

MECANISMELE IMUNOLOGICE  
ÎN RECURENȚELE RESPIRATORII  
ACUTE LA COPII

Ala DONOS,  
Departamentul Pediatrie, USMF Nicolae Testemițanu

### Summary

#### **Immune mechanisms in acute respiratory recurrences in children**

The purpose of this article is highlighting the pathogenic mechanisms in respiratory recurrences in children in the context of the morpho-functional peculiarities of this system in children, in acute viral infections - key factors in triggering acute respiratory relapses. As a result of frequent respiratory infections there are hypersensitivity, new allergic states, exacerbation of chronic disease and the formation of new ones at various sites. Respiratory recurrences manifestation requires differentiation from primary immunodeficiency in children. Defense system in children aged up to 5 years, unlike adults, is immature and is manifested by transient immunocompetence: quantitative and functional deficit of T-cell, cytokine synthesis deficit, immunoglobulin A, M, and G transient deficit, granulocyte, and mononuclear chemo taxis deficit. However, at those frequently ill, certain changes intercellular interaction of immune system maintain, increase the level of cytokines IL-2, IL-4 and IL-6, IL-8 accompanied by the decrease in cell cytotoxicity, immunoglobulin disorder, increase expressing cells receptors, with the interferon genesis depletion and maintaining a latent inflammation in the absence of clinical signs. The increased incidence of respiratory morbidity in children, in most cases, is generated by reducing the body's immune response capacity against the background of unfavorable antenatal and postnatal factors.

**Keywords:** recurrent respiratory infections (IRR) in children, risk factors, immune status changes mechanisms, T-, B-lymphocytes, cytokines, interferon genesis

### Резюме

#### **Иммунологические механизмы у часто болеющих детей**

Целью данной статьи стало определение значимости патогенетических механизмов у часто болеющих детей острыми респираторными заболеваниями, в контексте возрастных морфофункциональных особенностей защитной системы у детей при острых вирусных инфекциях – решающие факторы в провоцировании острых респираторных рецидивов. В результате частых респираторных инфекций формируется гиперчувствительность, новые аллергические состояния, обострения хронического заболевания и формирование новых с различными локализациями. Проявление респираторных рецидивов требует дифференцировки от первичного иммунодефицита у детей. Защитная система у ребенка до 5 лет, в отличие от взрослого, недоразвита и проявляется транзиторными изменениями: количественный и функциональный дефицит Т-клеток, дефицит синтеза цитокинов, транзиторный дефицит иммуноглобулинов А, М, и G, гранулоцитарный дефицит и мононуклеарный хемотаксис. Но у часто болеющих детей поддерживаются четкие нарушения межклеточного взаимоотношения иммунной системы, рост уровня цитокинов IL-2, IL-4 и IL-6, IL-8, сопровождающийся уменьшением клеточной цитотоксичности, дисглобулинемия, рост уровня клеток представляющих рецепторы, истощение резервов интерфероногенеза и поддержание латентного воспаления при отсутствии клинических симптомов. Повышенная респираторная заболеваемость у детей, чаще всего, основана на снижении способности иммунного ответа организма на фоне неблагоприятных анте- и постнатальных факторов.

**Ключевые слова:** рецидивирующие инфекции дыхательных путей у детей, факторы риска, механизмы изменений иммунного статуса, Т-, В-лимфоциты, цитокины, интерфероногенез

### Introducere

Afecțiunile respiratorii acute sunt cele mai răspândite forme de îmbolnăviri la copii și sunt unul dintre principalele motive de morbiditate și mortalitate în perioada copilăriei. Până la 2/3 din afecțiunile respiratorii sunt cele ale căilor respiratorii superioare, urechii, sinusurilor nazale.

La copii cu anamneză alergologică familială pozitivă, afecțiunile respiratorii acute sunt adesea însoțite de prezența sindromului obstructiv, acutizarea patologiilor alergologice, se perindă recurențele acute respiratorii cu diferite manifestări clinice. Toate la un loc au un impact negativ asupra sănătății copilului, contribuind direct la diminuarea activității funcționale a sistemului imun, îndeosebi implicând sistemul fagocitar, interferonogeneza etc.

