

INTERRELAȚIA CLINICO-IMUNOLOGICĂ A INDICATORILOR INTOXICAȚIEI ENDOGENE LA PACIENȚII CU ASOCIEREA ÎNTRE TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ȘI TOXOCAROZĂ

Angela GUILA¹, Evelina LESNIC², dr. în șt. med., Corina ROTARU-LUNGU¹,
Serghei GHINDA¹, dr. hab. în șt. med., prof. cercet., Elena PRIVALOVA¹, dr. în șt. biol., conf. cercet.,
Alibina BRUMARU, dr. în șt. med.

¹IMSP Institutul de Ftiziopulmonologie „Chiril Draganiuc”

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat.

Helmintiazele intestinale determină secreția exagerată a citokinelor de către limfocitele Th2, care au o acțiune inhibitorie asupra Th1, fapt ce crește riscul reactivării infecției latente și dezvoltării tuberculozei active. Scopul: identificarea corelației clinico-imunologice a indicatorilor intoxicației endogene la pacienții cu tuberculoză pulmonară și toxocaroză. *Material și metode:* 159 pacienți distribuiți similar în grupe conform sexului și vârstei - lotul 1 a inclus 53 pacienți cu tuberculoză pulmonară și toxocaroză; lotul 2 a inclus 53 pacienți cu tuberculoză pulmonară; lotul 3 a inclus 53 pacienți cu toxocaroză au fost investigați prin determinarea concentrațiilor serice ale complexelor imune circulante (CIC) cu diferită masă moleculară: 2.5%, 4.2% și 8.0%, indicatorii formulei leucocitare și simptomatologia clinică. S-a constatat că durata și gravitatea simptomatologiei clinice la internare a fost mai severă în lotul 1, moderat modificate în lotul 2 și ușor alterate în lotul 3. În lotul 1 a fost identificată o concentrație sporită a neutrofilelor, în lotul 2 neutrofilele segmentate, iar în lotul 3 - neutrofilele nesegmentate. S-a constatat creșterea concentrației CIC în loturile 1 și 3 comparativ cu 2. Frecvența și durata simptomatologiei de intoxicație: cefaleea, febra/subfebrilitatea, astenia, transpirațiile profuze, iritabilitatea, anorexia, scăderea în greutate au fost sever exprimate în lotul 1, moderat alterate în lotul 2 și slab percepute în lotul 3. *Concluzie:* Indicatorii intoxicației endogene evaluați au identificat interrelația între gravitatea simptomatologiei clinice și severitatea perturbărilor biomarkerilor serici.

Cuvinte-cheie: tuberculoză pulmonară, toxocaroză, imunitate, intoxicație endogenă, manifestări clinice.

Summary. Clinical and immunological interrelation between endogenous intoxication indicators in patients with the association between pulmonary tuberculosis and toxocarosis

Intestinal helminthias determine cytokines secretion by the lymphocytes Th2, which have an inhibitory effect on Th1, contributing an increased risk of the reactivation of the latent infection and development of active tuberculosis. The

aim: to identify the clinical-immunological correlation of endogenous intoxication indicators in patients with pulmonary tuberculosis and toxocarosis. *Material and methods:* 159 patients distributed in similar groups according to sex and age were divided in the 1st group which included 53 patients with pulmonary tuberculosis and toxocarosis; 2nd group with 53 patients with pulmonary tuberculosis; 3rd group included 53 patients with toxocarosis were investigated for the serum concentrations of circulating immune complexes (CIC) with different molecular weight: 2.5%, 4.2% and 8.0%, leukocyte formula and clinical symptomatology. It was established that the duration and severity of the clinical symptomatology was more expressed in the 1st group, moderately modified in the 2nd group and slightly modified in the 3rd group. In the 1st group was established an increased concentration of neutrophils, in the 2nd group - segmented neutrophils and in the 3rd group band neutrophils. The concentration of the CIC in the 1st group and 3rd groups were more increased than in the 2nd group. The duration of the intoxication symptoms: headache, fever/subfebrility, asthenia, profuse sweating, irritability, anorexia, weight loss were severely expressed in the 1st group, moderately modified in the 2nd group and low perceived in the 3rd group. *Conclusion:* Indicators of the endogenous intoxication identified the interrelation between the severity of the clinical symptomatology and the severity of the serum biomarker disturbances.

Key-words: pulmonary tuberculosis, toxocarosis, immunity, endogenous intoxication, clinical manifestations.

Резюме. Сопоставление клинических и иммунологических признаков эндогенной интоксикации у больных с сочетанием туберкулеза легких и токсокароза.

