studiu.

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

Raportul CD-4/CD-8 (indicele de imunoreglare) a avut până la tratament aceleași valori, fără deosebiri veridice în loturile de copii. După terapie, valorile indicelui de imunoreglare s-au majorat veridic în lotul de bază ($p < 0.05$), iar în lotul de control, valorile acestui indice au avut doar o tendință de majorare.

Titururile ANAcambi în dinamica tratamentului s-au redus în ambele loturi de copii, descreșterea acestora fiind una mai accentuată și cu un grad de autenticitate mai înalt în lotul de bază ($p < 0.001$), comparativ cu lotul de control investigațional ($p < 0.05$). În lotul de control, titrurile ANAcambi și după tratament au continuat să prezinte niveluri înalte ($p < 0.05$) față de lotul de bază.

Prin urmare, aplicarea terapiei de imunizare prin administrarea vaccinului *Synflorix*TM în cadrul tratamentului complex al afecțiunii (copiii lotului de bază), comparativ cu tratamentul terapeutic standardizat (copiii lotului de control), asigură mai eficient diminuarea nivelurilor înalte ale indicilor specifici reacțiilor autoimune (ANAcambi) și nu induce o

alergizare suplimentară a organismului copiilor (cu excepția unei creșteri neesențiale a indicelui de imunoreglare CD-4/CD-8 de la $2,0 \pm 0,04$ la $2,1 \pm 0,03$).

Titrurile ASL-O, care nu s-au deosebit veridic în loturile de copii până la tratament, după acesta au crescut concludent doar în lotul de bază ($p < 0,05$). La copiii lotului de control, ASL-O a prezentat doar o tendință de creștere, păstrând după tratament titruri concludent mai scăzute ($p < 0,01$) (tabelul 7).

Tabelul 7

Titrurile ASL-O, PCR u FR în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul de bază, n=24		Lotul de control, n= 24	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
ASL-O (UI/ml)	191±40,6	288±21,4■	119±30,9	140±30,6●
PCR (mg/dl)	1,7±0,10	0,1±0,09	1,5±1,12	0,8±0,38
FR (UI/ml)	0,3±0,22	0±0,0	0,7±0,68	0,8±0,53

Notă. Diferențe statistic semnificative între loturile: ● – 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii lotului 1 de studiu până și după tratament; □ – între indicii lotului de control de studiu până și după tratament

În dinamica tratamentului, PCR a avut doar tendințe de descreștere a nivelurilor sale.

Nivelurile FR, la fel de scăzute și fără deosebiri veridice în loturile de copii până la tratament, în dinamica terapiei au avut o tendință spre scădere în lotul de bază și una de creștere în cel de control, ambele neconfirmate statistic.

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

Sensibilizarea limfocitelor T la antigenele streptococului (TTBL-streptococ) în dinamica tratamentului a crescut veridic la copiii lotului de bază ($p < 0,05$). În lotul de control, acest indice a avut în dinamică o tendință spre descreștere, continuând și după tratament să prezinte niveluri veridic mai scăzute decât la copiii lotului de bază ($p < 0,001$) (tabelul 8).

Pentru sensibilizarea limfocitelor T la antigenele stafilococului (TTBL-stafilococ) a fost caracteristică o dinamică similară: acest indice s-a majorat autentic numai la copiii lotului de bază ($p < 0,01$), pe când la cei din lotul de control investigațional a avut o tendință de micșorare, păstrând niveluri de sensibilizare specifică veridic mai scăzute decât la copiii lotului de bază ($p < 0,001$).

