

ROLUL FACTORILOR INFECȚIOȘI-PARAZITARI ÎN EVOLUȚIA MALADIILOR ATOPICE LA COPII

Liubov Vasilos, d. h. în medicină, prof. univ., **Ala Cojocaru**, dr. în medicină, conf. cerc., **Adela Horodișteanu-Banuh**, dr. în medicină, cercet. șt., **Marina Aramă**, cercet. șt., IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului

În ultimele decenii se observă o tendință de creștere a morbidității infantile prin afecțiuni atopice, inclusiv dermatită atopică și astm bronșic. În Europa aproximativ $\frac{1}{4}$ din copii fac maladii atopice, patologia mai frecvent dezvoltându-se în perioada copilăriei precoce, adică la preșcolarii și școlarii mici [9]. Predispoziția către dezvoltarea unei atopii, adică producerea intensă a anticorpilor anti-geni-specificali ai clasei IgE este ereditară și determină atât gradul de exprimare al reacției alergice, cât și specificul manifestărilor clinice [3]. În diferite perioade ale copilăriei se înregistrează diverse afecțiuni atopice. Astfel, pe parcursul primului an de viață cel mai frecvent se înregistrează dermatita atopică. S-a evidențiat că la 36% copii dermatita atopică decurge după mecanismul IgE determinat, iar factorul etiologic îl constituie alergenii alimentari, medicamentoși și infecțioși [4]. În scopul prevenirii sensibilizării este necesară diminuarea pătrunderii acestor alergeni în organismul copilului.

Un factor esențial de risc în inițierea afecțiunilor atopice în ultimul deceniu se consideră infecțiile și parazitozele. Unii autori menționează că infecția parazitara determinată de diverși helminți și protozoare se prezintă ca un factor cu implicații manifeste în dezvoltarea afecțiunilor atopice la copii [1]. Infecțiile parazitare (helmințoză ș.a.) sunt asociate în 47,7% cazuri cu dermatita alergică. Astfel, infecțiile sunt considerate sursa unor reacții imunopatologice, a răspunsului imun paradoxal, formării autoalergiei, menținerii unui „lanț continuu de inflamație”, inclusiv a pielii [2, 8]. Acțiunea helminților asupra organismului include un mecanism patogenetic dublu: acțiune directă asupra sistemului digestiv și activarea sistemului imun. Produsele rezultate din excreția helminților și toxinele lor induc activarea celulelor imuno-competente, hiperproducerea imunoglobulinelor, în special IgE, formarea complexilor imuni și deteriorarea imunității T-celulare.

În unele surse de specialitate este remarcat faptul că incidența astmului bronșic și a altor maladii alergice nu a crescut atât de brusc, având în vedere nivelul înalt de infestare cu helminți în populație comparativ cu țările mai avansate [7]. În afară de aceasta, în rândul populațiilor din regiunile endemice cu helmintiaze a fost stabilită corelația inversă dintre infestarea parazitara și alergice [1]. Explicația ar putea fi mecanismul imunosupresiv exercitat de helminți sau de prezența unui factor genetic care predispune spre alergice și rezistență la infecția parazitara.

„Ipoteza igienei” sugerează că expunerea la infecții în primii ani de viață influențează dezvoltarea sistemului imunitar la copil pe o cale „non-alergică”, ceea ce ar corespunde unui risc redus de apariție atât a astmului, cât și a altor boli alergice. Deși „ipoteza igienei” continuă să fie studiată, acest mecanism poate explica asociațiile observate între mărimea familiei, ordinea celor născuți, modul de îngrijire zilnică și riscul de astm [10].

Scopul studiului. Evaluarea relațiilor dintre nivelul infestării cu helminți și maladiile atopice la copiii din localități rurale cu diferit nivel de poluare a apei potabile.

Materiale și metode. Studiul a fost efectuat în cadrul Laboratorului Științific de Pediatrie, în baza evaluării IgE specifice pentru helminți (*Ascaris lumbricoides*, *Toxocara*, *Giardia intestinalis*) la 70 de copii cu afecțiuni atopice (astm bronșic și dermatită atopică) și vârsta cuprinsă între un an și 16 ani, selectați randoizat din 2 localități rurale (Bălceana și Drăgușenii-Noi) ale raionului Hâncești, Republica Moldova.

