

DETERMINAREA CAVITĂȚILOR DE DESTRUCȚIE ȘI TIPULUI DE RĂSPUNS IMUN (TH1-, TH2-) LA PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ASOCIATĂ CU TOXOCAROZĂ

Angela GUILA¹, Nelly CIOBANU¹, Serghei GHINDA¹, dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,
Elena PRIVALOVA¹, dr. în șt. biol., conf. cercet., Valentina CHIROȘCA, dr. în șt. biol., conf. cercet.,
Victoria IASCHINA¹, dr. în șt. med.

IMSP Institutul de Ftiziopulmonologie „Chiril Draganiuc”¹
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”²

Rezumat:

Un loc special în rândul tulburărilor de disfuncție la pacienții cu tuberculoză este ocupat de cele care duc la maturarea predominantă a Th2-helperilor, în timp ce protecția împotriva micobacteriilor este asigurată de helperii de tip Th1 (N.A. Davis și colab., 2012). Scopul studiului a fost de a studia identificarea și închiderea cavităților de dezintegrare, identificarea și abacilarea *M. tuberculosis* în diferite tipuri de răspuns imun (Th1-, Th2-) la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză. Studiul a inclus 159 bolnavi de sex și vârstă diferite, divizați în 3 loturi: 1) asocierea tuberculozei pulmonare și toxocarozei - (53 bolnavi); tuberculoza pulmonară - (53 bolnavi); 3) toxocaroză (TX) - (53 bolnavi). Pacienții cu tuberculoză pulmonară s-au caracterizat printr-un conținut ridicat de citokine tip Th1 ale răspunsului imun (IFN- γ și IL-2), toxocaroză este caracterizată de un conținut ridicat de citokine de tip Th2 al răspunsului imun (IL-5 și IL-10), la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză este caracteristic prezența unei astfel de tulburări de disfuncție în care se stimulează atât răspunsurile imune de tip Th1, cât și cele de tip Th2.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, toxocaroză, răspunsul imun de tip Th1 și Th2, cavitatea de destrucție.

Summary. Detection of cavity decay and type of immune response (TH1-, TH2-) on patients with pulmonary tuberculosis associated with toxocariasis.

A special place among the dysregulatory disorders in TB patients is occupied by those that lead to the predominant maturation of Th2-helpers, while protection against mycobacteria is provided by Th1-type helpers (N.A. Davis et al., 2012). The aim of the study was to study the detection and closure of decay cavities, detection and abacilation of *M. tuberculosis* in different types of (Th1-, Th2-) immune response in patients with pulmonary tuberculosis combined with toxocariasis. The study included 159 patients of different sex and age which were divided into 3 groups: 1) association of pulmonary tuberculosis and toxocarasis - (53 patients); pulmonary tuberculosis - (53 patients); 3) toxocariasis (TX) - (53 patients). Patients with tuberculosis were characterized by high content of Th1-type immune response cytokines (IFN- γ and IL-2), toxocariasis was characterized by high content of Th2-type immune response cytokines (IL-5 and IL-10), patients with a combination of lung tuberculosis and toxocariasis were characterized by the presence of such a dysregulatory disorder in which both Th1- and Th2-type immune response is stimulated.

Key-words: tuberculosis, toxocariasis, Th1 and Th2-type of immune response, decay cavity.

Резюме. Выявление полостей распада и тип иммунного ответа (Th1-, Th2) у больных с сочетанием туберкулеза легких и токсокароза.

