

PARTICULARITĂȚILE REACTIVITĂȚII PREIMUNE LA BOLNAVI CU PATOLOGIE A APARATULUI RESPIRATOR ASOCIATĂ CU TOXOCAROZĂ

Serghei Ghinda¹, Gheorghe Plăcintă², Valentina Smeșnoi¹, Elena Privalova¹,
Natalia Rotaru¹

IMSP Institutul de Ftziopulmonologie „Chiril Draganiuc”¹
USMF „Nicolae Testemițanu”²

Summary

Particularities preimmune reactivity in patients with respiratory pathology associated with toxocariasis

The study included 52 patients with asthma associated with toxocariasis and 31 patients with toxocariasis (control group). Study results and analysis suggest the conclusion about installing mixed type (Th1-Th2) of the immune response in patients with respiratory pathology associated with toxocariasis before and after treatment. In patients with toxocariasis without respiratory pathology) identifies Th2 type of immune response to treatment and its dynamics. The exposed, explained during a more favorable prognosis for respiratory pathology associated with toxocariasis.

Rezumat

Studiul a inclus 52 de bolnavi cu astm bronșic asociat cu toxocaroză și 31 bolnavi cu toxocaroză (grupul de control). Rezultatele studiului și analiza lor sugerează concluzia despre instalarea tipului mixt (Th1-Th2) al răspunsului imun la bolnavii cu patologie a aparatului respirator asociat cu toxocaroză până și după tratament. La bolnavii cu toxocaroză, fără patologie a aparatului respirator) se identifică tipul Th2 al răspunsului imun până la tratament și în dinamica acestuia. Cele expuse, explică decursul unui prognostic mai favorabil în cazul patologiei aparatului respirator asociat cu toxocaroză.

Actualitatea

Timp de mulți ani s-a considerat, că obstrucția bronșică este cauzată de o infecție bacteriană sau virală a aparatului respirator, iar patogeneza este asociată cu sensibilizarea arborelui bronșic de către agenții patogeni sau nepatogeni care populează pasajele respiratorii (Н.Ю.Мирополюская, 2008).

Simptomica caracteristică bolilor pulmonare este prezentă la 65% dintre bolnavii cu toxocaroză viscerală și variază de la simptome catarale ușoare la cele severe asmatiforme (Г.П.Адаменко и др., 2004). La bolnavi se determină guturai recidivant, bronșite recidivante, bronhopneumonie. Tuse uscată, episoade frecvente de tuse nocturnă, în unele cazuri - dispnee severă cu respirație astmatică și cianoză. Auscultativ se determină raluri uscate, în unele cazuri umede. Sunt înregistrate cazuri de toxocaroză ce au decurs cu pneumonii severe, recidivante și asociate cu multiple complicații, soldate în unele cazuri mai severe cu deces.

În R. Moldova nu există date statistice, infestarea cu toxocara fiind raportată sporadic. Toxocaroză poate surveni sub formă de mici focare familiale sau în colectivități de copii, mai ales atunci când condițiile socio-economice și igienico-sanitare sunt precare (S.Țibuleac și al., 2006).

Invazia cu *Toxocara canis* este un factor puternic endogen în crearea unui dezechilibru stabil al sistemului imunitar, care se manifestă prin scăderea nivelului fagocitozei (scăderea capacității de fagocitare a neutrofilelor sângelui periferic), creșterea nivelurilor CIC și al IgE totale. Evaluarea acestor parametri este un criteriu important pentru diagnosticul și eficacitatea terapiei în toxocaroză (Г.Е.Холодняк, 2009).

Eozinofilia sângelui periferic este considerată drept un indice al alergizării organismului în caz de helmintiază, îndeplinind rolul de celule citotoxice în anticorpi și reacțiile complement dependente a lizei extracelulare, dat fiind că sistemul fagocitar, din cauza dimensiunilor enorme, este ineficace în procesul eliminării parazitului (R. E. Behrman, et al., 2001).