Ca urmare a infecțiilor respiratorii frecvente se formează hipersensibilitatea, noi stări alergice. Complicațiile acestora sunt afecțiunile căilor respiratorii inferioare până la 1/3 din pacienți și/sau acutizarea afecțiunilor respiratorii cornice, cardiovasculară, renale, digestive, nervoase etc.

Scopul acestui articol este evidențierea mecanismelor patogene în recurențele respiratorii la copii, în contextul particularităților morfofuncționale de vârstă ale acestui sistem la copii, în infecțiile virale acute – factori

decisivi în declanșarea recurențelor respiratorii acute. Manifestarea recurențelor respiratorii necesită diferențiere de imunodificiența primară la copii. Sistemul de apărare la micuțul cu vârsta de până la 5 ani, spre deosebire de adult, este imatur și se manifestă prin imunocompetență tranzitorie: deficit cantitativ și funcțional al T-celulelor, deficitul sintezei de citokine, deficit tranzitoriu de imunoglobuline A, M și G, deficit granulocitar și al hemotaxisului mononuclear. Însă, la cei frecvent bolnavi se mențin schimbările certe de interacțiune intercelulară ale sistemului imun, crește conținutul citokinelor IL-2, IL-4, precum și IL-6, IL-8, însoțite de micșorarea citotoxicității celulare, disimunoglobulinemie, creșterea nivelului celulelor de expresie a receptorilor, cu epuizarea rezervelor de interferonogeneză și menținerea unei inflamații latente, în lipsa semnelor clinice.

### Rezultate și discuții

Incidența crescută a morbidității respiratorii la copii, în cele mai frecvente cazuri, este generată de diminuarea capacității de răspuns imun a organismului pe fundalul factorilor nefavorabili antenatali și postnatali. La cei din urmă se referă dezechilibrul, deficiența imună secundară, care apare la copilul cu o genetică în normă sub acțiunea factorilor din perioada de sarcină și naștere: prematuritatea, retardul în dezvoltarea intrauterină, hipoxia intrauterină, anemia și/sau gestozele materne, traumele natale, boala hemolitică și incompatibilitatea de rezus factor sau de grupă sangvină.

La factorii de risc importanți se mai atribuie: perioada de adaptare la frecventarea colectivităților, contactul larg din afara familiei și din familie, administrarea neargumentată, frecventă a antibioticilor și antipireticilor, defecte în îngrijirea copiilor, precum și condiții nefavorabile socioeconomice.

Rezultatele multor studii confirmă prezența populației de copii cu infecții respiratorii recurente (IRR) cu o largă marjă (de la 15% până la 75%), fără a avea tendințe de micșorare. Criteriile de folosire în determinarea acestu-i grup sunt obiectivele multor studii științifice, reflectate în *tabelul 1*.

Copiii cu afecțiuni acute respiratorii recurente, reieșind din experiența proprie și în conformitate cu datele din literatură [23, 47], sunt un grup de copii speciali, care necesită o atitudine de supraveghere și management aparte, pentru că diminuarea stării de sănătate este condiționată de multiple dereglări funcționale ale mai multor organe și sisteme, dar îndeosebi de dezechilibrul din sistemul de apărare antiinfecțios. Cele mai veridice semne de dereglare a sistemului imun la acești copii este expunerea crescută la factorul infecțios, pe de o parte, și capacitățile scăzute de răspuns al indicilor statutului imun, pe de

altă parte. În contextul acestui dezechilibru este certă necesitatea intervenirii terapeutice în acest sens.

**Tabelul 1**

*Criteriile de atribuire a recurențelor respiratorii*

Criterii		Autorul	Anul
Vârsta	Frecvența IRR		
Până la 1 an 1-3 ani 4-5 ani Peste 5 ani	4 și mai multe ori/an 6 și mai multe ori/an 5 și mai multe ori/an 4 și mai multe ori/an	Albițki Iu.V. Baranov A. A.	1986
Pentru toate vârstele	de la 6 până la 12-15 ori/an	Markova T. P. Ciuvirov D. G.	2004 2001
Pentru toate vârstele	lunar	Uciaikin V. F. Kladova O. V.	2002
1-3 ani	8 și mai multe ori/an	Bartlett J. G. Tatocenko V. K. Iarțev M. N.	2001 2001 2006
Absența dereglărilor organice stabilite în sistemul de apărare al organismului		Korovina N. A. Zaplatnikov A. L. Berejnaia V. V.	2003 2005

