

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE „CHIRIL DRAGANIUC”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.24-002:616-002.9:612-017.1

GUILA ANGELA

**CARACTERUL REACTIVITĂȚII IMUNOLOGICE
LA PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ
ASOCIATĂ CU TOXOCAROZĂ**

313.01 - IMUNOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2024

Teza a fost elaborată în Laboratorul Imunologie și Alergologie, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.

Conducător științific:

Ghinda Serghei, dr. hab. în șt. med., prof. cercetător

Consultant științific:

Tudor Elena, dr. în șt. med., conf. cercetător

Referenți oficiali:

Gudumac Valentin, dr. hab. în șt. med., prof. universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Iavorschi Constantin, dr. hab. în șt. med., prof. cercetător, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

Componența Consiliului științific specializat:

Președinte:

Plăcintă Gheorghe, dr. hab. în șt. med., conf. universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Secretar: Procopișin Larisa, dr. în șt. med., conf. cercetător, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

Membri:

Balan Greta, dr. hab. în șt. în med., conf. universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Smeșnoi Valentina, dr. în șt. med., IMSP SCBI „Toma Ciorbă”

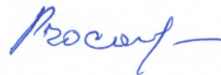
Bologa Vitalie, dr. șt. med., conf. cercet., IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

Susținerea va avea loc la 28 februarie 2024, ora 13:00 în ședința Consiliului științific specializat D 313.01-23-130 din cadrul IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” (str. C. Vârnăv 13, Chișinău, Republica Moldova, MD 2025, et. I, sala de ședințe).

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la Biblioteca științifică IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” (str. C. Vârnăv, 13, mun. Chișinău, Republica Moldova, MD 2025) și pe pagina web a ANACEC (www.anacec.md).

Rezumatul a fost expediat la 19 ianuarie 2024.

Secretar științific al Consiliului științific specializat
Procopișin Larisa, dr. în șt. în med., conf. cercetător



Conducător științific
Ghinda Serghei, dr. hab. în șt. med., prof. cercetător



Consultant științific
Tudor Elena, dr. în șt. în med., conf. cercetător



Autor
Guila Angela



© Guila Angela, 2024

CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
1. DEREGLAREA REACTIVITĂȚII IMUNOLOGICE ȘI REZISTENȚEI NATURALE LA BOLNAVII CU TUBERCULOZA PULMONARĂ ASOCIATĂ CU TOXOCAROZĂ.....	7
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	8
3. CARACTERUL REZISTENȚEI NATURALE ȘI A REACTIVITĂȚII IMUNOLOGICE LA PACIENȚII CU TUBERCULOZA PULMONARĂ ASOCIATĂ CU TOXOCAROZĂ	10
3.1. Caracteristica paramentrilor clinico-demografici ai pacienților incluși în studiu	10
3.2. Studiul comparativ al rezistenței naturale la bolnavii cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză	12
3.3. Studiul comparativ al reactivității imunologice la bolnavii cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză	15
4. EVOLUȚIA REZISTENȚEI NATURALE ȘI A REACTIVITĂȚII IMUNOLOGICE SUB ACȚIUNEA TERAPIEI COMPLEXE LA PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ASOCIATĂ CU TOXOCAROZĂ	18
4.1. Material și caracteristica subploturilor de studiu	18
4.2. Studiarea evoluției rezistenței naturale sub acțiunea terapiei complexe la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză	19
4.3. Reactivitatea imunologică sub acțiunea terapiei complexe la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză	20
CONCLUZII GENERALE	24
RECOMANDĂRI PRACTICE	25
BIBLIOGRAFIE	26
LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI	27
ADNOTARE	30
АННОТАЦИЯ	31
ANNOTATION	32
LISTA ABREVIERILOR	34

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate

Bolile parazitare sunt una dintre cele mai frecvente maladii. Așteptările, că până la sfârșitul secolului XX cele mai multe boli parazitare vor fi sub control, nu au rezultat. Ele continuă să afecteze populația multor țări ale lumii și în primul rând rezidenții țărilor în curs de dezvoltare situate în zonele climatice tropicale și subtropicale. În SUA, *Toxocara canis* este considerată de Centrele pentru Controlul Bolilor (CDC) drept una dintre cele cinci infecții parazitare neglijate și este o prioritate a sănătății publice. Helminții au infectat aproximativ 2 miliarde din populația lumii [20; 6; 7; 14; 10].

În ceea ce privește daunele economice aduse sănătății populației lumii, helmintiazele intestinale se numără printre primele 4 cauze ale tuturor bolilor și leziunilor după diaree, tuberculoză și boli coronariene. Astfel de tendințe se observă în ultimii ani de când se înregistrează o creștere a incidenței helmintiazelor: timp de 5 ani, toxocaroza a crescut cu 64% pe an, echinococoza – de 3 ori. Aproximativ 800 de milioane de copii preșcolari suferă de helmintiază, în timp ce o combinație de 2 sau mai multe tipuri de helmintiază a fost observată la 74% dintre aceștia. Dintre toți copiii infestați, enterobiaza constituie 92,3%, ascariasis – 71,1%, trichuriasis – 61,5% și toxocarioza – 66,2% [10; 23; 28; 27].

Rata prevalenței globale pentru serotipul T (*Toxocara spp.*) a fost de 19,0%; seroprevalența a fost cea mai înaltă în zona africană (37,7%; 25,7–50,6%) și cea mai scăzută în regiunea mediteraneană de est (8,2%; 5,1–12,0%). Rezultatele prezente indică un nivel ridicat de infecție sau expunere la *Toxocara spp.* în multe țări, ceea ce necesită o atenție sporită acordată toxocariozei umane și măsuri de îmbunătățire în prevenirea riscurilor adverse pentru sănătate asociate cu această boală [18].

În Republica Moldova nu există date statistice, infectarea fiind raportată sporadic. Toxocaroza poate surveni sub formă de mici focare familiale sau în colectivități de copii, în special atunci când condițiile socio-economice și igieno-sanitare sunt precare [1; 13; 14; 17; 15; 16].

Este cunoscut, că evoluția relațiilor „parazit-gazdă” a dus la dezvoltarea de endoparaziți a mecanismelor specifice de control al statutului fiziologic al gazdei, direcționate spre perfecționarea organismului propriu în scopul creării condițiilor optimale pentru evoluția și multiplicarea parazitului. Unii cercetători consideră că, cele mai frecvente efecte patologice în urma acțiunii agenților cauzali ai bolilor parazitare, în primul rând ai helminților, sunt alergizarea și imunosupresia [2; 9].

Analiza regresională arată o corelație înaltă dintre tuberculoză și infecțiile helimitiazice (OR. 4.2, 95% CI 2.7–5.9, $P < 0.001$). Șansa dezvoltării tuberculozei crește în raport cu numărul tipurilor

de helminți la o persoană: la bolnavii infectați cu un tip de helminți a constituit 4.7 (95% CI 2.5–8.7), iar la pacienții cu trei sau mai multe helmintiaze - 12.2 (95% CI 3.9–52.6). Autorii au ajuns la concluzia, că infecțiile helmintiaze pot fi unul din factorii de risc pentru dezvoltarea tuberculozei pulmonare. Aceste rezultate pot avea o importanță majoră în controlul tuberculozei în regiunile endemice cu prevalarea helminților [8; 4].

Alți autori consideră, că infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* și invazia cu helminți corespund regiunii geografice. Au cercetat cum coinvasia poate schimba răspunsul imun la infecția micobacteriană. Pentru cercetarea acestei sarcini au fost infectați șoarecii simultan cu *Toxocara canis* și *Mycobacterium tuberculosis*. La șoarecii infectați cu *Mycobacterium tuberculosis* s-a atestat un număr mare de neutrofile și celule mononucleare în spațiul alveolar cu nivelul ridicat de IFN- γ parenchimos. În același timp, în lavajul bronhioalveolar la șoarecii infectați cu *Toxocara canis* s-a notificat creșterea numărului de eozinofile și a nivelului IL-5 parenchimos. La șoarecii cu coinfecție lavajul bronhioalveolar se caracterizează prin mărirea conținutului de eozinofile și scăderea acumulării neutrofilelor și mononuclearelor. În așa mod, coinvasia la șoareci duce la proliferare în pulmoni analogică cu cea micobacteriană și este însoțită de schimbări histopatologice asemănătoare [2; 5].

Tuberculoza este o problemă globală a omenirii și una dintre cele mai complexe probleme medicale. O particularitate a tuberculozei, la etapa actuală, este creșterea prevalenței micobacteriilor rezistente la medicamentele antimicobacteriene, ceea ce duce la scăderea ratei de succes a tratamentului și, ca urmare, la creșterea ratei mortalității [24; 22].

Rolul principal în formarea reacției de protecție a macroorganismului asociat cu pătrunderea micobacteriilor revine macrofagelor care sunt activate de IFN- γ , a căror sursă principală sunt limfocitele T.

