

IMPORTANȚA ETIOPATOGENICĂ A TRATAMENTULUI ANTIBACTERIAN CU MACROLIDE ÎN INFECȚIA CU *MYCOPLASMA* ÎN PNEUMOLOGIA PEDIATRICĂ

ETIOPATHOGENIC IMPORTANCE OF ANTIBACTERIAL TREATMENT WITH MACROLIDES IN CASES OF *MYCOPLASMA*-INFECTION IN PEDIATRIC PNEUMOLOGY

Svetlana Șciuca, Liuba Neamțu

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Summary

In the study participated 36 children aged 5 month to 7 years, all suffering from respiratory pathology. Aim of our study was to appreciate clinical manifestations, specific immunological changes, and abnormalities in humoral immunity and determination of the efficiency of antibacterial treatment with Azithromycin in pediatric pneumology. The level of IgA (0.52 ± 0.09 g/l) and IgG (8.43 ± 0.6 g/l) was decreased in comparison to the values of IgA and IgG in healthy children (IgA 1.18 ± 0.05 g/l, IgG 1.18 ± 0.05 g/l). But the level of IgM (1.41 ± 0.1 g/l) in Mycoplasma-positive group was higher than in healthy children (1.27 ± 0.03 g/l). The treatment with Azithromycin shows benefits in pulmonary auscultative manifestations and X-ray, decreasing the levels of specific Mycoplasma immunoglobulins and positive dynamics in humoral immunity.

Key words: Mycoplasma infection, bronhopulmonary affection, Azithromycin

Абстракт

В работу было включено 36 детей, в возрасте от 5 месяцев до 7 лет, с бронхолегочной патологией, для оценки клинической картины, специфической серологической характеристики, состояния гуморальной иммунной системы и определения эффективности антибактериального лечения Азитромицином при микоплазменной инфекции в педиатрической пульмонологии. В группе детей с микоплазменной инфекцией уровень сывороточного IgA ($0,55 \pm 0,09$ г/л) и IgG ($8,43 \pm 0,6$ г/л) снижен по отношению к возрастным нормативам здоровых детей (IgA $1,18 \pm 0,05$ г/л, IgG $1,18 \pm 0,05$ г/л), а уровень IgM ($1,41 \pm 0,1$ г/л) повышен сравнительно возрастных стандартов ($1,27 \pm 0,03$ г/л). Применение Азитромицина способствовало улучшению аускультативных и рентгенологических данных, снижению уровня специфических иммуноглобулинов и восстановления показателей гуморального иммунитета.

Ключевые слова: микоплазменная инфекция, бронхолегочная патология, Азитромицин

Actualitatea

Formele tipice de afectare a sistemului respirator în infecțiile micoplasmice sunt prezentate prin pneumonii comunitare și se plasează pe locul doi după pneumonia pneumococică. Conform datelor literaturii de specialitate, micoplasmei îi revine un rol etiologic important în dezvoltarea bronșitelor obstructive acute și recurențelor de wheezing la copilul mic și preșcolar. Este constatată infectarea înaltă (32-90%) a copiilor cu aceste microorganisme atipice în cadrul afecțiunilor obstructive bronhopulmonare (astmul bronșic, bronșita obstructivă) [2, 4]. Exacerbările astmului bronșic evoluează cu titru majorat diagnostic de anticorpi specifici de tipul IgM anti-*M.pneumoniae*, ceea ce denotă atribuția infecției micoplasmice în declanșarea acceselor de astm [4].

Aspectele patogenice ale evoluției sindromului bronhoobstructiv în infecțiile cu microorganisme atipice (*Mycoplasma* și *Chlamydomphila*) este diferită și depinde de caracterul interacțiunii agentului infecțios cu macroorganismul și de hiperreactivitatea bronșică, care se poate instala prin mecanisme imune și nonimune. Stimularea specifică a limfocitelor în infecția micoplasmică contribuie la dezvoltarea reacției de hipersensibi-

lizare tip întârziat. Substratul imunologic al inflamației alergice constituie orientarea diferențierii limfocitelor CD4 (Th0) spre subpopulația Th2, responsabilă de răspunsul imun umoral, care sub acțiunea factorilor alergici produce interleuchine IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, acțiunea sumară a cărora se manifestă prin producerea exagerată a anticorpilor IgE. [1, 4].