Sunt diferite opinii vizavi de atribuirea sănătății copilului a calificativului de recurență respiratorie. Pentru obiectivizarea acestei caracteristici se calculează indicele infecțios în acest grup de copii, care se determină prin suma tuturor cazurilor de infecții respiratorii acute pe parcursul unui an raportată la vârsta copilului. La copiii cu afecțiuni respiratorii recurente, indicele infecțios este de la 1,1 până la 3,5, pe când la cei bolnavi episodic acest indice alternează de la 0,2 până la 0,3. Dacă supravegherea copilului este de o durată până la 1 an, atunci se calculează indicele de rezistență – reprezintă raportul dintre numărul afecțiunilor acute suportate pe perioada dată și numărul lunilor de supraveghere. Se consideră copil cu îmbolnăviri recurente dacă indicele de rezistență constituie 0,33 și mai mult [10, 26, 28, 36, 38, 45, 46, 48].

Așadar, la acest grup de copii se vor referi cei care au morbiditate crescută viral-bacteriană respiratorie, fără apartenență respiratorie stabilă a stării de sănătate de ordin genetic și ereditar, dar este generată de stări tranzitorii, de dereglări funcționale ale mecanismelor de apărare ale organismului. Aceștia sunt copii cu morbiditate acută respiratorie crescută pe motive epidemiologice, copii cu stări tranzitorii de imunodeficiență motivată atât de particularitățile anatomice, fiziologice de vârstă, cât și de rețineri în maturizarea anumitor compartimente ale sistemului de apărare al organismului, pacienți cu afecțiuni cronice virale oportuniste: infecții virale herpetice, cu micoplasmă, chlamidii și alte infecții condiționat patogene, copii cu disbioze intestinale de etiologii diferite. La moment, pe plan internațional, recurența acută respiratorie este considerată de la

6 episoade pe an și mai multe, pentru că, la copilul cu vârsta până la 5 ani, incidența până la 6 episoade anual e considerată o normă (figura 1).

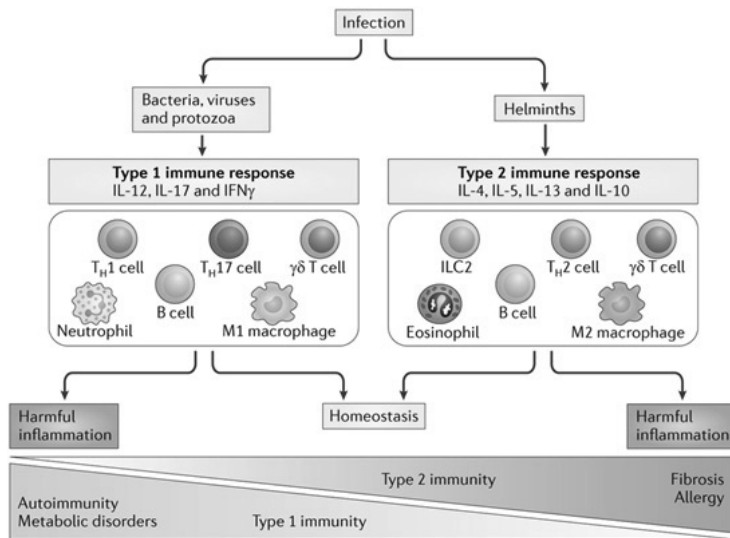


Figura 1. Schema generală a particularităților răspunsului imun la copii [13]

Totodată, sistemul de apărare morfologic și funcțional, după particularitățile sale de vârstă, în primul an de viață formează un răspuns antiinfecțios de tip Th2 și numai la finele acestui an, pe parcursul anului doi de viață răspunsul imun antiinfecțios trece de la tipul Th2 dominant de răspuns spre tipul de răspuns Th1 tipic antiinfecțios la maturi. Această particularitate a sistemului imun la copii explică sensibilitatea crescută a organismului la vârste mici față de infecții și un răspuns imun imatur, nediferențiat (comparativ cu al maturului) al sistemului de apărare față de infecții în general (figurile 1, 2).