Este dificil să se suspecteze clinic parazitoza intestinală la pacienții cu tuberculoză pulmonară din cauza simptomelor comune de parazitoză și tuberculoză, precum și a efectelor secundare ale medicamentelor antituberculoase. Astfel, este necesar de a efectua cercetări pentru identificarea particularităților reactivității imunologice la această categorie de pacienți.

Scopul lucrării: Studiarea caracterului rezistenței naturale și a reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză.

Obiectivele cercetării:

1. Studiarea dereglărilor rezistenței naturale la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză.
2. Studiarea particularităților reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză.

3. Studiarea evoluției rezistenței naturale și a reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză în tratamentul complex (medicație antituberculoasă, antiparazitară și imunomodulatoare).

4. Elaborarea recomandărilor de conduită diagnostică imunologică a pacienților cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză.

Noutatea științifică și originalitatea rezultatelor obținute. Studiarea complexă a tulburărilor de răspuns imun în tuberculoza pulmonară asociată cu toxocaroză; stabilirea caracteristicilor dereglărilor tipului de răspuns imun Th-1 și Th-2 determinate la pacienții cu tuberculoza pulmonară asociată cu toxocaroză; influența tratamentului complex (antituberculos, antiparazitar și imunomodulator) asupra evoluției tuberculozei pulmonare asociată cu toxocaroză, a reactivității imunologice și a rezistenței naturale la pacienții cu tuberculoza pulmonară asociată cu toxocaroză.

Rezultatele obținute care contribuie la soluționarea problemei științifice importante constă în identificarea științifică a particularităților reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză, ceea ce a condus la evidențierea unor marcheri de diagnostic și evaluare a eficienței tratamentului, la elaborarea unei scheme complexe de tratament.

Semnificația teoretică a lucrării constă în elaborarea metodologiei de determinare a dereglărilor reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză. Cunoașterea dinamicii dereglărilor reactivității imunologice în tratamentul complex (antituberculos, antiparazitar, imunomodulator) al pacienților cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză permit teoretizarea mecanismelor de evoluție a dereglărilor reactivității imunologice și stau la baza elaborării schemei de tratament complex (antituberculos, antiparazitar și imunomodulator) al pacienților cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză.

Valoarea aplicativă a lucrării. Implementarea metodologiei de determinare a dereglărilor reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză și evoluția lor în tratamentul complex (antituberculos, antiparazitar și imunomodulator) permite cunoașterea nivelului de dereglare a statutului imun, eficacității tratamentului și necesității curelor repetate de tratament antiparazitar și imunomodulator.

Implementarea rezultatelor științifice. Metodele complexe de diagnostic a statutului imun și principiile de tratament complex al pacienților cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză sunt implementate în Laboratorul Imunologie și Alergologie și secțiile clinice ale Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.

Aprobarea rezultatelor: Rezultatele obținute au fost raportate și discutate în cadrul manifestărilor științifice: XXIV Congres Național de Boli Respiratorii, Moscova, 14-17 octombrie 2014; „Aspecte actuale în controlul tuberculozei”, Smolensk, 2 noiembrie 2015; XXV Congres

Național de Boli Respiratorii, Moscova, 13-16 octombrie 2015; A III-a Conferință anuală a ftiziatriilor „Prevenirea bolii ca bază pentru reducerea mortalității prin tuberculoză în metropolă”, Moscova, 17-18 septembrie 2015; Conferința științifică internațională privind biotehnologia microbiană, Chișinău, Moldova, 9-10 octombrie 2014; Chișinău, Moldova, 12-13 octombrie 2016; Conferința consacrată aniversării 40 de ani de la fondarea SCM „Sfânta Treine”, Chișinău, 17 iunie 2016; IV Conferință interregională științifico-practică și educațional-metodică cu participare internațională, Tver, 13 martie 2015; V Conferință interregională științifico-practică și educațional-metodică cu participare internațională, Tver, 11 martie 2016; VI Conferință interregională științifico-practică și educațional-metodică cu participare internațională, Tver, 10 martie 2017; Expoziția Internațională Specializată MoldMEDIZIN&MoldDENT, Chișinău, 2014; 2015; 2016; 2017, Conferință de pneumologie INSPIR, Iași, România, 08-11.06. 2021.

Publicații la tema tezei

Rezultatele științifice au fost reflectate în 24 de lucrări științifice, inclusiv 15 articole (3 în monoautorat), 8 teze ale comunicărilor orale și un brevet de invenție.

Volumul și structura tezei: Teza include următoarele compartimente : introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie din 301 surse și 4 anexe. Lucrarea este expusă pe 122 de pagini text de bază și ilustrată cu 28 de tabele și 8 figuri.

Cuvinte-cheie: reactivitate imunologică, rezistență naturală, Th1 și Th2 răspunsul imun, tuberculoză, toxocaroză, imunodeficit secundar.

CONȚINUTUL TEZEI

1. DEREGLAREA REACTIVITĂȚII IMUNOLOGICE ȘI A REZISTENȚEI NATURALE LA BOLNAVII CU TUBERCULOZA PULMONARĂ ASOCIATĂ CU TOXOCAROZĂ

Reflectă sinteza informațiilor de specialitate obținute din analiza a 301 referințe la tema abordată și reflectă datele și cele mai importante caracteristici ale dereglărilor reactivității imunologice și rezistenței naturale la bolnavii cu tuberculoza pulmonară asociată cu *Toxocara Canis* și a aspectelor de tratament. Invazia cu *Toxocara Canis* duce, atât la activarea lanțului celular, cât și la activarea lanțului umoral al imunității în organismul pacienților, ceea ce se exprimă prin mărirea profilului citokinic de ambele tipuri. Invazia cu *Toxocara Canis* reprezintă un factor endogen puternic în formarea dezechilibrului regulator al sistemului imunitar care se manifestă prin mărirea conținutului de CIC și IgE total. Evaluarea integrală a acestor indici servește drept un criteriu important în diagnosticul toxocarozii și eficacității terapiei aplicate. Au fost identificate principalele dificultăți de diagnostic, tratament, problemă cu care se confruntă în particular medicii de specialitate. O atenție deosebită este acordată elucidării necesității

tratamentului imunocorector, pentru reabilitarea activității imunologice și rezistenței naturale al organismului bolnavilor examinați. Co-infecția tuberculoza pulmonară și toxocaroza este o asociere a două maladii cu intoxicație endogenă severă. Acest lucru necesită identificarea unor medicamente polifuncționale cu activitate imunocorectivă, detoxifiantă, antioxidantă și protectoare membranară.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Material de cercetare

Lucrarea realizată este un studiu descriptiv analitic și a inclus 159 de pacienți cu tuberculoză pulmonară asociată cu *Toxocara canis*, tuberculoză pulmonară fără asociere cu *Toxocara canis* și pacienți cu toxocaroză.

Pacienții internați în secțiile clinice ale IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” și secțiile clinice ale Spitalului de boli infecțioase „T. Ciorbă” au fost examinați în cadrul Laboratorului de Imunologie și Alergologie a IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”. S-a examinat reactivitatea imunologică și rezistența naturală a organismului pe modelul celulelor imunocompetente.

2.2. Selectarea și calcularea loturilor de studiu

A fost stabilit eșantionul și calculat volumul de cercetare. Lotul de cercetare a inclus nu mai puțin de 53 de pacienți cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză (fig. 2.1).

Criterii de includere:

- pacienți diagnosticați cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză;
- pacienți diagnosticați cu tuberculoză pulmonară fără invazie cu *Toxocara canis*;
- pacienți diagnosticați cu invazie *Toxocara canis* fără tuberculoză pulmonară, sau altă localizare a TB;
- persoane sănătoase fără invazie cu *Toxocara canis* și fără tuberculoză pulmonară, sau altă localizare a TB

Criterii de excludere:

- lotul de bază - tuberculoză pulmonară cu eozinofilie de geneză nonparazitară;
- primul lot de control - tuberculoză pulmonară cu eozinofilie;
- al doilea lot de control – persoane cu sechele de tuberculoză.
- refuzul pacientului de a participa în studiu.
- Infecția HIV, diabet zaharat, utilizarea medicației imunosupresive, a drogurilor.

