

Eficiența clinică prin modelarea imună cu Citomix și Interleuchină-5 la pacienții cu forme rebele de toxocaroză

Gh. Plăcintă

Department of Infection, Tropical and Parasitological Diseases
 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
 65, Stefan cel Mare Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322245342. E-mail: gheorgheplacinta@yahoo.com
 Manuscript received November 30, 2011; revised December 05, 2011

The Clinical Efficiency by Immune Modeling with Citomix and Interleukin-5 in Patients with Drug-Resistant Toxocarosis

The study of the clinical efficiency by immune modeling with citomix and interleukin-5 in the patients with drug-resistant toxocarosis, in which the previously treatment scheme with standard benzimidazole derivatives were inefficient, showed the efficacy of this antihomotoxic remedy. The study revealed the obvious amelioration of the immunological indices by the normalization of the number of the leukocytes and lymphocytes components CD3, CD4 and CD8; the considerable reduction in the clinical manifestations, thereafter the decreasing of the eosinophil count and of the total IgE level; and the decreasing in the titer of the *antitoxoacara canis* IgG.

Key words: drug resistant toxocarosis, Citomix and Interleukin-5.

Клиническая эффективность путем моделирования иммунного ответа при применении цитомикса и интерлейкина-5 у больных с лекарственно устойчивыми формами токсокароза

В данной статье изучена клиническая эффективность путем моделирования иммунного ответа при применении цитомикса и интерлейкина-5 у больных токсокарозом, которые не отвечали на повторные курсы лечения производными бензимидазолов. Результаты исследования показали высокую эффективность этих препаратов. Нормализовалось количество лейкоцитов, лимфоцитов CD3, CD4, CD8, исчезли или значительно уменьшились клинические проявления и, впоследствии, уровень эозинофилов в крови, IgE и титры анти-токсокара IgG.

Ключевые слова: устойчивые формы токсокароза, цитомикс, интерлейкин-5.

Actualitate

Toxocaroză (larva *migrans* viscerală ascaridiană) este o parazitoză, determinată de o infecție accidentală a omului cu larvele unui ascarid (în majoritatea cazurilor cu larvele de ascarid al câinelui și, mult mai rar, al altor animale) a căror migrare prelungită și persistență îndelungată la nivelul diferitelor organe (până la 11 ani) determină manifestări clinice: febră, hepatomegalie, tuse, diverse manifestări alergice, leucocitoză, eozinofilie și hipergamaglobulinemie [10].

Conform estimărilor serologice toxocaroză larvară este o parazitoză semnalată în ascendență în ultimii ani, care ridică probleme de interpretare a indicilor serologici, de diagnostic și, îndeosebi, de terapie [2, 4, 8].

Toxocaroză este o zooantroponoză cu evoluție severă, de lungă durată și recidivantă, cu consecințe serioase, cu diverse manifestări clinice în funcție de localizare a larvei *migrans*, gradul de activitate și numărul de larve.

Parazitoză este provocată de infestarea copiilor, dar și maturilor, cu larve de ascaris ale câinilor și pisicilor. Larvele exercită o acțiune mecanică, traumatică, infecțioasă și toxic-alergică asupra țesuturilor. Prin urmare apare eozinofilia și necroza tisulară. La formarea imunității antiparazitare importanța decisivă le aparține eozinofilelor, care împreună cu imunoglobulina E, celulele bazofile și macrofage, realizează protecția organismului. Reacția complexelor imune

este responsabilă de apariția febrei, urticariei și limfadenopatiei generalizate. Limfocitele T sensibilizate, adunate în jurul larvei, elimină limfocine, atrage macrofage și alte celule, le activează și astfel are loc modelarea granulomului. Granuloame se formează în orice organ și țesut. În centrul granulomului prin histologie se determină zona de necroză, la periferie aglomerate de eozinofile, histocite, neutrofile, limfocite, macrofage și celule epitelioide [7].

