

ARTICOL DE CERCETARE

Răspunsul imuno-umoral în infecții bronhopulmonare acute inferioare cu *Mycoplasma pneumoniae* la copii: studiu prospectiv, observațional, pe serie de cazuri

Liuba Neamțu*^{1,2}, Rodica Selevestru^{†1}, Svetlana Șciuca^{†1}

[†]Departamentul de pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Liuba Neamțu, medic-pediatru

Secția de boli respiratorii acute

Spitalul Clinic Municipal de Copii nr. 1

str. Serghei Lazo 7, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: liubanea@yahoo.com

RESEARCH ARTICLE

The humoral immune response in acute lower bronhopulmonary affection in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: a prospective, case-series study

Liuba Neamtu*^{1,2}, Rodica Selevestru^{†1}, Svetlana Sciuca^{†1}

[†]Department of pediatrics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Liuba Neamtu, pediatrician

Unit of acute respiratory diseases

Pediatric Hospital nr. 1

7, Serghei Lazo street, Chisinau, Republic of Moldova

e-mail: liubanea@yahoo.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Interacțiunile dintre componentele imunității umorale sistemice cu fenomenele reaginice în infecția bronhopulmonară cu *Mycoplasma pneumoniae* la copii nu sunt, deocamdată, suficient studiate.

Ipoteza de cercetare

Deoarece tabloul clinic și modificările radiologice în infecțiile respiratorii dau un diagnostic orientativ, aprecierea nivelurilor plasmatiche de anticorpi antimicoplasmatici specifici IgM, IgG permit stabilirea exactă a diagnosticului etiologic.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul prezintă date despre reacțiile imunoglobulinelor A, M, G în infecțiile respiratorii cu *M. pneumoniae* la copii în diferite perioade de vârstă, precum și reflectată intensitatea fenomenelor reaginice.

Rezumat

Introducere. *Mycoplasma pneumoniae* este agentul patogen al infecțiilor căilor respiratorii superioare (rinite, faringite, laringotraheite) și a căilor respiratorii inferioare (bronșite, pneumonii). Agentul infecțios, acționând direct asupra epitelului bronșic prin mecanisme nonimune (afectarea difuză inflamatorie și distrofică a bronhiilor, traheobronșita inflamatorie), induce la persoane anterior sănătoase o hiperreactivitate

What is not known yet, about the topic

Interactions between components of humoral immunity and reaginic phenomena in bronchopulmonary infection with *Mycoplasma pneumoniae* in children are not yet sufficiently studied.

Research hypothesis

Because clinical and radiologic changes in respiratory infection give indicative diagnosis, assessment levels of IgM, IgG antibodies to *Mycoplasma pneumoniae* infection allow us to establish etiological diagnosis.

Article's added novelty on this scientific topic

The article presents data about immunoglobulin A, M, G in *M. pneumoniae* infection in children in different age periods and reflects the intensity of reaginic phenomena.

Abstract

Introduction. *Mycoplasma pneumoniae* is an important etiological agent of upper acute respiratory infection (rhinitis, pharyngitis, laryngitis) and lower airways (bronchitis, pneumonia). Direct action on bronchial epithelium by non-immune mechanisms (diffuse inflammatory and dystrophic affection of bronchi, inflammatory tracheobronchitis) induces bronchial hyperactivity in healthy children. Early detection of infection

bronșică. Depistarea precoce a infecției cu agenți patogeni atipici este necesară pentru prevenirea dezvoltării complicațiilor tardive la copil.

Material și metode. În studiu au fost incluși 278 de copii cu afecțiuni bronhopulmonare acute, cu vârsta de la 5 luni până la 7 ani. Prezența infecției cu *M. pneumoniae* a fost confirmată prin diagnostic serologic specific. Statutul imun umoral a fost apreciat prin determinarea nivelului de IgA, IgM, IgG, iar mecanismele reaginice au fost apreciate prin nivelul seric al IgE. Testele serologice au fost efectuate prin tehnica imunoenzimatică ELISA. Rezultatele au fost comparate între loturile *M. pneumoniae* [+] și *M. pneumoniae* [-].

Rezultate. Infecția respiratorie cu *Mycoplasma pneumoniae* a fost confirmată serologic în 110 cazuri (lotul *M. pneumoniae* [+]); ceilalți 168 de copii au fost incluși, respectiv, în lotul *M. pneumoniae* [-]. Respectiv, în lotul *M. pneumoniae* [+], comparativ cu lotul *M. pneumoniae* [-], rezultatele au fost: IgA $0,76 \pm 0,06$ g/L vs. $0,71 \pm 0,034$ g/L; IgM $1,61 \pm 0,082$ g/L vs. $1,52 \pm 0,07$ g/L; IgG $8,95 \pm 0,4$ g/L vs. $8,69 \pm 0,3$ g/L. Nivelul de IgE a fost de 2,3 ori mai mare în lotul *M. pneumoniae* [+], comparativ cu lotul *M. pneumoniae* [-] ($102,6 \pm 23,66$ UE/mL vs. $43,9 \pm 8,56$ UE/mL).

Concluzii. Acest articol reflectă rolul etiologic important al infecției micoplasmice la copii de diferite vârste cu maladii bronhopulmonare și interrelațiile proceselor imunumorale cu implicarea imunoglobulinelor A, M, G și a sintezei majorate a IgE, care determină instalarea simptomelor respiratorii polimorfe.

Cuvinte cheie: *Mycoplasma pneumoniae*, afecțiuni bronhopulmonare, copii, imunoglobuline.

Introducere

Infecțiile acute ale tractului respirator inferior prezintă o cauză importantă în structura morbidității la copii, printre care pneumonia comunitară este una din cele mai răspândite și grave forme ale infecțiilor bronhopulmonare acute la copii [1]. Pe parcursul ultimelor decade, morbiditatea prin infecția cu *M. pneumoniae* la copii este în creștere. Studiile recente demonstrează că rata spitalizării copiilor cu pneumonii este invers proporțională vârstei copilului: 57% dintre copiii spitalizați sunt de vârsta sub 4 ani, 5% dintre copii au vârsta cuprinsă între 5 și 9 ani, iar 9% – între 10 și 14 ani [2]. Rolul etiologic al *M. pneumoniae* în structura pneumoniilor comunitare constituie de la 5-20% până 40-50% [3, 4], iar 85% dintre copiii cu bronșite obstructive recurente sunt infectați cu *Mycoplasma pneumoniae* [5].

Prin structura sa unică (genomul mic, persistența atât intra-, cât și extracelulară, modificări produse la nivelul celulelor epiteliale bronhiale) *M. pneumoniae* influențează răspunsul imun al copilului și procesele inflamatorii din sistemul respirator, condiționând instalarea hiperreactivității bronșice, cu dezvoltarea ulterioară a bronhospasmului, wheezing-ului [6, 7]. Pentru eliminarea din organism a *M. pneumoniae* este necesară activarea compensatorie a imunității umorale. Răspunsul IgE-mediat este o parte din răspunsul imun la agenții infecțioși [8, 5], inclusiv pentru *M. pneumoniae*, în contextul

in children caused by atypical pathogens is necessary to prevent later complications.