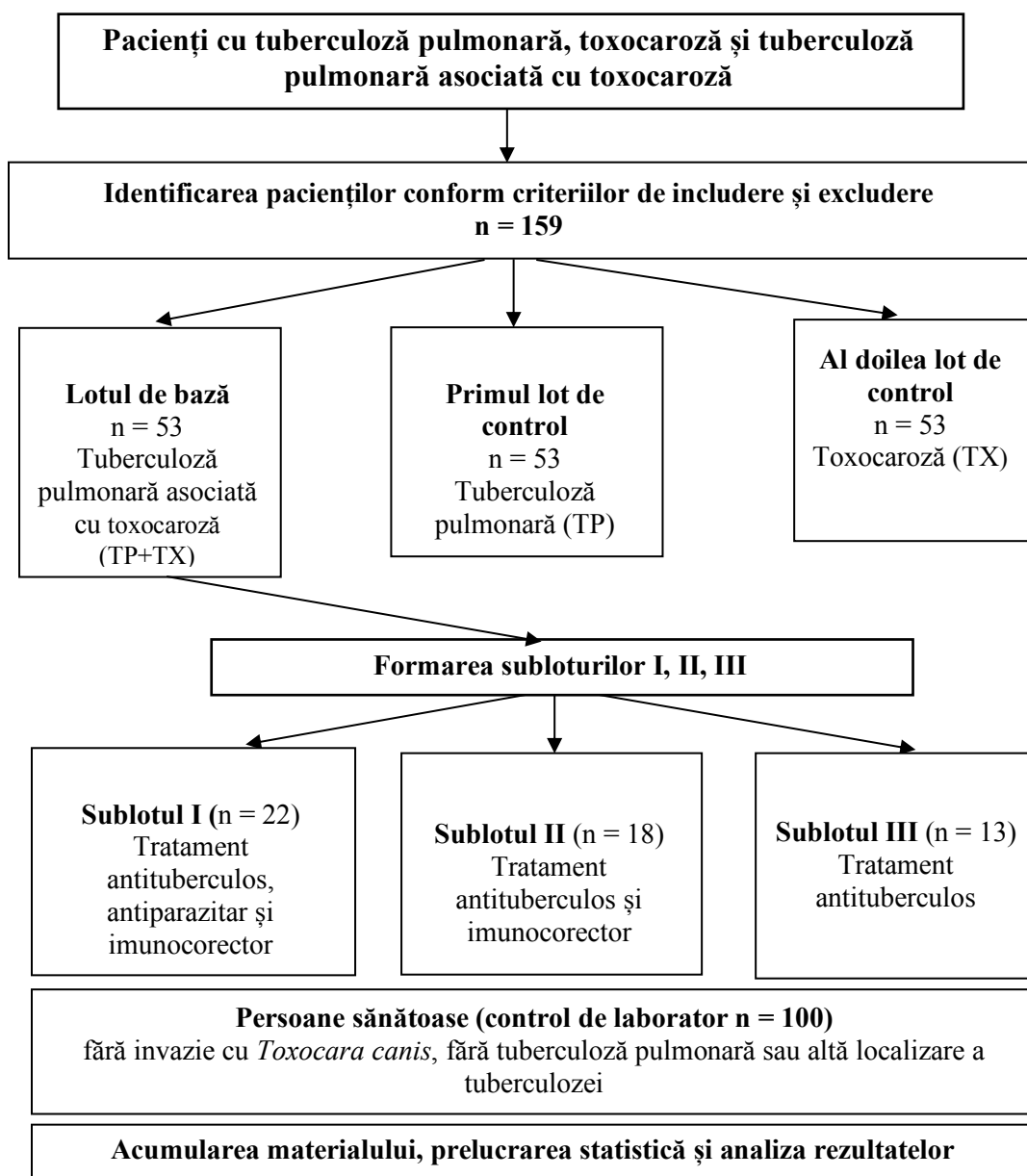


Fig. 2.1. Design-ul studiului

2.3. Metode de investigare

Schema de examinare a inclus următoarele teste pentru caracterizarea reactivității imunologice și rezistenței naturale:

1) reacția de transformare blastică a limfocitelor; 2) determinarea conținutului de limfocite și subpopulații de limfocite; 3) determinarea conținutului imunoglobulinelor A, G, M; 4) determinarea nivelului de IgE totale; 5) determinarea nivelelor de anticorpi antituberculoși și antiparazitar; 6) determinarea conținutului de complexe imune circulante și teste pentru a caracteriza rezistența naturală; 7) determinarea capacității de fagocitare a neutrofilelor; 8) determinarea activității fagocitare a neutrofilelor în testul NBT; 9) determinarea factorilor C3 și C4 ai complementului; 10) determinarea activității hemolitice a complementului (CH50); 11) determinarea indicelui leucocitar de alergizare; 12) determinarea indicelui leucocitar de

imunoreactivitate; 13) determinarea stării reacțiilor de adaptare a organismului; 14) determinarea indicelui leucocitar al alergiei simplificat 15) determinarea citokinelor de tip Th-1 (INF- γ , TNF- α , IL-2) și citokinelor de tip Th-2 (IL-4, IL-5, IL-10).

2.4. Metode de analiză a rezultatelor obținute

Informațiile obținute și rezultatele investigațiilor au fost introduse într-o bază de date. Metode operante de evaluare statistică, inclusiv criteriul Student, varierea alternativă, ș.a. și utilitățile programului computerizat Windows 2007, utilizând aplicațiile programelor Microsoft Excel XP și Statistica 10,0 a permis de a realiza analiza statistică a materialelor și datelor obținute în lucrare și de a stabili nivelul de autenticitate și gradul de corelare a acestora [21; 26; 19; 25; 11].

În tabele, cu scopul expunerii mai compacte a materialului, într-o serie de cazuri valorile semnificative sunt marcate prin semnele *, •, și al. fără a indica nivelul exact al concluziei statistice, care în toate situațiile descrise a fost de $p < 0,05$ și mai înalt.

3. CARACTERUL REZISTEȚEI NATURALE ȘI A REACTIVITĂȚII IMUNOLOGICE LA PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ASOCIATĂ CU TOXOCAROZĂ

3.1. Caracteristica parametrelor clinico-demografice a pacienților incluși în studiu

Material. Pentru studierea dereglărilor rezistenței naturale și a rezistenței imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză au fost incluși în studiu 159 pacienți de gen și vârstă diferite, cu tuberculoză pulmonară și toxocaroză, care au fost divizați în 3 loturi:

I - Lotul de bază - tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză (TP+TX) - (53 pacienți);

II - Primul lot de control - tuberculoză pulmonară (TP) - (53 pacienți);

III - Al doilea lot de control – pacienți cu toxocaroză (TX) - (53 pacienți).

IV - Persoane sănătoase fără invazie cu *Toxocara canis* și fără tuberculoză pulmonară, sau altă localizare a TB – 100 persoane.

Rezultatele analizei după gen și vârstă a pacienților incluși în cercetare au fost fără diferență statistică între loturi. Raportul bărbați/femei a fost 1:1 (tab. 3.1).

Tabelul 3.1. Genul și vârsta bolnavilor (abs./%, $M \pm m$)

Indice		Lotul 1 TP+TX (n-53)	Lotul 2 TP (n-53)	Lotul 3 TX (n-53)
Masculin	abs/%	29/54,7	29/54,7	29/54,7
Feminin	abs/%	24/45,3	24/45,3	24/45,3
Vârsta	ani ($M \pm m$)	39,1 $\pm$ 1,94	38,3 $\pm$ 1,94	38,3 $\pm$ 1,77

Cu privire la formele de tuberculoză, a predominat forma infiltrativă, urmată de tuberculoza diseminată și mai rar alte forme de tuberculoză (tuberculom - 1 și fibro-cavitară - 1) (tab. 3.2).

Tabelul 3.2. Distribuția examinațiilor în funcție de forma procesului patologic (abs./%)

Indice	Lotul 1 TP+TX (n-53)	Lotul 2 TP (n-53)
Tuberculoză pulmonară infiltrativă	41/81,4	41/81,4
Tuberculoză pulmonară diseminată	10/12,8	10/12,8
Alte forme (tuberculom, fibro-cavitară)	2/1,5	2/1,5
Total	53	53

Pacienți cu emisie de *M. tuberculosis* au fost câte 41 (77,4%) în ambele loturi cu tuberculoză pulmonară.