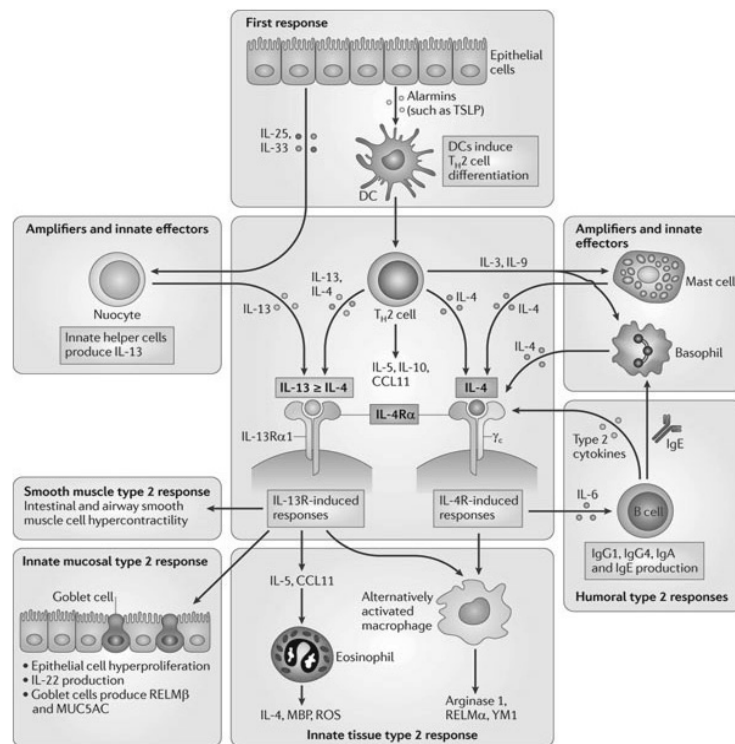


Figura 2. Particularitățile citotoxice ale răspunsului imun la copii [13]

Receptivitatea copilului față de agenții infecțioși respiratori este înaltă și mai este însoțită de lipsa memoriei imune la experiențele lărgite de contact cu patogene. Totodată, este neadecvată restabilirea capacităților funcționale ale sistemului imun după infecțiile precedente repetate de afecțiune respiratorie acută [13, 20, 24, 26, 29, 32, 34].

Datele din literatură sunt contradictorii referitor la schimbările din sistemul imun în cadrul recurențelor respiratorii la copii. Adesea, dereglările imunologice în acest caz sunt calificate ca imunodeficiențe primare. La stările de imunodeficiență primară referim un complex de simptome apărute în urma unor leziuni sub acțiunea factorilor de mediu externi și/sau interni, ce deteriorează funcțiile sistemului imun, care provoacă diferite manifestări ale imunodeficienței: moartea celulelor imunocompetente, blocarea receptorilor lor, dereglarea metabolismului acestor celule, dezechilibrul subpopulațiilor de limfocite, citokine și al altor substanțe biologice active, care provoacă manifestarea imunodeficienței secundare de diferit grad, durată și diverse grade de implicare a diferitor compartimente ale sistemului imun de apărare [3, 4, 7, 9, 10, 26, 27].

Imunodeficiențele primare se manifestă atât la copii, cât și la adulți prin infecții ce recidivează frecvent și care în general răspund greu la tratament. Pentru copii, semnele sugestive clinice în suspectarea unei imunodeficiențe primare sunt prezența a cel puțin 2 și mai multe din cele 10 semne prezentate de Jeffrey Modell Foundation 2009 (aprobate de CDC, National Institute of Allergy and Infectious Diseases – NIAID, National Institute of Child Health and Human Development – NICHD, 2009):

1. Două sau mai multe otite într-un an.
2. Două sau mai multe sinuzite severe într-un an.
3. Antibioticoterapie orală cu durată de peste 2 luni și cu efect minim.
4. Două sau mai multe pneumonii într-un an.
5. Creștere insuficientă.
6. Infecții cutanate profunde sau abcese de organ, recurente.
7. Afte bucale sau infecții fungice cutanate persistente.