Material and methods. Two hundred seventy eight children aged 5 months to 7 years old suffering from acute bronchopulmonary affection were included in our study. The presence of *M. pneumoniae* infection was confirmed by specific serologic diagnosis. Humoral immunity development after acute *Mycoplasma pneumoniae* infection, serum levels of immunoglobulin's A, M, G and reaginic mechanisms which were assessed by serum level of IgE were determined. Serological tests were performed by enzyme immunoassay technique. Results were compared to *M. pneumoniae* positive group and *M. pneumoniae* negative group.

Results. *M. pneumoniae* positive infection was confirmed in 110 children (*M. pneumoniae* [+] group) and 168 children from *M. pneumoniae* negative group (*M. pneumoniae* [-]). In *M. pneumoniae* [+] in comparison with *M. pneumoniae* [-] results were: IgA $0,76 \pm 0,06$ g/L vs. $0,71 \pm 0,034$ g/L; IgM $1,61 \pm 0,082$ g/L vs. $1,52 \pm 0,07$ g/L; IgG $8,95 \pm 0,4$ g/L vs. $8,69 \pm 0,3$ g/L, respectively. The level of IgE was 2-3 times higher in *M. pneumoniae* [+] group in comparison with *M. pneumoniae* [-] ($102,6 \pm 23,66$ UE/mL vs. $43,9 \pm 8,56$ UE/mL).

Conclusions. This article reflects an important etiologic role of mycoplasma infection in children of different ages with bronchopulmonary disease and interrelation with immune processes with involvement of immunoglobulin's A, M, G and hyper production of IgE which determines polymorphic respiratory symptoms.

Keywords: *Mycoplasma pneumoniae*, bronchopulmonary affection, immunoglobulins.

Introduction

Acute respiratory tract infections are an important cause of morbidity in children. Community-acquired pneumonia is one of the most common and serious forms of acute lung affection in children [1]. Over the past decade, the incidence of *M. pneumoniae* in children is increasing. Recent studies demonstrate that hospitalization rate of children with pneumonia is inversely proportional to the age of the child: 57% of hospitalized children were under 4 years, 5% of children aged between 5 and 9 years and 9% – between 10-14 years old [2]. *M. pneumoniae* pneumonia that has been reported ranges from 5-20% to 40-50% of community-acquired pneumonia cases [3, 4]; 85% of children's with recurrent obstructive bronchitis were diagnosed with *M. pneumoniae* infection [5].

M. pneumoniae affects the child's immune response due the unique structure (intra- and extracellular persistence, small genome, changes produced on the bronchial epithelial cells) and inflammatory processes in respiratory system. Bronchial hyper-reactivity is established with the further development of wheezing [6, 7]. It is necessary to compensatory activate humoral immunity in order to eliminate *M. pneumoniae*. The IgE-mediated immune response is the part of immune response to infection agents [8, 5], including *M. pneumoniae* in bronchopulmonary infection in children. Mycoplasma respiratory infection through its clinical manifestation is highly variable.

infecțiilor bronhopulmonare la copii. Infecția micoplasmică respiratorie prin manifestările sale clinice este foarte variabilă, iar pentru confirmare necesită efectuarea unui diagnostic de laborator exact, fapt ce dă posibilitatea inițierii tratamentului antimicrobian adecvat.

Scopul studiului nostru a fost evaluarea nivelului seric al IgA, IgM, IgG și IgE în maladii bronhopulmonare acute de etiologie *Mycoplasma pneumoniae* la copii, comparativ cu cele de altă etiologie.

Material și metode

Studiul, de tip prospectiv, a inclus 278 de copii cu vârste sub 7 ani, diagnosticați cu pneumonie, cu sau fără asociere de wheezing. Studiul a fost realizat în perioada anilor 2011 – 2012 și a inclus copiii internați în Clinica Pneumologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului. Au fost respectate regulile de internare cu deschiderea fișei medicale a bolnavului de staționar. Părinții copiilor au dat acord informat în scris pentru înrolarea lor în studiu.

Criterii de includere în studiu au fost:

- vârsta copiilor sub 7 ani;
- pacienți cu pneumonie comunitară, bronșită acută obstructivă.

Criteriile de excludere ale pacienților din cercetare au fost:

- refuzul părinților de a fi copilul înrolat în studiu;
- malformație congenitală a sistemului bronhopulmonar, cardiovascular sau nervos central;
- vârsta ≥ 7 ani;
- pneumonie cu evoluție trenantă (mai mult de 3 săptămâni);
- pneumonie asociată proceselor cronice bronhopulmonare (fibroză chistică, alveolită fibrozantă, boală bronșiec-tatică, displazie bronhopulmonară).

Entități nozologice respiratorii acute diagnosticate la copii din studiu: faringite, rinite acute și asocierea lor, laringo-traheite acute care au fost stabilite în baza prezenței semnelor clinice caracteristice ca rinoree, dificultăți la deglutiție, tusea lătrătoare, glas răgușit. Diagnosticul de pneumonie a fost confirmat în baza sindroamelor clinice și semnelor concludente radiologice; bronșita acută obstructivă a fost marcată prin date stetoacustice specifice (raluri uscate sibilante, dispnee expiratorie, wheezing).

Toți copiii din studiu au fost testați la prezența infecției *M. pneumoniae* prin determinarea în serul sanguin a anticorpilor specifici de clasa IgM, IgG prin metoda ELISA (*Mycoplasma pneumoniae* IgM – ELISA, NovaLisa, or. Dietzenbach, Germania).

Nivelul seric al IgA, IgM, IgG a fost dozat prin metoda imunoenzimatică (seturile „IgM total”, „IgG total”, „IgA total”, IFA BEST, or. Novosibirsk, Rusia).

Pentru aprecierea gradului de sensibilizare cu IgE al organismului, s-a determinat nivelul seric al IgE prin utilizarea metodei imunoenzimatică („Decebal-impex”, or. Saronno, Italia) – ELISA de tip „sandwich”.

Matinal, à jeun, la fiecare pacient, în primele zile ale internării în staționar, din vena periferică se colecta în eprubetă

To confirm diagnosis is necessary to perform exact laboratory diagnosis and to allow initiation of appropriate antimicrobial therapy.

The aim of our study was to evaluate serum levels of IgA, IgM, IgG and IgE in acute bronchopulmonary affection in children caused by *M. pneumoniae* in comparison with another etiology.

Material and methods

The prospective study included 278 children under 7 years with pneumonia associated or not associated with wheezing. The study participants included children hospitalized in Institute of Mother and Child from 2011 to 2012. Admission rules have been complied with the performance of inpatient hospital medical records. The children's parents gave written informed consent for their enrollment in the study.

