

Bibliografie

1. Sain D., Haidarli I., Pisarenco S. și al. Unele aspecte clinice ale recidivei tuberculozei pulmonare recidivate. Materialele conferinței științifico-practice cu participare internațională. Actualități în ftiziopneumologie. Metode de limfologie clinică și reabilitare endoecologică în pneumologie, ftiziologie și terapie generală, Chisinau, 2006, vol. I, p. 94
2. Cojocaru Violeta, Sorete-Arbore Adriana, Recidivele în tuberculoză: rezultate terapeutice, factori de risc // Pneumologia, 2002; LI(2): 156-7.
3. Stoicescu I. P., Husar I. și al. Studiul cauzelor de recidivă a tuberculozei pulmonare recidivate înregistrate în anii 1998-1999 // Pneumologia, 2002; LI (2): 159.
4. Freiden T. Toman's. Tuberculosis: Case Detection, Treatment and Monitoring Questions and Answers, 2nd ed., 2004.
5. Рукосуева О.В., Васильева И.А., Пузанов В.А., Медведева О.А., Катулина Н.И., Яшенкова Н.А. Клинические и микробиологические особенности рецидивов туберкулеза органов дыхания. - Проблемы туберкулеза и болезни легких, 2008, № 10, с. 28-31.

CARACTERISTICA TIPULUI Th-1- ȘI Th-2 AL RĂSPUNSULUI IMUN LA BOLNAVII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ASOCIATĂ CU TOXOCAROZĂ

Serghei Ghinda¹, Gheorghe Plăcintă², Valentina Smeșnoi¹,
Elena Privalov¹, Albina Brumaru¹, Natalia Rotaru¹

IMSP Institutul de Ftiziopulmonologie „Chiril Draganiuc”¹, USMF „Nicolae Testemițanu”²

Summary

Characteristics of Th-1 and Th-2-type immune response in patients with pulmonary tuberculosis in combination with toxocarosis

The study of cytokine profile (IFN- γ , IL-4), Ig E levels, eosinophils and T lymphocytes proliferative activity in the reaction of blast transformation of lymphocytes of 66 patients (20 with pulmonary tuberculosis, 20 with pulmonary tuberculosis and toxocara co-infection, 26 with toxocara infection) demonstrated that for patients with tuberculosis and toxocarosis association is characteristic the type Th1/Th2 immune response. For patients with pulmonary tuberculosis is characteristic of Th1 type immune response, and for patients with toxocarosis is characteristic the type Th2 of immune response.

Rezumat

Studiul profilului citokinic (IFN- γ , IL-4), nivelului IgE, eozinofilelor și al activității proliferative a limfocitelor T în reacția de transformare blastică a limfocitelor efectuat la 66 bolnavi (20 cu tuberculoză pulmonară, 20 cu asociere de tuberculoză pulmonară și toxocaroză, 26 cu toxocaroză) a demonstrat, că pentru bolnavii cu asociere de tuberculoză și toxocaroză este caracteristic tipul combinat al răspunsului imun Th1/Th2. Pentru bolnavii cu tuberculoză pulmonară este caracteristic tipul Th1 al răspunsului imun, iar pentru bolnavii cu toxocaroză este caracteristic tipul Th2 al răspunsului imun.

Actualitatea

Începând cu anii 90 ai sec. XX, statisticile medicale înregistrează o creștere continuă a nivelului de afectare a populației cu unele helmintiaze, în special cu nematodoze: enterobioze și ascaridoze, amplificându-se de asemenea, și numărul de persoane infestate cu toxocara. În opinia specialiștilor OMS, în prezent, helmintiazele sunt printre „afecțiunile date uitării”- pe tot mapamondul problema toxocarozii este subapreciată din punctul de vedere medico-social. Chiar

și în țările endemice, acestei probleme se acordă o atenție scăzută, atât din partea organelor sănătății publice, cât și a populației (Токмалаев А.К., 2007).

Sindromul de afectare a plămânilor se întâlnește la 65% bolnavi cu toxocaroză viscerală și variază în limite largi: de la fenomene catarale până la stări astmatiforme severe (Г.П. Адаменко и соавт., 2004). La bolnavi se determină bronșite recidivante, bronhopneumonii. Sunt prezente astfel de acuze, ca tusea uscată, tusea frecventă, iar în unele cazuri - dispneea severă asociată cu respirație astmatică și cianoză. La auscultație se determină raluri crepitante uscate sau umede. În caz de toxocaroză sunt cunoscute și cazuri de pneumonii severe cu complicații în evoluție și finalizate cu un sfârșit letal.

Alergia este considerată factorul patogenetic important în faza acută a helmintiazelor. Pentru reacțiile alergice instalate la infestarea organismului cu helminți, nebătând la specificitatea lor etiologică, este caracteristică stereotipicitatea. În legătură cu acest fapt, patomorfologia multor helmintiaze în faza acută, de altfel ca și tabloul clinic al lor, poartă un caracter nespecific și se deosebește doar prin unele detalii (Озерецковская Н.Н., 2000).

