

Informează-te doar din surse verificate și sigure!

C**VID-19**

**STUDIU OBSERVAȚIONAL DE COHORTĂ
CARE A EXAMINAT EFECTUL CO-INFECȚIEI
CU PARAZIȚI INTESTINALI ASUPRA
SEVERITĂȚII BOLII COVID-19**

Acest material apare în cadrul Proiectului "Asigurarea informării corecte și combaterea dezinformării în pandemia COVID-19", implementat de Centrul pentru Politici și Analize în Sănătate (Centrul PAS) cu suportul financiar al Fundației Soros-Moldova/Departamentul Sănătate Publică. Informațiile prezentate în acest material nu sunt împărtășite neapărat de Fundația Soros-Moldova.

Studiu observațional de cohortă care a examinat efectul co-infecției cu paraziți intestinali asupra severității bolii COVID-19

Un studiu publicat în prestigioasa revistă THE LANCET de Dawit Wolday, Teklay Gebrecherkos et al. „*Effect of co-infection with intestinal parasites on COVID-19 severity: A prospective observational cohort study*”¹ a încercat să testeze ipoteza prin investigarea potențialei corelații între co-infecțiile cu paraziți și severitatea bolii COVID-19 într-o zonă endemică din Africa.

Infectarea cu sindromul respirator acut sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2) rezultă într-o miriadă de prezentări clinice. Datele obținute din Africa indică faptul că mult mai puțini pacienți COVID-19 suferă de simptome grave în comparație cu lumea dezvoltată. Mai mulți cercetători au postulat o explicație parțială pentru acest fenomen, aceasta fiind un sistem imunitar diferit, mai activ, datorită infecțiilor parazitare.

La studiu au participat pacienți etiopieni care au fost testați pentru paraziți intestinali în perioada iulie 2020 și martie 2021. Scopul principal a fost identificarea proporției pacienților cu forma severă a bolii COVID-19.

Rezultatele studiului au demonstrat pentru prima dată faptul că co-infecția cu paraziți enterici, atât protozoare, cât și helminți este asociată cu șanse mai mici de dezvoltare a unei forme severe a bolii COVID-19 la pacienții africani. Această asociație s-a menținut chiar și după ajustarea la sex, vârstă, locul de reședință, nivelul de educație și prezența comorbidităților, toți acești factori fiind în mod general asociați cu severitatea bolii COVID-19.^{2 3 4 5} Rapoartele anterioare au demonstrat că infecțiile cu helminți sunt corelate cu un risc mai scăzut al dezvoltării diabetului și a sindromului metabolic la om.^{6 7 8 9 10 11} Acest raport este în rând cu rezultatele obținute în cursul studiului, pacienții co-infecțați cu paraziți au avut proporții mai mici de boli non-comunicabile. Ceea ce la rândul său sugerează faptul că corelația inversă între infecțiile parazitare și severitatea bolii COVID-19 din cohortele studiate pot fi atribuite, în parte, riscului scăzut de boli non-comunicabile. În studiu s-a notat că bolile non-comunicabile, în mod particular hipertensiunea, bolile hepatice cronice, supraponderalitatea și obezitatea erau toate asociate cu un risc ridicat de formă severă a bolii COVID-19. Cu toate acestea, graviditatea, și așa boli non-comunicabile precum boala pulmonară obstructivă cronică, bolile renale cronice, intervențiile chirurgicale, și infecția cu HIV-1 par să nu fie asociate cu severitatea bolii COVID-19, în mod probabil din cauza mărimii mici a eșantionului de pacienți cu aceste condiții.