Inclusions criteria were:

- children under 7 years;
- patients with community-acquired pneumonia, obstructive bronchitis;

Exclusion criteria of patient in the research were:

- refusal of parents for their child to be enrolled in the study;
- malformation of bronchopulmonary, cardiovascular or central nervous system;
- age ≥ 7 years;
- pneumonia with evolution of more than 3 weeks;
- pneumonia associated with chronic bronchopulmonary process (cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, idiopathic fibrosis).

Acute respiratory entities diagnosed in children in study were pharyngitis, acute rhinitis, laryngo-tracheitis, which has been established based on the presence of characteristic clinical signs.

Diagnosis of pneumonia was based on conclusiveness of clinical symptoms, physical examination findings and radiologic signs. Obstructive bronchitis was diagnosed on basis of physical findings.

Determination of specific antibodies of *M. pneumoniae* (IgM, IgG) was performed by using ELISA test in all children (*Mycoplasma pneumoniae* IgM – ELISA, NovaLisa, Dietzenbach, Germany).

Serum level of immunoglobulin's A, M, G and IgE were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in all children (IgM total, IgA total, IgG total, IFA BEST, Novosibirsk, Russia, and for IgE – Decebal-impex, Saronno, Italy).

Blood samples (5 mL) were obtained from each patient and were collected into sterile tubes. Upon their receipt, serum samples were serologically investigated.

Based on the outcome of laboratory results, 278 children completed the study: 110 children with confirmed *M. pneumoniae* infection (*Mycoplasma pneumoniae* [+]), and 168 – without *M. pneumoniae* infection (*Mycoplasma pneumoniae* [-]).

To assess interrelationships of *Mycoplasma* infection in children with community-acquired pneumonia, patients in

sterilă 5 mL de sânge, care, ulterior, era expus cercetărilor imunologice în laboratorul imunologic prin metoda imunoenzimatică.

În funcție de rezultatul de laborator obținut, eșantionul de studiu (n=278) a fost divizat în lotul *Mycoplasma pneumoniae* [+] (n=110) și lotul *Mycoplasma pneumoniae* [-] (n=168).

Pentru evaluarea interrelațiilor infecției micoplasmice la copiii cu pneumonie comunitară, pacienții din ambele loturi au fost repartizați în grupe de vârstă, conform perioadelor copilăriei [9]: primul an (sugar), 1-3 ani (antepreșcolari), 3-7 ani (preșcolari).

Datele colectate în studiu au fost introduse în tabelul electronic prin intermediul programului Microsoft Office Excel 2007. Rezultatele obținute au fost prelucrate cu ajutorul programelor EXCEL, EPI-Info 2007. Pentru compararea diferențelor dintre loturi, au fost aplicate testul Fisher, criteriului (chi-patrat) χ^2 , p – proporția sau cea mai bună estimare despre valoarea proporției cercetate. Pragul de semnificație a fost considerat un $p < 0,05$.

Rezultate

Caracteristica generală a loturilor de studiu este redată în Tabelul 1. În ambele loturi de studiu, a prevalat sexul masculin. Analiza corelațională în aceste subloturi, în funcție de serotipul micoplasmiei, raportând la grupele de vârstă și gender-ul copiilor, nu a evidențiat legături interrelaționale ($\chi^2=1,04$, $p > 0,05$) la copiii cu *Mycoplasma pneumoniae*; din contră, sunt evidențiate interrelațiile dintre grupele de vârstă și sex la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare acute, fără infecție micoplasmică ($\chi^2=14,01$, $p < 0,001$), Tabelul 1.

Tabelul 1. Caracteristica generală a loturilor de studiu.

Parametru	Lot <i>M. pneumo-</i> <i>niae</i> [+] (n=110)	Lot <i>M. pneumo-</i> <i>niae</i> [-] (n=168)	p
Vârsta copiilor, ani			
sugari	0,72±0,06 (n=23)	0,64±0,05 (n=73)	F=2,2; p<0,02
1-3 ani	2,12±0,02 (n=56)	2,14±0,02 (n=72)	F=0,0001; ns
3-7 ani	4,80±0,01 (n=31)	4,53±0,20 (n=23)	F=3,1; ns
Dintre care, băieți			
sugari, n=71 (73,9%)	n=16 (69,6%)	n=55 (75,3%)	$\chi^2=0,3$; ns
1-3 ani, n=68 (53,1%)	n=31 (55,4%)	n=37 (51,4%)	$\chi^2=0,2$; ns
3-7 ani, n=22 (40,7%)	n=13 (41,9%)	n=9 (39,1%)	$\chi^2=0,04$; ns

Repartizarea entităților nozologice în funcție de loturile de studiu este redată în Tabelul 2.

În urma efectuării diagnosticului specific, au fost obținute următoarele rezultate. În lotul copiilor sugari M [+], nivelul anticorpilor clasa IgM a constituit 0,30±0,03 g/L și IgG 0,88±0,14 g/L, iar în lotul M [-], IgM specific a fost scăzut semnificativ

both groups were divided into age groups according to their childhood: infants, toddlers (1-3 years), and preschoolers (3-7 years).

The results were introduced and analyzed using with EPI-Info 2007, EXCEL. To compare differences between groups at baseline, the Fisher test and χ^2 were used when appropriate. Results were considered significant at value of $p < 0.05$.

Results

The characteristics of the patients are presented in Table 1. In both groups prevail male patients. Correlation analysis in subgroups in dependence of type of infection and age and gender does not show relation in group with *M. pneumoniae* ($\chi^2=1.04$, $p > 0.05$). But in group without mycoplasma infection shows relation between age and gender ($\chi^2=14.01$, $p < 0.001$), Table 1.

Table 1. General characteristics of children evaluated in the study.

Variables	<i>M. pneumoniae</i> [+] (n=110)	<i>M. pneumoniae</i> [-] (n=168)	p
Age groups, years			
infants	0.72±0.06 (n=23)	0.64±0.05 (n=73)	F=2.2; p<0.02
1-3 years	2.12±0.02 (n=56)	2.14±0.02 (n=72)	F=0.0001; ns
3-7 years	4.80±0.01 (n=31)	4.53±0.20 (n=23)	F=3.1; ns
Male sex			
infants, n=71 (73.9%)	n=16 (69.6%)	n=55 (75.3%)	$\chi^2=0.3$; ns
1-3 years, n=68 (53.1%)	n=31 (55.4%)	n=37 (51.4%)	$\chi^2=0.2$; ns
3-7 years, n=22 (40.7%)	n=13 (41.9%)	n=9 (39.1%)	$\chi^2=0.04$; ns

Distribution of diagnosis in dependence of etiologic pathogen is presented in Table 2.

After serologic examination the following results were obtained. In infants with M [+] level of specific IgM antibodies was 0.30±0.03 g/L and IgG 0.88±0.14 g/L. In group M [-] level of IgM specific was decreased significantly ($p < 0.05$): 0.21±0.02 g/L and IgG 0.24±0.02 g/L, respectively. In 1-3 year olds M [+] group, levels of specific antibodies was significantly higher in comparison with M [-] (0.57±0.07 g/L vs. 0.21±0.1 g/L and 1.02±0.1 g/L vs. 0.22±0.02 g/L, respectively).