Formarea răspunsului imun al organismului constituie mecanismul principal al patogenezei helmintiazelor la general, și al toxocarozei, în special. Reacțiile imune, trecând de hotarele răspunsului imun adecvat, devin imunopatologice și reprezintă cauza instituirii procesului patologic (K. Reiterova et al., 2003)

S-a stabilit, că bolile parazitare duc la diverse forme de imunodeficiență imună dobândită (secundară) - de la deconectarea răspunsului sistemului T - imunitar la oricare dintre antigene, inclusiv antigenele agentului cauzal, până la instalarea unor defecte mai puțin pronunțate ale stării de imunitate a organismului (Durmaz B. et al., 1998).

Studii asupra rețelei citokinice au demonstrat, că cauza cea mai frecventă a evoluției nefavorabile a tuberculozei este dereglarea interacțiunilor dintre clone, determinată de tulburarea influențelor reglatorii ale lanțurilor T- imunitar și citokinic. Instituirea unei imunități protective în caz de tuberculoză, este asociată de către majoritatea autorilor, cu răspunsul imun de tip Th-1 care produce IFN- γ , iar rezistența scăzută antiinfecțioasă - cu activitatea răspunsului imun de tip Th-2 care secretă IL-4 (А. В. Елькин и др., 2005).

Scopul investigației noastre a fost de a stabili nivelurile indicilor răspunsului imun de tip Th-1 și Th-2 la bolnavii cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză.

Material și metodele

Studiul a inclus 66 bolnavi (20 cu tuberculoză pulmonară - T, 20 cu asociere de tuberculoză și toxocaroză - T+TC și 26 cu toxocaroză - TC). IFN- γ și IL-4 s-au determinat prin analiza imunoenzimatică cu utilizarea kitului de reagenți ai firmei ООО "Вектор-БЕСТ" (Rusia). IgE-total s-a determinat prin analiza imunoenzimatică, cu utilizarea kitului de reagenți ai firmei UBI (SUA). Reacția de transformare blastică a limfocitelor (RTBL) s-a efectuat conform procedurii modificat de Ghinda S.S. (1982). Indicele leucocitar al alergiei (ILA) s-a determinat conform procedurii descris de Ghinda S.S. (1986).

Rezultate

Interleukina IL-4 diferențiază helperii (CD4) în răspunsul imun de tip Th-2 care declanșează răspunsul imun umoral sinteza anticorpilor specifici și, în special, a IgE. Nivelul cel mai înalt al IL-4 (tabelul 1), sursa probabilă a căreia sunt mastocitele și bazofilele activate de paraziți și alergeni, a fost determinat la bolnavii cu toxocaroză (concludent mai înalt față de persoanele sănătoase), iar cel mai scăzut nivel al acestui indice s-a înregistrat la bolnavii cu tuberculoză (diferențe statistic autentice între bolnavi și persoanele sănătoase nu au fost determinate). Prin valori intermediare s-a caracterizat nivelul IL-4 la bolnavii cu asociere de

tuberculoză și toxocaroză, dar care, nu s-au deosebit de nivelul acestui valorilor determinate la persoanele sănătoase.

Tabelul 1

Nivelul citokinelor și indicii reactivității alergice în grupurile de bolnavi

Grupul	IFN- γ	IL-4	IgE	Eozinofilele	ILA
Persoane sănătoase	32,8 \pm 1,35	6,3 \pm 0,30	9,2 \pm 0,39	1,7 \pm 0,10	0,97 \pm 0,070
1- T	102,9 \pm 5,31 \circ	5,4 \pm 0,6	56 \pm 8,2 \circ	1,5 \pm 0,35	1,40 \pm 0,225
2- T+TC	126,9 \pm 5,34 \circ	7,2 \pm 0,63	219 \pm 34,9 \circ	8,8 \pm 1,83 \circ	0,33 \pm 0,063 \circ
3- TC	73,8 \pm 4,11 \circ	37,2 \pm 0,81 \circ	181 \pm 34,5 \circ	5,6 \pm 1,35 \circ	0,46 \pm 0,098 \circ

Diferențe statistic autentice între indicii determinați la: \circ – persoanele sănătoase și la bolnavii incluși în studiu.

Nivelul IFN- γ sintetizat de către celulele tipului Th-1 al răspunsului imun, a fost concludent mai înalt în grupurile de bolnavi investigate față de nivelul IFN- γ determinat la persoanele sănătoase (tabelul 1). Tabloul rezultatelor demonstrează, că comparativ între grupuri, cel mai înalt nivel al IFN- γ este caracteristic pentru bolnavii cu asociere de tuberculoză și toxocaroză – bolnavii la care, după datele RTBL, este prezentă o supresie moderată a activității proliferative a limfocitelor T, valori ceva mai scăzute ale acestui indice sunt prezente la bolnavii cu tuberculoză, iar cele mai scăzute valori ale IFN- γ se înregistrează la bolnavii cu toxocaroză.

Vom menționa, că interacțiunile dintre aceste două citokine sunt antagoniste: IL-4 inhibă generarea tipului Th-1 al răspunsului imun și producerea IFN- γ , iar IFN- γ la rândul său, inhibă generarea răspunsului imun de tip Th-2, producerea IL-4 și activitatea acesteia.