Agentul infecțios, acționând direct asupra epiteliului bronșic prin mecanisme nonimune (afectarea difuză inflamatorie și distrofică a bronhiilor, traheobronșita inflamatorie), induce la persoane anterior sănătoase o hiperreactivitate bronșică cu dezvoltarea simptomelor bronhoobstructive. Este cunoscut, că clearance-ul mucociliar rămâne deteriorat timp de 1-3 ani după suportarea infecției cu *M.pneumoniae*. Deteriorarea activității ciliare a epiteliului ciliar favorizează unor reinfectări, mixt-infecții, evoluții trenante și cronice a proceselor infecțioase bronhopulmonare [4].

Pentru a influența toate elementele patogenice ale infecției micoplasmice este necesară elaborarea unui program terapeutic complex. Utilizarea macrolidelor contemporane în infecțiile cu microorganisme atipice contribuie prin caracteristicile sale farmacologice la acțiunea asupra tuturor verigilor procesului

patologic. Azitromicina posedă proprietăți imunomodulatoare prin stimularea degranulării neutrofilelor și exploziei respiratorii, reducerea migrării transendoteliale a neutrofilelor, eozinofilelor, monocitelor, activarea clearance-ului mucociliar, reducerea secreției mucusului de către celulele caliciforme, micșorarea obstrucției și secreției bronșice, care se datorează blocării canalelor de Cl^- și H_2O . Recent au fost demonstrate și proprietățile antiinflamatoare ale azitromicinei, realizate prin inducerea apoptozei, supresiei IL-8, TNF- α . Micșorarea reacțiilor inflamatorii pe fundalul medicației cu macrolide este determinată și de eradicarea agentului patogen, prin care este favorizată reducerea producerii IL-8 și stimularea apoptozei neutrofilelor [5].

Complexitatea efectelor produse asupra *Mycoplasma* într-un organism cu infecție bronhopulmonară de etiologie atipică au impus studierea acestei infecții pentru argumentarea metodelor eficiente de tratament.

Scopul studiului constă în evaluarea clinico-explorativă a infecției bronhopulmonare de etiologie *Mycoplasma pneumoniae* și *Mycoplasma hominis* la copii pentru aprecierea eficacității antibioterapiei cu azitromicin în afecțiunile bronhopulmonare micoplasmice în pneumologia pediatrică.

Materiale și metode

În studiu au fost incluși 36 copii, cu vârsta cuprinsă între 5 luni și 7 ani, ce aveau afecțiuni bronhopulmonare: bronhopneumonie, astmul bronșic, bronșita acută obstructivă. Diagnosticul de bronhopneumonie este confirmat prin sindromul de condensare pulmonară cu tuse, tahipnee, tiraj toracic, raluri, opacități. Astmul bronșic a fost stabilit în conformitate prin antecedente alergologice, caracteristicile evenimentelor de acces bronhoobstructive, explorările spirometrice. Bronșita obstructivă este diagnosticată de prezența episoadelor de wheezing și datelor fizice de obstrucție bronșică.

Pentru evidențierea fenomenului atopic s-a studiat concentrația serică a IgE totale, iar pentru aprecierea statutului imun umoral – nivelul seric al IgA, IgM, IgG, utilizând metoda imunoenzimatică („ИФА – БЕСТ”, Rusia). Infecția micoplasmică a fost demonstrată prin prezența anticorpilor specifici de tip IgG și IgM la *M. hominis* și *M. pneumoniae* în titru diagnostic (metoda imunoenzimatică cu utilizarea seturilor „Humana”, Germania).

Tratamentul aplicat lotului de copii cu infecție micoplasmică a inclus antibioterapie cu azitromicina (Azatril „Actavis”), 10 mg/kg/24 ore, durata curei 10-14 zile. Programul terapeutic adițional a prevăzut administrarea remediilor mucolitice, bronhodilatatoare și tratamente simptomatice (antihistaminice, antipiretice).

Rezultate

Prin cercetări clinico-serologice infecția micoplasmică a fost confirmată la 22 copii. Acest lot de pacienți s-a caracterizat clinic prin prezența semnelor catarale respiratorii (rinoree – 25%, faringită – 40%), semnelor de afectarea pulmonară (tuse uscată, chinuitoare de lungă durată – 100%, wheezing – 75%, dispnee – 55%).

