

## The importance of local immunostimulation in complex treatment of chronic tonsillitis in children

\*L. Danilov<sup>1</sup>, I. Ababii<sup>1</sup>, S. Ghinda<sup>2</sup>, V. Nacu<sup>3</sup>, M. Maniuc<sup>1</sup>, V. Smetanca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

<sup>2</sup>Laboratory of Immunology and Allergology, Chiril Draganiuc Institute of Phtisiopulmonology

<sup>3</sup>Laboratory of Tissue Engineering and Cells Cultures, Chisinau, the Republic of Moldova

\*Corresponding author: [luciano@mail.md](mailto:luciano@mail.md). Manuscript received October 29, 2014; accepted December 05, 2014

### Abstract

**Background:** Chronic respiratory infections affect the particularization of general immune system, impaired local immunity and increased frequency of allergic diseases. The methods used in the treatment of chronic tonsillitis are not effective enough and now it is required developing new diagnostic criteria and reasonable tactics complex conservative therapy. Modern methods of treatment of chronic tonsillitis are oriented to normalization of general immune status of the body, restoring the function of drainage gaps tonsil, hypo-sensitization, and decreased symptoms of local inflammation.

**Material and methods:** The children with compensated chronic tonsillitis were divided into two groups: 26 patients (1-st group) were subjected to therapeutic traditional treatment and immunomodulatory local treatment with application of activated mononuclear autocytes and 26 patients (2-nd group), that have been treated by traditional therapeutic method. All patients were tested: the functional activity of neutrophils in nitro-blue tetrazolium test (NBT); the content of phagocytic neutrophils and their phagocytic activity; total hemolytic activity of the complement; normal antibody titer, lymphocyte subpopulations were determined by immunofluorescence using monoclonal antibodies reaction; the level of immunoglobulins; the content of circulating immune complexes; ASL-O rheumatoid factor; reactive protein – C; blast transformation reaction of lymphocytes with phytohaemagglutinin. The smear was taken from the patients and the bacterial flora and its susceptibility to antibiotics before and after the conservative treatment was investigated.

**Results:** After treatment, in 1-st group comparatively 2-nd group, was appreciated a more pronounced decrease in the levels of indexes CIC, IgE, CD-4/CD-8 antigens streptococcus sensitivity and a greater increase of phagocytic activity and the number of neutrophils, the functional activity of T-lymphocytes.

**Conclusions:** Thanks to investigations of preimmune reactivity and immunological changes in the body in case of compensated chronic tonsillitis in children was appreciated the effectiveness of conservative treatment with topical application of complex activated mononuclear autolymphocyte that has a positive effect with clinical and immunological high level.

**Key words:** chronic tonsillitis, immunity, palatine tonsils, children.

## Importanța imunostimulării locale în tratamentul conservator complex al amigdalitei cronice la copii

### Întroducere

Cronicizarea infecțiilor respiratorii este influențată de particularitățile sistemului imunitar general, dereglarea imunității locale și creșterea frecvenței bolilor alergice. Metodele utilizate în tratamentul amigdalitei cronice nu sunt îndeajuns de efective și nu asigură recuperarea sau remisiunea de lungă durată. Acest fapt se explică prin rezistența înaltă a patogenilor de bază ai bolii la terapie și suprimarea sistemului imunitar al bolnavilor [2, 7, 8, 11, 13].

Este clar că problema privind creșterea numărului de patologiilor infecțioase nu poate fi rezolvată doar prin folosirea antibioticoterapiei, care suprimă înmulțirea agenților microbieni, fiindcă eliminarea definitivă a factorului antigenic microbial este rezultatul funcționării factorilor imunologici. În plus, întrebuițarea necontrolată și îndelungată a antibioticelor scade reactivitatea imunologică a organismului și eficacitatea preparatelor antibacteriene și a altor produse chimioterapeutice. Din această cauză, crește interesul clinicienilor față de preparatele imunomodulatoare [6]. În aspect comparativ, siguranța și eficacitatea acestor preparate, indicarea lor în tratamentul copiilor sunt studiate insuficient.

Metodele moderne de tratament al amigdalitei cronice sunt orientate spre normalizarea statutului imunitar general al organismului, restabilirea funcției de drenare a lacunelor

amigdaline, hiposensibilizare, scăderea simptomelor pronunțate ale inflamației locale. În legătură cu acest fapt, sunt necesare investigații comparative în studierea eficacității reactivității imunologice la bolnavii cu amigdalită cronică cu diferite tipuri de tratament [1].

Utilizarea noilor metode de apreciere a reacțiilor imunitare locale și sistemice și corelațiile acestor procese cu evoluția clinică a maladiei ne vor permite pe viitor să cercetăm mai detaliat unele aspecte ale etiopatogeniei amigdalitei cronice și perfecționarea noilor metode de tratament conservator complex pentru stimularea proceselor de sanare și vindecare a focarelor de inflamație locală. Cele spuse dictează necesitatea elucidării fenomenelor care stau la baza reacției imunității în zona dezvoltării unui proces inflamator izolat [3, 4, 9, 10, 12].