Pentru evaluarea maladiilor atopice copiii au fost intervievați, supuși examenului medical complex, inclusiv investigațiilor de laborator. Aprecierea IgE și IL-4 s-a realizat prin metoda imunofermentației ELISA, folosind sistemele-test „Vector-Best” (Rusia) și „Immunotech” (Franța) după metodologia producătorului. Determinarea IgE specifice la helminți a fost efectuată prin metoda imunofermentației cu sistemul test IgE-AT-ИФТС (НПО «Микроген», Rusia).

Rezultate și discuții. Evaluarea IgE specifice pentru helminți (*Ascaris lumbricoides*, *Toxocara*, *Giardia intestinalis*) la copii cu maladii atopice, din cele 2 localități rurale incluse în studiu, a relevat

un indice înalt de invazie helmintică – $58,5 \pm 5,9\%$. Astfel, în cazul a $32,8 \pm 5,3\%$ s-a determinat monoinvazia cu ascaride sau toxocari; la $21,4 \pm 5,8\%$ – invazia helmintică dublă (ascaride și toxocari) și în cazul a $4,2 \pm 2,3\%$ – invazia helmintică triplă (ascaride, lamblii intestinale și toxocari).

Rezultatele evaluării invaziei helmintice în raport cu patologia alergică suportată (35 de copii cu alergodermatoze și 35 – cu alerгоze respiratorii) au relevat indici înalți de contaminare cu helminți atât în cazul copiilor cu dermatite atopice, cât și în cazul suportării astmului bronșic și bronșitelor obstructive. Astfel, în $54,2 \pm 6,6\%$ cazuri cei ce făceau dermatite atopice în paralel suportau și diverse forme de helmintiaze. Invazia cu helminți evaluată în contextul afecțiunilor alergice respiratorii (astm bronșic, bronșite obstructive recidivante) a fost prezentă în cazul a $68,5 \pm 5,5\%$ din totalul celor cu maladii alergice respiratorii.

Evaluarea structurii helmintiazelor la copii cu astm bronșic și bronșită obstructivă a relevat: în cazul a $54,1 \pm 6,6\%$ copii – monoinvazie cu ascaride, în $4,1 \pm 2,3\%$ cazuri – monoinvazie cu *Geardia intestinalis*, în $16,6 \pm 4,4\%$ cazuri – invazie dublă cu ascaride și toxocari, în $8,3 \pm 3,3\%$ – invazie dublă cu ascaride și *Geardia intestinalis*, în $16,6 \pm 4,4\%$ – invazie triplă (ascaride, toxocari și *Geardia intestinalis*).

Estimarea structurii helmintiazelor la copiii cu dermatite atopice a relevat: în cazul a $42,1 \pm 5,9\%$ – monoinvazie cu ascaride; în $10,5\%$ cazuri – monoinvazie cu toxocari; în $47,3 \pm 6,0\%$ cazuri – invazie dublă cu ascaride și toxocari.

Astfel, rezultatele cercetării IgE specifice pentru helminți la copiii ce suportă diferite afecțiuni alergice respiratorii au relevat un procentaj mai înalt al monoinvaziilor cu ascaride ($54,1 \pm 6,6\%$) comparativ cu lotul de copii cu alergodermatoze, unde mai frecvent s-a înregistrat invazie helmintică dublă cu ascaride și toxocari ($47,3 \pm 6,0\%$ cazuri). Ținem să remarcăm că numai la copiii cu astm bronșic și bronșite obstructive a fost depistată invazia helmintică triplă $16,6 \pm 4,4\%$, inclusiv prezența *Geardiei intestinalis*. Numai în lotul copiilor cu dermatite atopice, dimpotrivă, a fost remarcată prezența monoinvaziei cu toxocari – $10,5 \pm 3,6\%$.

La copii cu astm bronșic, estimarea valorilor medii ale IgE specifice ascaridei a relevat indici majorați de 2 ori comparativ cu valorile optime (respectiv $0,685 \pm 0,04$ și $0,337$); IgE specifice toxocarilor (respectiv $0,337 \pm 0,09$ și $0,0,165$) și la fel titrurile IgE specifice lamblii intestinale (respectiv $0,516 \pm 0,0,9$ și $0,244$) (fig. 1).

