

STATUTUL REACTIVITĂȚII IMUNOLOGICE ȘI EXPRIMAREA INTOXICAȚIEI ENDOGENE LA PACIENȚI CU RECIDIVĂ A TUBERCULOZEI PULMONARE

¹E. TUDOR - dr. șt. med., conf. cercet., membru-coresp. AŞMM, ¹V. CHIROȘCA - dr. șt. biol. conf. cercet.,

¹E. PRIVALOVA - dr. șt. biol. conf. cercet., ¹C. GHINDA - dr. hab. șt. med., prof. cercet.,

²V. GUDUMAC - dr. hab. șt. med., prof. univ., ¹A. BRUMARU - dr. șt. med., conf. cercet.,

¹V. BOLOTNICOV - dr. șt. med., conf. cercet., ¹A. MOSCOVICIUC - dr. șt. med., conf. cercet.,

¹D. SAIN - dr. hab. șt. med., prof. cercet.

¹IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Scopul studiului a fost de a studia conținutul CIC (complexe imune circulante), în funcție de indicatorii clinici și de laborator (biochimici, imunologici) ai intoxicației endogene la pacienții cu tuberculoză pulmonară cu sau fără recidivă a bolii. În studiu au fost incluși 55 de pacienți cu tuberculoză pulmonară, divizați în două grupe: 28 de pacienți (lotul I) cu recidivă a tuberculozei pulmonare și 27 de pacienți (lotul II) de același gen, vârstă și formă a tuberculozei fără recidivă și 50 persoane sănătoase. Severitatea intoxicației endogene a fost studiată în funcție de dinamica conținutului complexelor imune circulante cu greutate moleculară mică, medie și mare. A fost determinat indicele leucocitar de intoxicație, indicatori biochimici ai intoxicației endogene (ALAT, ASAT, bilirubină totală, directă și indirectă, proba cu timol). Pacienții au fost examinați înainte și după tratament, faza intensivă. Intoxicația tuberculoasă în lotul I de pacienți, conform semnelor clinice, s-a întâlnit de două ori mai des, decât în lotul II (fără recidive). Pacienții din lotul I au avut o durată mai lungă a bolii în comparație cu pacienții din lotul II ($10,5 \pm 1,89$ ani și, respectiv, $0,2 \pm 0,05$ ani). După tratament antituberculos și simptomatic se remarcă o scădere semnificativă a conținutului CIC cu greutate moleculară medie (PEG 4,2%) la pacienții din lotul II. Dinamica indicatorilor biochimici ai intoxicației endogene a fost variată. La pacienții din lotul I, indicii nu s-a schimbat semnificativ, cu tendință de creștere a nivelului de ALAT și ASAT. La pacienții din lotul II, majoritatea parametrilor biochimici ai intoxicației endogene în dinamică au scăzut semnificativ, în special valorile ALAT, ASAT și proba cu timol.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, recidivă, intoxicație endogenă, studii imunologice și biochimice

Summary. Immune reactivity status and expression of endogenous intoxication in patients with recurrence of pulmonary tuberculosis

The aim of the study was to study the content of CIC (circulating immune complexes), according to clinical and laboratory indicators (biochemical, immunological) of endogenous intoxication in patients with pulmonary tuberculosis with or without recurrence of the disease. The study included 55 patients with pulmonary tuberculosis, divided into two groups: 28 patients (group I) with recurrence of pulmonary tuberculosis and 27 patients (group II) of the same gender, age and form of tuberculosis without recurrence and 50 healthy people. The severity of endogenous intoxication was studied according to the dynamics of the content of circulating immune complexes with low, medium and high molecular weight. It was determined the leukocyte intoxication index, the biochemical indicators of endogenous intoxication (ALT, ASAT, total, direct and indirect bilirubin, thymol sample).