Tabelul 8

Sensibilizarea limfocitelor T la antigenele bacteriene și micobacteriene în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul de bază, n=24		Lotul de control, n= 24	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
TTBL-streptococ (%)	3,5±0,30	4,2±0,16■	2,9±0,28	2,5±0,25●
TTBL-stafilococ (%)	2,4±0,13	2,9±0,11■	2,0±0,24	1,8±0,18●
TTBL-pneumococ (%)	0,7±0,04	1,0±0,06■	0,8±0,15	0,7±0,10●
TTBL-tuberculin (%)	2,2±0,09	2,4±0,09■	2,0±0,21	1,8±0,17●

Notă. Diferențe statistic semnificative între loturile: ● – 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii lotului 1 de studiu până și după tratament; □ – între indicii lotului de control de studiu până și după tratament

Sensibilizarea specifică celulară la antigenele pneumococului (TTBL-pneumococ), cu niveluri apropiate și fără deosebiri în loturile de copii până la tratament, în dinamică și-a crescut veridic nivelurile în lotul de bază ($p < 0,001$), iar în lotul de control a avut doar o tendință de descreștere, care după tratament au continuat să rămână veridic mai scăzute decât la copiii lotului de bază ($p < 0,05$).

Nivelurile de sensibilizare celulară la antigenele de micobacterii de tuberculoză (MBT), apropiate valoric și fără deosebiri în loturile de studiu până la tratament, în dinamică au crescut de asemenea, în lotul de bază ($p < 0,05$); în lotul de control s-a observat doar o tendință de descreștere a nivelurilor acestui indice care după terapie au rămas în continuare concludent mai scăzute, comparativ cu lotul de bază ($p < 0,01$).

Deci, asocierea terapiei de imunizare prin vaccinare la tratamentul terapeutic standardizat al afecțiunii duce la o creștere nesemnificativă a nivelurilor de sensibilizare specifică celulară la antigenele streptococului, stafilococului, pneumococului și MBT, ceea ce corespunde procesului de vaccinare. La copiii lotului de control, care au fost supuși numai tratamentului standardizat al amigdalitei cronice, modificări veridice în dinamica acestuia nu s-au produs.

Toți indicii cantitativi și funcționali ai limfocitelor T analizați au avut valori aproape identice în loturile de studiu până la tratament (tabelul 9).

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

Activitatea funcțională a limfocitelor T (TTBL+PHA), apreciată după datele testului de transformare blastică a limfocitelor, în dinamica tratamentului a crescut concludent și la copiii lotului de bază ($p < 0,001$), și la cei ai lotului de control ($p < 0,05$).

Conținutul limfocitelor T (CD3), de asemenea, s-a majorat după terapie atât în lotul de bază ($p < 0,001$), cât și în lotul de control ($p < 0,05$).

Tabelul 9

Indicii cantitativi și funcționali ai limfocitelor T în loturile de copii până și după tratament

Indicii	Lotul de bază, n=24		Lotul de control, n= 24	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Limfocite (%)	36,8±0,77	43,1±0,69■	37,3±0,66	40,8±0,90□
TTBL+PHA (%)	65,9±0,70	68,4±0,65■	66,8±0,79	69,2±0,67□
CD3 (%)	65,7±0,71	69,7±0,46■	67,1±0,98	69,5±0,64□
CD4 (%)	42,3±0,35	43,6±0,30■	41,6±0,29	42,1±0,31●
CD8 (%)	20,9±0,49	20,4±0,19	20,4±0,29	20,7±0,40

Notă. Diferențe statistic semnificative între loturile: ● – 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii lotului 1 de studiu până și după tratament; □ – între indicii lotului de control de studiu până și după tratament

Conținutul limfocitelor T-helper (CD4) în dinamică s-a majorat veridic la copiii din lotul de bază ($p<0.01$), pe când la cei din lotul de control a fost observată doar o tendință de creștere a valorilor acestui indice. De aceea, subpopulațiile de CD4 au continuat și după tratament să prezinte valori veridic mai mari în lotul de bază decât în lotul de control ($p<0.01$). Limfocitele T-supresor (CD8) în dinamică – fără modificări atât în lotul de bază, cât și în cel de control.

Astfel, asocierea terapiei de imunizare prin vaccinare la tratamentul standardizat al amigdalitei cronice are o acțiune mai eficientă asupra dinamicii de normalizare a indicilor modificați ai limfocitelor T (majorarea conținutului total al limfocitelor, creșterea conținutului și activității funcționale a limfocitelor T). De asemenea, și creșterea conținutului limfocitelor T-helper la copiii lotului de bază poate fi tradusă prin efectele stimulative ale vaccinului *Synflorix*TM.

