

Toxocara Ig G și Ig E concomitent cu micșorarea indicilor de sensibilizare față de antigenele microbacteriei de tuberculoză, stafilococ, streptococ și pneumococ ).

### **Bibliografie**

1. Гинда С.С. Модификация микрометода реакции бласттрансформации лимфоцитов // Лабораторное дело. - 1982. - № 8. - С. 23-25.
2. Редькин Ю.В., Лагуточкин С.А. Современные социально-экологические аспекты развития здравоохранения России. // International journal on immunorehabilitation, number 1, July 1995, p. 61.
3. Ghinda S., Frunze N., Donica A. și al. Metoda de apreciere a reacție de adaptare a organismului după formula leucocitară. // Materialele simpozionului național (cu prezența internațională) "Posibilități actuale în chimio-terapia cancerului", Chișinău, 1998, p. 73.
4. Ishiyaki T., Isenstein R.S., Kojima S. Immunopathology including allergic reactions. // Rev. Adv. Parasitol. Proc. 4 Int. Congr. Parayitol. ICOPA IV, Warszawa, 19-26 Aug., 1978. Warszawa, 1981, p. 661-675.
5. Olinescu A., Cristea V., Costin N., Crișan Monica, Imunologie Clinică, Casa Cărții de Știință, Cluj 1999, p.43-49.

## **CARACTERUL MANIFESTĂRILOR SUBSETULUI TH2 AL LIMFOCITELOR HELPER LA PACIENȚII CU TOXOCAROZĂ ASOCIATĂ CU MALADII PULMONARE**

**Valentina Smeșnoi**

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

### **Summary**

#### ***The manifestation's nature of subset Th2 lymphocytes helper in patients with toxocarosis associated with lung diseases***

The immune reaction of the host to the antigens from the surface of Anti Toxocara IgG includes a prominent eosinophiliasis (as granulomas reaction) and a hypergammaglobulinemia with hyper-Ig E (as manifestation of subset Th2 of lymphocytes T helper). So, accordingly, the dynamics of levels of Anti Toxocara IgG antibodies in patients with toxocarosis associated with respiratory pathologies are dependent to the cells' immunity state and vice versa. The disorders of the cells immunity in patients with toxocarosis lead on the slower positive evolution of the disease and need an additional supplementary treatment of the disorders of the immunologic reactivity.

### **Rezumat**

Răspunsul imun al gazdei la antigenele de la suprafața Anti Toxocara Ig G include o marcantă eozinofilie (ca răspuns granulomatos) și o hipergamaglobulinemie cu hiper-Ig E (ca manifestare a subsetului Th2 al limfocitelor T helper). Corespunzător, dinamica nivelului anticorpilor Anti Toxocara Ig G la bolnavii cu toxocaroză asociată cu patologie respiratorie este dependentă de starea imunității celulare sau invers. Dereglările manifeste ale imunității celulare la bolnavii cu toxocaroză duc la încetinirea dinamicii pozitive al patologiei și necesită tratament corector suplimentar al dereglărilor reactivității imunologice.