Кишечные гельминтозы способствуют высвобождению Th2-цитокинов, которые подавляют Th1-цитокины, приводя к снижению уровня иммунитета хозяина и увеличению риска реактивации латентных инфекций и развития активного туберкулеза. *Цель исследования* - сопоставление клинических и иммунологических признаков эндогенной интоксикации у больных с сочетанием туберкулеза легких и токсокароза. *Материал и методы:* обследовано 159 больных разного пола и возраста, они были поделены на 3 группы: 1) сочетание туберкулеза легких и токсокароза (53 больных); 2) туберкулез легких (53 больных); 3) токсокароз (53 больных). У больных определяли содержание ЦИК с 3-мя молекулярными массами (2,5%, 4,2%, 8,0%) в качестве маркера эндогенной интоксикации. Также анализировали показатели лейкоформулы и клинические симптомы эндогенной интоксикации. Установлено, что частота и тяжесть симптомов интоксикации показывает, что более тяжелой, при поступлении была 1 группа больных, легче 2 группа больных и еще легче 3 группа больных. У больных 1 группы отмечено наибольшее содержание лейкоцитов, у больных 2 группы было наибольшее содержание сегментоядерных нейтрофилов, у больных 3 группы – наибольшее содержание палочкоядерных нейтрофилов. Частота и длительность клинических симптомов интоксикации: головная боль, температура, слабость, потливость, раздражительность, похудание наиболее были выражены в 1 группе, менее во 2 группе и еще меньше в 3 группе больных. *Заключение:* показатели эндогенной интоксикации (ЦИК) коррелируют с выраженностью клинической симптоматики интоксикации.

Ключевые слова: туберкулез легких, токсокароз, иммунитет, эндогенная интоксикация, клинические проявления.

Introducere. Manifestările clinice ale intoxicației endogene se manifestă prin reacții de adaptare, care se dezvoltă pe fundal de reducere progresivă a activității imunității umorale. Pe durata evoluției optime a rezistenței imune, reacțiile de adaptare imună își reduc intensitatea, iar indicatorii activității lipopolizaharidelor în plasmă se normalizează. Pătrunderea repetată în circulația sanguină a unei cantități enorme de toxine endogene contribuie la mobilizarea excesivă a resurselor adaptative, care în consecință determină insuficiența poliorganică tranzitorie (Яблонская А. М., 2009; McEwen B.S., 2008).

Revista literaturii de specialitate stabilește, că parazitozele (helminthiazele intestinale) contribuie la secreția exagerată a citokinelor de către limfocitele T helper 2, care au o acțiune inhibitorie a activității funcționale a limfocitelor T helper 1, care la rândul său determină diminuarea activității imune generale. Acest proces, la rândul său, crește riscul dezvoltării infecțiilor secundare, explicând ponderea mai mare a tuberculozei, hepatitelor la persoanele afectate de helmintiaze intestinale (Зайков С.В., 2009).

Evaluarea complexă a indicatorilor intoxicației endogene la pacienții cu tuberculoză multidrog-rezistentă demonstrează creșterea moderată asociată cu diminuarea imunității celulare. Creșterea severității perturbărilor clinice datorită distrucțiilor pulmonare parenchimate și achiziționarea multidrog-rezistenței medicamentoase contribuie la creșterea numărului de limfocite T helper 2 (CD4+) ce demonstrează persistența unui deficit al imunității celulare și reducerea eficacității sistemului antiinflamator (Тодорико Л.Д. и соавт., 2014). Deci, optimizarea metodelor de diagnostic și de cuantificare a indicatorilor de intoxicație endogene posedă o mare importanță în activitatea clinică.

Scopul: identificarea corelației clinico-imunologică a indicatorilor intoxicației endogene la pacienții cu tuberculoză pulmonară și toxocaroză.

Material și metode: a fost efectuată o cercetare prospectivă și selectivă care a inclus 159 pacienți distribuiți similar în grupe conform sexului și vârstei, fapt ce a permis comparabilitatea rezultatelor. Pacien-

Tabelul 1

Frecvența și durata simptomatologiei de intoxicație (num. abs./% și M ± eroarea standard în 24 ore).