In children aged 3-7 years in M [-] group levels of specific antibodies do not present diagnostic concentration for *Mycoplasma* infection (0.26±0.03 g/L – IgM and 0.25±0.03 g/L – IgG), but in children in the same age-group in M [+] group levels of specific antibodies were 0.66±0.08 g/L and 0.94±0.12 g/L, respectively for IgM and IgG.

So, in children with M [+], specifically in group of infants, *M. pneumoniae* was identified in 23 cases (20.9%; 95CI: 13.7–29.7), in toddlers it was confirmed in 56 children (50.9%;

Tabelul 2. Repartizarea entităților nozologice în funcție de loturile de studiu.

Entitate nozologică	Lot <i>M. pneumoniae</i> [+] (n=110)	Lot <i>M. pneumoniae</i> [-] (n=168)	p
Pneumonie comunitară, n=52 (18,7%; 95CI: 14,3–23,8)			
sugari, n=21 (40,4%)	19,05%; 95CI: 5,5–41,9	23,3%; 95CI: 58,1–94,5	$\chi^2=5,2$ p>0,05
1-3 ani, n=21 (40,4%)	33,3%; 95CI: 14,6–56,9	66,7%; 95CI: 43,03–85,4	
3-7 ani, n=10 (19,2%)	32,7%; 95CI: 26,2–87,8	40,0%; 95CI: 12,2–73,8	
Pneumonie + bronșită obstructivă, n=226 (81,3%; 95CI: 76,2–85,7)			
sugari, n=75 (33,2%)	25,3%; 95CI: 15,9–36,7	74,7%; 95CI: 63,3–84	$\chi^2=13,2$ p<0,001
1-3 ani, n=107 (47,4%)	45,8%; 95CI: 36,1–55,7	54,2%; 95CI: 44,3–63,9	
3-7 ani, n=44 (19,5%)	56,8%; 95CI: 41–71,7	43,2%; 95CI: 28,4–58,9	

(p<0,05): 0,21±0,02 g/L și IgG 0,24±0,02 g/L, respectiv. În grupul M [+] al copiilor antepreșcolari, nivelele anticorpilor specifici IgM și IgG au fost semnificativ majorate, comparativ grupului M [-] de aceeași vârstă (0,57±0,07 g/L versus 0,21±0,1 g/L și 1,02±0,1 g/L versus 0,22±0,02 g/L, respectiv).

În lotul M [-], la copii de vârstă 3-7 ani, nivelul anticorpilor specifici nu a prezentat concentrații diagnostice pentru infecția micoplasmică (0,26±0,03 g/L – IgM și 0,25±0,03 g/L – IgG), iar la copii de aceeași vârstă M [+], nivelul anticorpilor specifici a constituit 0,66±0,08 g/L și 0,94±0,12 g/L, respectiv pentru IgM și IgG.

Astfel, din lotul M [+] cu vârsta sugară, infecția *M. pneumoniae* a fost apreciată la 23 de copii (20,9%; 95CI: 13,7–29,7); la antepreșcolari – a fost confirmată la 56 de copii (50,9%; 95CI: 41,2–60,6). La copiii preșcolari, infecția cu *M. pneumoniae* a fost diagnosticată la 31 de copii (28,2%; 95CI: 20,0–37,6).

În lotul M [-], la 73 de copii sugari (43,5%; 95CI: 35,8–51,3), testele serologice au fost negative pentru această infecție; copiii antepreșcolari – la 72 de copii (42,9%; 95CI: 35,3–50,7); și la preșcolari – doar 23 de copii (13,7%; 95CI: 8,9–19,8).

Pentru aprecierea funcționalității statutului imun și al mecanismelor reaginice produse de infecția *M. pneumoniae*, au fost evaluate imunoglobulinele A, M, G și IgE totală.

În lotul de copii cu infecția respiratorie *M. pneumoniae*, IgA a constituit 0,76±0,06 g/L, iar la copii din grupul M [-], nivelul IgA a fost de 0,71±0,034 g/L (p>0,05).

În funcție de prezentarea clinică (pneumonie sau afecțiuni asociate), în Tabelul 3 este prezentat nivelul seric al IgA la copii în diferite perioade de vârstă.

Table 2. Distribution of entities according to the study group.

Diagnosis	<i>M. pneumoniae</i> [+] (n=110)	<i>M. pneumoniae</i> [-] (n=168)	p
Community-acquired pneumonia, n=52 (18,7%; 95CI: 14,3–23,8)			
infants, n=21 (40,4%)	19,05%; 95CI: 5,5–41,9	23,3%; 95CI: 58,1–94,5	$\chi^2=5,2$ p>0,05
1-3 years, n=21 (40,4%)	33,3%; 95CI: 14,6–56,9	66,7%; 95CI: 43,03–85,4	
3-7 years, n=10 (19,2%)	32,7%; 95CI: 26,2–87,8	40,0%; 95CI: 12,2–73,8	
Pneumonia + obstructive bronchitis, n=226 (81,3%; 95CI: 76,2–85,7)			
infants, n=75 (33,2%)	25,3%; 95CI: 15,9–36,7	74,7%; 95CI: 63,3–84	$\chi^2=13,2$ p<0,001
1-3 years, n=107 (47,4%)	45,8%; 95CI: 36,1–55,7	54,2%; 95CI: 44,3–63,9	
3-7 years, n=44 (19,5%)	56,8%; 95CI: 41,0–71,7	43,2%; 95CI: 28,4–58,9	

95CI: 41,2–60,6). In group of preschoolers, *M. pneumoniae* infection was identified in 31 children (28,2%; 95CI: 20,0–37,6).

In M [-] group, serologic tests for *Mycoplasma* infection were negative in 73 infants (43,5%; 95CI: 35,8–51,3); in 72 children aged 1-3 years (42,9%; 95CI: 35,3–50,7) and only in 23 cases of preschoolers (13,7%; 95CI: 8,9–19,8).

In assessing the immune status and functioning of mechanisms induced by IgE in *M. pneumoniae* infection serum levels of immunoglobulin's A, M, G and E were evaluated.

In children with *M. pneumoniae* positive infection, level of IgA was 0,76±0,06 g/L and in children M [-] level of IgE was 0,71±0,034 g/L (p>0,05).

Table 3 summarizes average serum level of IgA in children of different age groups in dependence of diagnosis (pneumonia or associated pathology).

In group with pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* immune reaction mediated by IgG was 8,95±0,4 g/L, but in *Mycoplasma*-negative group it was slightly lower and was 8,69±0,3 g/L; p>0,05. The serum levels of immunoglobulin G in pneumonia and obstructive bronchitis caused by *Mycoplasma* infection are presented in Table 4.

Serum level of immunoglobulin M in bronchopulmonary infection caused by *M. pneumoniae* was significantly increased (p<0,05) and reached values of 1,61±0,082 g/L in comparison with serum level of IgM in bronchopulmonary pathology caused by another pathogen agent (1,52±0,07 g/L).