¹ [https://www.thelancet.com/journals/ecclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00334-5/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/ecclinm/article/PIIS2589-5370(21)00334-5/fulltext#%20)

² Yang X. Yu Y. Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: 475-481

³ Zhou F. Yu T. Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective study. *Lancet.* 2020; 395: 1054-1062

⁴ Cummings M.J. Baldwin M.R. Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 1763-1770

⁵ Grasselli G. Zangrillo A. Zanella A. et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020; 323: 1574-1581

⁶ Duan Q. Xiong L. Liao C. et al. Population based and animal study on the effects of *Schistosoma japonicum* infection in the regulation of host glucose homeostasis. *Acta Trop.* 2018; 180: 33-41

⁷ Hays R. Esterman A. Giacomini P. Loukas A. McDermott R. Does *Strongyloides stercoralis* infection protect against type 2 diabetes in humans? Evidence from Australian Aboriginal adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015; 107: 355-361

⁸ Vasunilashorn S. Crimmins E.M. Kim J.K. et al. Blood lipids, infection, and inflammatory markers in the Tsimane of Bolivia. *Am J Hum Biol.* 2010; 22: 731-740

⁹ Magen E. Bychkov V. Ginovker A. Kashuba E. Chronic *Opisthorchis felinus* infection attenuates atherosclerosis—An autopsy study. *Int J Parasitol.* 2013; 43: 819-824

¹⁰ Rajamanickam A. Munisankar S. Dolla C. et al. Helminth infection modulates systemic pro-inflammatory cytokines and chemokines implicated in type 2 diabetes mellitus pathogenesis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020; 14:e0008101

¹¹ Sanya R.E. Webb E.L. Zziwa C. et al. The effect of helminth infections and their treatment on metabolic outcomes: results of a cluster-randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2020; 71: 601-613

Patogeneza formei severe a bolii COVID-19 a fost asociată cu fenomenul hiperactivării imunitare¹², ce se aseamănă cu afecțiunile inflamatorii cronice așa precum: hipertensiunea, obezitatea, diabetul și bolile inflamatorii intestinale.^{13 14 15} Factorii legați de stilul de viață așa precum dieta ridicată în calorii, inactivitatea fizică și un nivel de trai mai ridicat, împreună cu o descreștere a ratelor de infecții helmintice în țările cu venit ridicat au fost asociați cu apariția afecțiunilor inflamatorii cronice - fapt compatibil cu ipoteza teoriei igienei.^{16 17} Mai multe surse au postulat că lipsa co-infecțiilor cu paraziți ar putea duce la un risc mai ridicat de a suferi forme severe ale bolii COVID-19 în țările cu venituri mari.^{18 19 20 21 22} Este deci posibil ca paraziții să ușureze severitatea bolii COVID-19 prin efectele pe care aceștia îi au asupra modulării răspunsului sistemului imun. Infecțiile parazitare intestinale cronice sunt deseori asociate cu dezvoltarea T leucocitelor (TH2), macrofagilor activați în mod alternativ (M2) și celule limfoide înăscute de tip 2. Aceste răspunsuri imunitare sunt acompaniate de inducerea citokinelor IL-4, IL-5, IL-13, de o îmbunătățire a eozinofiliei și de un răspuns îmbunătățit al imunoglobulinei E.^{23 24} Răspunsurile leucocitelor TH-2 induse de către paraziți sunt importante în controlul infecțiilor parazitare, dar joacă un rol important și în repararea daunelor la nivelul țesuturilor care sunt afectate de infecțiile parazitare. Răspunsul imunitar TH2 în timpul infecțiilor parazitare este de asemenea acompaniat de inducerea unui puternic răspuns regulator al limfocitelor T (Treg) care au efect asupra supraviețuirii și persistenței cronice a paraziților, fapt care ar putea afecta răspunsul la niște infecții heteroloage.^{25 26 27} Contrar acestor procese imunitare, forma severă a bolii COVID-19 este asociată cu o creștere a hiper-inflamației, caracterizată de o creștere a producerii citokinelor pro-inflamatorii.²⁸ Deci, producerea unor răspunsuri imunitare persistente de TH2 și Treg ca urmare a infecției parazitare ar putea echilibra răspunsul hiperactiv al limfocitelor TH1, care sunt prezente în cazul formei severe a bolii COVID-19.²⁹ În mod adițional, microbiomul intestinal indus de către paraziții intestinali ar putea afecta patogeneza printr-o modulare directă a sistemului imunitar dar și în mod indirect