În invaziile parazitare limfocitele T pot controla atât imunitatea antiparazitară, îndreptată asupra inactivării agentului cauzal, cât și inducerea unor fenomene proinflamatorii. Citokinele produse de către Th2 ar fi implicate în formarea granuloamelor în unele infecții parazitare. În faza cronică a infecției granuloamele inflamatorii scad datorită activării limfocitelor CD8+, care stimulează producerea de IL-12 și IFN- γ în *Trypanosoma cruzi* [5].

În ultimii ani o mare importanță se acordă factorilor umorali în reglarea funcțiilor inflamatorii. Privitor la eozinofile, schimbările funcționale și morfologice sunt considerate markeri ai astmului bronșic, de rând cu interleuchina-5, care este o citokină dominantă, asociată cu antigenul și induce un proces inflamator cu infiltrarea eozinofilică în pulmoni [11]. Totodată este cunoscut faptul că într-o invazie parazitare, cu manifestări invaziv alergice, de asemenea, rolul determinant în reacțiile proinflamatorii le aparțin eozinofilelor și interle-

uchinelor, îndeosebi interleuchinei-5. Trebuie de menționat faptul că invaziile parazitare cronice de lungă durată contribuie la dereglări imunologice importante, influențând și asupra parametrilor menționați [1, 3].

O particularitate a acestei maladii este simptomatologia extrem de polimorfă, de la forme asimptomatice (cele mai frecvente), la forme severe. În cazul afectării ficatului, invazia se va manifesta prin sindrom dispeptic, hepatomegalie, analizele sângelui depistează o creștere a transaminazelor. În cadrul toxocarozii unul din cele mai adesea afectate organe este ficatul, prin formarea unui număr mare de noduli granulomatoși, care pot atinge dimensiuni de 1-2 mm. [9]. Totodată, terapia cu doze mari și în cure prelungite și repetate cu derivate de benzimidazol (cum ar fi albendazolul), utilizată în toxocaroză, poate determina apariția unor efecte secundare, inclusiv creșterea transaminazelor serice ca urmare a toxicității hepatice. Este cunoscut faptul că utilizarea remediilor antilarvare, la baza cărora stau diferite substanțe active, recomandate în tratamentul acestei parazitoze, deseori sunt ineficiente, mai mult ca atât, determină la unii dintre pacienți afectarea suplimentară hepatică prin creșterea sindromului de hepatocitoliză.

Reieșind din cele expuse ne-am propus drept scop determinarea eficacității clinice și de laborator a remediilor antihomotoxice – Interleuchina-5 în asociere cu Citomixul la pacienții cu diverse forme de manifestare a toxocarozii larvare, la care curele anterioare prin administrare de terapie standard nu au dovedit eficiență clinică și de laborator. Un argument suplimentar în prescrierea acestor preparate a fost depistarea la acești pacienți a diferitor grade de imunodeficiență celulară cu dereglarea echilibrului dintre celulele imunocompetente.

Studiile publicate în literatura de specialitate nu au reușit să demonstreze dacă imunosupresia, exprimată prin leucopenie și diferite grade de deficiență T limfocitară, ar favoriza creșterea titrului de anticorpi antitoxocarici sau ar putea contribui la scăderea nivelului lor. Asocierea toxocarozii la pacienții cu imunitate compromisă nu a fost suficient studiată. Unii cercetători au constatat că infecția cu *toxocara* îmbracă aspecte particulare la pacienții imunodeprimați [6].

Deaceia, am considerat că ar fi util să evidențiem aspectele particulare ale toxocarozii la pacienții, care anterior nu au răspuns la terapia antitoxocarică, cu evoluție îndelungată a acestei maladii, însoțită de exprimări imunodeficitare și aprecierea efectului tratamentului imunomodulator complex homeopatic asupra datelor clinice și de laborator.