În 16 cazuri de infecție micoplasmică a fost diagnosticată pneumonie, din care în 6 cazuri cu localizare bilaterală complicată cu atelectazie la 3 copii, cu sindrom toxiinfecțios – în 3 cazuri. Radiologic, bronhopneumonie în focar unilaterală a fost confirmată la 10 copii. Rezoluția semnelor clinice ale

pneumoniei a avut loc timp de 10-14 zile. Din numărul total de pneumonii cu infecția micoplasmică 13 copii au prezentat și bronșită acută obstructivă. Pneumonii repetate în acest lot de copii au fost relatate în 9 cazuri.

La copiii cu infecții bronhopulmonare *Mycoplasma*-pozitiv fon atopic s-a realizat prin afectarea tegumentară – dermatita alergică (9 cazuri) și prin sindrom bronhoobstructiv – bronșita acută obstructivă (2 cazuri), astm bronșic (4 copii). Episoade repetate ale sindromului bronhoobstructiv au fost prezente în 11 cazuri.

Până la confirmarea diagnosticului de infecție micoplasmică copiilor din lotul de studiu li s-au aplicat tratamente antibacteriene (peniciline semisintetice, cefalosporine, aminoglicozide): în 7 cazuri – o cură, la 6 copii – 2 cure de antibioterapie și 7 copii – 3 cure de tratament cu antibiotice.

Lotul de control (*Mycoplasma*-negativ) a fost constituit din 14 copii, cu prezentare clinică caracterizată prin faringită (24%), tuse uscată (26%), tuse productivă (74%), wheezing (26%).

Radiologic, a fost stabilită pneumonia la 8 copii cu *Mycoplasma*-negativ, inclusiv cu localizare bilaterală la 2 copii. Evoluția pneumoniei nu a avut complicații; rezoluția semnelor clinice s-a realizat în 7-8 zile. Din numărul total de copii cu pneumonie fără infecția micoplasmică bronșita acută obstructivă a fost stabilită la 3 copii și astm bronșic la 2 copii.

La copii *Mycoplasma*-negativi erupțiile cutanate au fost absente. Diagnosticul de bronșita acută obstructivă a fost stabilit în 5 cazuri în grupul copiilor fără infecția micoplasmică.