Evaluation of humoral immunity in dependence of age group and diagnosis found the following results that are summarized in Table 5.

Tabelul 3. Nivelele serice ale IgA în funcție de entitatea nosologică și grupul de vârstă.

Entitate nosologică	Lot <i>M. pneumoniae</i> [+] (n=110)	Lot <i>M. pneumoniae</i> [-] (n=168)	p
Pneumonie comunitară, n=38 (20,3%)			
sugari, g/L	0,60±0,07	0,59±0,02	F=0,1; p>0,05
1-3 ani, g/L	1,57±0,40	0,61±0,18	F=6,9; p<0,02
3-7 ani, g/L	0,72±0,22	0,90±0,10	F=0,3; p>0,05
Pneumonie + bronșită obstructivă, n=149 (79,7%)			
sugari, g/L	0,68±0,03	0,70±0,06	F=0,05; p>0,05
1-3 ani, g/L	0,68±0,07	0,70±0,05	F=0,09; p>0,05
3-7 ani, g/L	0,82±0,11	0,95±0,08	F=0,75; p>0,05

Reacțiile imune, mediate de IgG, în grupul copiilor cu pneumonii de etiologie *Mycoplasma pneumoniae*, a constituit $8,95 \pm 0,4$ g/L, iar în grupul copiilor micoplasma-negativi, s-a determinat o sinteză puțin mai redusă a IgG ($8,69 \pm 0,3$ g/L; $p > 0,05$). Valorile serice ale IgG la copiii cu infecție micoplastică în pneumonie și bronșită obstructivă, este reflectat în Tabelul 4.

Nivelul seric al imunoglobulinei M în infecția bronho-pulmonară cu *M. pneumoniae* a fost majorat semnificativ ($p < 0,05$) și a atins valori de $1,61 \pm 0,082$ g/L, comparativ cu nivelul de IgM la copiii cu infecție bronho-pulmonară de altă etiologie ($1,52 \pm 0,07$ g/L).

Evaluarea statutului imuno-umoral conform grupelor de vârstă și entitatea nosologică, a constatat următoarele rezultate, care sunt redată în Tabelul 5.

Rezultatele dozării IgG în serul sanguin, în funcție de vârstă și entitățile nosologice studiate, sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4. Nivelele serice ale IgG, în funcție de entitatea nosologică și grupul de vârstă.

Entitate nosologică	Lot <i>M. pneumoniae</i> [+] (n=110)	Lot <i>M. pneumoniae</i> [-] (n=168)	p
Pneumonie comunitară, n= 38 (20,3%)			
sugari, g/L	12,4±0,20	9,14±0,27	F=0,01; p>0,05
1-3 ani, g/L	10,15±2,98	8,26±0,92	F=0,82; p>0,05
3-7 ani, g/L	7,66±1,79	8,95±1,86	F=0,20; p>0,05
Pneumonie + bronșită obstructivă, n=149 (79,7%)			
sugari, g/L	9,63±0,65	8,14±0,46	F=2,85; p>0,05
1-3 ani, g/L	8,37±0,60	8,94±0,55	F=0,49; p>0,05
3-7 ani, g/L	9,52±0,89	9,15±1,10	F=0,07; p>0,05

Rezultatele dozării IgM în serul sanguin, în funcție de vârstă și entitățile nosologice studiate, sunt prezentate în Tabelul 5.

Table 3. Serum levels of IgA in dependence of age group and diagnosis.

Diagnosis	Lot <i>M. pneumoniae</i> [+] (n=110)	Lot <i>M. pneumoniae</i> [-] (n=168)	p
Community-acquired pneumonia, n=38 (20.3%)			
infants, g/L	0.60±0.07	0.59±0.02	F=0.1; p>0.05
1-3 years, g/L	1.57±0.40	0.61±0.18	F=6.9; p<0.02
3-7 years, g/L	0.72±0.22	0.90±0.10	F=0.3; p>0.05
Pneumonia + obstructive bronchitis, n=149 (79.7%)			
infants, g/L	0.68±0.03	0.70±0.06	F=0.05; p>0.05
1-3 years, g/L	0.68±0.07	0.70±0.05	F=0.09; p>0.05
3-7 years, g/L	0.82±0.11	0.95±0.08	F=0.75; p>0.05

Serum levels of total IgG in dependence of age group and nosological entities studied are summarized in Table 4.

Table 4. Serum levels of IgG in dependence of age group and diagnosis.

Diagnosis	Lot <i>M. pneumoniae</i> [+] (n=110)	Lot <i>M. pneumoniae</i> [-] (n=168)	p
Community-acquired pneumonia, n= 38 (20.3%)			
infants, g/L	12.4±0.20	9.14±0.27	F=0.01; p>0.05
1-3 years, g/L	10.15±2.98	8.26±0.92	F=0.82; p>0.05
3-7 years, g/L	7.66±1.79	8.95±1.86	F=0.20; p>0.05
Pneumonia + obstructive bronchitis, n=149 (79.7%)			
infants, g/L	9.63±0.65	8.14±0.46	F=2.85; p>0.05
1-3 years, g/L	8.37±0.60	8.94±0.55	F=0.49; p>0.05
3-7 years, g/L	9.52±0.89	9.15±1.10	F=0.07; p>0.05

Serum levels of total IgM in dependence of age group and nosological entities studied are summarized in Table 5.

Table 5. Serum levels of IgM in dependence of age group and diagnosis.

Diagnosis	Lot <i>M. pneumoniae</i> [+] (n=110)	Lot <i>M. pneumoniae</i> [-] (n=168)	p
Community-acquired pneumonia, n=38 (20.2%)			
infants, g/L	2.40±0.43	1.32±0.01	F=0.02; p>0.05
1-3 years, g/L	2.10±0.39	1.84±0.56	F=0.08; p>0.05
3-7 years, g/L	2.08±0.31	1.0±0.29	F=4.90; p<0.04
Pneumonia + obstructive bronchitis, n=150 (79.8%)			
infants, g/L	1.30±0.13	1.69±0.05	F=0.01; p>0.05
1-3 years, g/L	1.44±0.11	1.59±0.10	F=0.90; p>0.05
3-7 years, g/L	1.85±0.19	1.51±0.14	F=1.61; p>0.05

Table 5. Nivelele serice ale IgM, în funcție de entitatea nosologică și grupul de vârstă.

Entitate nosologică	Lot <i>M. pneumoniae</i> [+] (n=110)	Lot <i>M. pneumoniae</i> [-] (n=168)	p
Pneumonie comunitară, n=38 (20,2%)			
sugari, g/L	2,40±0,43	1,32±0,01	F=0,02; p>0,05
1-3 ani, g/L	2,10±0,39	1,84±0,56	F=0,08; p>0,05
3-7 ani, g/L	2,08±0,31	1,0±0,29	F=4,90; p<0,04
Pneumonie + bronșită obstructivă, n=150 (79,8%)			
sugari, g/L	1,30±0,13	1,69±0,05	F=0,01; p>0,05
1-3 ani, g/L	1,44±0,11	1,59±0,10	F=0,90; p>0,05
3-7 ani, g/L	1,85±0,19	1,51±0,14	F=1,61; p>0,05

Rezultatele dozării IgE în serul sanguin, în funcție de vârstă și entitățile nosologice studiate, sunt prezentate în Tabelul 6.