Simptome clinice		Bolnavii		
		Lot 1 n=53	Lot 2 n=53	Lot 3 n=53
Cefalee	num.abs./% în 24 ore	16,0/30,19	10/18,9	9/16,9
		7,5±1,95●	4,0±1,30*	0,9±0,26
Febră/ subfebrilitate	num.abs./% în 24 ore	29/54,7	20/37,7	10/18,9
		6,1±1,16●	3,8±0,92*	0,7±0,20
Astenie	num.abs./% în 24 ore	43/81,1	41/77,4	16/30,2
		18,4±2,31●■	12,6±1,64*	2,0±0,48
Transpirații profuze	num.abs./% în 24 ore	35/66,0	22/41,5	5/9,4
		12,7±1,70●■	5,1±1,03*	0,3±0,12
Dereglarea somnului	num.abs./% în 24 ore	13/24,5●	11/20,8*	9/16,9
		5,4±1,52	3,2±1,07	0,6±0,20
Iritabilitate	num.abs./% în 24 ore	14/26,4	10/18,9	9/16,9
		5,0±1,40	2,5±0,77	0,6±0,19
Inapetență	num.abs./% în 24 ore	34/64,2	27/50,9	10/18,9
		15,5±2,28	11,8±2,88	0,97±0,28
Scădere în greutate	num.abs./% kg	37/69,8	35/66,0	9/16,9
		6,7±0,76	5,3±0,72	0,9±0,27

Notă: Lot 1 (tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză), lotul 2 (tuberculoză pulmonară), lotul 3 (toxocaroză); ■ - diferență semnificativă între loturile 1 și 2; ● diferență semnificativă între loturile 1 și 3* diferență semnificativă între loturile 2 și 3.

ții au fost distribuiți în: lotul 1 care a inclus 53 pacienți cu tuberculoză pulmonară și toxocaroză; lotul 2 a inclus 53 pacienți cu tuberculoză pulmonară; lotul 3 a inclus 53 pacienți cu toxocaroză. Pacienții au fost investigați conform unui protocol individual unic care a inclus evaluarea indicatorilor clinici și a biomarkerilor intoxicației endogene. Au fost determinate concentrațiile serice ale complexelor imune circulante cu diferită masă moleculară: 2.5%, 4.2% și 8.0% în calitate de biomarkeri ai intoxicației endogene, indicatorii formulei leucocitare și simptomatologia clinică.

Rezultate și discuții. Cefaleea a fost de durată mai mult în lotul 1 comparativ cu lotul 3 ($p < 0,05$) și în lotul 2 comparativ cu lotul 3 ($p < 0,01$). Nu s-au identificat diferențe semnificative între loturile 1 și 2 (tabelul 1).

Creșterea temperaturii a fost mai de lungă durată în lotul 1 comparativ cu lotul 3 și în lotul 2 comparativ cu lotul 3, la același prag statistic ($p < 0,01$). Nu s-au identificat diferențe semnificative între loturile 1 și 2.

Astenia s-a manifestat mai important în lotul 1 comparativ cu lotul 2 ($p < 0,05$) și lotul 3 ($p < 0,001$). Diferență semnificativ statistic s-a stabilit între loturile 2 și 3 ($p < 0,001$).

Transpirațiile profuze au fost identificate pe o durată mai mare în lotul 1 comparativ cu lotul 2 și lotul 3, la același prag statistic ($p < 0,001$). Între lotul 2 și 3 s-a identificat o diferență statistică ($p < 0,001$).

Perturbări ale somnului, insomniile au fost stabilite mai frecvent la pacienții din lotul 1 comparativ cu lotul 3 ($p < 0,01$) și lotul 2 comparativ cu lotul 3 ($p < 0,05$), fără identificarea diferențelor între loturile 1 și 2.

Durata iritabilității a fost identificată mai mare în lotul 1 comparativ cu lotul 3 ($p < 0,01$) și lotul 2 comparativ cu lotul 3 ($p < 0,05$). Nu au fost constatate diferențe semnificative între lotul 1 și 2.

Durata inapetenței au fost mai îndelungată în lotul 1 comparativ cu lotul 3 și în lotul 2 comparativ cu lotul 3, la același prag statistic $p < 0,001$. Nu au fost stabilite diferențe semnificative între loturile 1 și 2.

Acuze ale pierderii în greutate au fost mai percepute în lotul 1 comparativ cu lotul 3 și lotul 2 comparativ cu lotul 3, la același prag statistic $p < 0,001$. Diferențe statistice între loturile 1 și 2 nu au fost stabilite. Deci, frecvența și durata simptomatologiei de intoxicație la pacienții spitalizați în lotul 1 a fost mai severă, în lotul 2 moderat alterată și în lotul 3 slab percepute.