Actualmente, tehnologiile secolului XXI sunt în curs de creare a nanotehnologiilor și a nanomaterialelor, care permit reglementarea funcțională a celulelor, având un rol central în direcționarea nanomedicinii spre medicina regenerativă și maladiile greu de vindecat. În ultimul timp, are loc o dezvoltare ascendentă, accelerată a biotehnologiilor, inclusiv în medicină. Studiile aprofundate ale proceselor de regenerare a țesuturilor, încercările de a restabili funcțiile pierdute ale organelor sau de a le înlocui au determinat apariția a noi domenii, strâns legate de medicină și de biotehnologii,

cum ar fi: ingineria tisulară, organogeneza, medicina regeneratoare [1].

Conform clasificării în funcție de proveniență, o formă a celulelor-stem sunt autocelele (*multipotent adult progenitor cells MAPS* sau *mesenchymal stem cells MSC*), care în prezent sunt considerate ca fiind dintre cele mai acceptabile grefe în terapia cu celule și ingineria tisulară. O sursă sigură de celule predecesoare este măduva osoasă, bogată în celule de acest tip. Totodată, există tehnologii de obținere a celulelor-stem din sângele periferic. Avantajele utilizării autocelelelor sunt evidente: lipsa conflictului imun; reducerea la minimum a posibilității de contaminare a pacientului cu maladii hematransmisibile; favorabilă din punct de vedere moral și etic [5].

Cercetările efectului aplicării autocelelelor activate în diferite patologii medicale în Republica Moldova au constatat că ele măresc local, în zona afectată, producția anumitor citokine cu proprietăți antiinflamatoare, stimulează proliferarea celulelor ce iau parte la procesele reparatorii și reconstructive și grăbesc normalizarea statutului imunitar sistemic [1].

În prezent, sunt necesare investigații comparative clinico-imunologice privind eficiența acestei metode de tratament în caz de amigdalită cronică la copii pentru aprobarea clinică (folosirea autocelelelor activate și citokinelor induse), scopul final fiind elaborarea criteriilor de diagnostic la acești bolnavi și argumentarea tacticii de tratament.

Elaborarea criteriilor de diagnostic în amigdalita cronică la copii și argumentarea tacticii de terapie conservatoare complexă pentru păstrarea amigdalelor palatine ca organ important în imunitatea locală și generală sunt direcții prioritare în domeniul otorinolaringologiei pediatrie. Tactica terapiei conservatoare a amigdalitei cronice compensate este confirmată în majoritatea cazurilor.

### Material și metode

În IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica „E. Coțaga”, Clinica ORL pediatrică, tratamentul conservator se aplică copiilor care suferă de amigdalită cronică compensată (clasificarea I. B. Soldatov – 1975).

În studiul clinic au fost incluși 52 de copii și adolescenți cu amigdalită cronică compensată. În funcție de metoda de tratament, pacienții au fost împărțiți în două grupuri: 26 de pacienți (grupul 1), care au fost supuși tratamentului terapeutic tradițional împreună cu tratamentul imunomodulator local cu aplicarea autocelelelor mononucleate activate și 26 de pacienți (grupul 2), care au fost tratați prin metoda terapeutică tradițională. În studiul imunologic au fost incluși câte 16 copii din fiecare grup). După colectarea anamnezei bolii, acuzelor, toți pacienții au fost examinați clinic și obiectiv până și după tratamentul conservator. Investigațiile imunologice repetate s-au efectuat după trei luni de la tratament.

Tuturor bolnavilor li s-a determinat: activitatea funcțională a neutrofilelor în testul cu nitro-blue tetrazolium (NBT), conform metodei elaborate de Park B.H., et al. (1968); conținutul de neutrofile fagocitare (numărul fagocitar) și a activității lor fagocitare (indicele fagocitar), conform procedurii propus de Pavlovici S.A. (1998); activitatea hemolitică

totală a complementului, conform procedurii propus de Reznicova L. S., et al. (1967); titrul anticorpilor normali (AN), conform metodei elaborate de Ghinda S. (1984); subpopulațiile limfocitare s-au determinat în reacția imunofluorescentă cu utilizarea anticorpilor monoclonali ai firmei „Сорбент” (Rusia); nivelul imunoglobulinei s-a determinat cu ajutorul analizei imunoenzimatică, utilizând chiturile firmei ООО “Бекроп-БЕКТ” (Rusia); conținutul complexelor imune circulante s-a determinat conform metodei descrise de Grinevici Iu. A și Cameneț L. Iu. (1986) cu modificarea descrisă de noi; ASL-O, factorul reumatoid, proteina C-reactivă – prin metoda semicantitativă cu utilizarea reactivelor firmei „Humatex” (Germania); reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinină (PHA), antigene MBT (tuberculina), a stafilococului, streptococului și pneumococului s-a executat conform procedurii propus de Ghinda S. S. (1982); pacienților li s-a prelevat frotiul la flora bacteriană și sensibilitatea ei la antibiotice până și după tratamentul conservator.