### **Actualitate temei**

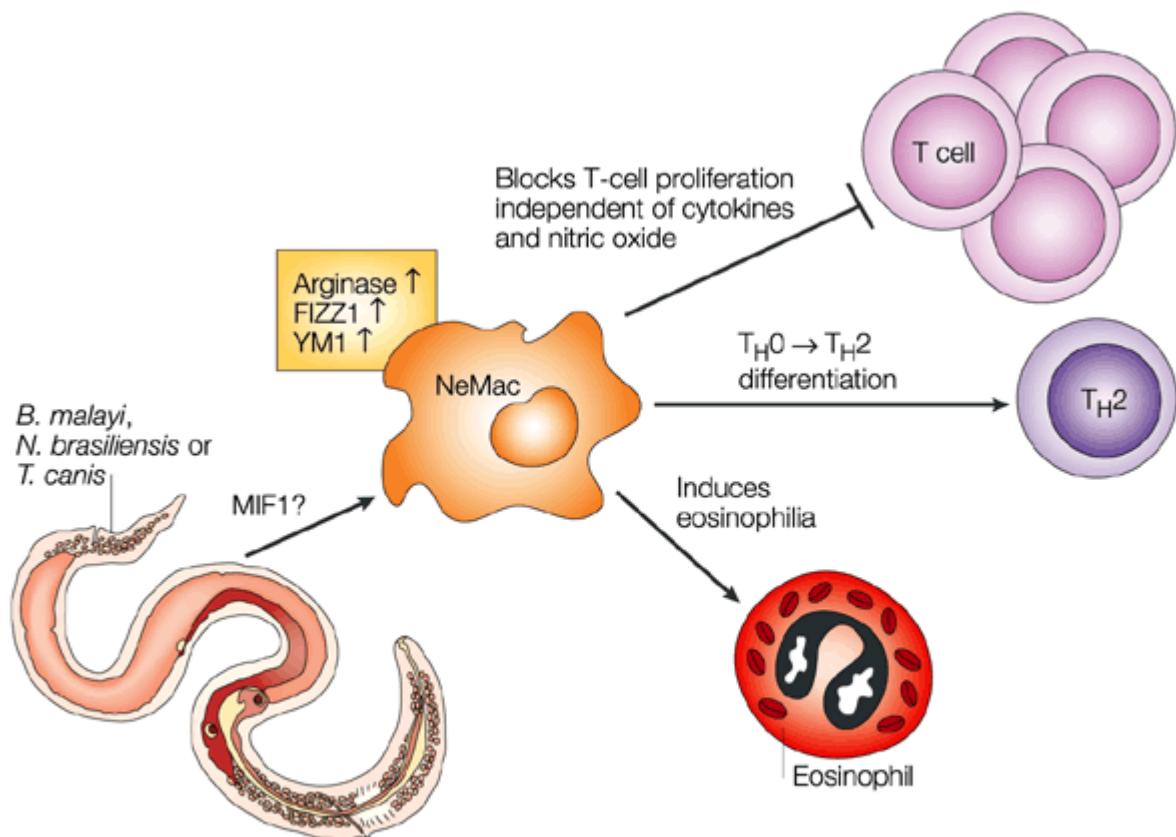
În ultimii ani o importanță majoră i se acordă studierii mecanismului de interacțiune parazit – gazdă. Este bine cunoscut ca evoluția acestei relații a adus la formarea mecanismelor specifice de control a statutului fiziologic a gazdei de către parazit, îndreptate spre formarea și optimizarea condițiilor necesare de dezvoltare și reproducere a parazitului. Ca urmare se produce

alergizarea și imunosupresia organismului gazdă. Un indice de alergizare a organismului în helmintiaze ne servește eozinofilia în sângele periferic, care îndeplinesc rolul de celule citotoxice în anticorpi și reacțiile compliment dependente a lizei extra celulare, fiindcă sistema fagocitară este ineficace în procesul eliminării parazitului din cauza dimensiunilor enorme. Reacțiile imunologice care sunt îndreptate spre protecția organismului gazdă de la parazit, în faza trecerii nivelului de protecție fiziologic adecvat, devine imunopatogen și poate fi cauza afectărilor severe de organe, ca regulă în invaziile repetate. Răspunsul imun al gazdei este inițiat de preluarea de către macrofagele prezente în plăcile Peyer. Antigenul parazitar singur poate fi suficient pentru a iniția inflamația de la nivelul invaziei.

Rolul principal în imunitatea antiparazitară o au eozinofilele, aceste celule realizează apărarea organismului uman concomitent cu Ig E, nivelul căreia crește invariabil în toxocaroză, de asemenea cu bazofilele tisulare, macrofagele. Este cunoscut faptul că proliferarea eozinofilelor este reglată de limfocitele T.

Limfocitele T-sensibilizate, care înconjoară larva, elimină limfochine, induc migrarea și activarea macrofagală și a altor celule care participă în procesul de formare a granulomei. Granuloame multiple se depistează în ficat, plămâni, pancreas, miocard, ganglionii limfatici mezenteriali, encefal.

Granuloamele în toxocaroză pot apărea în orice organ și țesut ca rezultat al reacțiilor alergice de tip întârziat, în centrul granulomei există zona de necroză, periferic un număr major de eozinofile, de asemenea histocite, neutrofile, celule epitelioide și macrofage. Astfel, toxocaroză reprezintă o granulomatoză eozinofică diseminată ca manifestare a reacției alergice de tip întârziat.



Nature Reviews | Immunology

Un titru crescut al anticorpilor nu permite, întotdeauna, stabilirea diagnosticului de boala clinic manifestată, deoarece un titru crescut al anticorpilor anti-Toxocara IgG poate persista mulți ani după infecție (chiar dacă ea a fost asimptomatică). În larva migrans viscerală,

hemograma relevă o hiperleucocitoză cu hipereozinofilie care poate atinge la 50-80% și care persistă, cu valori variabile de la o examinare în timp de mai multe luni, este prezentă și o anemie microcitară hipocromă. Se constată hiperproteinemie cu creșterea gamaglobulinelor (Ig G, Ig M, Ig E) și de obicei cu hiperalbuminemie și o VSH accelerată. Aproximativ 50% din cei cu suferințe pulmonare prezintă modificări pe radiografia pulmonară sub formă de infiltrate multiple, difuze sau bine delimitate, fugace sau persistente. Datorită răspunsului imun al gazdei față de antigenele cross-reactive de suprafață ale larvei de *T. canis*, în serul bolnavilor sau a persoanelor infectate dar asimptomatici apar titruri înalte de izohemaglutinine față de antigene ale grupelor sanguine A și B. Testele imunologice, care evidențiază răspunsul imun al organismului infectat, sunt de un mare folos în stabilirea diagnosticului dar, din păcate, apar frecvent reacții încrucișate cu cele date de ascaridul uman. Astfel, unele reacții serologice (reacții de fixare a complementului, reacții de hemaglutinare, imunodifuzia, imunolectroforeza, imunofluorescența indirectă) sunt negative în autentice sindroame de larva migrans viscerală dar pot fi, uneori, pozitive în ascaridioza umană, în faza de migrare larvară.