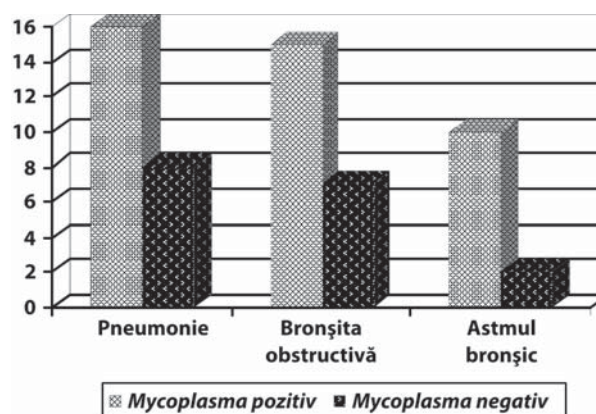


Fig. 1. Entități nozologice la copii cu maladii bronhopulmonare

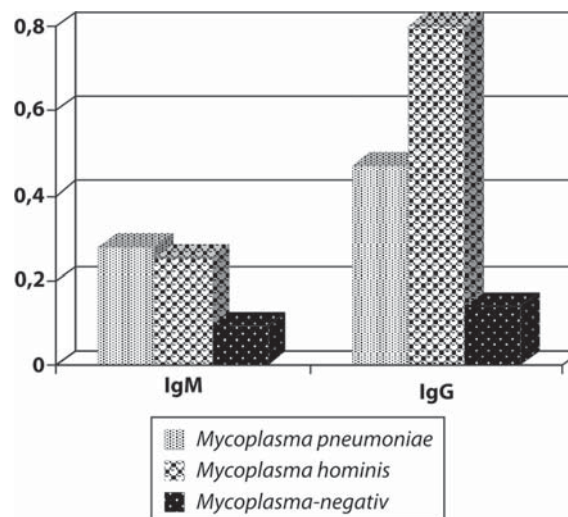


Fig. 2. Nivelul imunoglobulinelor anti-Mycoplasma la copii cu infecție atipică

Serologic, la 10 pacienți din lotul copiilor cu infecție micoplasmică a fost determinat titru de anticorpi specifici IgM la *M.pneumoniae* $0,28 \pm 0,02$ (cut 0,25), IgG $0,47 \pm 0,04$ (cut 0,33). Infecția respiratorie provocată de *M.hominis*, prin cercetări serologice, a fost confirmată la 3 copii IgM $0,25 \pm 0,15$ (cut 0,24), IgG $0,80 \pm 0,2$ (cut 0,28). Infecție mixtă - *M.hominis* și *M.pneumoniae* - a fost găsită la 8 copii IgG $0,68 \pm 0,01$ (cut 0,27) și Ig $0,47 \pm 0,05$ (cut 0,35) corespunzător (Figura 2).

Nivelul seric al IgM specifice *M.pneumoniae* la copiii fără infecție micoplasmică, a constituit $0,1 \pm 0,02$ (cut 0,25), IgG $0,14 \pm 0,02$ (cut 0,27).

La copiii din grupul *Mycoplasma*-pozitiv nivelul IgA a constituit $0,52 \pm 0,09$ g/l și nu diferă de nivelul seric al IgA la pacienții fără infecția micoplasmică ($0,5 \pm 0,07$ g/l), acestea valori sunt reduse în comparație cu normativele de vârstă ($1,18 \pm 0,05$ g/l) (Figura 3).

Concentrația serică a IgM în lotul de studiu era majorată ($1,41 \pm 0,1$ g/l) comparativ cu valorile IgM din lotul de control ($0,86 \pm 0,1$ g/l) și cel al copiilor sănătoși ($1,27 \pm 0,03$ g/l) (Figura 3).

Reacțiile imune mediate de IgG în infecția micoplasmică sunt reduse și constituie $8,43 \pm 0,6$ g/l, iar la copiii sănătoși nivelul IgG este de $14,35 \pm 0,17$ g/l (Figura 3).

Fenomenul atopic la copiii cu infecție micoplasmică se manifestă prin hiperimunoglobulinemie E serică de 23 ori

mai mare ($204,0 \pm 113,7$ UI/ml), comparativ valorilor IgE serice din grupul martor ($8,76 \pm 1,6$ UI/ml). Concentrațiile serice ale IgE la copiii sănătoși erau de 3,6 ori mai mici decât nivelul IgE la copii cu infecție micoplasmică ($8,76 \pm 1,6$ UI/ml) (Figura 3).

Pe parcursul tratamentului cu azitromicina a fost apreciată eficacitatea clinică, care a fost marcată prin diminuarea tusei cu 35% în a 3-a zi de tratament și cu 64% în a 5-a zi de tratament. Tabloul radiologic de control, efectuat în 2 cazuri de pneumonii complicate, a pus în evidență rezultate pozitive de redresare a inflamației pulmonare și involuția atelectaziilor subsegmentare vizualizate la etapa primară de examinare radiologică.

Paraclinic au fost reevaluate reacțiile serologice specifice și statutul umoral imun la infecția micoplasmică pe fundalul tratamentului antibacterian cu azitromicina. Nivelul seric al IgM specific până la tratament a constituit $0,29 \pm 0,03$ (cut 0,26), IgG $0,47 \pm 0,04$ (cut 0,35), după tratament IgM $0,12 \pm 0,02$ (cut 0,25), IgG $0,40 \pm 0,16$ (cut 0,33).

Alte modificări importante au fost semnalate și în statutul imun umoral, care se caracteriza prin majorarea nivelului IgA serice $0,7 \pm 0,12$ g/l și IgM $1,71 \pm 0,56$ și micșorarea IgG $6,72 \pm 1,28$ (figura 4).