Table 6. Nivelele serice ale IgE, în funcție de entitatea nosologică și grupul de vârstă.

Entitate nosologică	Lot <i>M. pneumoniae</i> [+] (n=110)	Lot <i>M. pneumoniae</i> [-] (n=168)	p
Pneumonie comunitară, n=39 (18,0%)			
sugari, UE/mL	33,70±2,98	18,70±2,70	F=0,03; p>0,05
1-3 ani, UE/mL	87,19±2,91	26,27±10,17	F=6,49; p<0,02
3-7 ani, UE/mL	9,20±2,39	63,17±3,83	F=1,89; p>0,05
Pneumonie + bronșită obstructivă, n=178 (82,0%)			
sugari, UE/mL	67,60±9,60	17,10±0,50	F=5,92; p<0,02
1-3 ani, UE/mL	135,12±51,08	52,11±11,70	F=3,06; p>0,05
3-7 ani, UE/mL	92,79±22,9	127,0±63,30	F=0,36; p>0,05

La baza particularităților imunopatologice ale proceselor alergice se află producerea imunoglobulinelor serice, cu un rol aparte implicând IgE. Nivelul seric al IgE totale în faza manifestărilor clinice pentru copiii cu afecțiuni bronhopulmonare acute micoplasma-pozitiv, a constituit 102,6±23,66 UE/mL, comparativ cu concentrația de IgE în ser la copiii cu pneumonii de altă etiologie, decât *Mycoplasma* (43,9±8,56 UE/mL, F=5,8; p<0,02).

Pentru evidențierea caracteristicilor fenomenelor imun-reaginice în diferite perioade de maturare, a fost argumentată realizarea unei analize diferențiate a nivelului de IgE în funcție de vârsta copiilor din acest studiu. La pacienții cu afecțiuni bronhopulmonare asociate cu infecția micoplasmică, au fost constatate cele mai crescute concentrații ale IgE la copiii antepreșcolari – 107,98±32,5 UE/mL (valoarea maximă înregistrată a fost de 1461,8 UE/mL și minimă – de 1,4 UE/mL). Acestea au fost majorate de 3 ori în cadrul infecției micoplasmice, față de acest parametru la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare acute de altă etiologie.

Au fost apreciate valori crescute ale IgE serice totale la copiii sugari cu infecții bronhopulmonare cu *M. pneumoniae* –

Serum levels of total IgE in dependence of age group and nosological entities are summarized in Table 6.

Table 6. Serum levels of IgE in dependence of age group and diagnosis.

Diagnosis	Lot <i>M. pneumoniae</i> [+] (n=110)	Lot <i>M. pneumoniae</i> [-] (n=168)	p
Community-acquired pneumonia, n=39 (18.0%)			
infants, UE/mL	33.70±2.98	18.70±2.70	F=0.03; p>0.05
1-3 years, UE/mL	87.19±2.91	26.27±10.17	F=6.49; p<0.02
3-7 years, UE/mL	9.20±2.39	63.17±3.83	F=1.89; p>0.05
Pneumonia + obstructive bronchitis, n=178 (82.0%)			
infants, UE/mL	67.60±9.60	17.10±0.50	F=5.92; p<0.02
1-3 years, UE/mL	135.12±51.08	52.11±11.70	F=3.06; p>0.05
3-7 years, UE/mL	92.79±22.9	127.0±63.30	F=0.36; p>0.05

Underlying immune-pathological features of allergic processes is the production of serum immunoglobulin with a special role involving IgE. In children with bronchopulmonary affection caused by *Mycoplasma* infection serum level of total IgE was 102.6±23.66 UE/mL, comparison with serum level of IgE in control group (43.9±8.56 UE/mL, F=5.8; p<0.02).

For evidence of immune phenomenon at different periods of aging it argues differenced analyses of production of IgE in dependence of age group in this study. In group of toddlers with acute bronchopulmonary *Mycoplasma* infection the highest levels of IgE 107.98±32.5 UE/mL (the maximum value was 1461.8 UE/mL and minimum – 1.4 UE/mL) were recorded. It was three times higher in *Mycoplasma* infection than the same parameter in children with acute bronchopulmonary disease due to other etiological agent.

In our study levels of total IgE in infants with acute bronchopulmonary infection caused by *M. pneumoniae* considered elevated – 55.3±18.9 UE/mL (maximum concentration – 389.4 UE/mL and minimum – 0.5 UE/mL). At the same time high values were obtain in preschoolers from M [+] group – 84.5±18.43 UE/mL (maximum concentration – 434.9 UE/mL and minimum – 2.3UE/mL), but it was reduced in comparison with values in toddlers (107.98±32.5 UE/mL, with maximum values 1461.8 UE/mL and minim – 1.4 UE/mL, F=0.8; p>0.05), Table 6.

In children with acute bronchopulmonary affection *Mycoplasma* [-] high values of IgE were obtained in preschoolers (Table 6) (113.6±50.5 UE/mL, maximum values – 942.3 UE/mL and minimum – 0.2 UE/mL). In infants M [-] average values of IgE were within age norm – 17.4±3.3 UE/mL (maximum values – 102.0 UE/mL and minimum values – 0.1 UE/mL); as in toddlers – 46.7±9.5 UE/mL, with maximum values of 371.6 UE/mL and minimum – de 0.1 UE/mL, but significantly lower in comparison with preschoolers, F=7.6; p<0.001.

55,3±18,9 UE/mL (concentrația maximă – 389,4 UE/mL și cea minimă – 0,5 UE/mL). Similar, la preșcolari – 84,5±18,43 UE/mL (concentrația maximă – 434,9 UE/mL și minimă – 2,3UE/mL) din lotul M [+], dar comparativ mai reduse decât la copiii antepreșcolari (107,98±32,5 UE/mL, cu valoarea maximă de 1461,8 UE/mL și minimă – de 1,4 UE/mL, F=0,8; p>0,05), Tabelul 6.

La copiii lotului *Mycoplasma* [-], cu afecțiuni bronhopulmonare acute, concentrații majorate ale IgE au fost constatate (Tabelul 6) la cei preșcolari (113,6±50,5 UE/mL, valoarea maximă – 942,3 UE/mL și minimă – 0,2 UE/mL). La copiii sugari din lotul M [-], valorile medii ale IgE erau în limitele normativelor de vârstă – 17,4±3,3 UE/mL (concentrația maximă – 102,0 UE/mL și minimă – 0,1 UE/mL); idem – la antepreșcolari – 46,7±9,5 UE/mL, cu valoarea maximă de 371,6UE/mL și minimă – de 0,1 UE/mL, în ambele cazuri – semnificativ mai reduse, comparativ cu copiii preșcolari, F=7,6; p<0,001.