Concentrația leucocitelor în lotul 1 și lotul 2 a fost

Tabelul 2

Concentrația leucocitelor, ponderea neutrofilelor segmentate, neutrofilelor nesegmentate, limfocitelor și indicele de adaptare

Indicatori	Lot referință N=100	Pacienți		
		Lot 1 n=53	Lot 2 n=53	Lot 3 n=53
Leucocite 10 ⁹ /l	6,0±0,12	9,3±0,42○□	8,7±0,40●□	5,4±0,29■
Segmentate %	55,4±0,34	53,8±1,61	58,0±1,57●□	53,7±1,46
Nesegmentate %	0,5±0,05	3,1±0,44○□	3,5±0,49□	6,4±0,56□
Limfocite %	36,1±0,33	22,9±1,38□	25,2±1,46□	25,8±0,98□
Indicele de adaptare UC	0,37±0,007	0,44±0,037	0,46±0,051	0,41±0,026

Notă: Lot 1 (tuberculoză pulmonară asociat cu toxocaroză), lotul 2 (tuberculoză pulmonară), lotul 3 (toxocaroză); □ - diferență semnificativă între loturile de referință a persoanelor sănătoase și loturile pacienților; ○ - diferență semnificativă între loturile 1 și 3; ● - diferență semnificativă între loturile 1 și 2; ■ - diferență semnificativă între loturile 2 și 3; UC - unități convenționale.

semnificativ mai mare comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase, la același nivel statistic $p < 0,001$. Concentrația leucocitelor în lotul 3 nu s-a diferențiat comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase. Concentrația leucocitelor în lotul 1 a fost moderat mai mare în comparație cu lotul 2, fără a atinge pragul semnificației statistice (tabelul 2).

Concentrația leucocitelor neutrofile segmentate în lotul 2 a fost semnificativ mai mare comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase, $p < 0,05$. Concentrația leucocitelor neutrofile segmentate în lotul 1 și 3 nu s-a diferențiat comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase. Concentrația neutrofilelor segmentate în lotul 2 a fost semnificativ mai mare comparativ cu lotul 1 ($p < 0,05$).

Concentrația leucocitelor neutrofile nesegmentate în loturile 1 și 2 a fost semnificativ mai redusă comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase ($p < 0,01$ pentru ambele loturi), iar pentru pacienții din lotul 3 a fost semnificativ mai mare comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase ($p < 0,001$). O pondere mai mare a neutrofilelor nesegmentate a fost stabilit în lotul 3 comparativ cu lotul 1 și 2 la același nivel statistic ($p < 0,001$).

Concentrația limfocitelor a fost similară în toate loturile pacienților comparativ cu lotul de referin-

ță a persoanelor sănătoase, la același prag statistic ($p < 0,001$), deși a fost constatată diminuarea acestora în lotul 1. Indicele de adaptare (IA) a fost la același nivel în lotul 1 și 2, respectiv diminuat în lotul 3 comparativ cu indicatorul stabilit în lotul de referință a persoanelor sănătoase. Deci, în lotul 1 s-a constatat creșterea concentrației leucocitelor, în lotul 2 s-a identificat creșterea neutrofilelor segmentate, în lotul 3 - creșterea ponderii neutrofilelor nesegmentate. Concentrația limfocitelor a fost mai mică în lotul 1, fără a atinge pragul semnificației statistice. Deoarece indicatorii formulei leucocitare nu au demonstrat devierea la stânga ce caracterizează intoxicația endogenă am determinat concentrație complexelor imune circulante de diferite mase moleculare (tabelul 3).

Concentrația complexelor imune circulante a fost majorată în toate loturile. Concentrația complexelor imune circulante cu masă moleculară mare și toxicitate redusă (PEG 2,5%) s-a constatat majorată și semnificativ mai mare comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase în lotul 1 și 2 ($p < 0,001$). În lotul 2 concentrația complexelor imune circulante a fost semnificativ mai redus comparativ cu loturile 1 și 3 ($p < 0,001$) și mai mare comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase ($p < 0,05$).