The patients were examined before and after the treatment, intensive phase. The tuberculosis intoxication in the first group of patients, according to clinical signs, occurred twice often as in the control group (without recurrences). The patients from group I had a longer duration of the disease compared to patients from group II (10.5 ± 1.89 years and 0.2 ± 0.05 years, respectively). After antituberculosis and symptomatic treatment, there was a significant decrease in the CIC content with average molecular weight (PEG 4.2%) in patients from group II. The dynamics of biochemical indicators of endogenous intoxication was varied. In patients from group I, the indices did not change significantly, with a tendency to increase the level of ALT and ASAT. In patients from group II, most of the biochemical parameters of endogenous intoxication in dynamics decreased significantly, especially the ALAT, ASAT and thymol values.

Key-words: tuberculosis, recurrence, endogenous intoxication, immunological and biochemical studies

Резюме. Состояние иммунологической реактивности и выраженность эндогенной интоксикации у больных туберкулезом легких с рецидивами.

Целью нашего исследования было изучение содержания ЦИК в зависимости от клинических и лабораторных (биохимические, иммунологические) показателей эндогенной интоксикации у больных туберкулезом легких с рецидивами или без рецидивов. Было проведено исследование 55 больных туберкулезом легких, которые были поделены на две группы: 28 больных (I группа) с туберкулезом легких и рецидивом и 27 больных (II группа) того же пола возраста и формы туберкулеза, без рецидива и 50 здоровых людей. У больных сформированных групп анализировали выраженность эндогенной интоксикации по динамике содержания циркулирующих иммунных

комплексов малой, средней и большой молекулярной массы, определяли лейкоцитарный индекс интоксикации, биохимические показатели эндогенной интоксикации (АЛАТ, АСАТ, общий, прямой и непрямой билирубин, тимоловая проба). Больных обследовали до и после лечения, интенсивная фаза. Туберкулезная интоксикация у больных I группы по клиническим признакам встречалась в 2 раза чаще, чем во II группе (без рецидивов). Больные основной группы имели большую продолжительность заболевания, чем больные контрольной группы ($10,5 \pm 1,89$ лет и $0,2 \pm 0,05$ лет соответственно). После противотуберкулезного и симптоматического лечения у пациентов II группы наблюдалось достоверное снижение содержания ЦИК со средней молекулярной массой (PEG 4,2%). Динамика биохимических показателей эндогенной интоксикации варьировала. У пациентов I группы показатели существенно не изменились, имеется тенденция к повышению уровня АЛАТ и АСАТ. У пациентов II группы большинство биохимических показателей эндогенной интоксикации в динамике достоверно снизились, особенно значения АЛАТ, АСАТ и тимола.

Ключевые слова: туберкулез, рецидив, эндогенная интоксикация, иммунологические и биохимические исследования

Introducere.

Intoxicația este un sindrom caracterizat prin acumularea în țesuturi și fluide biologice a unui exces de produse al metabolismului normal sau anormal, sau răspunsul celular - substanțe toxice endogene.

În prezent, există o creștere a proporției de forme severe și complicații ale bolilor aparatului respirator, cu predominarea sindromului de intoxicație în tabloul clinic al bolii, până la dezvoltarea șocului toxico-infecțios, prezența unor astfel de complicații severe precum pleurezie exsudativă, abces pulmonar, sepsis, tulburări imunologice severe (Brown AO și colab., 2015; Kim A.P., 2015; Chuchalin A.G. și colab., 2015).

A.V. Mordyk și colab., (2010) au constatat că la pacienții cu tuberculoză pulmonară infiltrativă pe parcursul chimioterapiei persistă o intoxicație endogenă și includerea preparatului Polisorb MP, enterosorbent, în terapia complexă, a contribuit la scăderea gradului de intoxicație endogenă, normalizarea indicatorilor de reactivitate a organismului.