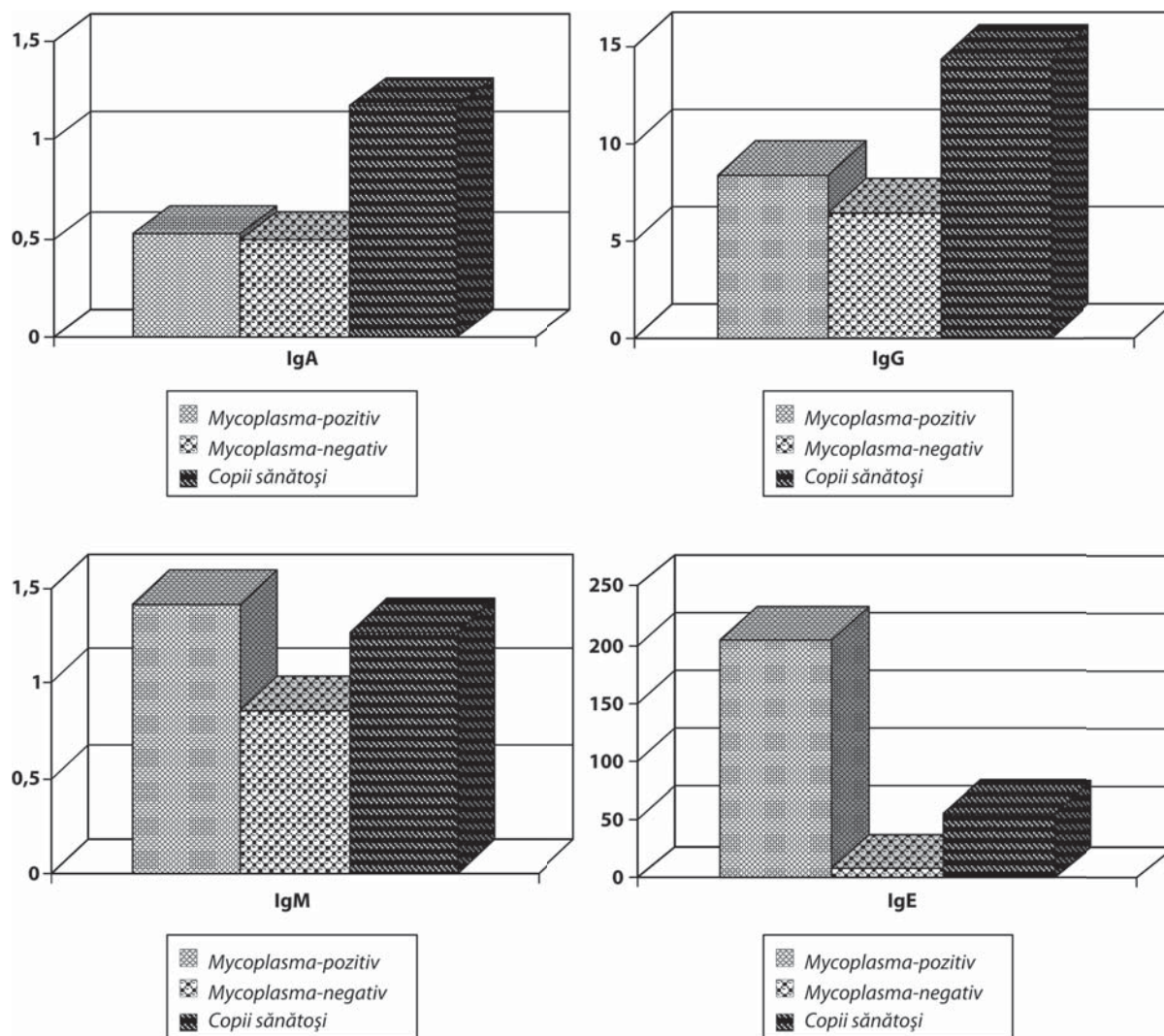


Figura 3. Nivelul seric al IgA, IgM, IgG, IgE la copiii cu maladii bronhopulmonare