Material și metode

Am efectuat un studiu clinic prospectiv și retrospectiv, care a cuprins 16 pacienți supravegheați în secția de boli parazitare și tropicale a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, Chișinău, Republica Moldova, diagnosticați cu diverse forme de toxocaroză larvară, la care intensitatea manifestărilor clinice și de laborator puțin sau deloc nu cedau la cure repetate de terapie antilarvară prin utilizarea mai mul-

tor scheme, care includeau remedii din grupul preparatelor cu derivate de benzimidazol.

Criteriile de selecție au fost: persistența îndelungată a anticorpilor antitoxocara, existența de date anamnezice clinice și de laborator suficiente privind diagnosticul afecțiunii, eșecul sau eficiența parțială la curele de terapie precedente.

La acești pacienți au fost urmăriți în dinamică mai mulți parametri:

- Clinici (manifestări clinice).
- Biologici (hemoleucograma cu nivelul eozinofilelor, concentrația de IgE, nivelul transaminazelor).
- Imunologici, utilizând teste de generația a II și a III-a.
- Serologici (markeri hepatici virali).
- Sero-parazitologici (nivelul titrului de Ac – antitoxocara din clasa IgG prin metoda ELISA).
- Investigații coproparazitologice și seroparazitologice în vederea excluderii altor invazii parazitare, care puteau influența nivelul de anticorpi pentru toxocara.

Tratamentul cu Interleuchina-5 și Citomix a durat 60 de zile și s-a administrat conform schemei: Citomix - primele 5 zile, a câte 10 granule sublingual dimineața și seara, cu una oră până la masă, următoarele zile - a câte 3 gr; Interleuchina-5 a câte 20 de picături, de 2 ori sublingual, peste 20 de minute de la administrarea de citomix. Ziua de duminică – pauză.

Rezultate și discuții

Lotul studiat a fost omogen din punct de vedere al distribuției pe sexe, 50% bărbați și 50% femei. Atunci când s-a stabilit diagnosticul, toți pacienții erau simptomatici, prezentând diferite afecțiuni poliorganice. Aceasta se explică prin faptul că, în genere, depistarea infecției cu *toxocara* se face după apariția tulburărilor la nivelul diferitor aparate și sisteme. Repartiția pacienților în funcție de aspectele clinice: afectarea tractului respirator – 8 (50%), manifestări cutanate – 12 (75%), afectarea tractului gastro-intestinal - 11 (68,75%), manifestări neurologice – 7 (43,75%), afectarea aparatului cardiovascular - 6 (37,5%). Toți cei incluși în studiu aveau prezente două și mai multe forme clinice. Jumătate dintre ei au remarcat prezența în trecut a diferitor helmintiaze intestinale, care actualmente au fost excluse. De asemenea, la 2 (12,5%) pacienți a fost depistată infecția cronică cu virusul hepatitic C, la 1 (6,25%) - cu virusul hepatitic B și la 1 (6,25%) - infecție mixtă B+C.

La toți pacienții din lotul studiat, înainte de tratamentul cu Citomix și Interleukina-5, s-a depistat leucopenie, hiper-eozinofilie sanguină și titre crescute de Ac antitoxocara. Imunodeficiență de diferite grade a fost diagnosticată la majoritatea pacienților.

Până la tratamentul cu Citomix și IL-5 doar în 6 (37,5%) cazuri nu au fost prezente modificări ale transaminazelor, iar la 10 pacienți (62,5%) sindromul de hepatocitoliză era prezent, înregistrând valori moderat crescute (de 2 - 5 ori față de normă). De asemenea, proba cu timol, care reflectă sindromul mezenchimal-inflamator, la 6 (37,5%) pacienți din lotul studiat avea valori crescute, la 10 (62,5%) s-au menținut

valori normale. În toate cazurile nivelul crescut al probei cu timol era însoțit de hiperlatemie.