Complexele imune circulante (CIC) joacă un rol important în patogeniza bolilor infecțioase și autoimune. S-a stabilit, că CIC de dimensiuni mari sunt insolubile, fagocitate rapid și au o patogenitate limitată. CIC de dimensiuni medii sunt solubile și au potențial patogen ridicat. CIC cu greutate moleculară mică sunt fagocitate mai lent și, prin urmare, sunt capabile să provoace procese inflamatorii grave în țesuturile sau pereții vaselor sangvine (I.G. Gerasimov și colab., 2001). Concentrațiile scăzute de polietilenglicol (PEG) precipită complexe mari, în timp ce concentrațiile mari precipită compuși cu greutate moleculară mică. PEG 3,5% floculează cele mai comune complexe „intermediare” de dimensiuni medii. Dinamica indicatorilor de nivel CIC este în strânsă legătură cu devierile indicilor de rezistență antiinfecțioasă nespecifică. În același timp, se formează un „cerc vicios”: o creștere a nivelului de CIC în serul sanguin determină paralizie fagocitară, caracterizată prin inhibarea macrofagelor active, ceea ce duce la o scădere semn-

nificativă a eliminării CIC din patul vascular și, ca urmare, la o creștere a nivelului acestora din urmă.

Un studiu spectrofotometric asupra serului sanguin (Djugostan V., et al., 2016) a demonstrat că, atunci când se analizează curbele spectrale ale toxinelor cu greutate medie, s-au remarcat unele caracteristici ale sindromului de intoxicație, și anume: la pacienții cu tuberculoză pulmonară extinsă, concentrația toxinelor de greutate medie este mai mare față de cazurile cu un proces pulmonar limitat. Sub influența chimioterapiei, nivelul toxinelor de greutate medie în primele două luni scade, în special la pacienții cu procese limitate, iar o scădere a concentrației de toxine de greutate medie a fost însoțită de dinamică pozitivă și a altor semne clinice și paraclinice.

O evaluare complexă a indicilor integrali de intoxicație la pacienții cu tuberculoză pulmonară multidrogrezistentă distructivă relatează o intoxicație endogenă moderată și o epuizare a legăturii celulare a reactivității imune, urmată de o creștere a hipoxiei citotoxice, activarea sindromului de răspuns inflamator sistemic și o agravare a imunodeficienței secundare, ceea ce conduce la dezvoltarea condițiilor pentru dezvoltarea unei rezistențe extinse a micobacteriilor. Analiza varianței a făcut posibilă stabilirea, în 95% din cazuri, a unui efect semnificativ al indicilor integrali de intoxicație endogenă asupra parametrilor sângelui periferic la pacienții cu tuberculoză atât sensibilă cât și rezistentă (L.D. Todoriko L.D. și colab., 2014)

Scopul studiului. Studiarea conținutului CIC în funcție de indicatorii clinici și de laborator (biochimici, imunologici) ai intoxicației endogene la pacienții cu tuberculoză pulmonară cu sau fără recidivă a bolii.

Material și metode. Studiul a cuprins 28 de pacienți (lotul I) cu recidivă a tuberculozei pulmonare și 27 de pacienți (lotul II), de același gen, vârstă și formă a tuberculozei fără recidivă și 50 persoane sănătoase. Severitatea intoxicației endogene, în funcție de dinamica conținutului complexelor imune circu-

lante cu greutate moleculară mică, medie și mare, a fost analizată conform metodei elaborate de Ghinda S. și coaut., 2015. Sa calculat indicele leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif după formula:

$$ILI_k = \frac{(4MIE + 3T + 2N + S) + (CP + 1)}{(L + M) \times (E + 1)},$$

unde:

MIE – mielocite, T – neutrofile tinere, N – neutrofile nesegmentate, S – neutrofile segmentate, CP – celule plasmatic, L – limfocite, M – monocite, E – eozinofile, B – bazo- file. Valorile normale $0,62 \pm 0,083$. (5).

Indicii biochimici ai intoxicației endogene (ALAT, ASAT, bilirubină totală, directă și indirectă, proba cu timol) au fost determinați în conformitate cu metodele generale aprobate în laboratorul Clinico-diagnostic al institutului. Pacienții au fost examinați înainte și după tratament, faza intensivă.