Analiza statistică a materialelor a inclus metode operante de evaluare statistică, inclusiv criteriul Student, varierea alternativă, probabilitatea producerii unui eveniment, precum și bazele biostatisticii computerizate: analiza informației în biologie, medicină și farmacie prin pachetul statistic MedStat.

Metoda tradițională de tratament conservator constă din înlăturarea focarului de infecție din amigdalele palatine, convingându-ne că lipsește alt focar de infecție în țesuturile învecinate. Se efectuează spălarea lacunelor amigdalelor palatine cu soluții medicamentoase cu scopul de a restabili rolul de drenaj al criptelor amigdalelor palatine și a stimula starea lor funcțională, care constă din trei factori terapeutici: eliminarea mecanică a masei caseoase și purulente din lacunele amigdaliene, ameliorarea procesului inflamator local în țesutul limfoepitelial și, în sfârșit, creșterea activității preparatelor folosite asupra țesutului limfatic ca stimulator al funcției de protecție a amigdalelor [5]. După lavajul criptelor amigdaliene, suprafața amigdalelor palatine se prelucrează cu soluție de lugol, iodinol etc. În cazurile când era depistată hipertrofierea vegetațiilor adenoide de gradele I și II care nu avea indicație pentru adenotomie, se aplica metoda terapeutică de irigare și drenare a țesutului limfatic rinofaringian prin vacuum-terapie cu soluții antiseptice.

În afară de sanarea amigdalelor palatine, copiilor li se administrează desensibilizante și un complex de vitamine, cu excluderea din alimentație a preparatelor alergene. Procedurile fizioterapeutice (ultrasunet pe proiecția amigdalelor palatine) se aplică numai după sanarea focarului de infecție în amigdale. În tratamentul conservator al amigdalitei cronice nu este indicată antibioticoterapia.

Având în vedere cele expuse anterior, în tratamentul tradițional al amigdalitei cronice a fost implementată o nouă metodă de tratament imunostimulator local. Acesta se efectuează prin infiltrarea în spațiul periamigdalial a autocelelelor mononucleate activate, care se separă preventiv din sângele venos al pacientului și se prepară în laboratorul de inginerie tisulară și culturi celulare al IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

Fiind introduse în spațiul periamigdalian, autocelulele mononucleate activate produc citokine antiinflamatoare. Având receptorii pregătiți pentru o acțiune mai puternică, autocelulele activate stimulează și activează limfocitele intacte în regiunea injectată. Devenind activate, aceste celule intacte încep să producă tot citokine antiinflamatoare *in vivo*. Drept rezultat, procesul inflamator diminuează, revin procesele metabolice, se reglează imunitatea locală, care apoi corelează fiziologic cu imunitatea generală [5]. În urma acestor proceduri, nu au fost înregistrate reacții adverse sau complicații.

### Rezultate obținute și discuții

Nivelul leucocitelor (tab. 1) în ambele grupuri, până la începutul tratamentului, nu se diferențiază semnificativ. După tratament, în ambele grupuri s-a remarcat o descreștere semnificativă a nivelului lor, mai accentuată fiind la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,001$ ;  $t = 4,85$ ), în comparație cu pacienții din grupul 2 ( $p < 0,05$ ;  $t = 2,1$ ).

Nivelul neutrofilelor segmentate în ambele grupuri până la începutul tratamentului nu se diferențiază semnificativ. După tratament, în ambele grupuri s-a remarcat o descreștere semnificativă a nivelului lor, mai accentuată fiind la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,001$ ;  $t = 4,56$ ) decât la pacienții din grupul 2 ( $p < 0,05$ ;  $t = 2,37$ ). Trebuie de remarcat faptul că după tratament, nivelul neutrofilelor segmentate la pacienții din grupul 2 rămânea semnificativ mai înalt decât la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,05$ ;  $t = 2,5$ ).

Cantitatea neutrofilelor nesegmentate în ambele grupuri până la începutul tratamentului nu se diferențiază semnificativ. După tratament, în ambele grupuri, s-a remarcat o descreș-

tere semnificativă a cantității lor, mai semnificativă fiind la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,01$ ;  $t = 3,1$ ), în comparație cu pacienții din grupul 2 ( $p < 0,001$ ;  $t = 3,98$ ).

În leucoformula din sânge nu au fost depistate neutrofile tinere în niciun grup, nici până la tratament, nici după tratament. Toate acestea demonstrează eficacitatea tratamentului terapeutic, îndeosebi, a celui imunomodulator cu aplicarea autocelulelor mononucleate stimulate.