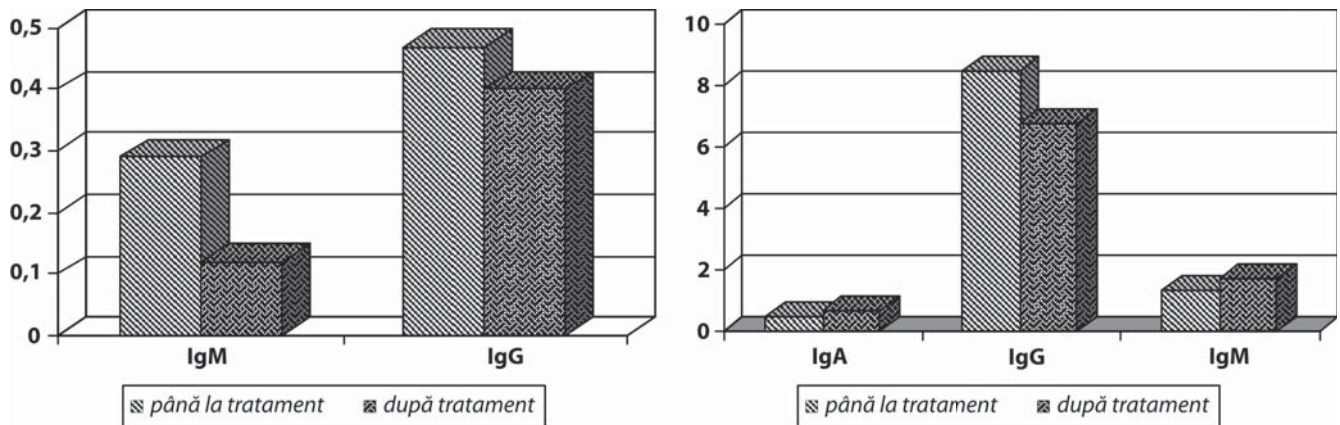


Figura 4. Reacțiile serologice specifice în infecția micoplasmică pe fundalul tratamentului cu azitromicină

Discuții

M. pneumoniae și *M. hominis* prezintă tropism față de epiteliu ciliar al căilor respiratorii. Eliberarea superoxidantilor de către aceste microorganisme produce inhibiția mecanismelor clearance-lui mucociliar și, ca rezultat, lizisul celulelor epitelului din căile respiratorii, cu potențarea procesului inflamator local. *Mycoplasma* are proprietatea de activare nespecifică a limfocitelor B producătoare de anticorpi, proces finalizat cu dezvoltarea reacțiilor imune celulare de hipersensibilitate tip întârziat în țesutul pulmonar [2, 3]

Rezultatele obținute în studiul nostru corespund datelor publicate de către savanții din Japonia și SUA, care relatează creșterea nivelului seric al IgA și IgM în faza de reconveniență a infecției cu *Mycoplasma*. Majorarea nivelului IgE serice este rezultatul particularităților *Mycoplasma* de a produce activarea policlonală a limfocitelor, de a induce reacții autoimune, de tip

imunocomplex și alergice [2, 3, 4].

Proprietățile imunomodulatoare, antiinflamatoare, administrarea în doză unică, lipsa efectelor hepatotoxice ale azitromicinei (Azatril „Actavis,”) fac confortabilă utilizarea acestui antibiotic în practica pediatrică pentru tratamentul infecțiilor cu microorganisme atipice (*Mycoplasma* și *Chlamydia*).

Concluzii

Infecția respiratorie cu *Mycoplasma* evoluează cu reducerea serică a IgA, IgG și majorarea nivelului seric al IgM, care pe fundalul tratamentului cu macrolide se redresează. Infecția micoplasmică în patologia bronhopulmonară produce efecte hiperergice cu majorarea nivelului seric al IgE totale. Azitromicina (Azatril „Actavis,”) este o opțiune eficientă prin beneficiile clinice, confirmate prin reducerea anticorpilor specifici antimicoplasmici.

Bibliografie

1. IWONA STELMACH, MALGORZATA PODSIADŁOWICZ-BORZECKA, TOMASZ GRZELEWSKI. Humoral and cellular immunity in children with *Mycoplasma pneumoniae* infection: 1-year prospectiv study. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005 October; 12(10): 1246-1250.
2. LAN FANG TANG et all. The change of asthma-associated immunological parameters in children with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Journal of asthma.* 46: 265-269, 2009.
3. MAI M. YOUSSEF, NAGWE A. KANTOUSK, SAMAR E. MAAMOON. Chlamydia and *Mycoplasma pneumoniae* infection in children with bronchial asthma. *Research Journal of Medicine and Medical Sciences,* 2008, vol. 2, no. 3, p.164-172.
4. ОВСЯННИКОВ Д. Ю. Бронхиальная астма, обструктивные бронхиты и кашель, ассоциированные с микоплазменной и хламидийной инфекцией у детей. Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Материалы. М., 2002, с.141-142.
5. А. И. СИНОПАЛЬНИКОВ. Новые горизонты применения макролидов при инфекциях дыхательных путей, *Российские Медицинские Вести* № 2, 2004.