

PROGRAMUL DE RECUPERARE IMUNOLOGICĂ A ELEVILOR CU ASTM

Svetlana Șciuca¹, Rodica Selevestru¹, Ghenadii Mordvinov, Tatiana Danilov²

¹Catedra Pediatrie facultatea Rezidentiat si Secundariat Clinic USMF „Nicolae Testemitanu”

²Laboratorul stiintific de microbiologie si imunologie al IMSP ICSOSMC

Summary

The study included 46 children (6 to 14 years) with bronchial asthma with different degree of severity associated to the infection of the respiratory tract and ORL infection. The children were supposed to partial randomization in two subgroups by 23 children. The concentration of secretory IgA of nasal secretions in children with bronchial asthma from the basic group was decreased significantly $161,5 \pm 18,9 \text{ mg/L}$ comparison with the concentration of secretory IgA in healthy children $295 \pm 20,9 \text{ mg/L}$ ($\delta < 0,001$). Concentration of the secretory IgA in nasal secretions depending upon the therapy from the basic group determined an evident increase equal to $265 \pm 28,1 \text{ mg/L}$ ($\delta < 0,001$).

Rezumat

Studiul a inclus 46 de elevi (6-14 ani) cu astm bronsic de diferit grad de severitate comorbid cu infectia cailor respiratorii si infectia ORL. Copiii au fost supusi randomizarii partiale în doua subloturi a câte 23 de elevi. Concentratia IgA secretorie din secretiile nazale la copiii cu astm bronsic din lotul de baza a fost semnificativ micșorata $161,5 \pm 18,9 \text{ mg/L}$ comparativ cu concentratia IgA secretorie la copiii sanatosi $295 \pm 20,9 \text{ mg/L}$, ($\delta < 0,001$). Concentratia IgA secretorie în secretiile nazale în functie de tratament la lotul de baza a constatat o crestere evidenta egala cu $265 \pm 28,1 \text{ mg/L}$, ($\delta < 0,001$).

Actualitate

Comorbiditatea astmului bronsic la copii cu infectiile respiratorii, infectiile ORL este tratata diferit în literatura de specialitate, de la negarea rolului patogen al infectiei în astmul pediatric, pâna la recunoasterea ei în rolul de factor triger în declansarea acceselor astmatice la copii [2]. Conform studiilor epidemiologice internationale un rol important în patogenia astmului bronsic la copii este atribuita agentilor infectiosi de natura virala (virusul sintitial, pertusis). Aceste afirmatii sunt confirmate în recomandarile internationale [8,11] prin necesitatea efectuării imunizării active antivirale la copiii cu astm bronsic [3]. Nu este exclus rolul infectiei bacteriene în acutizarea astmului bronsic [4]. Conform studiilor 80% de copii cu patologii alergice (dermatita, astm bronsic) asociaza sindromul dereglarilor de protectie antiinfecioasa, conform caror patologia ORL se întâlnește în 38% cazuri, infectiile bacteriene în 43,6-50% cazuri. Dintre flora patogena mai des întâlnita sunt cocii (gram+): *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus beta-haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*; bacilii (gram-): *Haemophilus influenzae* si flora atipica: *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Iar în cazul constatarii prezentei infectiei bacteriene la copiii cu astm este necesara terapia antibacteriana cu scopul iradicării agentului bacterian [6,12]. Efectuarea terapiei antibacteriene neadecvate cu cronicizarea procesului infectios înrautateste evolutia astmului bronsic la copii. Actualmente este corect stabilita directia implimentarii tacticii antimicrobiene diferentiale si profilaxiei astmului pediatric comorbid cu infectiile bacteriene [10].

În literatura de specialitate multiple studii au demonstrat apartenenta limfocitelor T helper tip 2 în astmul bronsic pediatric, prin hiperfunctia sa asupra sistemului umoral, dar cu preponderenta asupra activarii euzinofilelor si stimularea secretiei IgE. Conform rezultatelor publicate în literatura de specialitate veriga imuna umorala cu formarea memoriei imunologice la copiii cu astm bronsic se implica diferit. Activitatea sistemului imun umoral în astmul bronsic asociat cu infectiile bacteriene este apreciat prin concentratii scazute a imunitatii umorale locale si scaderea memoriei imunologice [8, 11].