Analiza severității intoxicației tonsilogene a arătat, că până la tratament indicii intoxicației tonsilogene erau mai înalți la pacienții din gr. I decât la cei din gr. II, dar nu se diferențiau semnificativ (tab. 2). Cantitatea complexelor imune circulante (CIC) (PEG-2,5%) cu masa moleculară mare și mai puțin toxici a scăzut semnificativ la pacienții din grupul 1 după tratament ( $p < 0,05$ ;  $t = 2,576$ ), în timp ce la pacienții din grupul 2, s-a remarcat doar o tendință de descreștere a lor. După tratament, cantitatea CIC (PEG-2,5%) cu masa moleculară mare la pacienții din grupul 2 era semnificativ mai mare decât la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,01$ ;  $t = 2,76$ ).

Cantitatea CIC (PEG-4,2%) cu masa moleculară medie scădea semnificativ la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,05$ ;  $t = 2,509$ ), iar la pacienții din grupul 2, invers, s-a remarcat o tendință de creștere a acestui indice. După tratament, cantitatea CIC (PEG-4,2%) cu masa moleculară medie era semnificativ mai mare la pacienții din grupul 2, decât la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,001$ ;  $t = 5,07$ ).

Cantitatea CIC (PEG-8,0%) cu masa moleculară mică și cele mai toxice, la fel, a scăzut după tratament numai la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,05$ ;  $t = 2,332$ ).

La pacienții din grupul 2, invers, s-a remarcat o tendință de

Tabelul 1

### Indicii leucocitelor și neutrofilelor în grupurile investigate

Indici	Grupul I (n = 16)		Grupul II (n = 16)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Leucocite	8,2 ± 0,27	6,5 ± 0,23■	8,6 ± 0,31	7,5 ± 0,42□
Neutrofile segmentate	57,4 ± 0,65	53,1 ± 0,67■	57,1 ± 0,49	55,3 ± 0,55□●
Neutrofile nesegmentate	0,9 ± 0,27	0,1 ± 0,06■	1,4 ± 0,34	0,6 ± 0,13□●
Neutrofile tinere	0 ± 0,0	0 ± 0,00	0 ± 0,00	0 ± 0,00

Autenticitatea statistică între grupuri: ● – între grupurile 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii grupului 1 până și după tratament; □ – între indicii grupului 2 până și după tratament.

Tabelul 2

### Caracteristica intoxicației tonsilogene în grupurile investigate

Indici	Grupul 1 (n = 16)		Grupul 2 (n = 16)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
CIC (PEG-2,5%)	11,1 ± 1,66	6,0 ± 1,05■	10,3 ± 1,76	10,3 ± 1,01●
CIC (PEG-4,2%)	28,4 ± 3,61	18,4 ± 1,68■	28,6 ± 2,61	29,4 ± 1,37●
CIC (PEG-8,0%)	254 ± 23,9	181 ± 20,1■	234 ± 34,9	236 ± 20,1
ILIK	0,55 ± 0,107	0,50 ± 0,047	0,48 ± 0,078	0,46 ± 0,048

Autenticitatea statistică între grupuri: ● – între grupurile 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii grupului 1 până și după tratament.

Tabelul 3

## Indicii alergici în grupurile investigate

Indici	Grupul 1 (n = 16)		Grupul 2 (n = 16)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Eozinofile	2,1 ± 0,31	1,1 ± 0,15■	2,9 ± 0,55	2,0 ± 0,33●
Bazofile	0,4 ± 0,13	0,5 ± 0,13	0,4 ± 0,13	0,4 ± 0,13
IgE	39 ± 7,4	16 ± 2,6■	78 ± 31,8	39 ± 11,2●
CD-4/CD-8	2,1 ± 0,06	1,9 ± 0,02■	2,0 ± 0,11	2,0 ± 0,08
ILIK	0,54 ± 0,103	0,50 ± 0,047	0,47 ± 0,080	0,45 ± 0,050
ILSA	0,06 ± 0,005	0,05 ± 0,003	0,07 ± 0,009	0,06 ± 0,006

Autenticitatea statistică între grupuri: ● – între grupurile 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii grupului 1 până și după tratament.

Tabelul 4

## Concentrațiile ASL-O, PCR și FR în grupurile investigate

Indici	Grupul 1 (n = 16)		Grupul 2 (n = 16)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
ASL-O, UI/ml	37 ± 38,7	12 ± 12,9	38 ± 28,1	50 ± 51,6
PCR, mg/dl	0,4 ± 0,39	0 ± 0,0	0 ± 0,0	0 ± 0,0
FR, UI/ml	0 ± 0,0	0 ± 0,0	0 ± 0,0	0 ± 0,0
VSH, mm/h	6,0 ± 0,57	3,3 ± 0,92■	6,4 ± 0,81	4,1 ± 0,64●

Autenticitatea statistică între grupuri: ■ – între indicii grupului 1 până și după tratament; ● – între indicii grupului 2 până și după tratament.

creștere a acestui indice. După tratament, nivelul CIC (PEG-8,0%) cu masa moleculară mică era mai mare la pacienții din grupul 2 decât la pacienții din grupul 1 (deși nesemnificativ).