Tabelul 3.3. Frecvența și durata acuzelor (abs./% și $M \pm m$ în interval timp (zile))

Simptome		Lotul 1 TP+TX (n-53)	Lotul 2 TP (n-53)	Lotul 3 TX (n-53)
Tuse	num.abs./%	52/98,1	48/100	20/37,7
	în interval timp (zile)	34,7 $\pm$ 2,95 [●]	24,2 $\pm$ 3,03 [■]	2,5 $\pm$ 0,57 [*]
Spută	num.abs./%	51/96,2	39/73,6	12/22,6
	în interval timp (zile)	31,8 $\pm$ 3,03 [●]	21,1 $\pm$ 4,63 [■]	1,3 $\pm$ 0,39 [*]
Dispnee	num.abs./%	39/73,6	32/60,4	15/28,3
	în interval timp (zile)	28,6 $\pm$ 3,53 [●]	14,9 $\pm$ 2,57 [■]	1,6 $\pm$ 0,41 [*]
Cefalee	num.abs./%	16/30,2	10/18,9	10/18,9
	în interval timp (zile)	7,5 $\pm$ 1,95	4,0 $\pm$ 1,30 [■]	0,9 $\pm$ 0,26 [*]
Dureri în cutia toracică	num.abs./%	27/50,9	21/39,6	7/13,2
	în interval timp (zile)	11,8 $\pm$ 1,92	6,8 $\pm$ 1,37	0,47 $\pm$ 0,18

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

Analiza semnelor clinice a relatat că tusea a fost cea mai frecventă în lotul 1: $p < 0,001$ între loturile 1 și 3 și $p < 0,05$ între loturile 1 și 2, și mai puțin frecventă în lotul 3: $p < 0,01$ între loturile 1 și 3 (tab. 3.5). Frecvența acuzelor cu privire la eliminarea sputei a fost cea mai frecventă în lotul 1: $p < 0,001$ între loturile 1 și 3 și $p < 0,05$ între loturile 1 și 2 și mai puțin frecvent în lotul 3: $p < 0,01$ între loturile 1 și 3. Frecvența dispneei s-a remarcat a fi cea mai frecventă în lotul 1: $p < 0,001$ între loturile 1 și 3 și $p < 0,05$ între loturile 1 și 2 și mai puțin frecvent în lotul 3: $p < 0,01$ între loturile 1 și 3. Frecvența cefaleei a fost cea mai mare în lotul 1, puțin mai scăzută în lotul 2 și 3 fără semnificație statistică. Durata cefaleei în zile a fost semnificativ mai mare în lotul 1 ($p < 0,01$ între loturile 1 și 3), mai puțin în lotul 2 ($p < 0,05$ între loturile 2 și 3). Frecvența acuzelor de durere în cutia toracică a fost înaltă în lotul 1, mai puțin în lotul 2, urmată de lotul 3 de pacienți. Durata acuzelor de durere în cutia toracică a fost înaltă în lotul 1: $p < 0,001$ între loturile 1 și 3 și $p < 0,05$ între loturile 1 și 2 și mai puțin frecvent în lotul 3: $p < 0,01$ între loturile 1 și 3 (tab. 3.3).

Caracteristica pacienților după gen și vârstă, formele de tuberculoză, emisie de *M. tuberculosis* frecvența factorilor agravanți, sunt comparabile în toate loturile.

3.2. Studiul comparativ al rezistenței naturale la bolnavii cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză

Activitatea componentei C3 ale sistemului complementului (C3) în toate cele trei loturi a fost mai scăzută în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,05$ până la $< 0,01$). Pacienții din lotul 1 au avut cea mai scăzută activitate a componentei complementului C3 ($p < 0,05$ în comparație cu pacienții din loturile 2 și 3) (tab. 3.4).

Tabelul 3.4. Conținutul de C3, C4, VSH în loturile examinate ($M \pm m$)

Indice	Sănătoși n -100	Bolnavi		
		Lotul 1 TP+TX (n-53)	Lotul 2 TP (n-53)	Lotul 3 TX (n-53)
C3 g/l	1,2 $\pm$ 0,06	0,67 $\pm$ 0,015 $\square$ ●	0,79 $\pm$ 0,016 $\square$ ■	0,75 $\pm$ 0,020 $\square$
C4 g/l	0,5 $\pm$ 0,02	0,31 $\pm$ 0,008 $\square$	0,35 $\pm$ 0,007 $\square$ ■	0,30 $\pm$ 0,006 $\square$ *
VSH mm/oră	6,0 $\pm$ 0,32	33,8 $\pm$ 2,53 $\square$ ●	32,6 $\pm$ 2,82 $\square$	14,1 $\pm$ 1,14 $\square$ *

Notă: veridicitatea dintre: ■ - 1 și 2; ● - 1 și 3; * - 2 și 3; □ – între sănătoși și bolnavi

Activitatea componentei C4 ale sistemului complementului în toate cele trei loturi a fost mai scăzută decât la persoanele sănătoase ($p < 0,05$ până la $< 0,01$). Pacienții din al 3-lea lot au avut semnificativ cea mai scăzută activitate a componentei C4 a complementului ($p < 0,01$ în comparație cu al 2-lea lot de pacienți). Nu a existat nici o diferență semnificativă între loturile 1 și 3.

VSH a fost aproximativ același în rândul pacienților din loturile 1 și 2 și semnificativ mai înalt în comparație cu persoanele sănătoase și în comparație cu pacienții din lotul 3 ($p < 0,001$ pentru ambele loturi).

Astfel, conform rezultatelor obținute nivelurile de VSH, C3 și AHTC, în primul lot de pacienți a fost cele mai afectate.

Conținutul de limfocite CD-16 la toți pacienții a fost semnificativ mai înalt decât la persoanele sănătoase ($p < 0,01$ până la $< 0,001$). Cel mai înalt conținut de CD-16 a fost la pacienții din lotul 1, semnificativ mai scăzut la pacienții din lotul 2 ($p < 0,05$) și cel mai scăzut semnificativ la pacienții din lotul 3 ($p < 0,01$) (tab. 3.5).

Tabelul 3.5. Indicatorii CD-16, testul NBT, NF și IF în loturile examinate ($M \pm m$)

Indice	Sănătoși (n-100)	Bolnavi		
		Lotul 1 TP+TX (n-53)	Lotul 2 TP (n-53)	Lotul 3 TX (n-53)
CD-16 %	12,1 $\pm$ 0,51	24,7 $\pm$ 1,09 $\square$ ●	20,9 $\pm$ 0,75 $\square$ ■	15,6 $\pm$ 0,54 $\square$ *
Testul NBT u.c.	0,14 $\pm$ 0,006	0,11 $\pm$ 0,003 $\square$	0,12 $\pm$ 0,004 $\square$ ■	0,12 $\pm$ 0,004 $\square$
NF %	76,9 $\pm$ 0,86	76,7 $\pm$ 1,12●	78,8 $\pm$ 0,71	73,3 $\pm$ 0,82*
IF u.c.	4,6 $\pm$ 0,17	4,5 $\pm$ 0,17	5,1 $\pm$ 0,13	3,8 $\pm$ 0,13 $\square$

Notă: veridicitatea dintre: ■ - 1 și 2; ● - 1 și 3; * - 2 și 3; □ – între sănătoși și bolnavi

Parametrii testului NBT au fost cei mai scăzuți în comparație cu persoanele sănătoase la pacienții din loturile 1, 2 și 3 ($p < 0,05$ în toate loturile). Între loturi, indicatorii testului NBT au fost cu diferență semnificativă între loturile 1 și 2 ($p < 0,05$).

Numărul de neutrofile capabile de fagocitoză (NF) în toate loturile nu a fost cu diferență semnificativă față nivelul persoanelor sănătoase. Între loturi, cea mai înaltă rată a fost observată la pacienții din lotul 2 comparativ cu lotul 3 ($p < 0,01$) și la pacienții din lotul 1 comparativ cu lotul 3 ($p < 0,05$) (tab. 3.5).

Activitatea fagocitară a neutrofilelor (IF) numai la pacienții din lotul 3 a fost semnificativ mai scăzută în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$). Între loturi, cea mai mare activitate fagocitară a neutrofilelor a fost la pacienții din lotul 2 ($p < 0,001$ comparativ cu lotul 3 și $p < 0,05$ cu lotul 1). Între indicatorii loturilor 1 și 3, la fel, s-a remarcat diferență semnificativă - $p < 0,01$ (tab. 3.5). Indicatorii CD-16 și testul NBT au fost cei mai afectați la pacienții din primul lot.

Astfel, indicatorii care caracterizează starea de rezistență naturală, demonstrează o afectare pronunțată la pacienții din lotul 3 (toxocaroză), mai puțin pronunțată la pacienții din lotul 1 (tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză), și cu schimbări ușoare a acestor indicatori la pacienții din lotul 2 (tuberculoză pulmonară).

Analiza conținutului complexelor imunologice circulante (CIC) de diferite greutate moleculare (indicator al intoxicației endogene) la pacienții incluși în studiu, demonstrează variații în diferite loturi. Conținutul CIC cu o masă moleculară mare (PEG 2,5%), cu toxicitate scăzută, a fost cel mai înalt la pacienții din loturile 1 și 3, cu diferență semnificativă, față de nivelul subiecților sănătoși. La pacienții din lotul 2, indicele conținutului CIC nu a diferențiat în comparație cu nivelul persoanelor sănătoase. Nivelul CIC, cu masă moleculară mare (PEG 2,5%), la pacienții din loturile 1 și 3 au fost semnificativ mai mare decât la pacienții din lotul 2 ($p < 0,01$ și, respectiv, $p < 0,001$) (tab. 3.6).