8. Necesitatea tratamentului cu antibiotic intravenos, pentru a vindeca infecțiile.
9. Două sau mai multe infecții profunde, inclusiv septicemii.
10. Istoric familial pozitiv pentru imunodeficiențele primare.

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

I. Istoric. Examinare fizică, înălțime, greutate. Hemograma completă. Determinarea nivelului de imunoglobuline IgA, IgG, IgM.

II. Determinarea anticorpilor la vaccinare pentru tetanos, difterie, pneumococ (pre-/postvaccinare), doar la cei cu vârsta peste 3 ani.

III. Teste cutanate pentru Candida și Tetanos. Subpopulații limfocitare: CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, CD56. Statutul proliferării limfocitelor la mitogene și antigene. Determinarea capacității oxidative a neutrofilelor (dacă este indicat).

IV. Teste screening pentru sistemul complement: CH50, C3, C4.

V. Determinări enzimatică (adenozindeaminaza, purinnucleozid fosforilaza).

VI. Studiul fagocitelor (glucoproteinelor de suprafață, mobilitate, fagocitoză).

VII. Studiul citotoxicității celulelor NK.

VIII. Cercetarea căii alternative a sistemului complement – AH50. Producția de anticorpi la un neoantigen.

IX. Studiul altor molecule de suprafață sau citoplasmice.

X. Cercetarea receptorilor pentru citokine.

XI. Studii genetice familiale.

Spre deosebire de maturi, la copii o însemnătate covârșitoare o are și imaturitatea de vârstă a sistemului de apărare, care se poate manifesta sub diferite forme de imunocompetență tranzitorie (care, de fapt, stă la baza diminuării stării de sănătate la copilul sub 5 ani) [13]:

I. Deficit al T-limfocitelor cantitativ și funcțional;

II. Deficit de sinteză a citokinelor;

III. Deficit tranzitoriu al imunoglobulinelor claselor A, M și G;

IV. Deficitul granulocitelor și al hemotaxisului mononuclear-macrofagal și alte dereglări.

Insuficiența fiziologică a sistemului imun se aprofundează după suferința infecției respiratorii acute și frecvente, în special în recurențele respiratorii și/sau la prezența altor patogeni viral-bacterieni creează situații ce nu pot fi acoperite funcțional de mecanismele imune de apărare, astfel formând un cerc vicios [4, 12, 29, 32, 35, 40, 43, 46, 48].

Celulele epiteliale ale sistemului respirator reacționează ușor la infecția virală prin producerea de alfa și gama interferon (IFN), interleukine 1 și 6, factorul de necroză tumoral (FNT) alfa la nivel scăzut ca răspuns la acțiunea patogenă (figurile 1, 2). Acest fapt poate fi folosit ca explicație a tropismului pulmonar gripal și a altor virusuri respiratori. La diminuarea funcției de apărare a epitelului pulmonar, a mecanismelor de apărare și producere a citokinelor se activează sistemul monocitar-macrofagal și, respectiv, al macrofagilor alveolari.

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

Studierea în ultimii ani a rolului citokinelor, în special a grupului de interferoni, în patogenia infecțiilor respiratorii acute este esențială pentru explicația motivelor severității și complicațiilor acestor afecțiuni, precum și pentru stabilirea motivelor de formare a grupului de copii cu afecțiuni respiratorii recurente. Dezvoltarea procesului inflamator în infecția respiratorie acută se realizează în situația de sinteză deficitară a interferonilor și a altor citokine care sunt produse umorale ale celulelor imunocompetente (figura 3). Sistemul imun la copii se caracterizează și prin activitate proliferativă intensă a limfocitelor, cu prevalarea fracției nediferențiate, micșorarea activității citotoxice și interferon produse de celulele imunocompetente.