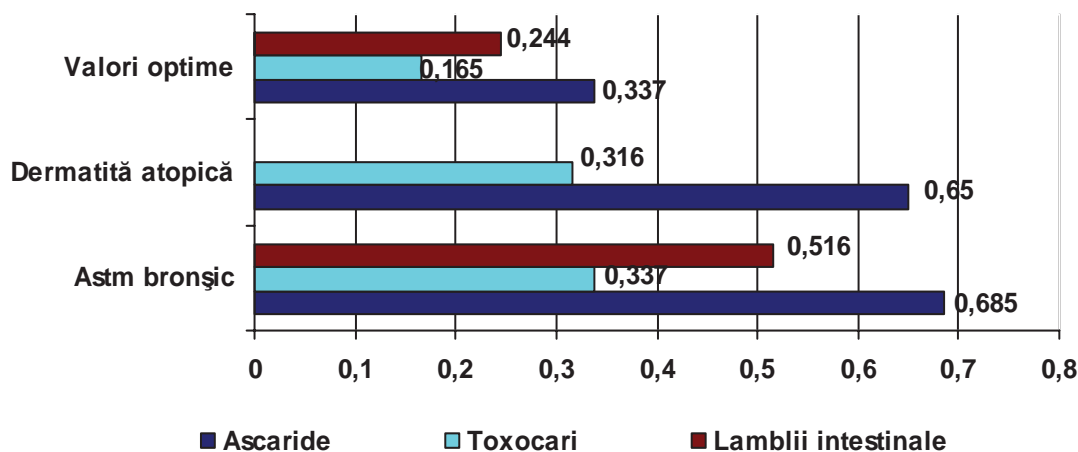


Fig. 1. Valorile indicilor IgE specifice pentru helminți la copii cu diferite forme nozologice ale maladiilor atopice

În lotul copiilor cu dermatită atopică au fost majorate de 2 ori numai titrurile respective toxocaroziei $0,316 \pm 0,05$; $p < 0,05$ și ascaridozei $0,0,650 \pm 0,0$; $p < 0,005$ comparativ cu valorile de normă, respectiv $0,165$ și $0,337$.

Astfel, rezultatele evaluării invaziei helmintice la copiii cu afecțiuni atopice (dermatită atopică și astm bronșic) au stabilit o înaltă contaminare cu helminți, aspect ce nu confirmă „ipoteza igienei” din unele referiri ale literaturii de specialitate, care relevă o corelație inversă între infestarea parazitată și alergie.

Comparând indicii IgE specifice pentru cele 3 grupe de helminți (*Ascaris lumbricoides*, *Toxocara*, *Giardia intestinalis*) la copiii cu maladii alergice din localități cu un nivel diferit de poluare a factorilor de mediu, am constatat un procentaj mai înalt al invaziei helmintice la cei din localitatea cu grad înalt de poluare a factorului hidric (s. Bălceana) – $70 \pm 2,3\%$ comparativ cu $57,1 \pm 1,7\%$ ($p < 0,05$) înregistrate la copiii localității de control (Drăgușenii-Noi). Ținem să remarcăm că în localitatea nefavorabilă din punct de vedere ecologic, conform calității apei potabile, mai frecvent au fost depistate invazia helmintică dublă și triplă – $85,6 \pm 1,3\%$ comparativ rezultatelor obținute în cazul evaluării invaziei helmintice la copiii din s. Drăgușenii-Noi, unde în cadrul acestui lot de copii numai în $25,0 \pm 2,5\%$ cazuri s-a relevat invazia helmintică dublă ($p < 0,001$), iar în restul $75,0 \pm 1,8\%$ din cazuri s-a determinat monoinvasia cu helminți.

La copiii cu afecțiuni atopice din localitatea cu grad înalt de poluare a apei potabile estimarea valorilor medii ale IgE specifice la ascaride a relevat indici majorați aproximativ de 2 ori comparativ cu valorile obținute la cei din localitatea unde apa potabilă corespunde cerințelor sanitar-igienice, respectiv $0,467 \pm 0,111$ și $0,248 \pm 0,123$; $p < 0,05$. Titrele IgE specifice la toxocari s-au dovedit a fi majorate de 0,5 ori în satul Bălceana comparativ valorilor optime, respectiv $0,242 \pm 0,075$ față de 0,165, diferențele fiind statistic nesugestive; pe când în localitatea Drăgușenii-Noi titrele IgE specifice la toxocari se încadrau în limitele normei. Nivelul IgE la *Giardia intestinalis* în ambele localități se încadra în limitele valorilor optime (fig. 2).