Tabelul 3.6. Indicatori ai intoxicației endogene (CIC) la examinați ($M \pm m$)

Indice	Sănătoși (n-90)	Bolnavi		
		Lotul 1 TP+TX (n-53)	Lotul 2 TP (n-53)	Lotul 3 TX (n-53)
PEG-2,5% u.d.o.	11,2 $\pm$ 0,74	29,7 $\pm$ 2,68 $\square$	15,7 $\pm$ 1,64 $\blacksquare$	30,5 $\pm$ 2,34 $\square$ *
PEG-4,2% u.d.o.	29,9 $\pm$ 1,57	67,1 $\pm$ 3,73 $\square$	45,2 $\pm$ 2,58 $\square$ $\blacksquare$	64,4 $\pm$ 2,83 $\square$ *
PEG-8,0% u.d.o.	282 $\pm$ 10,7	558 $\pm$ 24,3 $\square$	423 $\pm$ 19,1 $\square$ $\blacksquare$	561 $\pm$ 15,9 $\square$ *

Notă: veridicitatea dintre: $\blacksquare$ - 1 și 2; $\bullet$ - 1 și 3; * - 2 și 3; $\square$ – între sănătoși și bolnavi

Conținutul de CIC cu masă moleculară medie (PEG 4,2%), cu toxicitate medie, în toate cele trei loturi de pacienți a fost semnificativ mai înalt decât la persoanele sănătoase. Conținutul de CIC cu masă moleculară medie (PEG 4,2%) a fost cel mai înalt la pacienții din loturile 1 și 3, comparativ cu pacienții din lotul 2 ($p < 0,01$ și respectiv $p < 0,01$).

Conținutul de CIC cu masă moleculară mică (PEG 8,0%) cu toxicitate ridicată, a fost semnificativ mai înalt în toate loturile în comparație cu sănătoșii ($p < 0,001$ în toate loturile). Conținutul de CIC cu masă moleculară mică (PEG 8,0%), analizat între loturi, a fost cel mai înalt la pacienții din loturile 1 și 3, comparativ cu pacienții din lotul 2 ($p < 0,01$ și respectiv $p < 0,001$) (tab. 3.6).

Astfel, există o creștere semnificativă a conținutului de CIC, în toate trei concentrații, la pacienții din loturile 1 și 3 în comparație cu pacienții din lotul 2 și nu există o diferență semnificativă între loturile 1 și 3, ceea ce indică la un nivel înalt de intoxicație endogenă la pacienții din loturile 1 și 3.

Luând în considerație, că toxocaroză asociată la tuberculoză este de natură alergică, iar alergia joacă un rol semnificativ și în patogenia tuberculozei, s-a studiat unii indicatori care caracterizează acest aspect patoimunologic.

Conținutul de eozinofile în toate loturile a fost semnificativ mai înalt în comparație cu persoanele sănătoase (de la $p < 0,01$ la $p < 0,001$). Cel mai înalt conținut de eozinofile s-a remarcat la pacienții din lotul 1 și diferențele sunt semnificative în comparație cu pacienții din lotul 2 ($p < 0,001$) și pacienții din lotul 3 ($p < 0,01$). Conținutul de eozinofile a fost mai scăzut la pacienții cu toxocaroză, iar cel mai scăzut conținut de eozinofile a fost observat la pacienții din lotul 2 (tab. 3.7).

Conținutul de eozinofile înalt semnificativ la pacienții din lotul 1 cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză este argumentat prin asocierea infecției cu *Toxocara canis* la tuberculoza pulmonară, în patogeniza cărora reacția alergică joacă un rol important.

Nivelul de bazofile la pacienții din toate loturile a fost aproximativ același, fără diferențe semnificative, atât între loturi, cât și în comparație cu sănătoșii.

Tabelul 3.7. Unii indicatori ai alergiei la examinați ($M \pm m$)

Indice	Sănătoși (n-100)	Bolnavi		
		Lotul 1 TP+TX (n-53)	Lotul 2 TP (n-53)	Lotul 3 TX (n-53)
Eozinofile %	1,7 $\pm$ 0,10	10,1 $\pm$ 1,21 $\square$	4,5 $\pm$ 0,63 $\square^{\blacksquare}$	8,1 $\pm$ 1,01 $\square^*$
Bazofile %	0,17 $\pm$ 0,042	0,2 $\pm$ 0,06	0,2 $\pm$ 0,07	0,2 $\pm$ 0,06
IgE-totală UI/ml	9,3 $\pm$ 0,37	194 $\pm$ 16,5 $\square$	83 $\pm$ 7,4 $\square^{\blacksquare}$	234 $\pm$ 27,9 $\square^*$
CD4/CD8 u.c.	1,32 $\pm$ 0,038	2,7 $\pm$ 0,29 $\square^{\bullet}$	2,1 $\pm$ 0,06 $\square^{\blacksquare}$	2,0 $\pm$ 0,08 $\square$
ILAS u.c.	0,04 $\pm$ 0,002	0,33 $\pm$ 0,037 $\square$	0,10 $\pm$ 0,012 $\square$	0,16 $\pm$ 0,026 $\square$

Notă: veridicitatea dintre: $\blacksquare$ - 1 și 2; $\bullet$ - 1 și 3; $*$ - 2 și 3; $\square$ - între sănătoși și bolnavi

Conținutul de IgE-totală în toate loturile de pacienți a fost semnificativ mai înalt decât la persoanele sănătoase ($p < 0,001$ în toate loturile). La comparația între loturi, cel mai mare conținut de IgE-totală s-a remarcat la pacienții din lotul 3, datele sunt semnificative în comparație cu pacienții din lotul 2 ($p < 0,001$). Semnificativă este și diferența dintre loturile 1 și 2 - $p < 0,001$, ceea

ce poate fi explicat prin asocierea a două infecții (tuberculoza pulmonară și toxocaroza), în patogeneza cărora reacția alergică are un rol important. Cel mai scăzut conținut de IgE-totală a fost observat la pacienții din lotul 2.

Indicele imunoregulator CD4/CD8 în toate loturile de pacienți a fost semnificativ mai înalt în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$ în toate loturile). Valoarea semnificativ mai înaltă a indicelui CD4/CD8 a fost determinat la pacienții din lotul 1 ($p < 0,05$ comparativ cu loturile 2 și 3).

Indicele leucocitar al alergiei simplificat (ILAS) în toate loturile de pacienți a fost semnificativ mai înalt decât la persoanele sănătoase ($p < 0,001$ în toate loturile). Cea mai înaltă valoare a ILAS s-a determinat la pacienții din lotul 1 (datele sunt semnificative în comparație cu pacienții din lotul 2 $p < 0,001$ și lotul 3 - $p < 0,01$), în care și nivelul de eozinofile e semnificativ mai înalt, ce poate fi explicat prin asocierea a două maladii (tuberculoza pulmonară și toxocaroza), în patogeneza cărora reacțiile alergice joacă un rol important. Valoarea ILAS a fost mai joasă la pacienții cu toxocaroză, iar cea mai joasă valoare a ILAS a fost observată la pacienții din lotul 2 (tab. 3.7).

Astfel, cele mai înalte rate de alergii au fost la pacienții din lotul 1 (tuberculoza pulmonară asociată cu toxocaroza), rate mai puțin pronunțate de alergii s-a determinat la pacienții din lotul 3 (toxocaroză) și cele mai scăzute rate de alergii la pacienții din lotul 2 (tuberculoză pulmonară).

Analiza rezistenței naturale a demonstrat că, nivelul de leucocite (nesegmentate și segmentate), limfocite și indicele de adaptare, nu a contribuit la caracterizarea stării severității bolii. Dacă pacienții din lotul 1 au avut cel mai înalt conținut de leucocite, atunci pacienții din lotul 2 au avut cel mai înalt conținut de neutrofile segmentare, iar pacienții din lotul 3 au avut cel mai înalt conținut de neutrofile nesegmentate. Conținutul de limfocite a fost cel mai scăzut la pacienții din lotul 1, însă nu semnificativ. Astfel, conform datelor obținute, în toate loturile s-a determinat dereglări a rezistenței naturale.

Indicatorii VSH, C3 și AHTC, CD-16 și testul NBT demonstrează o evoluție severă a bolii în lotul 1, pacienți cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză.

Cele mai înalte rate de alergii au fost determinate la pacienții din lotul 1 (tuberculoză asociată cu toxocaroză), rate mai puțin pronunțate de alergii la pacienții din lotul 3 (toxocaroză) și cele mai scăzute rate de alergii la pacienții din lotul 2 (tuberculoză pulmonară).

3.3. Studiul comparativ al reactivității imunologice la bolnavii cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză

Conținutul de anticorpi la *Toxocara canis* (Anti-Toxocara IgG) la pacienții din loturile 1 și 3 a fost semnificativ mai înalt în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$ în ambele loturi) și semnificativ mai înalt decât la pacienții din lotul 2 ($p < 0,001$ în ambele cazuri). Conținutul Anti-

Toxocara IgG la pacienții din lotul 3 a fost semnificativ mai înalt decât la pacienții din lotul 1 ($p < 0,05$) (tab. 3.8).