¹² Sinha P. Matthay M.A. Calfee C.S. Is a “cytokine storm” relevant to COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020; 180: 1152-1154

¹³ Fang L. Karakiulakis G. Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: e21

¹⁴ Li F. Wang M. Wang J. Li R. Zhang Y. Alterations to the gut microbiota and their correlation with inflammatory factors in chronic kidney disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019; 9: 206-217

¹⁵ Shaw K.A. Bertha M. Hofmekler T. et al. Dysbiosis, inflammation, and response to treatment: a longitudinal study of pediatric subjects with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Genome Med.* 2016; 8: 75-88

¹⁶ Ceperon-Robins T.J. Gildner T.E. Old friends meet a new foe: a potential role for immune-priming parasites in mitigating COVID-19 morbidity and mortality. *Evol Med Public Health.* 2020; 2020: 234-248

¹⁷ Naidoo P. Ghazi T. Chuturgoon A.A. et al. SARS-CoV-2 and helminth co-infections, and environmental pollution exposure: an epidemiological and immunological perspective. *Environ Int.* 2021; 156106695

¹⁸ Gutman J.R. Lucchi N.W. Cantey P.T. et al. Malaria and parasitic neglected tropical diseases: potential syndemics with COVID-19?. *Am J Trop Med Hyg.* 2020; 103: 572-577

¹⁹ Hays R. Pierce D. Giacomini P. Loukas A. Bourke P. McDermott R. Helminth coinfection and COVID-19: an alternate hypothesis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020; 14 (e0008628)

²⁰ Wolday D. Tasew G. Amogne W. et al. Interrogating the impact of intestinal parasite-microbiome on the pathogenesis of COVID-19 in Sub-Saharan Africa. *Front Microbiol.* 2021; 12: 766-772

²¹ Ceperon-Robins T.J. Gildner T.E. Old friends meet a new foe: a potential role for immune-priming parasites in mitigating COVID-19 morbidity and mortality. *Evol Med Public Health.* 2020; 2020: 234-248

²² Naidoo P. Ghazi T. Chuturgoon A.A. et al. SARS-CoV-2 and helminth co-infections, and environmental pollution exposure: an epidemiological and immunological perspective. *Environ Int.* 2021; 156106695

²³ White M.P.J. McManus C.M. Maizels R.M. Regulatory T-cells in helminth infection: induction, function and therapeutic potential. *Immunology.* 2020; 160: 248-260

²⁴ Chabé M. Lokmer A. Ségurel L. Gut protozoa: friends or foes of the human gut microbiota?. *Trends Parasitol.* 2017; 33: 925-934

²⁵ White M.P.J. McManus C.M. Maizels R.M. Regulatory T-cells in helminth infection: induction, function and therapeutic potential. *Immunology.* 2020; 160: 248-260

²⁶ Chabé M. Lokmer A. Ségurel L. Gut protozoa: friends or foes of the human gut microbiota?. *Trends Parasitol.* 2017; 33: 925-934

²⁷ Ceperon-Robins T.J. Gildner T.E. Old friends meet a new foe: a potential role for immune-priming parasites in mitigating COVID-19 morbidity and mortality. *Evol Med Public Health.* 2020; 2020: 234-248

²⁸ Sinha P. Matthay M.A. Calfee C.S. Is a “cytokine storm” relevant to COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020; 180: 1152-1154

²⁹ Wolday D. Tasew G. Amogne W. et al. Interrogating the impact of intestinal parasite-microbiome on the pathogenesis of COVID-19 in Sub-Saharan Africa. *Front Microbiol.* 2021; 12: 766-772

printr-un echilibru indus de paraziți.^{30 31 32} A fost demonstrat în mod precedent la modele animale faptul că helminții enterici pot oferi protecție împotriva infecțiilor pulmonare virale prin interacțiunea cu microbiota.³³ În mod paradoxal însă, lipsa igienei practice în zonele endemice parazitare în țările cu venit mic și mediu ar putea crește riscul de transmitere și infectare cu SARS-CoV-2³⁴.