Conținutul limfocitelor B (CD20) a avut o dinamică terapeutică favorabilă în lotul de bază, micșorându-se veridic ($p<0.01$), iar în lotul de control conținutul limfocitelor CD20 a avut doar o tendință de descreștere a valorilor (tabelul 10).

Tabelul 10

Indicii cantitativi și funcționali ai limfocitelor B în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul de bază, n=24		Lotul de control, n= 24	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
CD20 (%)	9,9±0,44	8,4±0,27■	8,6±0,55	8,1±0,62
IgG (gr/l)	9,9±0,24	10,5±0,27	10,8±0,56	10,7±0,37
IgA (gr/l)	0,7±0,07	1,2±0,10■	1,0±0,09	1,2±0,06
IgM (gr/l)	1,1±0,07	1,4±0,06■	1,1±0,08	1,2±0,06●

Notă. Diferențe statistic semnificative între loturile: ● – 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii lotului 1 de studiu până și după tratament; □ – între indicii lotului de control de studiu până și după tratament

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

Titururile IgA, fără deosebiri veridice în ambele loturi până la tratament, după acesta au crescut concludent numai în lotul de bază ($p<0.05$). În lotul de control, acest indice a avut doar o tendință de creștere post-terapeutică.

Nivelurile IgM, în dinamica tratamentului, au crescut autentic în lotul de bază ($p<0.01$). În lotul de control, majorarea nivelurilor IgM a fost doar la nivel de tendință. De aceea, la acești copii, nivelurile post-terapeutice ale IgM au continuat să rămână veridic mai mici decât la copiii lotului de bază ($p<0.01$).

În baza celor expuse se poate rezuma că administrarea vaccinului *Synflorix*TM în complex cu terapia-standard contribuie la normalizarea conținutului de limfocite B (CD20). În același timp, drept urmare a procesului de vaccinare se observă creșterea titrurilor IgA și IgM.

Analiza rețelei citokinice în loturile de copii incluși în studiu demonstrează că titrurile citokinei proinflamatoare TNF- α nu s-au deosebit veridic în loturile de studiu până la tratament, iar după tratament acestea s-au diminuat mai evidențiat în lotul de bază ($p<0.001$) decât în cel de control ($p<0.05$). Astfel, după tratament titrurile citokinei proinflamatoare TNF- α au fost concludent mai scăzute în lotul de bază decât în lotul de control ($p<0.05$) (tabelul 11).

Tabelul 11

Unele componente ale rețelei citokinice în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul de bază, n=24		Lotul de control, n= 24	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
TNF- α (pg/ml)	1,5±0,1	0,7±0,08■	1,5±0,13	1,0±0,16□●
IL-8 (pg/ml)	102±15,6	53±18,6■	138±32,6	107±25,7□
IL-1 β (ng/ml)	101±13,3	29±7,10■	83±13,0	51±7,5□●
IL-4 (pg/ml)	13,7±1,68	21,0±1,19■	10,8±1,02	15,8±2,17□●

Notă. Diferențe statistic semnificative între loturile: ● – 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii lotului 1 de studiu până și după tratament; □ – între indicii lotului de control de studiu până și după tratament

Nivelurile citokinei proinflamatoare IL-8, fără deosebiri veridice în loturile de studiu până la tratament, în dinamica acestuia s-au micșorat substanțial la copiii lotului de bază ($p<0.001$), comparativ cu dinamica micșorării acestui indice la copiii lotului de control ($p<0.05$).

Dinamica a fost una similară și pentru citokina proinflamatoare IL-1 β . Fără deosebiri concludente până la tratament, în dinamică IL-1 β și-a redus substanțial nivelurile în lotul de bază ($p<0.001$), com-

parativ cu cel de control ($p < 0.05$). După tratament, citokina proinflamatoare IL-1 β a avut niveluri mult mai scăzute în lotul de bază decât în lotul de control ($p < 0.05$).