Discuții

Particularitățile diferențelor anatomo-funcționale ale arborelui bronșic și țesutului pulmonar determină prevalența pneumoniilor la băieți, îndeosebi în segmentul de vârstă mică [10, 11], din care motive, studiul nostru a preconizat evaluarea diferențiată a afecțiunilor bronhopulmonare în funcție de sexe.

Infecțiile căilor respiratorii inferioare rămân cauza principală a morbidității în practica pediatrică. Creșterea la copii a frecvenței infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* în pneumonii indică necesitatea studierii acestui microorganism. În majoritatea cazurilor de pneumonii provocate de *Mycoplasma pneumoniae*, diagnosticul prezumptiv este stabilit prin complexul manifestărilor clinice, radiologice și paraclinice, însă care sunt orientative, nespecifice, necesitând pentru confirmarea diagnosticului final efectuarea explorărilor etiologice [13]. Determinarea corectă a factorului etiologic în pneumonii la copii reduce prescripția inadecvată a tratamentului antibacterian, cu evitarea complicațiilor evolutive și dezvoltarea polirezistenței antibacteriene. Una dintre cele mai pe larg utilizate metode de diagnostic este reacția imunoenzimatică prin determinarea titrului de anticorpi specifici antimicoplasmici de clasa IgM, IgG [2, 7].

Conform rezultatelor obținute, s-a demonstrat activarea imunității umorale în grupul copiilor sugari, antepreșcolari, prin majorarea producției serice a IgA, iar nivelul IgG a fost majorat în grupul copiilor sugari și preșcolari. În infecția respiratorie cu *Mycoplasma pneumoniae* la preșcolari a fost demonstrată o hiperproducție a IgM, ceea ce corespunde rezultatelor din alte studii [4]. La preșcolarii cu patologie bronhopulmonară de etiologie *M. pneumoniae*, răspunsul umoral al imunității nu este exprimat, comparativ cu reacțiile imunoglobulinelor IgA și IgG la copiii cu afecțiuni bronhopulmonare de altă etiologie, ceea ce, posibil, este condiționat de inițierea întârziată a fenomenelor de maturare a răspunsului imun.

Infecția pulmonară cu *Mycoplasma pneumoniae* produce suprasolicitarea imunității umorale, exprimată prin hiperproducție de IgM la copiii de vârstă preșcolară.

Conform unor publicații [8], infecția micoplasmică poate induce o anergie imună tranzitorie în stadiul acut al infecției,

Discussion

Anatomical and functional differences and peculiarities of bronchial tree and lung tissue determine the prevalence of pneumonia in male, especially at early age [10, 11]. For this reason our study evaluated the expected lung disease in dependence of sex.

Lower respiratory tract infection remains the leading cause of morbidity in pediatric practice. Increased rate of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children promotes further study of this organism. In most cases presumptive diagnosis of pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* established due to complexity of clinical, radiological manifestations and laboratory findings, but these results are non-specific, requiring etiological confirmation [13].

The determination of the correct etiologic factor in pneumonia in children reduces inappropriate prescription of antibacterial therapy, avoiding complications and development of antibacterial resistance. One of the most popular methods of diagnosis is the enzyme-linked immunosorbent assay. The *ELISA* test is capable to determine *Mycoplasma*-specific immunoglobulin IgM and IgG antibodies [2, 7].

According to our results, study demonstrated activation of humoral immunity in infants and toddlers by increasing of serum level of IgA, but IgG was increased in group of infants and preschoolers. In *Mycoplasma pneumoniae* respiratory infection in preschoolers was demonstrated by high levels of IgM, which corresponds to the results of other studies [4].

In preschoolers with bronchopulmonary pathology caused by *M. pneumoniae* humoral response was not expressed in comparison with levels of immunoglobulin's A and G in children from the control group. It is possibly due to delayed initiation of maturation of the immune response.

Mycoplasma pneumoniae is a cause of respiratory infection induced by overuse of humoral immunity which expressed by high levels of IgM in preschoolers.

According to some publications [8], *Mycoplasma* infection can induce a transient immune energy in the acute stage of infection. It has become a cause for reactivation of immunopathology processes.

Previous studies support hypothesis, that children can have persistent abnormalities in the development of cellular and humoral immunity in co morbidity with *M. pneumoniae* infection. However, there were differences depending on a health level of children in different studies [8, 12]. In our study we selected children younger 7 years with acute bronchopulmonary infection to evaluate these features.

In all study groups with different age groups levels of IgE was elevated in children with associated disorders (pneumonia, obstructive bronchitis) in comparison with those affected only by pneumonia.

IgE hyper production is characteristic for *Mycoplasma* respiratory infection in comparison with minor synthesis of IgE in pulmonary infection with another etiology [5, 8].

According to recent studies, Musalimova G. (2003) communicated an activation of humoral immune response by the increased synthesis of IgM, but in comparison with children with bacterial etiology of pneumonia level of IgM was lower

astfel fiind cauză pentru reactivarea proceselor imunopatologice mediate reaginice.

Studiile anterioare susțin ipoteza, precum copiii pot avea anomalii persistente în dezvoltarea imunității celulare și umorale în comorbiditatea cu infecția acută *M. pneumoniae*. Cu toate acestea, au existat diferențe conform stării de sănătate a copiilor din diferite studii [8, 12]. În studiul nostru, au fost selectați copiii cu afecțiuni bronhopulmonare acute din segmentul de vârstă până la 7 ani, pentru a evalua aceste particularități. În toate loturile de studiu, la diferite perioade de vârstă, nivelul imunoglobulinelor E totale a fost crescut la copiii cu afecțiuni respiratorii acute asociate (pneumonie, bronșită obstructivă acută), comparativ cu cei afectați numai de pneumonie.

Hiperproducția de IgE este caracteristică pentru afecțiunile micoplasmice respiratorii, comparativ cu reacțiile reaginice de o intensitate minoră pentru infecțiile pulmonare de altă etiologie [5, 8].

Conform studiilor recente, Musalimova G. (2003) a comunicat o activare a răspunsului imun umoral prin hiperproducția de IgM, dar, comparativ copiilor cu pneumonii de etiologie bacteriană cu nivele de IgM scăzute, o valoare identică a sintezei IgA, IgG, comparativ cu indicii imunologici la copiii sănătoși [4]. Dar, Stelmach I. (2005), relatează o disbalanță în sistemul imun umoral la copii după suportarea infecției cu *M. pneumoniae*. Sinteza majorată a IgE serice totale constatată în același studiu, a demonstrat că în faza acută nivelurile de IgE totale au fost mai mari și apoi, treptat, au scăzut [8]. Și studiul nostru confirmă o hiperproducție de IgE pe fundal de infecție bronhopulmonară cu *M. pneumoniae* la copii în toate grupele de vârstă. O anergie tranzitorie în perioada manifestărilor clinice, indusă de *M. pneumoniae*, rămâne a fi elucidată [8]. De aceea, persistă actualitatea studierii modificărilor imunopatologice dezvoltate după suportarea infecției micoplasmice la vârsta pediatrică.