Obiectivul studiului este cercetarea eficacitatii lizatelor bacteriene în realizarea programelor de recuperare a elevilor cu astm bronsic de diferit grad de severitate cu implicare infectioasa.

Materiale și metode

În studiu au participat 46 de elevi cu astm bronsic de diferit grad de severitate comorbid cu infectia cailor respiratorii si infectia ORL. Astm bronsic intermitent a fost constatat la 8 copii (17,4% cazuri), astm persistent usor la 11 copii (23,9% cazuri), astm persistent moderat – 17 copii (36,9% cazuri), iar astm persistent sever la 10 elevi (21,7% cazuri). Copiii au fost supusi randomizarii partiale în doua subploturi de baza si de control a câte 23 de elevi în fiecare, respectându-se severitatea astmului bronsic identica pentru ambele loturi.

În studiu au fost inclusi si 40 de elevi considerati sanatosi, ce nu se afla la evidenta medicului de familie cu maladii cronice, iar examenul obiectiv nu a constatat schimbari patologice pe sisteme.

Evaluarea starii generale în dinamica a fost efectuata cu utilizarea agendei personale pe parcursul unei luni. Studiu a preconizat monitorizarea simptomatologiei respiratorii si investigarile imunologice în perioada rece a anului (lunile septembrie - aprilie).

A fost apreciata concentratia IgA, IgM, IgG serice, prin metoda imunoenzimatica ÈÔA – ÁĂÑT (Rusia) cu respectarea cerintelor internationale OMS, pentru care 1 mg/ml = 71,4ME/ml. Complexele imune circulante (CIC) – prin metoda de precipitare în sol. de 3,5% cu polietilenglicol. Determinarea IgA secretorie din secretiile nazale a fost realizata prin metoda imunoenzimatica ÈÔA – ÁĂÑT (Rusia). Initial se prelucra cavitatea nazala cu 3 ml sol salina 2%, dupa care pe parcursul a 5 minute se colectau secretiile nazale. Secretiile colectate se centrifugau la viteza 3000 rotatii/min 15 minute si se pastrau la temperatura -20°C. Dupa decongelare secretiile nazale se diluau cu sol. NaCL 0,9% 1:1, apoi urma dilutia 1:2000 cu solutia standartizata, pentru ca concentratia IgA secretorie în analit sa nu depaseasca 20 mg/L.

Bacteriologia expectoratiilor a fost colectata matinal, pâna la dejun si anterior initierii tratamentului antibacterian. În ameliorarea kineziterapieii cu scopul stimulării eliminării expectoratiilor bronsice copii primeau mucolitice (ambroxol 1,6mg/kg x 2 ori/zi), iar înainte procedurii lichide calde [1].

Tratamentul copiilor cu astm bronsic comorbid cu infectia cailor respiratorii superioare a fost efectuat conform criteriilor GINA cu implicarea tratamentului antibacterian [6]. Diferenta dintre loturi a fost implicarea în tratamentul copiilor lotului de baza a lizatelor bacteriene locale (IRS₁₉). Tratamentul imunomodulator a fost indicat respectându-se cerintele: câte un puf de doua ori pe zi, pe parcursul a 3 saptamâni, în remisiunea astmului bronsic, concomitent cu tratamentul de baza.

Analiza statistica a rezultatelor a fost exprimata ca media deviatiiilor standarde. Valorile statistice au fost comparate apreciind criteriul t *Students*.

Rezultate și discuții

Rezultatele examenului clinic, paraclinic a stabilit la copiii lotului de baza prezenta sinusitei la 1/3 din copii, amigdalite în 26 % cazuri (6 copii) si în 73,9% cazuri (17 copii) infectii respiratorii (faringite, laringite, bronsite). La copiii din lotul de control infectiile respiratorii au fost relatate în mai mult de 7,3% cazuri (18 copii), în 21,7% cazuri (5 copii) - sinusite si în 30,4% cazuri (7 copii) - amigdalite. La mai mult de 30% în fiecare lot aceste patologii au fost constatate în diferite asociatii. Determinarea florei patogene pozitive a fost confirmata conform examenului bacteriologic al frotiului nazofaringian (*fig.1*). Flora cocica a fost determinata în 86,9% cazuri (20 copii) din lotul de baza, dintre care în 75% cazuri (15 copii) a predominat *Streptococcus viridans*, iar 37,5% cazuri (6 copii) *Staphylococcus aureus*. În lotul de control flora cocica a fost apreciata la 73,9% cazuri (17 copii), dintre care *Streptococcus viridans* depistat în 64,7% cazuri (11 copii), *Staphylococcus aureus* - în 52,9% cazuri (9 copii), la un