Titururile citokinei antiinflamatoare IL-4, apropiate în loturile de studiu până la tratament, în dinamică au crescut veridic, gradul de autenticitate pentru nivelurile crescute ale acestora fiind unul mai înalt în lotul de bază ($p < 0.01$) decât în cel de control ($p < 0.05$). Drept rezultat, titururile după tratament ale citokinei proinflamatoare IL-4 au fost mai înalte la copiii lotului de bază decât la cei din lotul de control ($p < 0.05$).

Deci, se poate rezuma că terapia de imunizare cu vaccinul *Synflorix*TM, asociată tratamentului standardizat al amigdalitei cronice are o acțiune mai favorabilă asupra profilului citokinic, diminuând nivelurile citokinelor proinflamatoare (TNF- α , IL-8, IL-1 β) și majorând titrurile celor antiinflamatoare (IL-4).

Indicele leucocitar de reactivitate imună (ILR), care se calculează pe baza componentelor formulei leucocitare și reflectă orientativ starea reactivității imune, a avut valori aproape identice în loturile de copii până la tratament. În dinamică, ILR s-a majorat în ambele loturi de copii, demonstrând o creștere a cotelor sale valorice mai concludentă la copiii lotului de bază ($p < 0.001$) decât la cei ai lotului de control ($p < 0.01$) (tabelul 12).

Tabelul 12

Unii indici ai reactivității imune în loturile de studiu până și după tratament

Indicii	Lotul de bază, n=24		Lotul de control, n= 24	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
ILR (u.c.)	0,65 \pm 0,018	0,77 \pm 0,029■	0,67 \pm 0,021	0,78 \pm 0,024□
IA (u.c.)	0,66 \pm 0,019	0,78 \pm 0,028■	0,66 \pm 0,019	0,78 \pm 0,030□

Notă. Diferențe statistic semnificative între loturile: ● – 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii lotului 1 de studiu până și după tratament; □ – între indicii lotului de control de studiu până și după tratament

Indicele de adaptare (IA), de asemenea, se calculează în baza elementelor formulei leucocitare a sângelui periferic, acesta reflectând orientativ starea capacității adaptogene ca indicator al reactivității imune a organismului. IA a avut niveluri identice în loturile de copii și în dinamică s-a majorat veridic în ambele loturi de studiu. Este notabil că creșterea acestui indice a fost una mai accentuată în lotul de bază ($p < 0.001$) decât în cel de control ($p < 0.001$).

Indicii analizați – de reactivitate imună și de adaptare – corelează după dinamica lor cu alți indici ai reactivității imune și pot fi aplicați în evaluarea ex-

presă a reactivității imune și a capacității de adaptare a organismului copiilor cu amigdalită cronică.

Tabelul 13

Numărul infecțiilor respiratorii acute ale căilor respiratorii superioare, anginelor și administrării antibioticelor pe parcursul unui an

Indicele	Lotul de bază, n=24		Lotul de control, n= 24	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
IRA (c.a.)	7,1 \pm 0,25	2,6 \pm 0,58■	7,7 \pm 0,21	5,1 \pm 0,22□●
Angini (c.a.)	1,21 \pm 0,275	0,33 \pm 0,235■	0,83 \pm 0,351	0,42 \pm 0,237
Antibioterapie (c.a.)	5,7 \pm 0,18	1,3 \pm 0,42■	6,4 \pm 0,30	2,8 \pm 0,32□●

Notă. (c.a.) – cazuri pe parcursul unui an. Diferențe statistic semnificative între loturile: ● – 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii lotului 1 de studiu până și după tratament; □ – între indicii lotului 2 de studiu până și după tratament

Numărul infecțiilor respiratorii acute (IRA) pe parcursul anului în ambele loturi de copii, până la indicarea tratamentului, era aproximativ egal (tabelul 13). După efectuarea tratamentului conservator complex copiilor din lotul de bază, cu aplicarea vaccinoterapiei, numărul IRA pe parcursul unui an a scăzut veridic ($p < 0.001$). După tratamentul efectuat, în lotul de control de asemenea a scăzut veridic numărul de IRA, dar nu atât de semnificativ ca în lotul de bază ($p < 0.001$). Ca urmare, numărul de IRA după tratamentele efectuate a rămas veridic mai înalt la copiii lotului de control, comparativ cu copiii lotului de bază ($p < 0.001$).