Limitarea studiului nostru constă în faptul că diagnosticul definitiv al infecției respiratorii cu *Mycoplasma pneumoniae* a fost confirmat prin utilizarea metodei imunoenzimatică cu aprecierea titrelor specifice antimicoplasmice și a semnelor clinice sugestive, fără suplimentarea metodei de cercetare a genomului microorganismului – reacția de polimerizare în lanț. În schimb, au fost cercetați parametrii imunității umorale la copii de diferite segmente de vârstă în infecția bronhopulmonară cu *Mycoplasma pneumoniae*.

În perspectivă, este binevenită studierea imunității celulare în infecțiile respiratorii cu *Mycoplasma pneumoniae* și aprecierea ulterioară a eficacității monoterapiei cu macrolide *versus* macrolide în combinație cu imunomodulatoare.

Concluzii

- 1) Infecția cu *M. pneumoniae* a fost diagnosticată, mai frecvent, la antepreșcolari, cu predominarea afectării copiilor de genul masculin.
- 2) Nivelele semnificativ crescute de anticorpi specifici antimicoplasmici de tip IgM, IgG, a permis stabilirea certă a diagnosticului de infecție micoplasmică la copiii cu pneumonie.

and identical production of IgA, IgG in comparison with immunologic indices in healthy children [4].

But Stelmach I. (2005), reports discrepancies in humoral immune system in children after *M. pneumoniae* infection. Increased total IgE synthesis in the same study showed that in acute phase levels of total IgE are higher and gradually decreasing [8]. And our study confirms hyper production of IgE in bronchopulmonary *M. pneumoniae* infection in all age groups.

A transient energy developed in period of clinical manifestation of *M. pneumoniae* infection remains to be elucidated [8]. Therefore, it is relevant to further study immune disorders after *Mycoplasma* infection in pediatric population.

Our study does have some limitation. Definitive diagnosis of *M. pneumoniae* respiratory infection was confirmed by using only enzyme immune-assay method of assessing titers of specific antibodies and clinical suggestive signs without supplementation *Mycoplasma* genome research method – polymerase chain reaction. In contrast, humoral immunity parameters were examined in children of different age groups with *Mycoplasma pneumoniae* lung infection.

In perspective it's welcome advisable to study cellular immunity in *Mycoplasma pneumoniae* respiratory infection and subsequent assessment of the effectiveness of antibiotic therapy with macrolides against macrolides treatment with immunomodulators.

Conclusions

- 1) *M. pneumoniae* infection was diagnosed more frequently in toddlers, with predominate males.
- 2) Significant elevated values of specific antibodies IgM and IgG allowed establishing a definitive diagnosis of *Mycoplasma* infection in children with pneumonia.
- 3) In preschoolers *M. pneumoniae* infection evolves with stimulating humoral immunity expressed by increasing the production of IgG and IgM; IgA dynamics is less pronounced.
- 4) *Mycoplasma* respiratory infection evolves with hyper production of IgE with maximum values in toddlers with bronchopulmonary *M. pneumoniae* infection.

Authors' contribution

All authors have equally participated in study *design*, statistical analysis of data. SS conducted significant reevaluation of the manuscript, involving with personal intellectual implication. Final variant of manuscript was approved by all authors.

Declaration of conflicting interests

The authors declare no conflict of interest.

- 3) La preșcolari, infecția respiratorie cu *M. pneumoniae* evoluează cu stimularea imunității umorale, exprimată prin majorarea producerii de IgG și IgM; dinamica IgA fiind mai inertă.
- 4) Infecția micoplasmică respiratorie evoluează cu o hiperproducție de IgE, care atinge valori maxime la anteprescolari, cu maladii bronhopulmonare de etiologie *M. pneumoniae*.

Contribuția autorilor

Toți autorii în mod egal au participat la conceperea studiului, *design*-ul lucrării, analiza statistică a datelor. SȘ a efectuat revizuirea semnificativă a manuscrisului, cu implicarea intelectuală personală importantă. Varianta finală a manuscrisului a fost aprobată de toți autorii.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Referințe /references

1. Вишнякова Л., Никитина М., Петрова С. Роль *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamidia pneumoniae* при внебольничной пневмонии у детей [Vishnyakova L., Nikitina M., Petrova S. The role of *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamidia pneumoniae* in community acquired pneumonia]. *Пульмонология*, 2005; 3: 43-47.
2. Korppi M., Heiskanen-Kosma T., Kleemola M. Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology*, 2004; 9:109-14.
3. Youn You-Sook, Lee K-I. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Korean J. Pediatr.*, 2012; 55 (2): 42-47.
4. Мусалимова Г. Г., Саперов В. Н., Карзакова Л. М. Микоплазменные и хламидийные пневмонии (этиопатогенез, клинико-иммунологические особенности, диагностика, лечение и иммунотерапия Ронколейкином). *Методические рекомендации*. Чебоксары, 2003; с. 52. [Musalimova G. G., Saperov V. N., Karzacova L. *Mycoplasma* and *Chlamydia* pneumonia (etiopathogenesis, clinical and immunological peculiarities, treatment and immunotherapy with Roncoleukin. Cheboxary, 2003; 52 p.]
5. Овсянников Д. Ю. Бронхиальная астма, обструктивные бронхиты и кашель, ассоциированные с микоплазменной и хламидийной инфекцией у детей. Первый Конгресс педиатров-инфекционистов России. Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Материалы. М., 2002; с. 141-142. [Ovseannikov D. Bronchial asthma, obstructive bronchitis and cough associated with *Mycoplasma* and *Chlamydia* infection in children. The first Congress of pediatric infectious disease in Russia. Materials. Moscow, 2002; p. 141-142.]
6. Waites K., Talkington D. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 2004; 697-728
7. Waites K., Mitchell B., Prescott T. New insights into the pathogenesis and detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Future Microbiol.*, 2008; 3 (6): 635-648
8. Stelmach I. et al. Humoral and cellular immunity in children with *Mycoplasma pneumoniae* infection: 1-year prospective study. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2005; 12 (10): 1246-50.
9. Ciofu E., Ciofu C. Esențialul în Pediatrie. *Ediția a 2-a, Amaltea*, București, 2002, p. 594.
10. Carey M. et al. It's all about sex: male-female differences in lung development and disease. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2007; 18 (8): 308-313.
11. Thurlbeck W. Postnatal human lung growth. *Thorax*, 1982; 37: 564-571.
12. Koh Y. et al. Levels of interleukin-2, interferon-3 and interleukin-4 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with *Mycoplasma pneumoniae*: implication of tendency toward increased immunoglobulin E production. *Pediatrics*, ch 2001; 107(3): p.1-7.
13. Medjo B. et al. *Mycoplasma pneumoniae* as a causative agent of community-acquired pneumonia in children: clinical features and laboratory diagnosis. *Italian Journal of Pediatrics*, 2014; 40(1): 1-7.