copil a fost apreciat *Streptococcus pneumoniae* si la un copil *Streptococcus β-haemolyticus*. Flora bacila apreciata la copiii cu astm bronic a constituit din *Haemophilus influenzae* apreciata fara diferenta de lot în 39,1% cazuri (cîte 9 copii). În lotul de baza a fost apreciata si *Moraxella catarrhalis* la un copil si la doi copii *Branhanela catarrhalis*.

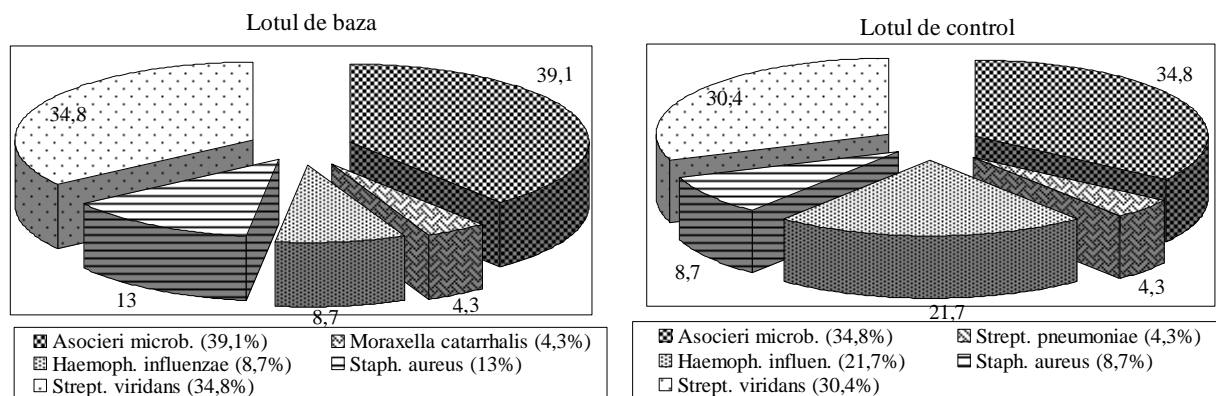


Figura 1. Bacteriologia expectoratiilor bronșice la elevii cu astm bronic comorbid cu infecția căilor respiratorii și infecția ORL

Prezența infecției la copiii cu astm bronic a fost confirmată prin rezultatele paraclinice ale hemogramei. Leucocitele la elevii lotului de baza egale cu $7,2 \pm 0,4 \cdot 10^9/l$ și de $6,8 \pm 0,4 \cdot 10^9/l$ la elevii lotului de control. Viteza de sedimentare egală cu $9,5 \pm 0,9 \text{ mm/ora}$ la copiii lotului de baza și de $7,8 \pm 0,7 \text{ mm/ora}$ la copiii lotului de control. Structura desfasurată a celulelor leucocitare au relatat schimbări inflamatorii manifestate prin devierea formulei leucocitare spre stânga la copiii ambelor loturi (nesegmentate - $7,1 \pm 0,6\%$, segmentatele - $51,9 \pm 1,7\%$, limfocitele - $33,9 \pm 1,6\%$, monocite - $3,4 \pm 0,6\%$ la copiii lotului de baza și nesegmentate - $7,5 \pm 0,6\%$, segmentatele - $50,9 \pm 2,2\%$, limfocitele - $34,8 \pm 2,2\%$, monocite - $3,7 \pm 0,5\%$ la copiii lotului de control). Dereglările inflamatorii la elevii ambelor loturi au fost cu diferențe ne semnificative ($p > 0,05$).