Tabelul 3.8. Unii indicatori ai sensibilizării specifice la examinați ($M \pm m$)

Indice	Sănătoși n-90	Bolnavi		
		Lotul 1 TP+TX (n-53)	Lotul 2 TP (n-53)	Lot ul3 TX (n-53)
Anti-Toxocara IgG				
Indice (NTU)	4,4±0,43	43,7±2,42□●	4,9±0,39■	51,8±3,13□*
Anti-MBT				
TTBL-tuberculin	2,0±0,21	4,2±0,33□●	5,0±0,31□	1,4±0,16*
ACAT (u.d.o.)	2,3±0,09	5,1±0,13□●	4,8±0,15□	1,4±0,23*

Notă: veridicitatea dintre: $\blacksquare$ - 1 și 2; ● - 1 și 3; * - 2 și 3; $\square$ – între sănătoși și bolnavi

Conținutul de anticorpi la antigenele MBT la pacienții din loturile 1 și 2 a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ($p < 0,001$ în ambele loturi), iar la pacienții din lotul 3 nu a diferențiat semnificativ de valorile din lotul sănătoși și a fost semnificativ mai scăzut decât la pacienții din loturile 1 și 2 ($p < 0,001$ în ambele loturi).

Conținutul de anticorpi la antigenele MBT la pacienții din loturile 1 și 2 a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ($p < 0,001$ în ambele loturi), iar la pacienții din lotul 3 nu a diferențiat semnificativ de valorile din lotul sănătoși și a fost semnificativ mai scăzut decât la pacienții din loturile 1 și 2 ($p < 0,001$ în ambele loturi) (tab. 3.8).

Activitatea funcțională a limfocitelor T în toate loturile a fost semnificativ redusă ($p < 0,001$ în toate loturile). Cea mai suprimată s-a determinat la pacienții din lotul 3, mai puțin la pacienții din lotul 1 și cel mai păstrat indice s-a remarcat la pacienții din lotul 2 (diferența dintre loturi este semnificativă $p < 0,05$ până la $p < 0,001$, în funcție de loturile comparate) (tab. 3.9).

Conținutul de limfocite T (CD-3) în toate loturile a fost semnificativ scăzut ($p < 0,001$ între toate loturile). Cel mai mult a fost scăzut la pacienții din lotul 3, mai puțin scăzuta pacienții din lotul 1 și, cel mai păstrat s-a determinat la pacienții din lotul 2 (datele dintre loturi sunt semnificative $p < 0,05$ până la $p < 0,001$ în funcție de loturile comparate).

Conținutul de limfocite T-helper (CD-4) în loturile 1 și 2, nu a diferențiat semnificativ față de conținutul la persoanele sănătoase. Cel mai scăzut s-a determinat la pacienții din lotul 3 (datele între 1 și 3, 2 și 3 loturi sunt semnificative $p < 0,05$ în ambele cazuri).

Tabelul 3.9. Parametrii cantitativi și funcționali ai limfocitelor T ($M \pm m$)

Indice	Sănătoși (n-100)	Bolnavi		
		Lotul 1 TP+TX (n-53)	Lotul 2 TP (n-53)	Lotul 3 TX (n-53)
RTBL-PHA (%)	79,9 $\pm$ 1,16	60,0 $\pm$ 0,80 $\square$	62,7 $\pm$ 0,75 $\square$ $\blacksquare$	59,7 $\pm$ 0,85 $\square$ *
CD-3 (%)	67,4 $\pm$ 0,53	56,3 $\pm$ 0,95 $\square$ ●	60,5 $\pm$ 0,80 $\square$ $\blacksquare$	51,6 $\pm$ 1,02 $\square$ *
CD-4 (%)	38,3 $\pm$ 0,59	40,6 $\pm$ 0,82	41,0 $\pm$ 0,66 $\blacksquare$	37,3 $\pm$ 1,04 $\square$ *
CD-8 (%)	29,6 $\pm$ 0,75	17,8 $\pm$ 0,68 $\square$	20,4 $\pm$ 0,41 $\square$ $\blacksquare$	19,2 $\pm$ 0,63 $\square$

Notă: veridicitatea dintre: $\blacksquare$ - 1 și 2; ● - 1 și 3; * - 2 și 3; $\square$ – între sănătoși și bolnavi

Conținutul de limfocite T-supresoare (CD-8) în toate loturile a fost semnificativ redus ($p<0,001$ în toate loturile). Cel mai scăzut s-a determinat la pacienții din lotul 1, mai puțin scăzut la pacienții din lotul 3 după care urmează lotul 2 (datele dintre loturile 1 și 2 sunt de semnificative $p<0,05$) (tab. 3.9).

Astfel, atât activitatea funcțională a limfocitelor T, cât și conținutul limfocitelor T și al subpopulațiilor acestora au fost cel mai afectate la pacienții din lotul 3 (toxocaroză), mai puțin afectați la pacienții din lotul 1 (tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză). La pacienții cu tuberculoză pulmonară (lotul 2), sa observat cel mai mic grad de afectare.

Conținutul de limfocite B (CD19) la pacienții din loturile 1 și 3 a fost semnificativ mai înalt decât la persoanele sănătoase ($p<0,05$ și respectiv $p<0,01$). Cel mai înalt conținut de limfocite B (CD-19) a fost observat la pacienții din lotul 3 ($p<0,001$ comparativ cu loturile 1 și 2) (tab. 3.10).

Tabelul 3.10. Parametrii cantitativi și funcționali al limfocitelor B ($M\pm m$)

Indice	Sănătoși (n-100)	Bolnavi		
		Lotul 1 TP+TX (n-53)	Lotul 2 TP (n-53)	Lotul 3 TX (n-53)
CD19 %	11,8 $\pm$ 0,48	13,3 $\pm$ 0,50●	12,9 $\pm$ 0,59	16,2 $\pm$ 0,44□*
IgG g/l	14,7 $\pm$ 0,55	18,4 $\pm$ 0,30□	17,0 $\pm$ 0,27□■	17,5 $\pm$ 0,27□
IgA g/l	1,8 $\pm$ 0,12	3,4 $\pm$ 0,09□	3,1 $\pm$ 0,08□■	3,6 $\pm$ 0,09□*
IgM g/l	1,4 $\pm$ 0,08	2,1 $\pm$ 0,07□●	1,6 $\pm$ 0,06□■	2,4 $\pm$ 0,08□*

Notă: veridicitatea dintre: ■ - 1 și 2; ● - 1 și 3; * - 2 și 3; □ – între sănătoși și bolnavi

Conținutul de IgG la toate loturile de pacienți a fost semnificativ mai mare în comparație cu persoanele sănătoase ($p<0,001$ pentru toate loturile). Cu toate acestea, cel mai înalt conținut de IgG s-a observat la pacienții din primul lot ($p<0,05$ în comparație cu al 2-lea și al 3-lea lot).

Conținutul de IgA la toate loturile de pacienți a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ($p<0,001$ în toate loturile). Cel mai mare conținut de IgA s-a determinat la pacienții din lotul 3 ($p<0,01$ în comparație cu lotul 2). Diferența dintre loturile 1 și 2 de asemenea, este semnificativă ($p<0,05$).

Conținutul de IgM la toate loturile de pacienți a fost semnificativ mai înalt decât la persoanele sănătoase (de la $p<0,05$ la $p<0,001$, în loturile comarabile). Însă, cel mai mare conținut de IgM a fost determinat la pacienții din lotul 3 (de la $p<0,05$ până la $p<0,001$), scăzut la pacienții din lotul 1 și mai scăzut la pacienții din lotul 2 (tab. 3.10).

Astfel, indicatorii reactivității imunologice au fost cel mai afectați la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză și la pacienții cu toxocaroză. Indicatorii enumerați au fost fără devieri la pacienții cu tuberculoză pulmonară.

Conținutul de citokine Th-2 (IL-4, IL-5, IL-10) a fost cel mai scăzut la pacienții din lotul 2 (pacienți cu tuberculoză), cel mai înalt a fost la pacienții din lotul 1 (tuberculoză asociată cu

toxocaroză). Pacienții cu toxocaroză, în ceea ce privește conținutul de citokine Th-2, au ocupat o poziție intermediară, dar semnificativ mai mare decât la pacienții din lotul 2 (tab. 3.11).

Tabelul 3.11. Parametrii citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii la examinați (M±m)

Indice	Sănătoși n -100	Bolnavi		
		Lotul 1 TP+TX (n-53)	Lotul 2 TP (n-53)	Lotul 3 TX (n-53)
Th2-citokine				
IL-4 (pg/ml)	6,3±0,32	50,6±6,70□●	6,1±0,68■	27,7±4,09□*
IL-5 (pg/ml)	3,8±0,23	20,8±2,29●	4,6±0,57■	12,9±1,43*
IL-10 (pg/ml)	4,6±0,71	7,8±0,50●	3,8±0,26■	11,0±0,82*
Th1-citokine				
INF-γ (pg/ml)	32,9±1,35	63,1±2,84●	77,9±4,68■	38,2±1,18*
TNF-α (pg/ml)	26,7±1,37	41,1±4,69●	55,9±11,53	22,9±2,93*
IL-2 (pg/ml)	3,9±0,18	8,7±0,72●	13,1±2,04■	3,5±0,27*

*Notă: veridicitatea dintre: ■ - 1 și 2; ● - 1 și 3; * - 2 și 3; □ - între sănătoși și bolnavi*

Conținutul de citokine Th-1 (INF-γ, TNF-α, IL-2) a fost cel mai scăzut la pacienții din lotul 3 (pacienți cu toxocaroză), cel mai înalt a fost la pacienții din lotul 2 (cu tuberculoză). Pacienții cu tuberculoză în asociere cu toxocaroză au ocupat o poziție intermediară în ceea ce privește conținutul de citokine Th-1, dar semnificativ mai mare decât la pacienții din lotul 3 (tab. 3.11).