Rezultate. În ambele loturi ale pacienților examinați, au predominat numărul de bărbați. Durata bolii (în ani) a fost mai lungă la pacienții cu recidive și a predominat numărul de cazuri cu intoxicație tuberculoasă, conform datelor clinice (*tab. I*).

Distribuția pacienților pe forme de tuberculoză pulmonară a fost similară la ambele loturi cu predominarea tuberculozei pulmonară infiltrativă.

Nivelul CIC cu o greutate moleculară mare (PEG 2,5%), care prezintă activitate toxică scăzută (*tab. 3*) în ambele loturi, a fost mai mare decât la persoanele sănătoase ($p < 0,01$) și nu au scăzut semnificativ în dinamică, fără o diferență semnificativă între loturi.

Conținutul CIC cu o greutate moleculară medie (PEG 4,2%), prezintă o activitate toxică medie în am-

bele loturi, a fost mai înalt ($p < 0,01$ în ambele loturi) în comparație cu subiecții sănătoși cu o scădere semnificativă în dinamică ($p < 0,05$) pe fond de tratament numai în lotul de pacienți cu tuberculoză pulmonară fără recidivă. Se remarcă un nivel semnificativ mai mare de CIC cu o greutate moleculară medie (PEG 4,2%) în grupul de pacienți fără recidivă a tuberculozei pulmonare înainte de tratament ($p < 0,01$) în comparație cu pacienții din lotul I.

Nivelul CIC cu greutate moleculară mică (PEG 8,0%), care prezintă activitate toxică ridicată în ambele loturi, a fost mai mare ($p < 0,01$ la ambele loturi) decât la persoanele sănătoase, iar în dinamică, la grupul de pacienți cu recidivă a tuberculozei, conținutul CIC a continuat să crească. La pacienții fără recidivă a tuberculozei, nivelul de CIC a scăzut fără o diferență semnificativă între loturi.

Indicele CTT (coeficientul total de toxicitate) la pacienții din lotul II a fost semnificativ mai mare ($p < 0,01$) în comparație cu persoanele sănătoase, și, semnificativ mai înalt decât la pacienții din lotul I ($p < 0,01$) (*tab. 3*). În dinamică, sa observat o scădere a CTT, mai accentuată la pacienții din lotul II.

Astfel, la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonară a prezentat un nivel de CIC mai defavorabil, inclusiv și în dinamică, în comparație cu pacienții fără recidivă a tuberculozei.

În rezultatul studierii intoxicației endogene prin metoda de calcul al indicelui leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif s-a determinat o scădere semnificativă în dinamică în ambele loturi, $p < 0,05$ în lotul de pacienți cu recidivă a tuberculozei și $p < 0,01$ în lotul de pacienți tuberculoză fără recidivă a tuberculozei.

Tabelul 1

Caracteristicile loturilor de pacienți

Indici	Lotul I	Lotul II
Bărbați\Femei (abs)	23\5	23\4
Durata bolii (în ani)	$10,5 \pm 1,89$	$0,2 \pm 0,05$ ●
Intoxicație tuberculoasă (conform datelor clinice – (abs\%))	6 (21,4)	3 (11,1)

● - diferență semnificativă între loturile de studiu

Tabelul 2

Distribuția pacienților pe forme de tuberculoză

Indici	Lotul I (n - 28)	Lotul II (n - 27)
Tuberculoză pulmonară infiltrativă (abs)	21	23
Tuberculoză pulmonară desemnată (abs)	3	1
Tuberculoză pulmonară fibro-cavitară (abs)	3	3
Tuberculom	1	-

Tabelul 3

Indicatorii ($M \pm m$) investigațiilor a pacienților cu tuberculoză pulmonară în diferite loturi.