Особое место среди дисрегуляторных расстройств у больных туберкулезом занимают те, которые ведут к преимущественному созреванию Th2-хелперов, в то время как защита от микобактерий осуществляется хелперами Th1-типа (Н.А. Давис и соавт., 2012). Целью исследования стало изучение выявления и закрытия полостей распада, выявление и абацилирование *M. tuberculosis* при разных типах (Th1-, Th2-) иммунного ответа у больных туберкулезом легких в сочетании с токсокарозом. Исследование включало 159 больных разного пола и возраста, разделенных на 3 группы: 1) ассоциация туберкулеза легочного и токсокароза - (53 больных); туберкулез легочный - (53 больных); 2) туберкулез легочный - (53 больных).

bolnavi); 3) toxocaroză (TX) - (53 bolnavi). Заключение. Для больных туберкулезом были характерно высокое содержание, цитокинов Th1-типа иммунного ответа (IFN- γ и IL-2), для токсокароза характерно высокое содержание цитокинов Th2-типа иммунного ответа, (IL-5 и IL-10), для больных с сочетанием туберкулеза легких и токсокароза – характерно наличие такого дисрегуляторного расстройства при котором стимулируется как Th1-, так и Th2-тип иммунного ответа.

Ключевые слова: туберкулез, токсокароз, Th1 и Th2-тип иммунного ответа, полости распада.

Actualitate. Tuberculoza se referă la bolile infecțioase imunodeficitare interleukin dependente, care sunt însoțite de un răspuns inflamator sistemic cu intoxicație endogenă marcată, adică acumularea în organism a produselor metabolice finale și intermediare din cauza metabolizării depreciate în timpul formării unei reacții inflamatorii specifice cu formarea granulocitelor. Formarea masivă și resorbția ulterioară a produselor de degradare tisulară bronhopulmonare formarea de cavități de dezintegrare, hypoxia citotoxică, alterarea homeostaziei intracelulare, dezechilibrul imun, citochinic și hormonal sunt căile de bază de formare a endointoxicației în tuberculoză (Todoriko L.D. și colab. , 2014; Drannik G.N., 2010).

Un loc aparte printre tulburările disregulatorii la pacienții cu tuberculoză, ocupă cele care duc la maturarea preferențială a Th2 helper, în timp ce protecția față de micobacterii se realizează de helperii de tip Th1 (N.A.Davis et al. 2012).

Scopul studiului a fost de a studia identificarea și închiderea cavităților de dezintegrare, identificarea și abacilarea *M. tuberculosis* în diferite tipuri de răspuns imun (Th1-, Th2-) la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză.

Material și metode. Studiul a inclus 159 bolnavi de sex și vârstă diferite cu asocierea tuberculozei pulmonare și toxocaroză, cu tuberculoză pulmonară, cu toxocaroză. Bolnavii au fost divizați în 3 loturi:

- 1) asocierea tuberculozei pulmonare și toxocarozei (TP + TX) - (53 bolnavi);
- 2) tuberculoza pulmonară (TP) - (53 bolnavi);
- 3) toxocaroză (TX) - (53 bolnavi).

Determinarea citochinelor în ser (IFN- γ , IL-2, IL-5, IL-10) se estimează cu ajutorul analizei imunoenzimatică pe suport solid, utilizând reactivile firmei ООО „Вектор-БЕСТ” (Россия). Nivelul IL-5 s-a determinat prin metoda de analiză imunoenzimatică pe suport solid, utilizând kiturile de reactivi ai firmei DIA Source (Belgia).

Rezultate și discuții. La internare, *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) se izola la același număr de pacienți din grupele 1 și 2 de pacienți (tabelul 1), deoarece grupele au fost determinate de parametrii de bază omogeni (sex, vârstă, diagnostic, severitatea bolii, prezența MBT și CV). Cu toate acestea, durata detecției micobacteriei tuberculozei la pacienții din grupul principal (1) a fost semnificativ mai lungă ($65,2 \pm 4,49$ zile) decât la pacienții din grupul 2 ($51,1 \pm 3,50$ zile) - $p < 0,05$. La externarea din spital, 20,8% din pacienții din grupul principal și 16,9% din pacienții din lotul 2 nu erau abacilați și MTB rămânea în medie pe o perioadă de $83,0 \pm 12,00$ zile la pacienții din grupul principal și $50,0 \pm 8,00$ zile pentru pacienții din grupul 2, care sunt semnificativ mai mici - $p < 0,05$.