Macrofagul este una din celulele principale care produc citokine în organism. În procesul fagocitozei macrofagele produc un șir întreg de citokine, astfel ca IL-12, IL-1, IL-6, IL-8, IFN- α , CSF, TNF- α , TGF- β , ș.a. (A. A. Майборода и др., 2006). IL-8 acționează, spre exemplu, ca factor activator al neutrofilelor (A.A.Тотолян, 2001), iar IL-5 stimulează eozinofilele, inducând formarea de către acestea a proteinei principale care produce liza helminților, contribuind astfel, la instalarea eozinofiliei în caz de helmintiaze.

Inflamația excesivă este însoțită de producerea în exces și secreția radicalilor și moleculelor agresive și se poate transforma într-un proces patologic care duce la leziuni masive ale celulelor și țesuturilor în organism. În aceste cazuri, citokinele joacă rolul unor factori patogenetici ale afecțiunilor care se dezvoltă. Implicarea sistemului de citokine antiinflamatoare (deactivante și inhibitoare) este de asemenea, necesară și fiziologic justificată pentru efectuarea unui control riguros, iar în caz de necesitate, pentru reglarea negativă a procesului inflamator pentru a nu admite hiperproducerea de citokine proinflamatoare (С.Н.Серебренникова и др., 2008). De echilibrul citokinelor (proinflamatoare – IL-2 și antiinflamatoare IL-4) depinde eficacitatea protecției antiinfecțioase, dat fiind că împotriva paraziților intracelulari este eficientă protecția intracelulară, iar împotriva paraziților extracelulari – răspunsul umoral specific. Citokinele îndeplinesc funcțiile unor mediatori intercelulari care asigură transmiterea semnalelor de activare sau inhibare de la unele celule la altele. Răspunsul imun al organismului este deci, mecanismul principal în patogeneza helmintiazelor, în special aportul sau major îl are în toxocaroză (K. Reiterova et al., 2003).

Scopul investigațiilor a constituit studierea reacțiilor fagocitozei (testul NBT, numărul fagocitar, indicele fagocitar) și a răspunsului citokinic la bolnavi cu astm bronșic asociat cu toxocaroză sub acțiunea unor imunocorectori.

Materiale și metode

Studiul a inclus 83 de pacienți cu astm bronșic asociat cu toxocaroză. Grupul principal l-au constituit 52 bolnavii cu astm bronșic asociat cu toxocaroză – T-AB (n-52), iar cel de al doilea grup de studiu l-au format 31 bolnavi cu toxocaroză – T (n-31). Concomitent cu tratamentul antiparazitar specific, bolnavilor li s-au administrat imunocorectoare (preparatul BioR sau Polioxidoniu). Nivelurile citokinelor IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IgE total și AntiToxoIgG au fost determinate prin metoda ELISA. Pentru aprecierea activității funcționale a neutrofilelor în testul cu tetrazoliu-nitro-blue (NBT) a fost utilizată metoda propusă și modificată de B.H. Park (1968). Pentru determinarea celulelor fagocitante au fost determinați indicele fagocitar și numărul fagocitar (Павлович С. А., 1998). Pentru procesarea statistică a rezultatelor au fost utilizate metode operante de evaluare statistică, inclusiv criteriul Student ș.a. (Ю.Е.Лях и соавт., 2006).

Rezultatele obținute și discuții

Capacitatea de fagocitare a neutrofilelor (tabelul 1), evaluată după numărul fagocitar (NF), inițial a fost ceva mai scăzută, comparativ cu persoanele sănătoase, fără, însă veridicitate statistică. După tratament, numărul neutrofilelor capabile de a fagocita a crescut mai expresiv la bolnavii cu patologie combinată ($p < 0,001$), și într-o măsură mai mică la bolnavii cu monoinfecție ($p < 0,01$).

Tabelul 1

Nivelul indicilor fagocitozei în grupurile de bolnavi studiate (M \pm m)

Indicii	Persoane sănătoase	T-AB (n-52)		T (n-31)	
		Înainte de tratament	După tratament	Înainte de tratament	După tratament
NBT-test	0,14 \pm 0,006	0,13 \pm 0,003	0,16 \pm 0,00■	0,12 \pm 0,007	0,15 \pm 0,009■
NF	76,9 \pm 0,86	75,1 \pm 0,81	83,4 \pm 1,16■	74,2 \pm 1,27	80,5 \pm 1,95■
IF	4,61 \pm 0,17	3,6 \pm 0,09	4,4 \pm 0,14■	3,6 \pm 0,18	4,2 \pm 0,23■

Diferențe statistic autentice între indicii: ■ – până și după tratament.