Prezența dereglărilor imune provocate de infecție sunt reflectate prin valorile medii crescute ale CIC. Dereglările imunologice erau prezente la peste 85% copii din ambele loturi. Nivelul mediu ale CIC pentru lotul de baza sunt de $91,04 \pm 8,7 \text{ UDO}$, iar pentru copiii lotului de control cu o creștere neînsemnată $93,3 \pm 8,2 \text{ UDO}$, $p > 0,05$.

Confirmarea prezenței infecției la copiii cu astm bronic impune a suspecta rolul ei în agravarea astmului bronic pediatric sau posibil rolul de trigger în apariția acceselor de astm bronic la elevi. Studiul inițiat a prevăzut evaluarea stării generale cu utilizarea agendei personale pe parcursul unei luni. Monitorizarea zilnică a simptomatologiei respiratorii manifestate prin tuse uscată la copiii cu astm din lotul de baza a evidențiat o dinamică pozitivă comparativ cu lotul de control (fig. 2).

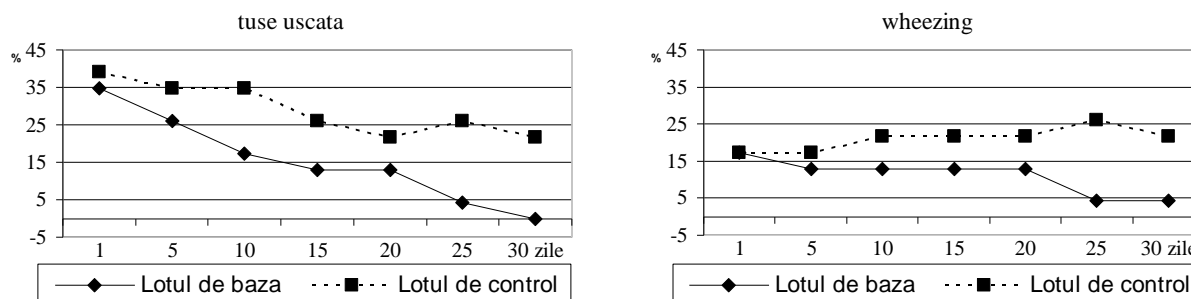


Figura 2. Evoluția simptomatologiei respiratorii manifestate prin tuse uscată și wheezing la copiii cu astm bronic în cadrul terapiei cu lizate bacteriene

În lotul copiilor de control pe parcursul supravegherii la 10 zile relatează înrăutățirea stării generale un număr de două ori mai mare, decât la copiii lotului de baza, iar la 25 de zile 26,1% și

4,3% respectiv. Evaluarea tusei conform unei gradari prezentate în agenda personala în lotul copiilor de control prevaleaza de doua ori tusea în pusee frecvente comparativ cu lotul de baza, care au înregistrat tuse unica, rara si doar un copil a relatat tuse frecventa.

Respiratie suieratoare sau *wheezing* au prezentat în primele zile de monitorizare câte 17,4% copii din ambele loturi cu descreștere treptata în timp pâna la 4,3% la copiii lotului de baza, si cu atestarea unei clinici agravate la sfârșitul lunii de monitorizare la 26,1% copii din lotul de control (fig. 2). Este important, ca la contactul antigenului cu macroorganismul raspunsul imun Ag-Ac este realizat anume la nivelul portii de intrare. Si pentru realizarea unui raspuns complet este binevenit functionarea satisfacatoare a sistemului imun celular si umoral [5].

Concentratia sIgA din secretiile nazale la copiii cu astm bronic (Fig.4) din lotul de baza a fost semnificativ micsorata $161,5 \pm 18,9 \text{ mg/L}$ comparativ cu concentratia sIgA la copiii sanatosi $295 \pm 20,9 \text{ mg/L}$, ($\delta < 0,001$). IgA secretorie la copiii lotului de control, care nu au urmat metode de redresare a reactivitatii imune cu lizate bacteriene, este de $178 \pm 26,9 \text{ mg/L}$ cu diferenta semnificativa comparativ cu copiii sanatosi $295 \pm 20,9 \text{ mg/L}$, ($\delta < 0,001$). Datele obtinute permit a concluziona, ca bariera imunologica primara la contactul cu infectia la copiii cu astm bronic suporta schimbari grave comparativ cu copiii sanatosi. Probabil dereglarile imunologice cu predominarea limfocitelor T_2 la copiii cu astm bronic favorizeaza perturbarea raspunsului antiinfectios local, manifestat prin micsorarea concentratiei de sIgA. Aprecierea concentratiei sIgA la elevii cu astm bronic din loturile de studiu au stabilit o diferenta ce poate fi neglijata.