Tratamentul a fost suportat satisfăcător de către toți pacienții, nu s-au înregistrat efecte adverse nici la unul dintre pacienții, incluși în studiu. S-a constatat ameliorarea clinică în majoritatea cazurilor, efectul cel mai pozitiv înregistrat a fost la pacienții cu manifestări cutanate prin dispariția de lungă durată a sindromului eruptiv, pruritului cutanat la 7 (58,33%) din cei 12 pacienți cu manifestări tegumentare ale maladiei, în celelalte 5 cazuri erupțiile și pruritul au diminuat. 2 dintre acești 5 pacienți au solicitat o cură repetată de Citomix și Interleuchină-5. De asemenea, se poate de menționat că 10 (83,33%) din acești 12 pacienți au renunțat la utilizarea regulată de antihistaminice.

Ameliorarea vădită a stării generale a fost însoțită și de revenirea la normal, sau îmbunătățirea indicilor paraclinici, biochimici, imunologici și serologici. S-a constatat revenirea la normă a formulei leucocitare în 67% cazuri, doar în 33% cazuri se menține o leucopenie neînsemnată, dar cu tendință de revenire la normal. Valorile medii ale indicatorilor imunologici până la și după aplicarea tratamentului cu Interleuchină-5 și Citomix sunt prezentate în tabelul 1. Cu toate că, modificarea indicilor imunologici n-au cunoscut schimbări semnificative ($p < 0,1$), s-a constatat o ameliorare vădită a acestor indicatori prin creșterea, în primul rând, a leucocitelor care au atins valori medii normale. De altfel, și subpopulațiile limfocitare CD3, CD4, CD8, au înregistrat creșteri ale valorilor absolute, încadrându-se în limitele normalului statistic.

Tabelul 1

Dinamica indicilor imunologici până și după tratament cu Citomix și Interleuchină-5

Indici	Până la tratament	După tratament
Leucocite(109/L)	3,6 ± 0,54	5,03 ± 0,81
Limfocite (109/L)	1,38 ± 0,36	1,68 ± 0,23
CD3 (109/L)	0,66 ± 0,19	0,93 ± 0,16
CD4 (109/L)	0,46 ± 0,13	0,62 ± 0,1
CD8 (109/L)	0,21 ± 0,05	0,32 ± 0,07
CD4/CD8	2,2 ± 0,2	1,92 ± 0,18

Imunodeficiența celulară T inițial persistentă a revenit în limitele normei după tratament în 66% cazuri. Referitor la indicii imunității umorale s-a observat o creștere a limfocitelor B cu valori supranormă în 38% cazuri, ceea ce se datorează unui răspuns imun efector antiparazitar. În restul cazurilor valorile indicelui limfocitelor B rămâne în limitele normei. CIC au fost mărite inițial la 25% din cei examinați, valori majorate după tratament s-au menținut doar la un singur pacient, ceea ce constituie 6,25%.

Din categoria pacienților cu inumodeficiență celulară T s-au depistat diverse grade de imunosupresie (imunodeficiență) până și după tratament. Inițial s-a determinat un grup de pacienți cu gradul I de imunodeficiență celulară la 29%, Gr. II - 53%, Gr. III - 18%. După tratament au fost semnalate ameliorări vădite în toate grupurile de pacienți cu reducerea gradului de imunodeficiență în toate grupurile inițial stabilite (fig. 1).

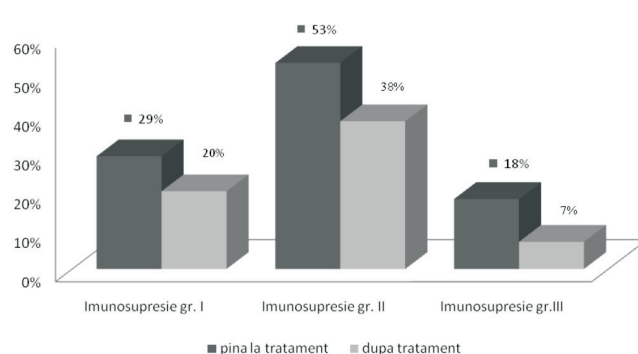


Fig. 1. Gradul de imunosupresie în % până și după tratamentul cu Interleuchina-5 și Citomix la pacienții cu toxocaroză.