Activitatea de fagocitare a neutrofilelor, evaluată după indicii fagocitar (IF), până la tratament a fost puternic supresată la bolnavii de ambele categorii ($p < 0,001$). După tratament, activitatea de fagocitare a neutrofilelor s-a intensificat mai puternic la bolnavii cu patologie combinată ($p < 0,001$) și, într-o măsură mai mică la bolnavii cu monoinfecție.

Activitatea funcțională (de digerare) a neutrofilelor evaluată după testul NBT până la tratament, a fost ceva mai scăzută la bolnavii de ambele categorii față de persoanele sănătoase. După tratament, activitatea de înglobare a neutrofilelor s-a intensificat într-o măsură mai mare la bolnavii cu patologie combinată ($p < 0,001$) și, într-o măsură mai mică printre bolnavii cu monoinfecție ($p < 0,05$).

Prin urmare, procesele fagocitozei s-au restabilit mult mai eficient în caz de patologie combinată, comparativ cu monoinfecția (toxocaroză).

Nivelul IL-2 (tabelul 2) la bolnavii cu astm bronșic asociat cu toxocaroză, până la tratament a fost semnificativ mai mare ($p < 0,001$), decât la persoanele sănătoase, iar după tratament, rata acestui indice s-a redus semnificativ ($p < 0,001$). În cazul bolnavilor infectați numai cu toxocaroză, nivelul IL-2, care a fost mai mic până la tratament față de persoanele sănătoase, după tratament a crescut nesemnificativ.

Nivelul IL-4 la ambele categorii de bolnavi a fost, până la tratament semnificativ mai mare ($p < 0,001$ pentru T-AB și $p < 0,01$ pentru T). După tratament, conținutul de IL-4 în grupul bolnavilor cu patologie combinată (T-AB) s-a redus semnificativ ($p < 0,001$), în timp ce în grupul bolnavilor cu monoinfecție (T) a fost observată doar o tendință de scădere a acestui indice. Acest tablou al rezultatelor demonstrează prezența tipului mixt TH1-Th2 al răspunsului imun la bolnavii cu astm bronșic și toxocaroză până și după tratament. La bolnavii cu monoinfecție (T) se manifestă răspunsul imun de tip Th2, atât până la tratament, cât și după acesta. Vom menționa, că rezultatele noastre diferă de cele ale unor autori (A. Waage et al., 2005), care susțin că în infecțiile cu helminți și protozoare se produce activarea concomitentă a ambelor lanțuri - Th1 și Th2 ale răspunsului imun.

Tabelul 2

Nivelul citokinelor în grupurile de bolnavi studiate ($M \pm m$)

Citokinele	Persoane sănătoase	T-AB (n-52)		T (n-31)	
		Înainte de tratament	După tratament	Înainte de tratament	După tratament
IL-2 (pg/ml)	3,9±0,18	9,5±0,57	6,6±0,45■	3,1±0,28	3,5±0,28
IL-4 (pg/ml)	6,3±0,32	13,3±1,08	8,3±0,76■	11,8±1,91	8,7±1,42
IL-5 (pg/ml)	3,8±0,23	7,5±0,79	4,6±0,57■	7,3±1,44	6,3±1,08
IL-8 (pg/ml)	32,1±1,99	88±10,2	52±7,4■	79±13,6	63±14,5

Diferențe statistice autentice între indicii: ■ – până și după tratament.

Nivelul IL-5, care joacă un rol important în reacția tisulară eozinofilică, în ambele grupuri de bolnavi, la fel, până la tratament a fost concludent mai mare ($p < 0,001$ pentru T-AB și $p < 0,05$ pentru T). După tratament, conținutul de IL-5, în grupul cu astm bronșic și toxocaroză a scăzut semnificativ ($p < 0,01$), pe când ce în grupul cu toxocaroză, s-a observat doar o tendință de scădere.