Evaluarea concentratiei IgA secretorie în secretiile nazale pe fundalul tratamentului cu lezate bacteriene locale la elevii din lotul de baza a constatat o crestere evidenta a nivelului de sIgA de la $161,5 \pm 18,9 \text{ mg/L}$ pâna la $265 \pm 28,1 \text{ mg/L}$, ($\delta < 0,001$). La elevii lotului de control, care nu au urmat tratament de redresare imuna concentratia sIgA din secretiile nazale a fost apreciata peste 3 saptamâni la aceleasi valori medii egale cu $178,4 \pm 23,1 \text{ mg/L}$, ($\delta > 0,05$) (Fig.3).

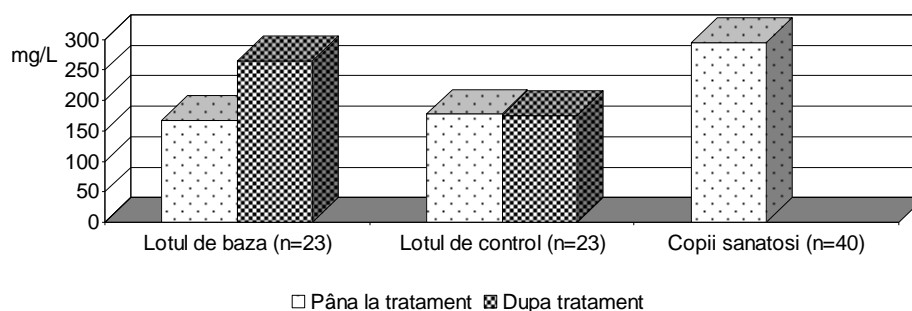


Figura 3. Aprecierea concentratiei sIgA din secretiile nazale la elevii cu astm în functie de tratament

La copiii cu astm bronic persista o varietate heterogena de dereglari a sistemului imun, care afecteaza practic toate compartimentele. În cazul asocierii astmului cu infectiile respiratorii superioare si patologia ORL aceste modificari sunt cauzate de mecanismele infectios-alergice, ce afecteaza sistemul umoral imun [9].

Activitatea imunitatii umorale prin concentratia serica a IgG (Fig.5) a fost determinata în limitele normei ($8,4 \pm 0,6 \text{ mg/ml}$ la lotul de baza si $9,2 \pm 0,04 \text{ mg/ml}$ la lotul control, $p > 0,05$). Evaluarea nivelului mediu al IgG serica la copiii cu astm bronic comparativ cu copiii sanatosi determina o diferenta între concentratia medie a IgG serica a lotului de control egala cu $9,2 \pm 0,4 \text{ mg/ml}$ si IgG serica la copiii sanatosi de $7,5 \pm 0,1 \text{ mg/ml}$, $p < 0,001$. În functie de tratament la copiii lotului de baza concentratia medie a IgG serica este apreciata cu o crestere semnificativa ($p < 0,05$) (tab.1).

Valorile initiale ale IgM serica la copiii cu astm bronic este de $1,7 \pm 0,3 \text{ mg/ml}$ în lotul de baza si de $1,3 \pm 0,2 \text{ mg/ml}$ în lotul de control, $p > 0,05$. Diferente semnificative între loturi în dependenta de tratament nu au fost constatate.

Luând în considerare complexitatea mecanismelor de protectie ale organismului

persistenta antigenelor infectiosi duc la cronicizarea procesului cu depasirea barierei fiziologice si dezvoltarea maladiei. În studiul initiat aceasta se confirma prin concentratia IgA din ser la elevii lotului de baza de $0,7 \pm 0,1$ mg/ml, comparativ cu copiii sanatosi ($0,9 \pm 0,04$ mg/ml), $p > 0,05$. La limita inferioara a normei este concentratia IgA din ser si la elevii lotului de control egala cu $0,8 \pm 0,1$ mg/ml, ($\delta > 0,05$). Analiza concentratiei medii a IgA serice la copiii cu astm bronsic pîna si dupa tratament denota dinamica cu crestere nesemnificativa si fara diferente între loturi, $p > 0,05$ (tab.1).