Concluzionând cele expuse mai sus putem observa că deseori aceste nematodoze ne impun unele obstacole în diagnosticul tratamentului și evoluția patologiei pulmonare. Necâtând la toată gama de diferențe existente între acești paraziți putem menționa un șir de caractere comune pentru ei și anume:

manifestări clinice alergice,  
hipergamaglobulinemie (IgE),  
eozinofilie,  
imunosupresie (imunodeficiență celulară T și B),  
prezența anticorpilor specifici în circuitul sanguin.

Toate aceste deficiențe imunologice ne fac probleme în evoluția patologiei și scade eficiența tratamentului.

### **Obiectivele lucrării**

Aprecierea corelației imunității celulare și humorale la pacienții cu toxocaroză asociată cu patologie respiratorie.

### **Materiale și metode**

A fost examinată corelația imunității celulare și humorale la 90 de pacienți cu toxocaroză asociată cu patologie respiratorie.

La toți pacienții au fost apreciate:

Anti Toxocara Ig G prin metoda imunoenzimatică (ELISA);

Ig E - total prin metoda imunoenzimatică (ELISA);

Conținutul limfocitelor CD3, CD8, CD4, CD8/CD4, CD19, CD16 în sângele circulant;

S-a studiat formula leucocitară, s-a calculat numărul de leucocite, limfocite și eozinofile în sângele periferic.

Limfocitele separate din sângele heparinizat au fost utilizate pentru a aprecia parametrilor imunității mediate celular în care s-a determinat numărul de limfocite.

Aprecierea intensității reacțiilor alergice este mai precisă și constă în aprecierea indicelui leucocitar al alergiei simplificat (ILAS) conform formulei:

$$ILAS = \frac{E}{S + 2N + 3T + 4MIE},$$

Unde E – eozinofile, S – neutrofile segmentate, N - neutrofile nesegmentate, T – tinere, MIE - mielocite. La persoanele sănătoase ILAS este egal cu 0,043 oscilând între 0 și 0,077 ( $\pm 2S$ ). Indicele ILAS mai mare de 0,08 poate fi considerat ca semn al reacției alergice (Ghinda, 2009).

În dependență de nivelul micșorării anticorpilor la Anti Toxocara Ig G pacienții au fost divizați în două grupe: 1-a grupă la care titrul anticorpilor s-a micșorat cu până la 1/3 din valoarea inițială

și a 2-a grupă la care titrul anticorpilor s-a micșorat cu mai mult de 1/3 din valoarea inițială (Tabelul 1).

### **Rezultatele obținute și discuții**

În prima grupă titrul Anti Toxocara IgG după tratament a constituit 92,6 % de la valoarea inițială, pe când la bolnavii grupului doi, titrul aceluiași anticorpi după tratament a constituit 47,5 % de la valoarea inițială. Diferența între indici este veridică ( $p < 0,001$ ). Astfel la bolnavii din grupul întâi nu s-a evidențiat o dinamică vădită a titrului de anticorpi, pe când la pacienții grupului doi se menționează o dinamică manifestă - titrul anticorpilor Anti Toxocara Ig G după tratament s-a micșorat considerabil în comparație cu valoarea inițială ( $p < 0,01$ ). Aceasta permite de a concluziona despre o desfășurare prolongată al reacțiilor imunologice la pacienții primei grupe I și prevede administrarea tratamentului imunocorector suplimentar.

Analiza unor indicatori ai formulei leucocitare vorbește despre schimbările multidirecționale în grupele examinate. La bolnavii primei grupe conținutul leucocitelor avea tendință de creștere, pe când la cei din grupul doi - invers, este evidențiată o micșorare a conținutului de leucocite. Conținutul eozinofilelor în grupul întâi practic nu s-a schimbat, pe când în grupul doi este evidențiată o micșorare veridică ( $p < 0,01$ ) a nivelului de eozinofile. Conținutul limfocitelor la bolnavii primei grupe inițial a fost majorat și în dinamică nu s-a schimbat, pe când la cei din grupul doi, valoarea limfocitelor a fost micșorată, iar în dinamică s-a majorat ( $p < 0,05$ ). Valoarea indicelui limfocitar al alergiei simplificat (ILAS) la bolnavii primei grupe, în dinamică, nu s-a schimbat, pe când la cei din grupul doi inițial a fost majorat și în dinamică s-a micșorat ( $p < 0,05$ ). Conținutul Ig E la bolnavii primei grupe inițial a fost majorat prezentând tendință de micșorare în dinamică, pe când la cei din grupul doi a fost înregistrată o micșorare veridică al Ig E ( $p < 0,05$ ).