Conținutul IL-8 până la tratament a fost la ambele categorii de bolnavi veridic mai mare ($p < 0,001$ pentru T-AB și $p < 0,01$ pentru T) față de persoanele sănătoase, menționând că la pacienții cu patologie combinată nivelul de IL-8 a fost mai mare, comparativ cu bolnavii cu monoinfecție. După tratament, conținutul de IL-8 la bolnavii cu patologie combinată s-a redus veridic ($p < 0,01$), în timp ce la bolnavii cu monoinfecție, se remarcă doar o tendință de scădere.

Astfel, la bolnavii cu asociere de toxocaroză și astm bronșic se produce normalizarea coraportului dintre tipul Th1 și Th2 al răspunsului imun, ceea ce se răsfrânge pozitiv asupra dinamicii tratamentului patologiei combinate nominalizate.

Analiza comparată a unora dintre indicii reacțiilor alergice demonstrează următoarele. Nivelul eozinofilelor, a fost până la tratament mai mare la ambele categorii de bolnavi ($p < 0,001$

pentru T-AB și $p < 0,01$ pentru T), decât la persoanele sănătoase. Diferența nivelului de eozinofile între bolnavii cu patologie combinată și bolnavii cu monoinfecție nu a fost semnificativă. Post-tratament, în ambele grupuri de bolnavi se constată o reducere a numărului de eozinofile, mai pronunțată însă, la bolnavii cu patologie combinată ($t=1,03$), comparativ cu bolnavii mono-infectați ($t = 0,15$) (tabelul 3).

Tabelul 3

Caracteristicile unor indici ai reacțiilor alergice în grupurile de bolnavi studiate ($M \pm m$)

Indicii	Persoane sănătoase	T-AB (n-52)		T (n-31)	
		Înainte de tratament	După tratament	Înainte de tratament	După tratament
Eozinofile (%)	1,7±0,10	4,5±0,49	3,7±0,60	5,6±1,35	5,3±1,49
IgE (UI/ml)	9,3±0,37	174±18,4	109±13,7■	181±34,5	94±17,9■
AntiToxoIgG (NTU)	4,4±0,43	37,9±2,29	26,3±2,29■	45,9±4,26	33,6±3,21■

Diferențe statistice autentice între indicii: ■ - înainte și după tratament

Nivelul de IgE (UI/ml) a fost semnificativ mai mare la ambele categorii de bolnavi ($p < 0,001$), comparativ cu nivelul persoanelor sănătoase. După tratament, s-a produs un declin semnificativ ale acestui indice, mai pronunțat la pacienții cu patologie combinată ($p < 0,01$), comparativ cu bolnavii infectați numai cu *Toxocara* ($p < 0,05$).

Nivelul de anticorpi (în NTU) pentru *Toxocara canis* (AntiToxoIgG) a fost semnificativ mai mare până la tratament în ambele grupuri de bolnavi ($p < 0,001$) față de persoanele sănătoase. În dinamică, după tratament, conținutul de anticorpi la *T. canis* a scăzut mai pronunțat la bolnavii cu toxocaroză și astm bronșic ($p < 0,001$), la bolnavii infectați numai cu *toxocara*, acest indice de asemenea, a scăzut, dar mai puțin semnificativ ($p < 0,05$).

Concluzii

Procesele fagocitozei se restabilesc mult mai eficient după tratament la bolnavii cu asociere de toxocaroză și astm bronșic, decât în dinamica tratamentului toxocarozei. În cazul dat la bolnavii cu asociere de toxocaroză și patologie pulmonară se normalizează raportul dintre tipurile Th1 și Th2 ale răspunsului imun, ceea ce influențează pozitiv evoluția patologiei combinate. Normalizarea echilibrului dintre citokine pro- și anti-inflamatoare duce la diminuarea procesului inflamator și drept rezultat la revenirea în limitele normei proceselor fagocitozei.

Factori care ghidează diferențierea de tip Th2 a răspunsului imun sunt diferite de cele care induc răspunsul imun de tip Th1 și în unele cazuri, au o direcție opusă, citokinele produse de Th1, inhibând producția de citokine caracteristice tipului Th2 de răspuns imun (C.A.Кетлинский, 2002).