Sindromul de citoliză hepatică, de asemenea, a diminuat, revenind la valori normale la 8 (80%) din cei 10 pacienți, la care inițial a fost mărită proba cu timol, a coborât până la valori normale la 4 (66,6%) pacienți. Valorile serice ale eozinofilelor după finisarea tratamentului s-au normalizat în 43,76% cazuri, micșorându-se, de fapt, ca și concentrația serică de IgE la majoritatea bolnavilor. Titrul de antitoxocara, de asemenea, la jumătate dintre pacienți a descrescut, însă fără revenire la normal nici la unul dintre pacienții aflați în studiu, și poate fi în acest caz considerat, ca o sechelă serologică, care va persista și va necesita o supraveghere de lungă durată, cu o ulterioară evaluare în vederea aprecierii eficacității de vindecare deplină.

Concluzii și recomandări

1. Tratamentul antihomotoxic cu Interleuchină-5 și Citomix la pacienții cu toxocaroză larvară a fost bine tolerat, fără apariția reacțiilor adverse pe parcursul tratamentului și după finisarea lui.

2. Studiul prezent a demonstrat eficacitatea terapeutică superioară clinică și de laborator a Citomixului și Interleuchinei-5 la pacienții cu toxocaroză larvară față de curele anterioare la acești pacienți cu remedii din grupul de derivați cu benzimidazol, care cel mai frecvent se folosesc în tratamentul nematodozelor intra- și extraintestinale, inclusiv toxocaroză.

3. Tratamentul cu Citomix și Interleuchină-5 poate fi recomandat pacienților cu toxocaroză larvară, îndeosebi în formele cu evoluție îndelungată, însoțite de diferite grade de imunodeficiență, cu eșecuri în terapia „clasică”.

4. Eficiența acestei asocieri de Citomix cu Interleuchina-5 poate fi avantajoasă și necesită a fi studiată în tratamentul și altor invazii cu evoluții cronice, îndelungate, însoțite de manifestări invaziv-alergice, întreținute de diferite grade de imunodeficiență.

5. Prezintă interes studierea eficacității terapeutice ale acestor remedii cu acțiune complexă (Citomix + Interleuchina-5) la pacienții cu hepatite cronice virale în asociere cu toxocaroză. Această asociere nu este o raritate pentru R. Moldova.

6. Studiul trebuie continuat prin extinderea și evaluarea eficacității la distanță cu utilizarea concomitentă a preparatelor, utilizate în prezentul studiu și remedii antilarvarice clasice.

Bibliografie

1. Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance: mechanisms and therapeutic applications. *Adv. Immunol.* 1999;73:153-264.
2. Gonzalez – Quintela A, Gude F, Campes J, et al. Toxocara infection Seroprevalence and its relationship with atopic features in a general adult population. *Int. Arch. Allergy immunol.* 2006;139(4):317-324.
3. Heine H. Homotoxicological Medicine and basic regulation: emergency immune reaction. *La Med. Biol.* 1998;4:9-12.
4. Herrmann N, Glickman L, Schantz P, et al. Seroprevalence of zoonotic toxocariasis in the United States: 1971-1973. *Amer. J. Epidemiol.* 1985;122(5):890-896.
5. Ishiyaki T, Isenstein RS, Kojima S. Immunopathology including allergic reactions. *Rev. Adv. Parasitol. Proc. 4 Int. Congr. Parazitol. ICOPA IV, Warszawa, 19-26 Aug., 1978. Warszawa, 1981;661-675.*
6. Kayes S. Human toxocariasis and the visceral larva migrans syndrome: correlative immunopathology. *Chem. Immunol.* 1997;66:99-124.
7. Obwalleer A, Jensen Jarolim E, Auer H, et al. Toxocara infestation in humans: symptomatic course of toxocariasis correlates significantly with levels of IgE, anti IgE immune complexes. *Parasite Immunol.* 1998;20(7):311-317.
8. Pawlowski Z. Toxocariasis in huma: clinical expression and treatment dilemma. *J. Helmithol.* 2001;75(4):299-305.
9. Rey P, Bredin C, Carrere C, et al. Toxocariasis mimicking liver tumor. *Presse. Med.* 2005;34(22):1715-1716.
10. Zang V. Parazitologie clinică. Nematodoze. Sindroame de larva *migrans*. Cluj-Napoca, 2001;378-396.
11. Огородова ЛМ, Кобякова ОС, Пузырев ВП, et al. Роль интерлейкина-5 в регуляции воспаления у больных бронхиальной астмой. *Аллергология.* 2000;3.