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

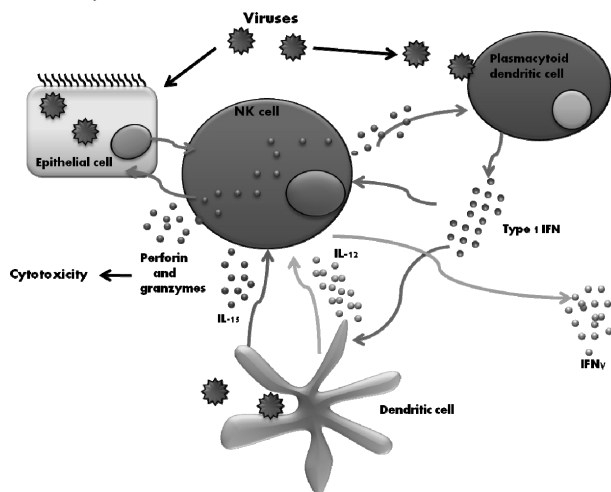


Figura 3. Răspunsul imun schematic în patogenia infecțiilor respiratorii virale acute la copii [24]

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

La copii cu afecțiuni respiratorii recurente și de durată, procesele imune de răspuns sunt tensionate de capacitățile de rezervă insuficiente. Toate la un loc fac posibilă acțiunea antigenică masivă și de durată asupra organismului. Cercetarea conținutului celular al imunogramelor pe perioadele intermorbide arată că la circa 63% din copiii cu afecțiuni respiratorii recurente acute se apreciază micșorarea subpopulațiilor CD3, CD4, CD8, CD20 ale limfocitelor, comparativ cu norma de vârstă. La 40% din acești copii se atestă afectarea combinată în sistemele T- și B-limfocite ale sistemului imun. Se micșorează producerea de către leucocite a alfa-interferonului (40%), gama-interferonului (la 20%) și asocierea producerii acestor citokine se atestă la 16% din contingentul dat de copii. această stare a sistemului imun creează un risc major de evoluție a complicațiilor locale (inflamație bacteriană de diferit nivel a căilor respiratorii), precum și la nivel general (formarea patologiei imune în complex) [12, 13, 22, 24, 26, 43].

Totodată, deoarece acești copii au vârstă fragedă, iar biocenoza căilor respiratorii se află în proces de formare, afecțiunile respiratorii adesea au etiologie mixtă viral-bacteriană, motiv pentru care frecvent se prescriu preparate antibacteriene. O bună parte din ei suferă de afecțiuni cronice nazofaringiene. Dereglările profunde ale căilor respiratorii și nazofaringiene diminuează rezistența organismului față de agenții patogeni, susțin procesele inflamatorii de durată, contribuie la dereglarea integrității barierei epiteliale, cresc incidența și agresivitatea antigenică, formând o stare de intoxicație cronică.

## Concluzii

1. Cele relatate mai sus implică patogenia schimbărilor din sistemul imun de apărare al copiilor cu afecțiuni respiratorii recurente frecvente și de

durată în contextul particularităților de vârstă ale sistemului imun.

2. La această categorie de copii, în urma modificărilor citokinelor proinflamatoare (IL-2 și IL-4), precum și a celor de inflamație cronică (IL-6 și IL-8), a diminuării citotoxicității celulare, interferonogenezei, a disimunoglobulinemiei, sistemului fagocitar etc., este posibilă prezența infecției mixte acute și a infecțiilor persistente virale și bacteriene cu diferite localizări, formând un cerc vicios.

3. Copiii cu recurențe acute respiratorii necesită tratament și pe perioada intermorbida în diferite programe de recuperare, direcționate spre sanarea focarelor de infecții, ajustarea alimentației, a regimului zilei și tratamentul comorbidităților.

4. Schimbările din sistemul imun argumentează necesitatea includerii în programele de supraveghere, în perioadele intermorbide, a preparatelor de imunocorecție în funcție de problemă.

5. În scopul diminuării morbidității crescute la acești copii, este nevoie de imunoprofilaxie sezonieră obligatorie față de infecțiile virale acute, inclusă în calendarul național de vaccinare.