Indicii			Persoane sănătoase	Lotul I	Lotul II
CIC-2,5%	u.c.	pînă	7,2 $\pm$ 0,35	15,9 $\pm$ 2,41 □	25,3 $\pm$ 4,05□
		după		11,9 $\pm$ 3,18	16,8 $\pm$ 3,10□
CIC-4,2%	u.c.	pînă	25,2 $\pm$ 0,84	37,3 $\pm$ 3,60□	61,9 $\pm$ 11,5□●
		după		36,2 $\pm$ 3,05□	36,2 $\pm$ 3,56□○
CIC-8,0%	u.c.	pînă	245,5 $\pm$ 7,2	313 $\pm$ 29,9	403 $\pm$ 45,7□
		după		327 $\pm$ 31,4□	325 $\pm$ 32,5
CTT	u.c.	pînă	1,66 $\pm$ 0,046	1,9 $\pm$ 0,14	3,0 $\pm$ 0,42□●
		după		1,8 $\pm$ 0,17	2,0 $\pm$ 0,24
Index Kalf-Kalif	u.c.	pînă	0,95 $\pm$ 0,043	1,3 $\pm$ 0,35	0,7 $\pm$ 0,09□
		după		0,3 $\pm$ 0,07□○	0,3 $\pm$ 0,07□○
Eozinofile	%	pînă	1,8 $\pm$ 0,10	6,6 $\pm$ 1,79□	4,7 $\pm$ 0,85□
		după		10,2 $\pm$ 1,82□	6,0 $\pm$ 0,82□●

□ – diferență semnificativă între sănătoși și bolnavi

● - diferență semnificativă între loturile I și II

○- diferență semnificativă între bolnavi pînă și după tratament

O scădere accentuată a indicelui leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif este asociată cu starea de alergii a pacienților.

Prin urmare, există o creștere a nivelului de CIC a celor trei concentrații, la pacienții din loturile I și II. După tratamentul antituberculos și simptomatic în lotul I, a existat o scădere semnificativă a CIC cu o masă moleculară medie (PEG 4,2%), care nu sunt foarte toxice. Există o dinamică mai clară a indicatorilor de intoxicație endogenă, conform metodei

propusă în comparație cu metoda de determinare a indicelui leucocitar de intoxicație după Kalf-Kalif, în special, în cazul unui conținut ridicat de eozinofile.

Nivelul de ALAT la pacienții din loturile de studiu și control a fost semnificativ mai mare față de persoanele sănătoase ($p < 0,01$ și respectiv $p < 0,001$). În dinamică, pacienții din lotul I au prezentat o tendință de creștere, în timp ce pacienții din lotul II, dimpotrivă, au demonstrat o scădere semnificativă ($p < 0,01$) a nivelului de ALAT în ser.

Tabelul 4

Indicatorii ($M \pm m$) investigațiilor biochimice a pacienților cu tuberculoză pulmonară pînă și după tratament

Indici			Persoane sănătoase	Lotul I	Lotul II
ALAT	U/l	pînă	15,5 $\pm$ 1,33	28,6 $\pm$ 4,36□	35,3 $\pm$ 5,89□
		după		39,1 $\pm$ 11,7	19,6 $\pm$ 2,09□○
ASAT	U/l	pînă	13,6 $\pm$ 1,28	35,6 $\pm$ 5,75□	46,5 $\pm$ 10,7□
		după		38,0 $\pm$ 6,60□	20,9 $\pm$ 1,44□●○
Bilirubina totală mkmol/l		pînă	9,9 $\pm$ 0,82	9,0 $\pm$ 1,11	10,5 $\pm$ 1,72□
		după		8,7 $\pm$ 0,84	6,7 $\pm$ 0,66 ○
Bilirubina directă mkmol/l		pînă	2,1 $\pm$ 0,22	1,8 $\pm$ 0,68	1,9 $\pm$ 0,69
		după		1,0 $\pm$ 0,44	0,6 $\pm$ 0,31
Bilirubina indirectă mkmol/l		pînă	6,9 $\pm$ 0,67	7,5 $\pm$ 0,68	8,5 $\pm$ 1,13□
		după		7,4 $\pm$ 0,68□	6,0 $\pm$ 0,52□○
Proba cu timol SH		pînă	1,9 $\pm$ 0,18	3,4 $\pm$ 0,44□	4,7 $\pm$ 0,85□
		după		2,2 $\pm$ 0,37□●	1,5 $\pm$ 0,25□●○