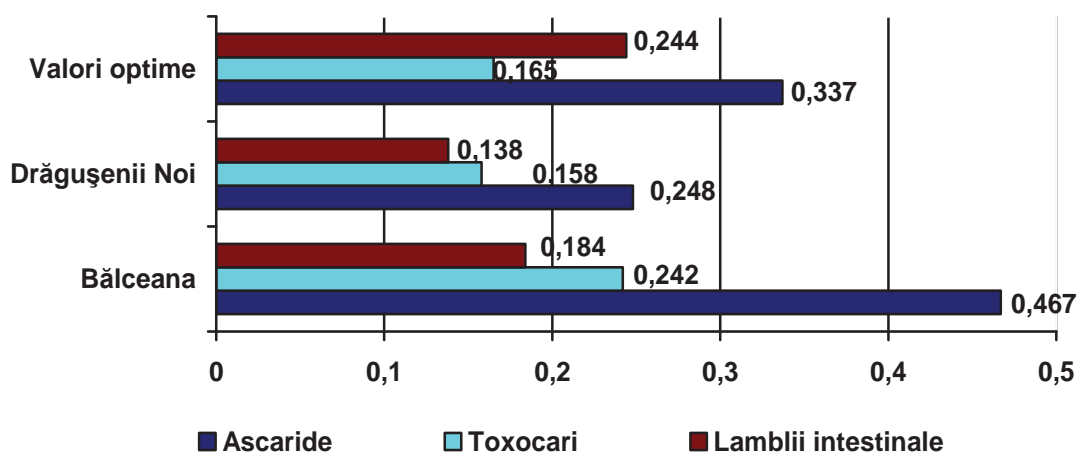


Fig. 2. Valorile indicilor IgE specifice pentru helminți la copiii cu maladii atopice din localități cu nivel diferit de poluare a apei potabile

În ultima perioadă, unul din mecanismele patogenetice de bază ale patologiilor atopice se consideră tulburarea reglării sintezei IgE la nivelul producției IL-4, fapt care a fost pus la baza conceptului despre dezechilibrul producției citokinelor, limfocitelor Th1 și Th2 în patogenia alergiei [5]. Astfel, atopia este definită drept o producție exagerată a IgE sub influența fluxului antigenic ai factorilor de mediu. La baza atopiei stau, astfel, tulburările imunității la care sporește activitatea celulelor Th2, sintezatoare de IL-4, 5, 6, 9, 13, 16, care la rândul lor stimulează limfocitul B spre producția de IgE, induc activizarea și proliferarea eozinofilelor, sporesc expresia antigenului de histocompatibilitate de clasa II, servesc drept factor de creștere a mastocitelor.

Mai mulți autori menționează că infecția parazitara determinată de diverși helminți și protozoare se prezintă ca un factor cu implicații manifeste în dezvoltarea afecțiunilor atopice la copii [8]. Helminții reprezintă paraziți vermiformi multicelulari, în general bine tolerați, având o prevalență înaltă a infestării în populațiile native, ceea ce indică dezvoltarea pe parcursul filogenezei a metodelor moleculare sofisticate de evaziune și supresiune imună.

În egală măsură, helminții au exercitat o influență majoră asupra procesului evolutiv al sistemului imun la vertebrate, posibil cu formarea multor aspecte ale răspunsului Th2 care există în prezent. Cu siguranță, imunitatea față de mulți paraziți este Th2 dependentă, cu toate că pare paradoxală prevalența în infecțiile parazitare umane a răspunsului dominant Th2, coexistent cu infecția persistentă. Ineficiența imunității Th2 poate fi rezultatul răspunsului exercitat de celulele T regulatorii care con-

strâng procesul inflamator și componentele efectorii, în paralel cu „fenotipul Th2 modificat” descris la pacienții alergologici [1, 2]. Există dovezi în favoarea unui răspuns Th2 „modificat” în cadrul infestării cu helminți: spre exemplu, pacienții cu infecții grave prezintă un nivel foarte înalt de IgG4, însă o cantitate relativ joasă de IgE, în timp ce răspunsul proliferativ specific al limfocitelor T este dereglat, fiind prezentă eliberarea redusă de IL-5, în ciuda unei eliberări normale de IL-4 [6].