Prezența cavităților de dezintegrare (CV) la internare a fost de asemenea determinată la același

Tabelul 1

Frecvența și durata de detecție a *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) și cavităților de dezintegrare (CV) în num. abs./% și $M \pm m$ în 24 ore.

Simptomele	Pacienți		
	(1) TP+TX n -53	(2) TP n -53	(3) TX n -53
MBT num.abs./%	46,0/86,8	46/86,8	0/0,0
în 24 ore	65,2 \pm 4,49	51,1 \pm 3,50 [■]	0 \pm 0,0
MBT num.abs./%	11,0/20,8	9,0/16,9	0/0,0
Fără abacilare în 24 ore	83,0 \pm 12,00	50,0 \pm 8,00 [■]	0 \pm 0,0
CV num.abs./%	42/79,3	42/79,3	0/0,0
în 24 ore	94,7 \pm 8,77	72,2 \pm 5,13 [■]	0 \pm 0,0
CV fără închidere num.abs./%	33/62,3	38/71,7	0/0,0
în 24 ore	97,0 \pm 11,00	73,0 \pm 4,09 [■]	0 \pm 0,0

Notă: veridicitatea dintre: ■ - 1 și 2; ● - 1 și 3 * - 2 și 3.

număr de pacienți din ambele grupe de pacienți, deoarece grupele au fost determinate de parametrii de bază omogeni (sex, vârstă, diagnostic, severitatea bolii, prezența MBT și CV). Cu toate acestea, durata depistării cavităților de dezintegrare la pacienții din grupul principal (1) a fost semnificativ mai mare ($94,7 \pm 8,77$ zile) decât la pacienții din a 2 grupă ($72,2 \pm 5,13$ zile) - $p < 0,05$. La externarea din spital, 62,3% dintre pacienții din grupul principal și 71,7% din pacienții din grupul 2, cavitățile de dezintegrare nu au fost eliminate și au continuat să rămână în medie $97,0 \pm 11,00$ zile la pacienții din grupul principal și $73,0 \pm 4,09$ zile la pacienții din grupa 2, care este semnificativ mai mică - $p < 0,05$.

Principalul rol în formarea reacției protectoare a microorganismului, asociată cu penetrarea micobacteriilor, aparține macrofagelor care sunt activate de IFN- γ , principala sursă a căruia sunt limfocitele T. Este cunoscut că stimularea răspunsului Th2 conduce la inhibarea reacțiilor protectoare de tip Th1 (J.D. Turner et al., 2003). Acest fapt este de o importanță deosebită pentru regiunile endemice în parazitoze intestinale, deoarece acestea stimulează în principal răspunsul Th2 și, prin urmare, inhibă răspunsul Th1 (Davis N.A. și colab., 2012, N.Parpieva și colab., 2010; T.A. Abdiev și colab., 2007).

Conținutul IFN- γ la internarea în spital, la toate grupurile de pacienți (tabelul 2) a fost semnificativ mai mare decât în cazul celor sănătoși (de la $p < 0,05$ până la $p < 0,001$, în funcție de perechea de grupuri comparate). Cel mai mare conținut a fost observat la pacienții cu tuberculoză, care se caracterizează printr-un răspuns imun de tip Th1 și un conținut înalt de citokină proinflamatorie la începutul tratamentului. Conținutul de IFN- γ la acești pacienți a fost semnificativ mai mare decât la pacienții cu toxocaroză (grupa 3 $p < 0,001$), pentru care răspunsul imun de tip Th1 nu este caracteristic. Cu toate acestea, nivelul IFN- γ la pacienții din grupul 3 a fost semnificativ mai mare decât la cei sănătoși ($p < 0,05$). La internare, pacienții din grupul 1 au avut un nivel semnificativ mai mare de IFN- γ decât pacienții din grupul 3 ($p < 0,001$), dar semnificativ mai mic ($p < 0,05$) decât pacienții din

grupul 2. Astfel, dacă pentru pacienții cu tuberculoză sunt caracteristice niveluri ridicate de IFN- γ , un răspuns imun citokinic de tip Th1, atunci pentru pacienții cu toxocaroză este caracteristic niveluri scăzute ale acestei citokine iar pentru pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză, niveluri intermediare de IFN- γ , răspuns imun citokinic de tip Th1.