Datele obținute sunt în concordanță cu datele altor autori, care demonstrează că imunitatea celulară antituberculoasă este asociată predominant cu tipul Th-1 (IL-2, TNFα, IFNγ). Celulele Th2 - produc IL-4, IL-5, IL-10, contribuind la producerea imunoglobulinelor de către celulele B, inclusiv IgE. În cronicizarea procesului tuberculos pot fi implicate ambele tipuri - Th1 și Th2 - ceea ce contribuie la formarea reacțiilor imunopatologice, în timp ce TNFα duce la necroza țesutului pulmonar în focarele tuberculoase [29].

4. EVOLUȚIA REZISTENȚEI NATURALE ȘI A REACTIVITĂȚII IMUNOLOGICE SUB ACȚIUNEA TERAPIEI COMPLEXE LA PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ASOCIATĂ CU TOXOCAROZĂ

4.1. Material și caracteristica subloturilor de studiu

Studiul a inclus 53 pacienți cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză. Conform metodei de alocare deschisă nerandomizată de tratament, bolnavii au fost divizați în trei subloturi: Sublotul 1: medicație antituberculoasă + tratament antiparazitar (Albendazol 400 mg, câte 1 pastilă de 2 ori pe zi, per os, după masă, timp de 14 zile) + imunocorector (caps. Silimarină, 140,0 mg, 3 ori pe zi, per os, 30 zile) - 22 pacienți;

Sublotul 2: medicație antituberculoasă + imunocorector (caps. Silimarină, 140,0 mg, 3 ori pe zi, per os, 30 zile) - 18 pacienți;

Sublotul 3: medicație antituberculoasă - 13 pacienți.

Rezultatele analizei după gen și vârstă au relatat o vârstă semnificativ mai mare la pacienții din subplotul 1 ($p < 0,001$). În subplotul 1 au predominat bărbații și femeile au predominat în subploturile 2 și 3 (tab. 4.1).

Tabelul 4.1. Genul și vârsta bolnavilor (abs./% $M \pm m$)

Gen/Vârstă	Sublotul 1 (n-22)	Sublotul 2 (n-18)	Sublotul 3 (n-13)
Masculin	15/68,2%	8/44,5%	6/46,1%
Feminin	7/31,8%	10/55,5%	7/53,9%
Vârsta medie	45,9 $\pm$ 2,73	30,8 $\pm$ 3,11 [■]	39,2 $\pm$ 3,55

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

Frecvența factorilor agravanți, precum fumatul, abuzul de alcool, este fără diferență semnificativă în toate subploturile. Astfel de factori agravanți precum bolile nespecifice în anamneză, patologii concomitente sunt întâlnite semnificativ mai des la pacienții din subplotul 1 ($p < 0,01$ și $p < 0,05$ respectiv).

4.2. Studiarea evoluției rezistenței naturale sub acțiunea terapiei complexe la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză

Conținutul de leucocite înainte de tratament în toate loturile de pacienți a fost la același nivel (fără diferențe semnificative) și semnificativ mai înalte în comparație cu persoanele sănătoase (de la $p < 0,001$ la $p < 0,01$). Conținutul de leucocite după tratament în toate subploturile de pacienți a scăzut, însă această scădere a fost semnificativă în subplotul 1 ($p < 0,05$), în subploturile 2 și 3 s-a remarcat o tendință spre scădere (tab. 4.2.).

Conținutul de neutrofile segmentate, până la tratament, în toate subploturile de pacienți a fost fără diferențe statistic semnificative, dar semnificativ mai scăzut în comparație cu persoanele sănătoase (de la $p < 0,001$ la $p < 0,01$). Conținutul de neutrofile segmentate după tratament în subplotul 1 practic nu s-a modificat, în subplotul 2 a avut o tendință spre scădere, iar în subplotul 3 s-a remarcat o scădere semnificativă a conținutului de celule ($p < 0,05$).

Tabelul 4.2. Unii indicatori ai rezistenței naturale (formula leucocitară) în subploturile studiate ($M \pm m$)

Indice	Sănătoși (n -100)	Bolnavi		
		Sublotul 1 (n-22)	Sublotul 2 (n-18)	Sublotul 3 (n-13)
Leucocite 10 ⁹ /l până după	6,0 $\pm$ 0,12	10,3 $\pm$ 0,77	8,8 $\pm$ 0,57	8,4 $\pm$ 0,72
		8,1 $\pm$ 0,71 $\diamond$	7,6 $\pm$ 0,62	7,8 $\pm$ 0,61
Neutrofile segmentate % până după	65,3 $\pm$ 0,33	51,7 $\pm$ 2,87	55,1 $\pm$ 2,59	55,7 $\pm$ 2,93
		51,3 $\pm$ 2,10	50,4 $\pm$ 1,93	46,6 $\pm$ 2,75 $\diamond$
Neutrofile nesegmentate % până după	1,8 $\pm$ 0,11	3,4 $\pm$ 0,84	3,0 $\pm$ 0,75	2,5 $\pm$ 0,56
		1,4 $\pm$ 0,44 $\diamond$	1,7 $\pm$ 0,25	2,9 $\pm$ 0,78

Notă: veridicitata între: ■ - 1 și 2; ● - 1 și 3; * - 2 și 3;

$\diamond$ - indicii până și după tratament

Conținutul de neutrofile nesegmentate înainte de tratament în toate subploturile de pacienți a fost fără diferențe semnificative și cu o tendință de creștere în comparație cu subplotul sănătoși. Conținutul de neutrofile nesegmentate după tratament în subplotul 1 a scăzut semnificativ ($p < 0,05$), în subplotul 2 a avut tendința de scădere, iar în subplotul 3 a existat o tendință de creștere în continuare a acestui indicator (tab. 4.2).

Tabelul 4.3. Indicatorii intoxicației endogene (CIC) în subploturile examinate ($M \pm m$)

Indice	Sănătoși (n -126)	Bolnavi		
		Sublotul 1 (n-22)	Sublotul 2 (n-18)	Sublotul 3 (n-13)
PEG-2,5% u.d.o. până după	11,2 $\pm$ 0,74	28,0 $\pm$ 4,03 17,2 $\pm$ 3,66	21,9 $\pm$ 1,72 20,1 $\pm$ 3,48	28,5 $\pm$ 5,48 23,2 $\pm$ 5,48
PEG-4,2% u.d.o. până după	29,9 $\pm$ 1,57	67,2 $\pm$ 5,94 46,0 $\pm$ 5,26 $\diamond$	60,2 $\pm$ 5,15 46,6 $\pm$ 4,29 $\diamond$	63,5 $\pm$ 6,17 54,6 $\pm$ 6,60
PEG-8,0% u.d.o. până după	282 $\pm$ 10,7	534 $\pm$ 38,3 370 $\pm$ 36,2 $\diamond$	534 $\pm$ 36,1 404 $\pm$ 29,5 $\diamond$	538 $\pm$ 44,2 462 $\pm$ 53,2

Notă: veridicitate între: ■ - 1 și 2; ● - 1 și 3; * - 2 și 3;
 $\diamond$ - indicii până și după tratament.

Conținutul de CIC cu masă moleculară mare (PEG 2,5%), care au toxicitate scăzută, înainte de tratament a fost același în toate subploturile și a diferit semnificativ cu datele persoanelor sănătoase ($p < 0,01$ pentru toate subploturile de pacienți). După tratament, la pacienții din toate subploturile, indicatorii conținutului CIC au avut tendința spre scădere. Conținutul de CIC cu masă moleculară medie (PEG 4,2%), care sunt mai toxice, înainte de tratament, a fost același în toate subploturile de pacienți și semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ($p < 0,001$). După tratament, conținutul de CIC cu masă moleculară medie (PEG 4,2%) a scăzut în toate subploturile, dar numai în subplotul 1 ($p < 0,01$) și la subplotul 2 ($p < 0,05$) această scădere a fost semnificativă. Conținutul de CIC cu masă moleculară mică (PEG 8,0%), cu toxicitate ridicată, înainte de tratament a fost același în toate subploturile și semnificativ mai mare în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$ între toate subploturile). După tratament, conținutul de CIC cu masă moleculară mică (PEG 8,0%) a scăzut în toate subploturile, dar numai în subplotul 1 ($p < 0,01$) de pacienți și în subplotul 2 de pacienți ($p < 0,05$) această scădere a fost semnificativă (tab. 4.3.).