Aspecte contemporane în aterogeneză

Ie. Zota, E. Foca*, E. Melnic

Morfopathology Department, Nicolae Testemitanu State of Medical and Pharmaceutical University
157, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322205425. E-mail: iervic@gmail.com
Manuscript received December 01, 2011; revised December 05, 2011

Modern aspects in atherogenesis

The basic postulate of atherosclerosis etiology and pathogenesis has changed during the last decade. This study, carried out on the human aorta and coronary heart vessels collected on 64 autopsies performed shortly after demise. Those with with cardiovascular insufficiency and an atherosclerotic background from 31 to 69 years of age were taken into the study group. Apoptotic cells were identified using terminal deoxynucleotidyl transferase (TUNEL). The TUNEL-labeled nuclei were found mainly in the region of the plaque that shows a dense infiltration by macrophages. The death of foam cells at the edge of the lipid core shows both necrosis and apoptosis. The remnants of apoptotic nuclei are also present in the lipid core. Apoptosis plays a key role in regulation of cell accumulation during atherosclerosis. It suggests involvement of ICE in SMC death in fibrous regions of complex atheroma and in macrophage death in the lipid-rich core of the lesions.

Key words: atherogenesis, pathogenesis, apoptosis.

Современные аспекты атерогенеза

На протяжении последнего десятилетия основные постулаты этиологии и патогенеза атеросклероза претерпели значительные изменения. Наши исследования были проведены на аорте, коронарных артериях сердца и сонных артериях на этапе раннего патолого-анатомического вскрытия у умерших в результате церебро- и кардиосудистых патологий на фоне атеросклероза. Апоптотические клетки были идентифицированы TUNEL - методом. Также был подтвержден апоптоз макрофагов, клеток гладкой мускулатуры и эндотелиальных клеток. TUNEL - положительные ядра преимущественно были обнаружены в области бляшки богатой макрофагами. Смерть пенистых клеток может быть вызвана как некрозом так и апоптозом. Остатки этого процесса присутствуют в некротическом ядре бляшки. Апоптотический процесс играет решающую роль в регулировании клеточных отложений, вызывает смерть клеточных элементов в области фиброзной капсулы, провоцируя дестабилизацию и разрыв бляшки.

Ключевые слова: атерогенез, патогенез, апоптоз.

Introducere

Cercetările efectuate pe parcursul câtorva decenii demonstrează ca ateroscleroza este o boală lentă, complexă, care poate începe în copilărie și, se dezvoltă mai rapid odată cu vârsta. Cel mai vechi caz de ateroscleroză, a fost constatat la mumia unei prințese egiptene, și

a fost discutat în cadrul unui important simpozion de cardiologie, organizat în orașul New Orleans. Actualmente avem tendința să asociem bolile cardiovasculare cu modul de viață modern, deoarece ele s-au răspândit în țările în curs de dezvoltare pe măsură ce acestea au fost occidentalizate.