Numărul mediu de angini în ambele loturi de copii, pe parcursul anului, până la indicarea tratamentului era aproximativ egal. După tratament, în lotul de bază numărul de angini la copii s-a micșorat veridic ($p < 0.05$), spre deosebire de lotul de control. Din grupul de copii cu amigdalită cronică decompensată ai lotului de bază (5 copii), la 3 copii s-a apreciat o dinamică clinică pozitivă în catamneză, care se caracteriza prin micșorarea numărului de IRA și lipsa anginelor. La 2 copii s-a efectuat amigdalectomia din cauza anginelor frecvente și indicilor imunologici, care indicau schimbări negative ale reactivității imune, cu posibile complicații din partea altor organe și sisteme.

Din grupul de copii cu amigdalită cronică decompensată ai lotului de control (5 copii), la 2 s-a atestat o dinamică clinică slab pozitivă în catamneză, care se caracteriza prin micșorarea neînsemnată a numărului de IRA, la 3 copii s-a efectuat amigdalectomia din cauza anginelor frecvente și a indicilor imunologici, care indicau schimbări negative ale reactivității imune.

Numărul mediu al indicării antibioterapiei în ambele loturi de copii până la administrarea tratamentului era aproximativ egal. După efectuarea tratamentului, numărul respectiv a scăzut veridic în ambele loturi de copii ($p < 0.001$). Totuși, numărul de indicații ale antibioterapiei în lotul de control a devenit veridic mai mare în comparație cu aplicarea antibioticoterapiei în lotul de bază ($p < 0.01$).

În urma tratamentului imunomodulator cu vaccinul *Synflorix*TM, concomitent cu terapia conservatoare standard, la copiii cu amigdalită cronică nu au fost înregistrate reacții adverse sau complicații.

Concluzii

Analiza comparativă a unor indici ai reactivității imune și rezistenței preimune la copiii cu amigdalită cronică compensată până și în dinamica tratamentului complex al afecțiunii, cu administrarea vaccinului *Synflorix*TM în calitate de terapie de imunizare, versus tratamentul standardizat al afecțiunii a permis a releva unele aspecte și a deduce unele concluzii.

La copiii cu amigdalită cronică se determină manifestări ale deplasării formulei leucocitare sangvine spre „stânga” și o dinamică lentă de normalizare a componentelor acesteia, în special la cei supuși doar tratamentului terapeutic standardizat (lotul de control), ceea ce conduce la descreșterea mult mai incetinită a intoxicației tonsilogene în organismul copiilor – tablou confirmat și prin dinamica foarte lentă a activității fagocitare a macrofagelor, monocitelor și neutrofilelor, prin care sunt eliminate din organism complexe imune circulante. De asemenea, și dinamica lentă a tuturor celor trei indici ai capacității de fagocitare (testul NBT, numărul fagocitar și indicele fagocitar), la copiii cu amigdalită cronică tratați prin metode terapeutice standardizate, explică cauza eliminării lente a complexelor imune circulante din organism și, prin urmare, și a descreșterii lente a nivelurilor de intoxicare tonsilogenă la acești copii. Administrarea vaccinului *Synflorix*TM copiilor cu amigdalită cronică în cadrul tratamentului complex al afecțiunii activează la aceștia procesele de normalizare a indicilor modificați ai capacității de fagocitare.