## Bibliografie

1. Boyton R.J., Openshaw P.J. *Pulmonary defenses to acute respiratory infection*. In: Br. Med. Bull., 2002; nr. 61, p. 1-112.
2. Chicha L., Jarrossay D., Manz M.G. *Clonal type I interferon-producing and dendritic cell precursors are contained in both human lymphoid and myeloid progenitor populations*. In: J. Exp. Med., 2004; nr. 200, p. 1519-1524.
3. Cîrîmpeș L., Stratulat P., Ghinda S. *Imunodeficiențele primare la copii*. Chișinău, 2013, 86 p.
4. Donos A. *Pneumonia comunitară și afecțiunile respiratorii recurente la copii*. Chișinău, 2015, 288 p.
5. Donos A. *Pneumonia comunitară*. Chișinău, 2015, 108 p.
6. Drannik G.N. *Preparate imunotrope*. In: *Imunologia clinică și alergologia*, 2003, p. 320-391.
7. Dubalari V., Spînu C. *Efectul „asaltului citokinic” în pandemia gripei*. În: *Materialele Conferinței științifico-practice cu participare internațională “CMP Chișinău – trecut, prezent și viitor”*, Chișinău, 23 octombrie 2009, p. 194-195.
8. Eder V. *Caracteristica antigenică și genotipică a virurilor gripale identificate în perioadele prepandemică, pandemică și postpandemică în Republica Moldova*. În: *Scientific Medical Journal – Curierul Medical*, Chișinău, 2014, vol. 57, nr. 2, p. 50-59. Categoria B.
9. Epștein O.I., Ștarc M.B., Dîgai A.M. *Efectele biologice ale reglatorilor funcțiilor fiziologice. Gama-interferon*. În: *Farmacologia în doze extrem de mici de anticorpi – reglatori endogeni de funcție*. Moscova, 2005.
10. Eršov F.I. ș.a. *Reacții citotoxice precoce în infecțiile virale*. In: *Citokinele și inflamația*, 2004, nr. 1, p. 1-7.
11. Eršov F.I. *Imunomodulatorii*. În: *Preparate antivirale*. Moscova, 2006.
12. Fleisher T.A. *Back to basics: primary immune deficiencies: windows into the immune system*. In: *Pediatr Rev.*, 2006; nr. 27, p. 363.