Dinamica statusului imunologic umoral, manifestat prin IgA, IgM, IgG serice si IgA secretorie dupa aplicarea tratamentului cu lizate bacteriene reflecta rolul infectiei în schimbarile imunologice la astmatici. Evaluarea schimbarilor imunologice umorale la copiii cu astm bronsic conform concentratiei IgA, IgM, IgG serice constata un raspuns umoral mai avansat prin IgG la copiii ce au urmat tratament imunomodulator.

Tabelul 1

Concentrația IgA, IgM, IgG serice la copiii din studiu în funcție de tratament

Indice		Copiii din studiu			Semnificația
		Lotul de bază (n=23)	Lotul de control (n=23)	Copii sănătoși (n=40)	
IgA serica mg/ml	Pîna la tratament	$0,7 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,04$	* $p > 0,05$ ** $p > 0,05$ *** $p > 0,05$
	Dupa tratament	$0,9 \pm 0,1$ $p > 0,05$	$0,9 \pm 0,1$ $p > 0,05$	-	* $p > 0,05$
IgM serica mg/ml	Pîna la tratament	$1,7 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,1$	* $p > 0,05$ ** $p > 0,05$ *** $p > 0,05$
	Dupa tratament	$1,4 \pm 0,2$ $p > 0,05$	$1,3 \pm 0,2$ $p > 0,05$	-	* $p > 0,05$
IgG serica mg/ml	Pîna la tratament	$8,4 \pm 0,6$	$9,2 \pm 0,4$	$7,5 \pm 0,1$	* $p > 0,05$ ** $p > 0,05$ *** $p < 0,001$
	Dupa tratament	$10,4 \pm 0,8$ $p < 0,05$	$9,9 \pm 1,02$ $p > 0,05$	-	* $p > 0,05$

* Lotul de baza si lotul de control; ** Lot de baza si copiii sanatosi; *** Lot de control si copiii sanatosi

Pentru a explica rolul dereglarilor imunologice persistente la elevii cu astm bronsic, ce favorizeaza decompensarea mai rapida a sistemului antiinfectios primar local (IgA secretorie) s-a preconizat evaluarea concentratiei IgA secretorie în functie de severitatea maladiei (Fig. 5).

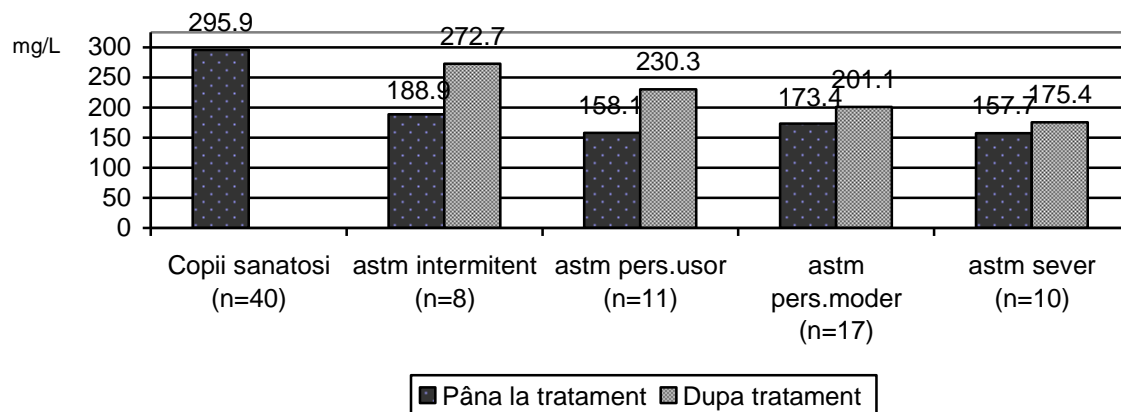


Figura 5. Aprecierea concentratiei IgA secretorie din secrețiile nazale la elevii cu astm bronsic în functie de severitatea maladiei