Ținem să remarcăm că indicii IL-4 evaluați în cadrul studiului efectuat de Laboratorul de Pediatrie al ICȘDOMC, de asemenea, s-au încadrat în limitele valorilor optime. Totuși, la copiii cu astm bronșic, care aveau titrurile IgE specifice pozitive la helminți, indicii IL-4 s-au dovedit a fi ușor majorați comparativ cei ai copiilor cu dermatită atopică asociată cu helmintiază, respectiv $42,33 \pm 1,2$ față de $22,64 \pm 0,7$ pg/ml; $p < 0,005$. La fel, indicii IL-4 erau ușor majorați și la copiii cu afecțiuni atopice din localitatea cu nivel înalt de poluare a factorului hidric – $30,89 \pm 14,3$ comparativ cu datele obținute la copiii din localitatea de control – $19,4 \pm 7,4$ pg/ml, în ambele cazuri fiind în limitele valorilor de normă.

Cercetările imunologice efectuate în cadrul studiului la copii cu maladii alergice și titruri specifice pozitive la helminți au stabilit că în majoritatea cazurilor dermatita atopică și astmul bronșic decurg după mecanismul IgE determinat. Aprecierea nivelului IgE totale la copiii cu maladii alergice și titruri pozitive la helminți a înregistrat valori supranormative (hiper-IgE -emie) în medie în $80,0 \pm 2,4\%$ din toate cazurile ($70,0\%$ din cazurile de astm bronșic; $72,7\%$ din cazurile de dermatită atopică). Estimarea IgE la copiii cu astm bronșic a relevat majorarea valorilor de circa 6-7 ori comparativ cu norma, iar la cei cu dermatită atopică – de 2-3 ori, respectiv $499,05 \pm 13,6$ și $196,71 \pm 5,3$ UI/ml, $p < 0,005$. În localitatea cu condiții ecologice nefavorabile 80% din copii cu maladii alergice și titruri pozitive de helminți prezentau hiper-IgE severă ($150-1090$ UI/ml), nivelul mediu al acestui indice constituind $354,83 \pm 74,6$ UI/ml. În localitatea de control numai 50% din copii cu maladii alergice prezentau hiper-IgE-emie ($78-700$ UI/ml, nivel mediu $164,65 \pm 37,8$ UI/ml).

Astfel, rezultatele evaluării patologiei atopice la copiii cu invazie helmintică permit a trage următoarele **concluzii**:

1. Înalta contaminare cu helminți a copiilor cu afecțiuni alergice (dermatită atopică și astm bronșic) confirmă ipoteza că infecția parazitară determinată de diverși helminți și protozoare se prezintă ca un factor cu implicații manifeste în dezvoltarea afecțiunilor atopice la copii.

2. A fost relevată importanța practică a diagnosticului screening IgE specifice la helminți în cazul copiilor suspectați de afecțiuni atopice și al celor ce locuiesc în zone ecologic compromise. Totodată, a fost confirmată necesitatea efectuării măsurilor curativ-profilactice antihelmintice.

Bibliografie selectivă

1. Araujo M.I., Hoppe B., Medeiros M.JR. et al., *Impaired T helper 2 response to aeroallergen in helminth-infected patients with asthma*. J Infect Dis, 2004, vol. 190, p. 1797-1803.
2. Capron A., Dombrowicz D., Capron M., *Helminth infections and allergic diseases: from the Th2 paradigm to regulatory networks*. Clin Rev Allergy Immunol, 2004, vol. 26, p. 25-34.
3. D'Amato G., Liccardi G., D'Amato M. et al., *Environmental risk factors and allergic bronchial asthma*. Clin Exp Allergy, 2005, vol. 35, no. 9, p. 1113-24.
4. Darsow U., Laifaoui J., Kerschenlohr K. et al., *The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study*. Allergy, 2004, vol. 59, no. 12, p. 1318-25.
5. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA)*, 2006, p. 2-90.
6. Maizels R.M., Balic A., Gomez-Escobar N. et al., *Helminth parasites: masters of regulation*. Immunol Rev, 2004, vol. 201, p. 89-116.
7. Peisong G., Mao X-Q., Enomoto T. et al., *An asthma associated genetic variant of STAT6 predicts low burden of Ascaris worm infection*. Genes Immun, 2004, vol. 5, p. 58-62.
8. Pinelli E., Withagen C., Fonville M. et al., *Persistent airway hyperresponsiveness and inflammation in Toxocara canis infected BALB/c mice*. Clin Exp Allergy, 2005, vol. 35, p. 826-832.
9. Robertson C.F., Strachan D.P., *ISAAC Steering Committee. International correlations between indicators of prevalence, hospital admissions and mortality for asthma in children*. International Journal of Epidemiology, 2008, vol. 37, p. 573-582
10. Yazdanbakhsh M., Kremsner P.G., Van Ree R., *Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis*. Science, 2002, vol. 296, p. 490-494.