Conținutul cel mai înalt al IgE și al eozinofilelor a fost stabilit la bolnavii cu asociere de toxocaroză și tuberculoză, ceva mai scăzut pentru cazurile de toxocaroză și cele mai mici valori ale acestor doi indici au fost determinate la bolnavii cu tuberculoză.

Confirmat prin autenticitate statistică, indicele leucocitar al alergiei a înregistrat cele mai expresive valori, comparativ cu persoanele sănătoase, la bolnavii cu asociere de tuberculoză și toxocaroză. La bolnavii cu toxocaroză, acest indice a fost mai puțin expresiv, iar la bolnavii cu tuberculoză pulmonară, indicele leucocitar al alergiei nu s-a deosebit valoric de persoanele sănătoase.

Conform datelor RTBL, activitatea proliferativă a limfocitelor (tabelul 2), a fost în aceeași măsură suprimată, atât la bolnavii cu asociere de tuberculoză și toxocaroză, cât și la bolnavii cu toxocaroză. Un nivel ceva mai scăzut de suprimare a activității proliferative a limfocitelor T a fost stabilit la bolnavii cu tuberculoză pulmonară. Este de menționat, că indicii tuturor celor trei categorii de bolnavi incluși în studiu s-au deosebit autentic de indicii persoanelor sănătoase.

Tabelul 2

Indicii activității proliferative a limfocitelor T în grupurile de bolnavi

Grupul	RTBL				
	tuberculina	stafilococul	streptococul	pneumococul	PHA
Persoane sănătoase	2,0 \pm 0,21	1,7 \pm 0,21	1,3 \pm 0,18	0,7 \pm 0,12	79,9 \pm 1,16
1- T	7,9 \pm 1,40 \circ	2,9 \pm 0,46 \circ	2,3 \pm 0,25 \circ	0,9 \pm 0,23	65,2 \pm 1,36 \circ
2- T+TC	4,1 \pm 0,70 \circ	2,6 \pm 0,28 \circ	1,8 \pm 0,26	0,6 \pm 0,10	59,1 \pm 1,24 \circ
3- TC	1,9 \pm 0,23	2,2 \pm 0,27	2,2 \pm 0,24 \circ	0,6 \pm 0,11	56,2 \pm 1,17 \circ

Diferențe statistic autentice între indicii determinați la: \circ – persoanele sănătoase și la bolnavii incluși în studiu.

Nivelul cel mai înalt de sensibilizare specifică către antigenele micobacteriene, după datele RBTL cu tuberculina, a fost determinat la bolnavii cu tuberculoză pulmonară. Un nivel ceva mai scăzut de suprimare a acestui indice a fost stabilit la bolnavii cu asociere de tuberculoză pulmonară și toxocaroză. Toate categoriile de bolnavi au prezentat un nivel de sensibilizare moderat către antigenele nespecifice ale streptococului și stafilococului și valori negative către antigenele pneumococului.

Concluzii

Titrul și dinamica citokinelor răspunsului imun de tip Th1 și Th2, după rezultatele studiului, corespunde severității tabloului clinic al afecțiunilor suportate și nivelului activității proliferative a limfocitelor T. S-a demonstrat, că pentru bolnavii cu asociere de tuberculoză și toxocaroză este caracteristic tipul combinat Th1/Th2 al răspunsului imun cu supresia pronunțată a activității proliferative a limfocitelor T. Răspunsul imun de tip Th1 cu supresia moderată a activității proliferative a limfocitelor T este caracteristic pentru bolnavii cu tuberculoză, iar răspunsul imun de tip Th2 cu nivelul înalt al IgE și supresia moderată a activității proliferative a limfocitelor T este caracteristic pentru bolnavii cu toxocaroză.

Bibliografie

1. Durmaz B., Yakinci C., Koroglu M., Rafiq M., Durmaz R. Concentration of total serum IgE in parasitized children and the effects of the antiparasitic therapy on IgE levels. // J. Trop. Pediatr. – 1998. – Vol. 44, № 2. – P. 121.
2. Reiterova K., Tomasovicova O., Dubinsky P. Influence of maternal infection on offspring immune response in murine larval toxocariasis. // Parasite Immunol. 2003, Jul. - Vol. 25. - № 7. - P. 361-368.
3. Адаменко Г.П., Никулин Ю.Т. Токсокароз – актуальная проблема здравоохранения. // Медицинские новости. №2, 2004.
4. Гинда С.С. Модификация микрометода реакции бласттрансформации лимфоцитов // Лабораторное дело. - 1982. - № 8. - С. 23-25.
5. Гинда С.С. Способ диагностики лекарственной аллергии. Удостоверение на рационализаторское предложение № 336 от 16 апреля 1986 г., выданное Молдавским НИИ профилактической и клинической медицины МЗ РМ.
6. Озерецковская Н.Н. Органная патология в острой стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии E, G4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2000. – № 3. – С. 3-8.
7. Токмалаев А.К. Гельминтозы человека: клиничко-патогенетические особенности, современное состояние диагностики и лечения. // Лечащий врач, № 9, 2007.