Conținutul IL-2 la internare, la toate grupele de pacienți a fost semnificativ mai mare decât la pacienții sănătoși ($p < 0,001$ pentru grupele 1 și 2), cu excepția pacienților din grupa 3, unde acesta a fost chiar mai mic decât norma. Cel mai mare conținut a fost observat din nou la pacienții cu tuberculoză, pentru care e caracteristic un răspuns imun de tip Th1 și un conținut ridicat de citokină proinflamatorie la începutul tratamentului. Conținutul IL-2 la acești pacienți a fost semnificativ mai mare decât la pacienții cu toxocaroză (grupul 3 $p < 0,001$), pentru care răspunsul imun de tip Th1 nu este caracteristic. Pacienții din grupa 1 au avut un conținut semnificativ mai mare de IL-2 la internare decât pacienții din grupul 3 ($p < 0,001$), dar semnificativ mai mic ($p < 0,05$) decât pacienții din grupul 2. Prin urmare, dacă pacienții cu tuberculoză sunt caracterizați printr-un conținut ridicat de IL-2, un răspuns imun citokinic de tip Th1, atunci pacienții cu toxocaroză sunt caracterizați prin niveluri scăzute ale acestei citokine, iar pentru pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză sunt caracteristice nivelurile intermediare de IL-2 și răspuns imun de tip Th1.

Conținutul IL-5 la internare, la toate grupele de pacienți (tabelul 3) a fost semnificativ mai mare decât la pacienții sănătoși ($p < 0,001$ pentru grupele 1 și 3), cu excepția pacienților din grupa 2, unde acesta a fost chiar mai mic decât norma. Cel mai mare conținut a fost observat la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză, caracterizată printr-un răspuns imun de tip Th2 și un conținut ridicat de citokine la începutul tratamentului. Conținutul IL-5 la acești pacienți a fost semnificativ mai mare decât la pacienții cu toxocaroză (grupa 3 $p < 0,05$), pentru care răspunsul imun de tip Th2 este de asemenea caracteristic. De aceea, dacă pacienții cu tuberculoză

Tabelul 2

Caracteristica răspunsului imun Th1

Indicator	Sănătoși n -100	Bolnavi		
		(1) TP+TX n -53	(2) TP n -53	(3) TX n -53
IFN- γ pg/ml	32,9 \pm 1,35	63,1 \pm 2,84□○	77,9 \pm 4,67□●	38,2 \pm 1,18□■
IL-2 pg/ml	3,9 \pm 0,18	8,9 \pm 0,72□○	13,1 \pm 2,39□●	3,5 \pm 0,27■

Veridicitatea statistică între grupe: ○ – între TP+TX și TX; ● – între TP+TX și TP; ■ – între TP și TX; □ – între sănătoși și bolnavi

Tabelul 3

Caracteristica răspunsului imun Th2

Indicator	Sănătoşi n -100	Bolnavi		
		(1) TP+TX n -53	(2) TP n -53	(3) TX n -53
IL-5 pg/ml	3,8±0,23	20,8±2,29□○	4,8±0,49●	12,9±1,43□■
IL-10 pg/ml	4,6±0,71	7,8±0,50□○	3,8±0,26●	11,0±0,82□■

Veridicitatea statistică între grupe: ○ – între TP+TX și TX; ● – între TP+TX și TP; ■ – între TP și TX; □ – între sănătoși și bolnavi

pulmonară asociată cu toxocaroză sunt caracterizați printr-un conținut ridicat de IL-5, un răspuns imun citokinic de tip Th2, atunci pacienții cu toxocaroză sunt de asemenea caracterizați de niveluri ridicate ale acestei citokine iar pentru pacienții cu tuberculoză pulmonară sunt caracteristice niveluri scăzute de IL-5, răspuns imun de tip Th2.