Rezumat

Studiul realizat prezintă rezultatele evaluării IgE specifice pentru helminți (*Ascaris lumbricoides*, *Toxocara*, *Giardia intestinalis*) la 70 de copii cu afecțiuni atopice (astm bronșic și dermatită atopică), care locuiesc în localități rurale, ce diferă după gradul de poluare a apei potabile. Cercetările efectuate au relevat o înaltă contaminare cu helminți a copiilor, aspect ce confirmă ipoteza că helmintiazele se prezintă ca un factor cu implicații manifeste în dezvoltarea afecțiunilor atopice la copii și relevă importanța practică a diagnosticului screening IgE specifice la helminți în cazul copiilor ce locuiesc în zone ecologic compromise, suspecți de afecțiuni atopice.

Summary

The accomplished study was aimed to assess specific IgE levels in correlation with helminthes infection (*Ascaris lumbricoides*, *Toxocara* and *Giardia intestinalis*) at 70 children with atopic disorders, namely asthma and atopic dermatitis, who are living in rural areas of the republic with various degree of the drinking water pollution. There was revealed a high parasitic infection of children, thus confirming the fact that helminthes represents an interrelating factor in the atopy development at pediatric population. The study underlines practical importance of the diagnostic screening for parasite specific IgE in children suspected to have atopic disorders and living in the environmentally unfavorable regions.

UTILIZAREA DRENAJULUI LIMFATIC ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL PIELONEFRITELOR GESTAȚIONALE ȘI INFLUENȚA LUI ASUPRA METABOLISMULUI AMINOACIZILOR

Marin Rotaru, dr. h. în medicină, prof. univ., **Vadim Scarlat**, cercet. șt. stagiar, **Natalia Arapu**, cercet. șt. stagiar, **Svetlana Jubârcă**, cercet. șt. stagiar, IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, Laboratorul științific Obstetrică

În ultimii ani se observă o creștere progresivă a pielonefritei acute la gravide, constituind 10-12,5%. Sarcina asociată cu pielonefrită induce următoarele complicații: gestoza severă, insuficiența fetoplacentară, retardul de dezvoltare intrauterină a fătului, iminența de naștere prematură, insuficiența renală etc.

Sistemul limfatic contribuie la toate procesele vitale ale organismului, de aceea soluționarea unor probleme ale limfologiei este importantă pentru orice domeniu al medicinei. În fiecare proces inflamator, indiferent de etiologie și patogeneză, este implicat sistemul limfatic [8, 9].

Este bine cunoscut faptul că în cadrul afecțiunilor renale în sistemul limfatic al organului și al organismului se declanșează multiple schimbări patologice. În lista lor intră blocarea colectorilor limfatici, lezarea capilarelor limfatice și nu în ultimul rând dereglarea circulației lichidului tisular în organ. Tulburările reologiei sângelui și limfei în direcția majorării viscozității lor, care se depistează în cadrul afecțiunilor renale, corelează cu expresivitatea hipoxiei și acidozei, cauzează dereglarea microcirculației în rinichi. Deoarece în cadrul majorității proceselor patologice de origine infecțioasă se mărește în primul rând permeabilitatea barierei limfatice, din focarele inflamației nimeresc de 3 ori mai mulți microbi, toxine, metaboliți în limfă decât în sânge. Se declanșează dereglarea producerii și încetinerii circulației limfei, se lizează parametrii reologici ai lichidului interstițial și ai limfei [8, 9, 10].

Aceste schimbări ale homeostazei argumentează necesitatea administrării preparatelor antimicrobiene. Devine evidentă necesitatea normalizării transportului humoral în sistemul "sânge-interstițiu-limfă-sânge". Metodele acestor influențări curative stimulează drenajul limfatic, corecția sistemului de coagulare, anticoagulare și fibrinoliză, a limfei și caracteristica ei reologică [8, 9].

Stimularea drenajului limfatic se aplică cu scopul de a normaliza circuitul limfatic în organ, deoarece dereglările microcirculației limfatice sau transportul interstițial humoral acționează negativ asupra hemomicrocirculației și împiedică vindecarea infiltrației patologice a parenchimului renal, amplificarea efectului dezintoxicant (pe calea extragerii din țesuturi a metaboliților patologici).