Păstrarea activității sistemului reticulo-endotelial la un nivel înalt după terapie la copiii lotului de bază este legată de prezența în organism a vaccinului *Synflorix*TM, adică a antigenului. Totuși, în dinamică la acești copii se observă o tendință de diminuare a activității sistemului reticulo-endotelial, ceea ce poate fi explicat printr-un proces de vaccinare normal, fără efecte adverse ale vaccinului administrat asupra organismului copiilor.

Alți indici analizați, cum ar fi conținutul CD-16, titrurile anticorpilor normali, dinamica activității hemolitice totale a complementului și VSH – indici

ce caracterizează starea rezistenței preimune, de asemenea confirmă o evoluție a lor mai favorabilă sub acțiunea tratamentului complex al amigdalitei cronice prin terapia de imunizare cu vaccinul *Synflorix*TM.

Asocierea terapiei de imunizare prin vaccinare la tratamentul standardizat al amigdalitei cronice contribuie la scăderea semnificativă a indicilor de supranormă specifici reacțiilor autoimune (ANACombi) și nu induce o alergizare suplimentară a copiilor (cu excepția majorării indicelui de imunoreglare CD-4/CD-8), comparativ cu metodele terapeutice standardizate.

Includerea terapiei de imunizare în schema de tratament al amigdalitei cronice conduce la o majorare nesemnificativă a nivelurilor de sensibilizare specifică a organismului copiilor la antigenele streptococului, stafilococului, pneumococului și MBT, ceea ce corespunde tabloului procesului de vaccinare, în comparație cu copiii tratați prin metode terapeutice, la care nu s-au produs modificări veridice ale acestor indici.

Administrarea vaccinului *Synflorix*TM în cadrul tratamentului complex al amigdalitei cronice activează procesele de normalizare a indicilor modificați ai limfocitelor T (majorarea conținutului de limfocite, a conținutului și activității funcționale a limfocitelor T) și limfocitelor B. Se observă creșterea conținutului de subpopulații T-helper (CD4) și a titrurilor ASL-O, IgA și IgM, ceea ce reprezintă o reflecție a procesului de vaccinare.

Terapia de imunizare prin vaccinare, în complex cu metodele standardizate de tratament al amigdalitei cronice, contribuie la eficientizarea profilului citokinic al copiilor, diminuând nivelurile de supranormă a citokinelor proinflamatoare TNF- α , IL-8 și IL-1 β și crescând titrurile scăzute ale citokinei antiinflamatoare IL-4.

Prin urmare, terapia de imunizare cu vaccinul *Synflorix*TM are o acțiune complexă de normalizare a caracterului tulburărilor reactivității imune și rezistenței preimune ale organismului copiilor cu amigdalită cronică și asigură o eficientizare clinico-imunologică accentuată, comparativ cu metodele standardizate de tratament, care activează mai puțin eficient evoluția favorabilă a indicilor dereglați imuni și preimuni.

Bibliografie

1. Albickij V.Ju., Baranov A.A. *Sickly children*. Clinical and social aspects. Way of recovery. În: Izdatelstvo Saratovskogo universiteta, 1986, p. 184.
2. Chebykina A.B. *Clinical and functional status and the immune response to influenza virus in vaccinated patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. Avtoref. diss. k.m.n., 2012, p. 24.