Indicele leucocitar al intoxicației Ia.Ia Kalf-Kalifa (ILIK), la pacienții din ambele grupuri, era aproximativ la același nivel și în dinamică nu se diferențiază semnificativ.

Toate aceste date demonstrează eficacitatea schemei de tratament, care include, în afară de metode terapeutice, și tratamentul imunomodulator cu autocelule activate.

Analiza unor indici alergici (tab. 3) în grupurile investigate a arătat, că până la tratament, nivelul eozinofilelor era aproximativ același și nu se diferențiază semnificativ în ambele grupuri. După tratament, în ambele grupuri s-a remarcat descreșterea nivelului eozinofilelor, însă la pacienții din grupul 1 această descreștere era semnificativă ( $p < 0,01$ ;  $t = 2,95$ ), iar la pacienții din grupul 2 era doar o tendință neconfirmată statistic. După tratament, nivelul eozinofilelor la pacienții din grupul 2 rămânea înalt semnificativ ( $p < 0,05$ ;  $t = 2,6$ ).

Nivelul bazofilelor la pacienții din ambele grupuri, atât până la tratament, cât și după, nu s-a schimbat semnificativ.

Conținutul Ig E la pacienții din ambele grupuri până la începutul tratamentului nu se diferențiază semnificativ, iar după tratament s-a remarcat o descreștere importantă a lui la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,01$ ;  $t = 2,97$ ), iar la pacienții din grupul 2 – doar o tendință de descreștere. După tratament, conținutul IgE la pacienții din grupul 2 era semnificativ mai mare decât la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,05$ ;  $t = 2,04$ ).

Indicele CD-4/CD-8 la pacienții din grupurile investiga-

te avea schimbări cu caracter diferit. Dacă la pacienții din grupul 1 indicele CD-4/CD-8 a scăzut semnificativ ( $p < 0,05$ ;  $t = 2,36$ ), atunci la pacienții din grupul 2 el a rămas la același nivel. Indicele leucocitar simplificat al alergiei (ILSA) la pacienții din grupurile 1 și 2 după tratament avea tendință de descreștere.

Prin urmare, folosirea imunomodulatorilor în complex cu metodele terapeutice de tratament este mai eficientă în scăderea indicilor alergici înalți.

Concentrațiile ASL-O, PCR și FR (tab. 4) în ambele grupuri până la începutul tratamentului erau foarte scăzute, adică se întâlneau rar sau în general erau negative. Nici după tratament nu s-au schimbat semnificativ.

Nivelul VSH până la începutul tratamentului era aproximativ același la pacienții din ambele grupuri și nu se diferențiază semnificativ. După tratament, s-a remarcat scăderea VSH în ambele grupuri, însă această scădere era mai accentuată la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,001$ ;  $t = 4,41$ ), comparativ cu pacienții din grupul 2 ( $p < 0,05$ ;  $t = 2,3$ ).

Numărul limfocitelor CD-16 (tab. 5) până la tratament era aproximativ același și nu se diferențiază semnificativ, iar după tratament, la pacienții din ambele grupuri s-a remarcat o tendință de descreștere a lui, fiind mai accentuat la pacienții din grupul 1 ( $t = 1,353$ ) și mai scăzut la pacienții din grupul 2 ( $t = 0,834$ ).

Capacitatea de digestie a bacteriilor absorbite, evaluată conform testului NBT, până la tratament în ambele grupuri era aceeași. După tratament, s-a remarcat creșterea acestei

Tabelul 5

## Indicii rezistenței preimune în grupurile investigate

Indici	Grupul 1 (n = 16)		Grupul 2 (n = 16)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
CD-16	14,4 ± 0,70	13,0 ± 0,80	15,4 ± 0,90	14,6 ± 0,53
Testul NBT	0,12 ± 0,003	0,14 ± 0,002■	0,12 ± 0,005	0,13 ± 0,004
NF	76,5 ± 1,52	85,9 ± 1,34■	80,1 ± 1,49	80,5 ± 1,01●
IF	4,6 ± 0,30	5,6 ± 0,28■	5,3 ± 0,29	5,6 ± 0,17
ATHC	52,8 ± 1,26	63,9 ± 0,94■	51,2 ± 0,82	55,7 ± 1,08□●
Anticorpi naturali	2,2 ± 0,12	2,6 ± 0,09■	2,3 ± 0,13	2,3 ± 0,09●

**Autenticitatea statistică între grupuri:** ● – între grupurile 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii grupului 1 până și după tratament; □ – între indicii grupului 2 până și după tratament.

capacități, însă schimbări semnificative au avut loc doar la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,001$ ;  $t = 4,36$ ).

Numărul neutrofilelor capabile la fagocitoză (numărul fagocitar - NF) era aproximativ același (fără diferențe semnificative) în ambele grupuri până la începutul tratamentului, iar după tratament a crescut în ambele grupuri, cu o creștere semnificativă la pacienții din grupul 1 ( $0,001$ ;  $t = 4,62$ ). La pacienții din grupul 2 s-a remarcat doar o tendință de creștere a acestui indice. Deaceea, și după tratament, numărul fagocitar la pacienții din grupul 2 era semnificativ mai mic decât la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,01$ ;  $t = 3,203$ ).