Astfel, caracteristica modificărilor nivelului de citokine, care joacă o importanță majoră în infecția cu *Toxocara canis* (IL-2, IL-4, IL-5, IL-8) în diferite combinații de toxocaroză (viscerală, oculară, cutanată etc.) sugerează concluzia despre instalarea tipului mixt (Th1-Th2) al răspunsului imun la bolnavii cu patologie a aparatului respirator asociat cu toxocaroză până și după tratament. La bolnavii cu toxocaroză, fără patologie a aparatului respirator) se identifică tipul Th2 al răspunsului imun până la tratament și în dinamica acestuia. Cele expuse, explică decursul unui prognostic mai favorabil în cazul patologiei aparatului respirator asociat cu toxocaroză.

Bibliografie

- Behrman R. E., Kliegman R. M., Jenson H. B. Textbook of Pediatrics -16 th Edition, 2001.
- Magnaval J.F., Michault A., Calon N., Charlet J.P. Epidemiology of human toxocariasis in La Reunion Laboratoire de Parasitologie, CHU Purpan, Toulouse, France// Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 1994. – V.88 (5). – P.531–533.

3. Park B.H. et al. Infection and Nitroblue-tetrazolium Reduction by Neutrophils // The Lancet, vol 11, 1968, N 7567, p. 532-534.
4. Reiterova K., Tomasovicova O., Dubinsky P. Influence of maternal infection on offspring immune response in murine larval toxocariasis. // Parasite Immunol. 2003, Jul. - Vol. 25. - № 7. - P. 361-368.
5. Țibuleac S., Plăcintă Gh., Mudreac K. et al. Ascaridoza cânelui și toxocaroză omului în orașul Chișinău. // Gurierul medical, 2006, N. 6, p. 13-15.
6. Waage A., Halstensen A., Shalaby R. Local production of tumos nitrososis factor. // J. Exp. Med. 2005. - Vol. 170. - P. 185-189.
7. Адаменко Г.П., Никулин Ю.Т. Токсокароз – актуальная проблема здравоохранения. // Медицинские новости. №2, 2004.
8. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета. //Иммунология, Москва, «Медицина», 2002, том23, №2, с.77-79.
9. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н. и др. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. - 2006.-214 с.
10. Майборода А.А., Кирдей Е.Г., Семинский И.Ж., Цибель Б.Н. Иммуный ответ, воспаление: Учебное пособие по общей патологии. – М.:МЕДпресс-информ, 2006.–112 с.
11. Миропольская Н. Ю. Научное обоснование профилактики бронхообструктивных состояний у детей, инвазированных токсокарами. // Автореф. дис. . канд. мед. наук. Хабаровск, 2008. - 23 с.
12. Павлович С.А. Основы иммунологии. Минск. -Высшая школа. -1998. -114 с.
13. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 2), Сибирский медицинский журнал, 2008, № 8, с 5-8
14. Тотолян А.А. Роль хемокинов и их рецепторов в иммунорегуляции // Иммунология. – 2001. – № 5. – С.7-12
15. Холодняк Г.Е. Клинико-эпидемиологические особенности, диагностика и новые подходы к терапии токсокароза у детей. // Автореф. дисс. к.м.н., Москва, 2009, 26 с.

SHIGELLOZA LA COPII –

ASPECTE CLINICO-EPIDEMIOLOGICE, DE EVOLUȚIE ȘI TRATAMENT

**Tatiana Juravliov¹, Galina Rusu¹, Nadejda Sencu¹, Ludmila Bîrca²,
Angela Vămășescu², Maria Neaga², Lia Corobca**

Catedra Boli infecțioase FECMF USMF „Nicolae Testemițanu”, Clinica Boli infecțioase la copii¹, IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii²

Summary

Shigellosis in children – epidemiological, clinical aspects, evolution and treatment

The authors present a retrospective study on a group of 52 patients with shigellosis sonnei and flexneri. It was examined the epidemiological, clinical features, the evolution and treatment.

Rezumat

Autorii prezintă un studiu retrospectiv pe un lot de 52 pacienți cu shigelloză sonnei și flexneri. S-au analizat aspecte clinico-epidemiologice, de evoluție, diagnostic și tratament ale shigellozei la copil.

Actualitatea

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății în 2010 în rândul copiilor primelor 5 ani de viață au fost înregistrate 1,7 miliarde de episoade diareice, din care 36 de milioane în forme foarte grave. În 2011 BDA a provocat decesul a numeroși copii mici, 700 de mii dintre