3. Danilov L. *Amigdalita cronică la copii*. Monografie, 2014, p. 212.
4. Danilov L. *Amigdalita cronică la copii. Recomandări metodice*. 2011, p. 17-19.
5. Danilov L. *Problema amigdalitei cronice în otorinolaringologie și pediatrie (sinteză de literatură)*. În: Buletin de perinatologie, 2013, vol. 58, nr. 2; vol. 59, nr. 3, p. 143-148.
6. Dzhamaludinov Ju. A. *Integrative assessment methodology for the immune system in sickly children with pathology of ENT-organs*. In: Avtoref. diss. d.m.n., 2008, p. 48.
7. Garashhenko T.I. *The role of topical immunomodulators of bacterial pathogens in the control of the upper respiratory tract and often chronically ill children*. In: Vopr. sovr. pediatrii, 2003, vol. 2, nr. 5, p. 28-34.
8. Garashhenko T.I., Ilenko L.I., Garashhenko M.V. *Possibility of reducing the carrier of pathogens in the oropharynx in sickly children*. In: Detskie infekcii, 2004, nr. 2, p. 38-42.
9. Gavalov S.M. *Long and often ill children*. Novosibirsk, 1993, p. 283.
10. Ghinda S., Brumari A., Donica A. *Metoda determinării stării reactivității imunologice a organismului*. Certificat de inovator, 1996, nr. 398.
11. Ghinda S., Frunze N., Chiroșca V. *Metoda de determinare a reacțiilor de adaptare a organismului după leucoformulă*. Certificat de inovator, 1997, nr. 3.
12. Ghinda S., Sofronie S., Chiroșca V. *Metoda concomitentă de determinare a CIC cu masa moleculară joasă, medie și înaltă*. Certificat de inovator, 2008, nr. 46.
13. Ginda S.S. *Modificația mikrometoda reacții blasttransformații limfoțitov*. În: Laboratornoe delo, 1982, nr. 8, p. 23-25.
14. Grinevich JU.A., Kamenec L.J.A. *Fundamentals of Clinical Immunology of tumors*. In: Zdorovja, 1986, p.158.
15. Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., Cheburkin A.V., Zaharova I.N. *Immunotherapy in frequently and chronically ill children*. Rukovodstvo dlja vrachej, 2001, p. 68
16. Kostinov M.P., Chuchalin A.G., Chebykina A.B. *Vaccine-induced immunity to influenza in the first time and re-vaccinated patients with bronchopulmonary pathology*. In: Immunologija, 2011, nr. 6, p. 306-310.
17. Kytko O.V. *Vaccine prophylaxis of recurrent otitis media and recurrent and chronic rhinosinusitis in chronically ill children*. Avtoref. diss... d.m.n., 2007, p. 29-30.
18. Lopatin A.S. *Surgical treatment of children with chronic rhinosinusitis*. In: ZHUNGB, 2000, nr. 3, p. 132-138.
19. Markova T.P. *Effectiveness of different methods using a mixture of bacterial lysates for the prevention of exacerbations of chronic respiratory tract infections in often sickly children*. In: Vopr. prakt. pediatrii, 2010, vol. 5, nr. 8, p. 75-80.
20. Markova T.P., Chuvirov D.G. *Long and often ill children*. In: MedLinks Banner Exchange, p. 6.
21. Park B.H. et al. *Infection and Nitroblue-tetrazolium Reduction by Neutrophils*. In: The Lancet, 1968, vol. 11, nr. 7567, p. 532-534.
22. Pavlovich S.A. *Osnovî immunologhii*. In: Vyshejschaja shkola, 1998, p. 114.
23. Protasov A. D. *Immunological and clinical effects of combined use of pneumococcal vaccine, Haemophilus influenzae type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Avtoref. diss... k.m.n., 2012, p. 23.
24. Reznikova L.S. *Complement and its importance in the immunological reactions*. In: Medicina, 1967, p. 272.
25. Ryzhov A. A. *Vaccines "Pneumo-23" and "Act-HIB" in the prevention and treatment of chronic lung disease in children*. Avtoref. diss... k.m.n., 2004, p. 22.
26. Tatochenko V.K., Botvin'eva V.V., Izvol'skaja Z.A. *About frequent respiratory disease in children*. In: Pediatrija, 1987, nr. 6, p. 37-41.
27. Timothy F. Murphy. *Respiratory infections caused by non-typeable Haemophilus influenza*. In: Current Opinion in Infect. Dis., 2003, vol. 16, nr. 2, p. 129-134.
28. Uchajkin V.F. *Acute respiratory infections in children*. In: Detskij doktor, 1999, nr. 1, p.33.

Prezentat la 13.03.2015

Lucian Danilov, dr. șt. med., conf. univ.,
Catedra Otorinolaringologie,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu
tel.: 022 725200; 069276088
e-mail: luciano@mail.md