Activitatea fagocitară a neutrofilelor (indicele fagocitar - IF), ca și numărul fagocitar capabil la fagocitoză, este aproximativ aceeași (fără diferențe semnificative) în ambele grupuri până la începutul tratamentului, iar după tratament crește în ambele grupuri. Însă, doar la pacienții din grupul 1, această creștere era semnificativă ( $p < 0,05$ ;  $t = 2,5$ ). La pacienții din grupul 2 s-a remarcat doar o tendință de creștere a acestui indice.

Activitatea hemolitică totală a complementului (ATHC), care era aceeași în ambele grupuri până la începutul tratamentului, după tratament a crescut în ambele grupuri. Însă, nivelul de creștere a ATHC era mai accentuat la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,001$ ;  $t = 7,08$ ) decât la pacienții din grupul 2 ( $p < 0,01$ ;  $t = 3,31$ ). Deaceea, și după tratament, nivelul ATHC

la pacienții din grupul 1 era semnificativ mai mare decât la pacienții din grupul 2 ( $p < 0,001$ ;  $t = 5,768$ ).

Nivelul anticorpilor naturali, ca și ATHC, care era același până la începutul tratamentului, după tratament a crescut. Însă, nivelul de creștere a anticorpilor naturali era mai accentuat la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,05$ ;  $t = 2,39$ ). La pacienții din grupul 2, s-a remarcat doar o tendință de creștere a acestui indice. Deaceea, și după tratament, nivelul anticorpilor naturali la pacienții din grupul 1 era semnificativ mai mare decât la pacienții din grupul 2 ( $p < 0,05$ ;  $t = 2,145$ ).

Astfel, indicii care caracterizează starea rezistenței preimune erau mai eficienți după tratament la pacienții din grupul 1.

Sensibilitatea limfocitelor T la antigenii streptococului (tab. 6) până la tratament era la același nivel, iar după tratament s-a remarcat o descreștere a sensibilității, fiind semnificativă doar la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,01$ ;  $t = 2,94$ ).

Sensibilitatea limfocitelor T la antigenii stafilococului, până la începutul tratamentului, era aproximativ aceeași și nu se diferențiază semnificativ. După tratament s-a remarcat o descreștere semnificativă a sensibilității limfocitelor T la antigenii stafilococului, fiind mai accentuată la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,01$ ;  $t = 2,99$ ) decât la pacienții din grupul 2 ( $p < 0,05$ ;  $t = 2,14$ ).

Sensibilitatea limfocitelor T la antigenii pneumococului,

Tabelul 6

## Sensibilitatea limfocitelor T la antigenii micobacterieni și bacterieni

Indici	Grupul 1 (n = 16)		Grupul 2 (n = 16)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
TTBL-streptococ	2,8 ± 0,36	1,5 ± 0,27■	2,2 ± 0,20	1,9 ± 0,26
TTBL-stafilococ	2,5 ± 0,27	1,4 ± 0,24■	2,2 ± 0,16	1,8 ± 0,13●
TTBL-pneumococ	1,0 ± 0,16	0,4 ± 0,11■	0,8 ± 0,16	0,6 ± 0,12
TTBL-tuberculin	2,4 ± 0,23	1,5 ± 0,23■	2,2 ± 0,25	1,6 ± 0,27

**Autenticitatea statistică între grupuri:** ■ – între indicii grupului 1 până și după tratament; ● – între indicii grupului 2 până și după tratament.

până la începutul tratamentului, era fără diferențe semnificative în ambele grupuri. După tratament, s-a remarcat o scădere semnificativă a sensibilității limfocitelor T la antigenii pneumococului la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,01$ ;  $t = 3,18$ ), iar la pacienții din grupul 2 – doar o tendință de scădere a acestui indice.

Sensibilitatea limfocitelor T la antigenii micobacteriilor de tuberculoză (MBT), până la începutul tratamentului, era aproximativ aceeași și nu se diferențiază semnificativ. După tratament, s-a remarcat o scădere semnificativă a sensibilității limfocitelor T la antigenii micobacteriilor de tuberculoză numai la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,01$ ;  $t = 3,01$ ), iar la pacienții din grupul 2 – doar o tendință de scădere a acestui indice.

Nivelul general al limfocitelor (tab. 7) era aproximativ același în ambele grupuri, până la începutul tratamentului, iar după tratament a crescut semnificativ în ambele grupuri, însă era mai înalt la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,001$ ;  $t = 7,1$ ), comparativ cu pacienții din grupul 2 ( $p < 0,01$ ;  $t = 3,2$ ). Nivelul general al limfocitelor după tratament era semnificativ mai înalt la pacienții din grupul 1 decât la pacienții din grupul 2 ( $p < 0,001$ ;  $t = 5,87$ ).