Concentrația complexelor imune circulante cu

Tabelul 3

Indicatorii intoxicației endogene - complexele imune circulante de diferite mase moleculare și indicele leucocitar de intoxicație

Indicatori	Lot referință N=100	Pacienți		
		Lot 1 n=53	Lot 2 n=53	Lot 3 n=53
PEG-2,5% u.d.o.	11,2±0,74	29,7±2,68□	15,7±1,63□●	30,5±2,34■□
PEG-4,2% u.d.o.	29,9±1,57	67,1±3,73□	45,2±2,58●□	64,4±2,83■□
PEG-8,0% u.d.o.	282±10,7	559±24,3□	422±19,1□●	561±16,0□■
ILI Kalf-Kalif UC	0,95±0,043	0,48±0,125□	0,85±0,151●	0,55±0,096□

Notă: Lot 1 (tuberculoză pulmonară asociat cu toxocaroză), lotul 2 (tuberculoză pulmonară), lotul 3 (toxocaroză); ○ - diferență semnificativă între loturile 1 și 3; ● - diferență semnificativă între loturile 1 și 2; ■ - diferență semnificativă între loturile 2 și 3

masă moleculară medie și toxicitate medie (PEG 4,2%) pînă la inițierea tratamentului în toate loturile a fost semnificativ mai mare comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase la același nivel statistic ($p < 0,001$). Totuși, în loturile 1 și 3 a fost semnificativ mai mare comparativ cu lotul 2 la același nivel statistic ($p < 0,001$).

Concentrația complexelor imune circulante cu masă moleculară mică și toxicitate mare (PEG 8,0%) pînă la inițierea tratamentului în toate loturile a fost semnificativ mai mare comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase la același nivel statistic ($p < 0,001$). În loturile 1 și 3 a fost semnificativ mai mare comparativ cu lotul 2 la același nivel statistic ($p < 0,001$).

A fost calculat indicele de intoxicației endogene Kalf-Kalif. Valoarea acestuia nu s-a diferențiat semnificativ statistic în lotul 2 comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase. În loturile 2 și 3 valoarea medie a fost semnificativ mai redusă comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase ($p < 0,001$ pentru lotul 2 și $p < 0,01$ pentru lotul 3). În lotul 1 a fost semnificativ mai redus comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase ($p < 0,01$) și semnificativ mai redus comparativ cu lotul 1., fiind argumentat de ponderea mai înaltă a eozinofilelor în formula leucocitară în loturile 1 și 3.

Concluzii

- Frecvența și durata simptomatologiei de intoxicație: cefaleea, febra sau subfebrilitatea, astenia, transpirațiile profuze, iritabilitatea, anorexia, scăderea în greutate în lotul 1 au fost mai grav alterate, în lotul 2 moderat alterate și în lotul 3 slab percepute.

- Creșterea concentrației leucocitelor a fost mai importantă în lotul 1, în lotul 2 s-a identificat creșterea neutrofilelor segmentate, în lotul 3 – creșterea ponderii neutrofilelor nesegmentate.

- Concentrația complexelor imune circulante cu masă moleculară mare (PEG 2,5%) s-a constatat

semnificativ mai mare în toate loturile comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase. În lotul 2 a fost semnificativ mai mică comparativ cu loturile 1 și 3. Concentrația complexelor imune circulante cu masă moleculară medie (PEG 4,2%) a fost semnificativ mai mare în toate loturile comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase, iar în loturile 1 și 3 a fost semnificativ mai mare comparație cu lotul 2. Concentrația complexelor imune circulante cu masă moleculară mică (PEG 8,0%) a fost semnificativ mai mare comparativ în toate loturile comparativ cu lotul de referință a persoanelor sănătoase. În loturile 1 și 3 a fost semnificativ mai mare comparativ cu lotul 2.

- Indicatorii intoxicației endogene evaluați au identificat interrelația între gravitatea simptomatologiei clinice și severitatea perturbărilor biomarkerilor serici.

Bibliografie

1. Ghinda S., Ababii I., Danilov L., Chiroșca V., Lesnic E., Caraiani O., Guila A. *Metodă de determinarea gradului de intoxicație endogenă la copii cu amigdalită cronică*. Brevet de invenție MD 963 Z 2016.05.3, BOPI nr. 10/2015.

2. McEwen B.S. *Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators*. Eur. J. Pharmacol. 2008. vol. 583, n. 2-3. p. 174-85.

3. Зайков С.В. Гельминтозы и аллергические заболевания. Клиническая Иммунология. Аллергология. Инфектология. № 3/2, 2009.

4. Тодорико Л.Д., Еремчук И.В., Батрановская С.А., Шаповалов В.П. *Динамика показателей эндогенной интоксикации при мультирезистентном туберкулезе легких с деструктивными изменениями*. Актуальна инфектология, 2014, 4(5), с. 55-58.

5. Яблонская А. М. *Индивидуальные морфофункциональные различия реакции иммунной системы крыс Вистар при воздействии информационной нагрузки и липополисахарида*. Автореф. дисс. к.м.н. Москва 2009.