Astfel, la bolnavii primei grupe a fost înregistrat conținutul crescut al limfocitelor și Ig E care în dinamică nu s-au schimbat, ceea ce vorbește despre o „alertă” imunologică la acești bolnavi. La bolnavii grupului 2 au fost înregistrate valori crescute ale leucocitelor, eozinofilelor și valori normale ale limfocitelor. După tratament specific antiparazitar în această grupă sau petrecut schimbări pozitive, caracterizate prin micșorarea numărului de leucocite, eozinofile, ILAS, Ig E și creșterea valorii limfocitelor. Acești indicatori permit de a concluziona asupra necesității administrării tratamentului imunocorector la bolnavii din primului grup.

Analiza indicelui enumerați în tabelul 3 denotă inhibiția imunității celulare la pacienții primului grup, manifestat prin micșorarea valorilor limfocitelor T, T-helperilor și creșterea nivelului limfocitelor B.

La bolnavii grupului 2 inițial a fost înregistrată o concentrație mai mare de limfocite T și CD8-limfocite și un indice înalt al corelației CD8/CD4. În dinamică conținutul limfocitelor în grupul 1 veridic nu s-a schimbat. La bolnavii din grupul 2 a fost menționat o creștere veritabilă CD3 ( $p < 0,05$ ), CD16 ( $p < 0,05$ ) și micșorarea veridică C19 ( $p < 0,001$ ), prezentând o dinamică benefică a indicilor imunității celulare la bolnavii grupului 2.

Corespunzător, dinamica nivelului anticorpilor Anti Toxocara Ig G la bolnavii cu toxocaroză asociată cu patologie respiratorie este dependentă de starea imunității celulare sau invers.

Analiza sensibilizării celulare specifice a diverselor antigene la 22 de bolnavii cu toxocaroză asociată cu patologie respiratorie (tab. 1), a constatat prezența sensibilizării către micobacteria tuberculozei, stafilococ, streptococ și pneumococ, ceea ce ne demonstrează o polisensibilizare la această categorie de bolnavi.

### **Concluzie**

Răspunsul imun al gazdei la antigenele de la suprafața Anti Toxocara Ig G include o marcantă eozinofilie (ca răspuns granulomatos) și o hipergamaglobulinemie cu hiper-IgE (ca manifestare a subsetului Th2 al limfocitelor T helper). Producția cronică de antigen parazitar și

stimularea continuă a sistemului imun poate duce la o permanentă „alertă imună”, care poate sta la baza manifestărilor respiratorii sau/și cutanate, recurente.

Dereglările manifeste ale imunității celulare la bolnavii cu toxocaroză duc la încetinirea dinamicii pozitive al patologiei și necesită tratament corector suplimentar al dereglărilor reactivității imunologice.

### **Bibliografie**

1. Carmen-Michaela Cretu. Toxocara Spp și toxocaroză umana. Ed. Carol Davil - 2002. European Allergy White Paper. Allergic diseases as a public health problem. // Institute of Allergy.- Chemin du Foriest.-1997.- P.22.
2. Gh. Placinta. Larva S2 a genului Toxocara la gazda naturală și accidentală. // Curierul medical, N 6, (294), 2006, p. 43
3. Gherman Ion. Dicționar de parazitologie - 1990.
4. Golubciuc Victor T., Goreacii Elena A., Balea Victor P. Seria albă a hemogramei în alergია. Materialele I conferințe științifice naționale a imunologilor și alergologilor, Chișinău, 1996, p. 32.
5. Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson. Textbook of Pediatrics -16 th Edition, 2001.
6. Schantz P. Toxocara larva migrans. Now. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 1989, v. 41, N 3, p. 21-34.
7. Гриншпун Л.Д. Большие эозинофилии крови и их клинико-диагностическое значение, Москва, 1962, 152 с.
8. Земсков А.М., Земсков В.М., Платонова В.А. и др. Эффективность иммунокорректоров при многократном применении. International journal on immunorehabilitation, july 1995, number 1, p. 189.
9. Золотова И.А., Тумольская Н.И., Червинская Т.А. и др. Показатели фагоцитарной активности у больных токсокарозом. // Мед. паразитол. и паразит. бол., 2002, № 4, с. 35-36.
10. Редькин Ю.В., Лагуточкин С.А. Современные социально-экологические аспекты развития здравоохранения России. // International journal on immunorehabilitation, number 1, july 1995, p. 61.