Activitatea funcțională a limfocitelor T, conform datelor testului de blasttransformare a limfocitelor cu fitohemaglutinină (TTBL-PHA), până la începutul tratamentului era semnificativ mai mare la pacienții din grupul 2 ( $p < 0,05$ ;  $t = 2,7$ ). Cu toate acestea, după tratament, activitatea funcțională a limfocitelor T creștea semnificativ la pacienții

din grupul 1 ( $p < 0,001$ ;  $t = 5,0$ ), iar la pacienții din grupul 2 s-a remarcat doar o tendință de creștere.

Nivelul limfocitelor T (CD-3), până la începutul tratamentului, era semnificativ mai înalt la pacienții din grupul 2 ( $p < 0,05$ ;  $t = 2,5$ ). Cu toate acestea, după tratament, nivelul lor creștea doar la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,01$ ;  $t = 3,5$ ), la pacienții din grupul 2 rămânând același.

Nivelul limfocitelor T-helperi (CD-4), până la începutul tratamentului, era aproximativ același. După tratament, la pacienții din grupul 1 s-a remarcat o scădere semnificativă a nivelului lor ( $p < 0,001$ ;  $t = 4,63$ ), iar la pacienții din grupul 2 – doar o tendință de scădere. De aceea, după tratament, nivelul limfocitelor T-helperi la pacienții din grupul 2 rămânea semnificativ mai înalt decât la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,05$ ;  $t = 2,3$ ).

Nivelul limfocitelor T supresoare (CD-8), care era aproximativ același până la începutul tratamentului, după tratament avea o tendință ne semnificativă de scădere la pacienții din ambele grupuri.

Nivelul limfocitelor B (CD-20) până la începutul tratamentului era același, fără diferențieri semnificative, iar în dinamică se schimba multidirecțional (tab. 8). Dacă la pacienții din grupul 1, după tratament, s-a remarcat o scădere semnificativă a nivelului limfocitelor CD-20, acesta fiind un semn favorabil, apoi la pacienții din grupul 2, invers, s-a remarcat o tendință de creștere a nivelului limfocitelor CD-20, fiind un semn nefavorabil. Drept rezultat, după tratament, la pacienții din grupul 2, nivelul limfocitelor B (CD-

Tabelul 7

## Parametrii cantitativi și funcționali ai limfocitelor T

Indici	Grupul 1 (n = 16)		Grupul 2 (n = 16)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Limfocite	33,7 ± 0,81	41,2 ± 0,67■	32,2 ± 0,85	35,6 ± 0,67●
TTBL-PHA	66,3 ± 0,76	71,1 ± 0,60■	70,2 ± 1,25○	71,1 ± 0,75
CD-3	65,6 ± 0,98	69,9 ± 0,71■	70,3 ± 1,53○	70,3 ± 0,98
CD-4	43,3 ± 0,60	40,3 ± 0,29■	44,2 ± 1,62	43,1 ± 1,18●
CD-8	20,6 ± 0,49	20,4 ± 0,16	22,7 ± 1,11	21,8 ± 0,68

**Autenticitatea statistică între grupuri:** ○ – între 1 și 2 până la tratament; ● – între 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii grupului 1 până și după tratament.

Tabelul 8

## Parametrii cantitativi și funcționali ai limfocitelor B

Indici	Grupul 1 (n = 16)		Grupul 2 (n = 16)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Limfocite	33,7 ± 0,81	41,2 ± 0,67■	32,2 ± 0,85	35,6 ± 0,67□●
CD-20	9,7 ± 0,68	7,4 ± 0,46■	8,9 ± 0,75	10,1 ± 0,42●
IgG	14,2 ± 1,10	11,3 ± 0,61■	14,1 ± 1,15	13,4 ± 0,62●
IgA	1,8 ± 0,16	1,8 ± 0,11	1,7 ± 0,22	1,6 ± 0,11
IgM	1,5 ± 0,12	1,5 ± 0,14	1,4 ± 0,12	1,3 ± 0,04

**Autenticitatea statistică între grupuri:** ● – între 1 și 2 după tratament; ■ – între indicii grupului 1 până și după tratament; □ – între indicii grupului 2 până și după tratament.

20) era semnificativ mai înalt decât la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,001$ ;  $t = 4,4$ ).

Concentrația IgG, care era fără diferențe semnificative în ambele grupuri, după tratament a scăzut semnificativ doar la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,05$ ;  $t = 2,25$ ). La pacienții din grupul 2, s-a remarcat doar o tendință de descreștere a acestui indice. Deaceea, după tratament, concentrația IgG era semnificativ mai mare decât la pacienții din grupul 1 ( $p < 0,05$ ;  $t = 2,3$ ).

Concentrația IgM, ca și cea a IgA, până la începutul tratamentului și după tratament, nu se diferențiază semnificativ între grupuri.