13. Gause W.C., Wyn T.A., Allen J.E. *Type 2 immunity and wound healing: evolutionary refinement of adaptive immunity by helminths*. In: Nature Reviews Immunology, 2013, nr. 13, p. 607–614. Doi:10.1038/nri3476
14. Haitov R.M., Pineghin B.V. *Imunomodulatorii*. În: Cuches V.G. Farmacologia clinică, 2004, 620 p.
15. Hoffmann J., Rabezanaahary H., Randriamarotia M., Ratsimbaoa A., Najjar J., et al. (2012). *Viral and Atypical Bacterial Etiology of Acute Respiratory Infections in Children under 5 Years Old Living in a Rural Tropical Area of Madagascar*. PLoS ONE 7(8): e43666. doi:10.1371/journal.pone.0043666
16. Jeleznikov G.F. *Imunitatea și infecția respiratorie virală la copii*. In: Pediatria, 2005, nr. 5, p. 85–93.
17. Jeleznikov G.F. *Mecanismeale răspunsului imun în infecția respiratorie virală acută*. In: Voprosi virusologhii, 2007, nr. 4, p. 153–157.
18. Jonuleit H., Schmitt E. *The regulatory T cell family: distinct subsets and their interrelations*. In: J. Immunol., 2003; nr. 171, p. 6323–6327.
19. Kadowaki N. et al. *Natural type I interferon-producing cells as a link between innate and adaptive immunity*. In: Hum. Immunol., 2002, nr. 63, p. 1126–1132.
20. Kiseliou O.I. ș.a. *Rolul limfokinelor în răspunsul imun în infecția respirator-virală*. In: Microbiologia, 2002, nr. 3, p. 84–92.
21. Kurz H., Gopfrich H., Wabnegger L. et al. *Role of Chlamydomydia pneumoniae in children hospitalized for community-acquired pneumonia in Vienna, Austria*. Pediatr. Pulmonol., 2009; nr. 44, p. 873–876.
22. Lewis D.E., Harriman G.R., Blutt S.E. *Organization of the immune system*. Chapter 2 in book: Clinical immunology: Principles and Practice. Third edition. Written by Rich R.R. 2008, p. 17–38.
23. Makarova Z.C., Ciuvirov D.G. *Profilaxia infecțiilor respiratorii*. In: Revista Medicală Rusă, 2004, nr. 1
24. Manjarrez-Zavala M. E., Rosete-Olvera D. P., Gutiérrez-González L. H., Ocadiz-Delgado R. and Cabello-Gutiérrez C. *Pathogenesis of Viral Respiratory Infection in book: Respiratory Disease and Infection - A New Insight*. 2013. Doi: 10.5772/54287
25. Mircea Nanulescu. *Protocoale de diagnostic și tratament în pediatrie*. Editura medicală „Amaltea”, 2014.
26. Moraru E., Rugină A., Murgu A. *Boli imune la copii: bazele teoretice și practice*. Iași: Ars Longa, 2015.
27. Newberry R.D., Lorenz R.G. *Organizing a mucosal defense*. In: Immunol. Rev., 2005; nr. 206, p. 6–21.
28. Nicola Principi, Susanna Esposito. *Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries*. In: Thorax, 2011; nr. 66, p. 815–822. doi:10.1136/thx.2010.142604
29. Rich R.R. *The human immune response*. Chapter 1 in book: Clinical immunology: Principles and Practice. Third edition. Written by Rich R.R. 2008, p. 3–16.
30. Romanțov M.G. *Afecțiunile respiratorii la copii*. Moscova, 2007.
31. Rudic V. *Bior: studii biomedicale și clinice*. Chișinău, 2007, 376 p.
32. Samsîghina G.A. *Copiii frecvent bolnavi: probleme de patogeneză, diagnostic și terapie*. In: Pediatria, 2005, nr. 1.
33. *Summary of the first post-pandemic influenza season in the WHO European region: 2010–2011*. WHO, 2011.
34. Uciakin V.F. ș.a. *Bazele imunoprofilaxiei și imunoreabilității*. Moscova, 2003.
35. Volodin D.A. *Disbacterioza și procesul imunopatologic*. In: Microbiologia, 2005, nr. 2.
36. WHO. Weekly epidemiological record. No. 10, 2012, p. 81–96 <http://www.who.int/wer/2012/wer8710.pdf?ua=1>
37. Wolf D.G., Greenberg D., Shemer-Avni Y. et al. *Association of human metapneumovirus with radiologically diagnosed community-acquired alveolar pneumonia in young children*. In: J. Pediatr., 2010; nr. 156, p. 115–120.
38. Альбицкий Б.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А. *Часто болеющие дети*. Н. Новгород, 2003.
39. Баранова И.П. *Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей*. В: Материалы конгресса педиатров-инфекционистов. Москва, 2003.
40. Геппе Н.А. и др. *Внебольничная пневмония у детей*. 2012, 68 с.
41. Донос А. А. и др. *Эпидемиологическая оценка младенческой смертности при внебольничной пневмонии у детей в возрасте до 5 лет в Республике Молдова*. В: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения, под редакцией Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. Выпуск 11, М.: ИД «Медпрактика-М», 2011, 312 с.
42. Ершов Ф.И., Киселев О.И. *Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств)*. Москва, 2005.
43. Заплатников А.Л. *Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных инфекций у детей*. Автореферат дисс. доктора мед. наук. Москва, 2003.
44. Зинченко А.И., Паруль Д.А. *Основы молекулярной биологии вирусов и антивирусной терапии*. Минск, 2005.
45. Зрячкин Н.И., Поляков К.А. *Часто болеющие дети (причины частой заболеваемости и оздоровление)*. Саратов, 2005.
46. К. И. Спыну, П. Г. Скоферца, И. К. Спыну. *Паковирин – новый отечественный медикаментозный продукт для профилактики гриппа и ОРВИ*. В: Международная научно-практическая конференция “Проблемы совершенствования межгосударственного взаимодействия в подготовке к пандемии гриппа”. Новосибирск, Россия, 9–10 октября, 2008, с. 60–62.
47. Макарова З.С., Голубева Л.С. *Оздоровление и реабилитация часто болеющих детей*. Москва, 2004.
48. Мизерницкий Ю.Л. *Пульмонология детского возраста: достижения, задачи и перспективы*. В: Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2014, № 2, с. 4–12.

Prezentat la 2.11.2015

#### Ala Donos,

dr. în științe medicale, conf. univ.,  
e-mail: aladonos@rambler.ru  
tel. 069266225