□ – diferență semnificativă între sănătoși și bolnavi

● - diferență semnificativă între loturile 1 și 2

○- diferență semnificativă între bolnavi pînă și după tratament

Nivelul de ASAT la pacienții din loturile I și II a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ($p < 0.05$ și, respectiv, $p < 0,01$). În dinamică, pacienții din lotul I au prezentat o tendință de creștere, în timp ce pacienții din lotul II, dimpotrivă, au relatat o scădere semnificativă ($p < 0,01$) a nivelului de ASAT în ser.

Conținutul de bilirubină totală la pacienții din loturile de studiu nu a fost diferit de cel de la persoanele sănătoase. În dinamică, pacienții din lotul I au prezentat o tendință spre scădere, în timp ce pacienții din lotul II au prezentat o scădere semnificativă ($p < 0.05$) a conținutului de bilirubină totală în ser. Conținutul de bilirubină directă și indirectă la pacienții din loturile de studiu nu a diferențiat de cel a persoanelor sănătoase.

Indicele probei cu timol la pacienții din loturile de studiu la începutul tratamentului a fost semnificativ mai înalt decât la persoanele sănătoase. În dinamică, în loturile de studiu a fost observată o tendință accentuată de scădere a acestui indice. În special, la externare la pacienții din loturile I și II, s-a observat un nivel semnificativ mai mic ($p < 0.05$ în ambele loturi) în comparație cu sănătoșii.

Concluzie

În rezultat s-a determinat, că intoxicația endogenă este mai exprimată la pacienții cu recidivă a tuberculozei pulmonare, iar complexe imune circulante pot a fi un marker în diagnosticul și monitorizarea dinamicii evoluției a intoxicației endogene la pacienții cu tuberculoză pulmonară.

Bibliografie

1. Brown A. O., Millett E.R., Quint J. K. et al. *Cardiotoxicity during invasive pneumococcal disease*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2015, vol. 191, nr 7, p. 739–745.
2. Ghinda S., Ababii I., Danilov L., Chiroșca V., Lisnic E., Caraiani O., Guila A. *Metoda de determinare a gradului de intoxicație la copii cu amigdalită cronică*. Brevet de invenție MD 93 Z 2016.05.31, BOPI nr. 10/2015.
3. Герасимов И.Г., Зоркова Е.В. Оптимизация метода определения концентрации циркулирующих иммунных комплексов различной величины. Клиническая лабораторная диагностика, 2001, nr. 7, с.48-49.
4. Джугостран В., Антипа В. Мониторинг эндогенной интоксикации у больных туберкулезом легких. Смоленский медицинский альманах, 2016, nr. 4, С. 30-32.
5. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его клиническом значении. Сообщение первое. Врачебное дело, 1941, nr. 1, с. 31-36.
6. Ким А.П. Клинико-лабораторная и психофизиологическая оценка внебольничной пневмонии с различной степенью тяжести эндогенной интоксикации. Автореф. дисс. к.м.н., Владивосток, 2015, 24 с.
7. Мордык А.В., Иванова О.Г., Плеханова М.А., Кудряшова Л.А., Руднева Ю.В., Шибкова Л.А., Малышева О.В. Изучение особенностей эндогенной интоксикации у больных инфильтративным туберкулезом и подходы к ее коррекции. XVII Российский Национальный Конгресс «Человек и Лекарство», Сборник материалов конгресса, Москва, 2010, с. 329.
8. Тодорико Л.Д., Еременчук И.В., Батрановская С.А., Шаповалов В.П. Динамика показателей эндогенной интоксикации при мультирезистентном туберкулезе легких с деструктивными изменениями. Actual Infectology, 4 (5), 2014, 55-58.