Frotiul la flora bacteriană și sensibilitatea ei la antibiotic, până și după tratamentul conservator, la copiii din lotul 1 a arătat că până la tratament, pe amigdale a predominat următoarea floră: *Staphylococcus aureus* – 56,2%, streptococul B-hemolitic gr. A – 12,5%, streptococul  $\beta$ -hemolitic gr. C – 6,5%, *Streptococcus pneumoniae* – 6,3%. După efectuarea tratamentului, pe amigdale au predominat: *Staphylococcus aureus* – 72,2% cazuri, *Streptococcus pneumoniae* – 11%, streptococul  $\beta$ -hemolitic gr. F – 5% cazuri.

La copiii din lotul 2, până la tratament, pe amigdale a predominat următoarea floră: *Staphylococcus aureus* – 40%, streptococul  $\beta$ -hemolitic gr. A – 10%, streptococul  $\beta$ -hemolitic gr. C – 10%, *Streptococcus pneumoniae* – 10%. După efectuarea tratamentului, *Staphylococcus aureus* a rămas la același nivel – 40% cazuri, streptococul  $\beta$ -hemolitic gr. A s-a depistat în 10% cazuri, streptococul  $\beta$ -hemolitic gr. B – în 10% cazuri. Sensibilitatea agenților microbieni la antibiotice în ambele grupuri de copii, până la tratament și după, a fost aproximativ aceeași: la cefalosporine și amoxicilină+acid clavulanic – în 85–95% cazuri, la macropene – în 70–80% cazuri, la peniciline – în 40–50% cazuri.

La pacienții din primul lot, dinamica clinică pozitivă s-a apreciat în 92% cazuri. Ea se caracteriza prin: lipsa infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare, micșorarea în volum a amigdalelor palatine și lipsa maselor cazeoase în lacunele amigdalene. La copiii din lotul 2, tratamentul a avut efect clinic pozitiv în 80% cazuri.

### Concluzii

Caracterul schimbărilor reactivității imunologice și al rezistenței preimune la copiii cu amigdalită cronică compen-

sată a fost mai calitativ în tratamentul prin schema complexă (terapie locală imunomodulatoare cu autocelulele activate). La aplicarea doar a metodei terapeutice tradiționale, un șir de indici imunologici se schimbă mai puțin.

Aplicarea metodei de stimulare a imunității locale cu autocelule mononucleate activate la copiii cu amigdalită cronică compensată diminuează prezența florei streptococului  $\beta$ -hemolitic pe suprafața amigdaliană.

Tratamentul etiopatogenetic complex al amigdalitei cronice la copii, combinat cu terapia imunostimulatoare locală, are un efect clinico-imunologic pozitiv.

### References

1. Ababii I, Ciobanu B, Ghadirim Gh, et al. Optimizarea regenerării reparatorii a țesuturilor și imunogenezei locale în contextul funcționării nanosistemelor naturale. Chișinău, 2011;192-218.
2. Ababii I, Danilov L, Vinogradova T, et al. Rolul focarului infecțios local și particularitățile imunologice în amigdalita cronică la copii. *Buletin de perinatologie*. 2013;58(2):25-29.
3. Brandtzaeg P. The B-cell development in tonsillar lymphoid follicles. *Acta Oto-laryng*. 1996;523(Suppl):55-59.
4. Casteleyn C, Breugelmans S, Simoens B, et al. The tonsils revisited: review of the anatomical localization and histologic characteristics of the tonsils of domestic and laboratory animals. *Hum Immunol*. 2013;74(6):708-712.
5. Danilov L. Amigdalita cronică la copii [Chronic tonsillitis in children]. Chișinău, 2014;137-158.
6. Danilov L. Problema amigdalitei cronice în otorinolaringologie și pediatrie (sinteză de literatură). *Buletin de perinatologie*. 2013;2(58):143-148.
7. Scadding Glenis K. Immunology of the tonsil: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1990;83:104-107.
8. Joyce EA, Popper SI, Falkow S. *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal colonization induces type I interferons and interferon-induced gene expression. *PLoS One*. 2011;6(11):266-284.
9. Quigley Máire F, Gonzalez Veronica D, Granath Anna, et al. CXCR5+CCR7-CD8 T cells are early effector memory cells that infiltrate tonsil B cell follicles. *European Journal of Immunology*. 2007;37:3352-3362.
10. Todorovici Mirosljub M, Zvrko Elvir Z. Immunoregulatory cytokines and chronic tonsillitis. *Bosn. J. Med. Sci.* 2013;13(4):231-236.
11. Murphy ME, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *J Immunol*. 2011;186(10):5556-5568.
12. Sada-Ovalle I, Talayero A, Chavéz-Galán L, et al. Functionality of CD4+ and CD8+ T cells from tonsillar tissue. *Clinical and Experimental Immunology*. 2012;168:200-206.
13. Wong MC, Chung CH. Group A streptococcal infection in patients presenting with a sore throat at an accident and emergency department: prospective observational study. *HKMJ. Hong Kong*. 2002;8(2):112-123.