Conținutul IL-10 la internare, la toate grupurile de pacienți a fost semnificativ mai mare decât la pacienții sănătoși ($p < 0,001$ pentru grupul 1 și 3 pacienți), cu excepția pacienților din grupul 2, unde acesta a fost chiar sub normă. Cele mai mari nivele au fost observate la pacienții cu toxocaroză, caracterizate printr-un răspuns imun de tip Th2 și un conținut ridicat de citokine la începutul tratamentului. Conținutul de IL-10 la acești pacienți au fost semnificativ mai mare decât la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză (grupa 1 $p < 0,01$), pentru care tipul de răspuns imun de tip Th2 este de asemenea caracteristic. La pacienții din grupa 2, conținutul de IL-10 la internare a fost semnificativ mai mic decât la pacienții din grupul 3 ($p < 0,001$) și la pacienții din grupa 2 ($p < 0,05$). Astfel, dacă pentru pacienții cu toxocaroză este caracteristic un conținut ridicat de IL-10, un răspuns imun citokinic de tip Th2, apoi pentru pacienții cu tuberculoză sunt caracteristice nivelurile scăzute ale acestei citokine, iar pentru pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză sunt caracteristice niveluri intermediare de IL-10, răspunsul imun citokinic de tip Th2.

Concluzie. Pentru pacienții cu tuberculoză a fost caracteristic un conținut ridicat de citokine de răspuns imun de tip Th1 (IFN- γ și IL-2), pentru pacienții cu toxocaroză a fost caracteristic printr-un conținut ridi-

cat de citokine de răspuns imun tip Th2 (IL-5 și IL-10), atunci pentru pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză este caracteristic prezența unei astfel de tulburări de disfuncție în care se stimulează atât tipurile Th1 cât și Th2 ale răspunsului imun.

Tulburările de disfuncție la pacienții cu tuberculoză cu ambele tipuri de răspuns imun (Th1-Th2-) conduc la o deteriorare a stării clinice a pacienților cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză - rata de detecție ridicată și dinamica întârziată a abacilării și închiderii cavităților de dezintegrare.

Bibliografie

1. Turner J.D., Faulkner H., Kamgno O. et al. *Th2 cytokines are associated with reduced worm burdens in a human intestinal helminth infection.* Infect. Dis. – 2003 – Vol. 188. – P. 1768-1775.
2. Parpieva N., Belotzerkovetz V., Davis N. et al. *Intestinal parasitoses in patients with pulmonary tuberculosis.* In: European Respir. J. – Abstracts/20th ERS annual congress, Barcelona, Spain, 18-22 septemder, 2010. – P. 3126.
3. Абдиев Т.А., Каримова М.Т., Умарова П.Х. и др. Ситуация по гель-минтно-протозойным болезням в Узбекистане. Вестник врачаю – 2007. - № 1.
4. Давис Н.А., Исламова Ж.И., Парпиева Н.Н., Белоцерковец В.Г., Осипова С.О. *Влияние сопутствующих кишечных паразитов на некоторые показатели иммунного статуса у больных туберкулезом легких.* Туберкулез и болезни легких. 2012, № 2, с. 47-50.
5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Киев, 2010, 552 с.
6. Тодорико Л.Д., Еремчук И.В., Батрановская С.А., Шаповалов В.П. *Динамика показателей эндогенной интоксикации при мультирезистентном туберкулезе легких с деструктивными изменениями.* Актуальна інфектологія, 2014, 4(5), с. 55-58.