În concluzie studiul a arătat o semnificativă corelație inversă între prezența paraziților intestinali și severitatea bolii COVID-19, fapt care sugerează că o co-infecție cu protozoare și helminți ar putea oferi o protecție împotriva progresiei bolii COVID-19 către o formă severă. Acest fapt este confirmat de către rata scăzută a mortalității de boala COVID-19 observată în țările cu venit scăzut și mediu unde infecțiile parazitare sunt endemice.^{35 36} Însă cauzalitatea nu poate fi dedusă din studiul curent. Este necesară studierea în continuare cu mai multe date din alte regiuni de țări cu venit scăzut și mediu și sunt necesare studii cu mărimi mult mai mari a eșantioanelor care ar permite studierea interacțiunii între microbiomul parazitar și severitatea bolii COVID-19.³⁷ Descoperirea și studierea mecanismelor de modulare parazitare în contextul formei severe a bolii COVID-19 oferă căi noi de prevenție și de noi intervenții terapeutice. În plus la acestea, infecțiile parazitare ar putea avea un efect asupra eficienței curenților vaccine COVID-19 administrate în Africa prin intermediul inițiativei COVAX³⁸, fapt care ar putea duce la necesitatea formulării unor alte abordări ca de exemplu: tratamentul cu antihelmintici în primul rând și mai apoi vaccinarea. Sunt necesare studii în acest domeniu.

³⁰ White M.P.J. McManus C.M. Maizels R.M. Regulatory T-cells in helminth infection: induction, function and therapeutic potential. *Immunology*. 2020; 160: 248-260

³¹ Chabé M. Lokmer A. Ségurel L. Gut protozoa: friends or foes of the human gut microbiota?. *Trends Parasitol*. 2017; 33: 925-934

³² Wolday D. Tasew G. Amogne W. et al. Interrogating the impact of intestinal parasite-microbiome on the pathogenesis of COVID-19 in Sub-Saharan Africa. *Front Microbiol*. 2021; 12: 766-772

³³ McFarlane A.J. McSorley H.J. Davidson D.J. et al. Enteric helminth-induced type I interferon signaling protects against pulmonary virus infection through interaction with the microbiota. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140: 1068-1078

³⁴ Cepon-Robins T.J. Gildner T.E. Old friends meet a new foe: a potential role for immune-priming parasites in mitigating COVID-19 morbidity and mortality. *Evol Med Public Health*. 2020; 2020: 234-248

³⁵ Gutman J.R. Lucchi N.W. Cantey P.T. et al. Malaria and parasitic neglected tropical diseases: potential syndemics with COVID-19?. *Am J Trop Med Hyg*. 2020; 103: 572-577

³⁶ Hays R. Pierce D. Giacomini P. Loukas A. Bourke P. McDermott R. Helminth coinfection and COVID-19: an alternate hypothesis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020; 14 (e0008628)

³⁷ Wolday D. Tasew G. Amogne W. et al. Interrogating the impact of intestinal parasite-microbiome on the pathogenesis of COVID-19 in Sub-Saharan Africa. *Front Microbiol*. 2021; 12: 766-772

³⁸ Wolday D. Ndungu F.M. Gómez-Pérez G.P. et al. Chronic immune activation and CD4+ T cell lymphopenia in healthy African individuals: perspectives for SARS-CoV-2 vaccine efficacy. *Front Immunol*. 2021; 12: 693269