Indicatorii alergiei (eozinofilie, conținut înalt de IgE-totală, schimbarea indicelui imunoregulator CD4/CD8 și alți indici), la pacienții din subplotul 1, după tratament, au avut o dinamică mai pozitivă în comparație cu tratamentele aplicate în subploturile 2 și 3.

4.3. Reactivitatea imunologică sub acțiunea terapiei complexe la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză

Conținutul Anti-Toxocara IgG, la pacienții din toate subploturile, înainte de tratament a fost aproximativ același și semnificativ mai înalt în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$ în

toate subloturile. După tratament, conținutul de anticorpi la toxocara (AntiToxocaraIgG) în primul și al doilea sublot a scăzut semnificativ ($p<0,01$), iar în al treilea sublot a avut doar o tendință de scădere (tab. 4.4).

Indicele de sensibilizare celulară a limfocitelor la antigenele MBT înainte de tratament la pacienții din toate subloturile a fost același și semnificativ mai înalt în comparație cu persoanele sănătoase ($p<0,01$). După tratament, s-a observat o creștere a acestui indice în toate subloturile și numai în primul sublot această creștere a fost semnificativă ($p<0,001$).

Tabelul 4.4. Dinamica sensibilității specifice la examinați ($M\pm m$)

Indice	Sănătoși (n -90)	Bolnavi		
		Sublotul 1 (n-22)	Sublotul 2 (n-18)	Sublotul 3 (n-13)
Anti-Toxocara IgG				
Indicele (NTU) până după	4,4±0,43	40,0±4,98 24,5±3,58♦●	45,1±2,78 34,1±2,60♦■	48,0±3,83 45,7±4,88*
Anti-MBT				
TTBL-tuberculin % până după	2,0±0,21	3,4±0,18 5,0±0,33◇	4,2±0,49 5,1±0,60	3,8±0,49 5,3±0,62
ACAT până după	2,3±0,09	5,3±0,16 4,6±0,34◇	5,0±0,29 4,3±0,34	5,0±0,29 4,7±0,39

Notă: veridicitate între: ■ - 1 și 2; ● - 1 și 3 * - 2 și 3.

♦ - indicii până și după tratament.

Indicele formării anticorpilor specifici la antigenele MBT înainte de tratament la pacienții din toate subloturile a fost același și semnificativ mai înalt în comparație cu persoanele sănătoase ($p<0,01$). După tratament, s-a observat o scădere a acestui indice în toate subloturile și numai în primul sublot această scădere a fost semnificativă ($p<0,05$) (tab. 4.4).

Activitatea funcțională a limfocitelor T în reacția de transformare blastica cu fitohemaglutinină (RTBL-PHA) în toate subloturile înainte de tratament nu a diferit semnificativ între ele și a fost semnificativ redusă în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$) (tab. 4.5).

Tabelul 4.5. Parametrii cantitativi și funcționali ai limfocitelor T ($M\pm m$)

Indice		Sănătoși (n -50)	Bolnavi		
			Sublotul 1 (n-22)	Sublotul 2 (n-18)	Sublotul 3 (n-13)
RTBL-PHA (%)	până după	79,9 $\pm$ 1,16	56,9 $\pm$ 0,93 64,0 $\pm$ 1,42♦	58,9 $\pm$ 0,69 64,4 $\pm$ 0,72♦	58,3 $\pm$ 0,80 61,7 $\pm$ 1,71
CD-3 (%)	până după	67,4 $\pm$ 0,53	55,0 $\pm$ 1,51 63,1 $\pm$ 1,62♦	56,1 $\pm$ 1,69 62,2 $\pm$ 1,66♦	56,9 $\pm$ 1,20 60,5 $\pm$ 2,16
CD-4 (%)	până după	38,3 $\pm$ 0,59	41,2 $\pm$ 1,48 41,0 $\pm$ 0,87	38,3 $\pm$ 1,35 39,6 $\pm$ 1,48	40,6 $\pm$ 1,15 42,9 $\pm$ 1,14
CD-8 (%)	până după	29,6 $\pm$ 0,75	17,9 $\pm$ 1,27 22,3 $\pm$ 0,87♦●	16,9 $\pm$ 1,04 20,6 $\pm$ 2,43♦	18,2 $\pm$ 0,82 19,4 $\pm$ 1,13

Notă: veridicitate între: ■ - 1 și 2; ● - 1 și 3 * - 2 și 3.

♦ - indicii până și după tratament.

După tratament, a existat o creștere semnificativă a activității funcționale a limfocitelor T în primul și al doilea sublot de pacienți ($p<0,001$), și o tendință de creștere în al treilea sublot. La

pacienții din primul și al doilea sublot, chiar și după tratament, activitatea funcțională a limfocitelor T a rămas semnificativ mai scăzută comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$) (tab. 4.5).

Conținutul de limfocite T (CD-3) în toate subploturile înainte de tratament nu a diferențiat între ele, dar a fost semnificativ redus în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$). După tratament, s-a determinat o creștere semnificativă a conținutului de limfocite T (CD-3) în primul sublot ($p < 0,001$), mai puțin pronunțată în al doilea sublot ($p < 0,0$) și doar o tendință de creștere în al treilea sublot. La pacienții din primul și al doilea sublot, chiar și după tratament, conținutul de limfocite T (CD-3) a rămas semnificativ mai scăzut decât la persoanele sănătoase ($p < 0,01$).

Conținutul de limfocite T-helper (CD-4) în toate subploturile până la tratament nu diferă între ele și în comparație cu lotul sănătos. După tratament, s-a determinat o tendință de creștere a conținutului de limfocite T (CD-4) în subploturile 2 și 3.

Conținutul de limfocite T-supresoare (CD-8) până la tratament nu a diferențiat între subploturi și a fost semnificativ scăzut ($p < 0,001$) în comparație cu persoanele sănătoase. După tratament, s-a observat o creștere a conținutului de limfocite T-supresoare (CD-8), dar această creștere a fost semnificativă doar în primul și al doilea sublot ($p < 0,05$). La pacienții din primul sublot, chiar și după tratament, conținutul de limfocite T-supresoare (CD-8) a rămas semnificativ mai scăzut decât la persoanele sănătoase ($p < 0,001$) (tab. 4.5).

Așadar, atât activitatea funcțională a limfocitelor T, cât și conținutul limfocitelor T și a subpopulațiile acestora (supresori) s-au ameliorat cel mai semnificativ în primul sublot de pacienți în comparație cu al doilea și al treilea sublot.

Conținutul de limfocite B (CD-19) în toate subploturile până la tratament nu a diferențiat între ele și în comparație cu persoanele sănătoase. După tratament, s-a observat o scădere a conținutului de limfocite B (CD-19), însă numai în primul sublot această scădere a fost mai semnificativă ($p < 0,001$) în comparație cu pacienții din al doilea sublot ($p < 0,05$). La pacienții din al treilea sublot, chiar și după tratament, conținutul de limfocite B (CD-19) a rămas semnificativ mai înalt decât la pacienții din primul sublot ($p < 0,01$ și respectiv ($p < 0,05$) (tab. 4.6).

Tabelul 4.6. Parametrii cantitativi și funcționali ai limfocitelor B ($M \pm m$)

Indice	Sănătoși (n-100)	Bolnavi		
		Sublotul 1 (n-22)	Sublotul 2 (n-18)	Sublotul 3 (n-13)
CD-19 % până după	11,8±0,48	12,3±0,72 9,1±0,52♦●	13,7±1,00 11,0±0,75♦■	13,8±1,02 13,0±1,04
IgG g/l până după	14,7±0,55	18,0±0,40 16,3±0,34♦	18,7±0,67 16,8±0,74	18,7±0,48 17,6±0,69
IgA g/l până după	1,8±0,12	3,3±0,12 2,7±0,14♦	3,7±0,17 3,3±0,32	3,3±0,21 3,0±0,19
IgM g/l până după	1,4±0,08	2,1±0,09 1,6±0,12♦	2,2±0,16 2,0±0,21	1,9±0,15 1,7±0,16

Notă: veridicitate între: ■ – 1 și 2; ● – 1 și 3 * – 2 și 3 ♦ - indicii până și după tratament.

Conținutul de limfocite B (CD-19) și imunoglobuline din clasele IgG, IgA și IgM, indicatori ai răspunsului imun umoral, a scăzut, după tratament, cel mai pronunțat în primul sublot de pacienți, dar nu a revenit la limitele normei (tab. 4.6).

Conținutul de IL-2 până la tratament nu a diferențiat între toate subloturile de pacienți și a fost semnificativ mai înalt decât la persoanele sănătoase (de la $p<0,05$ la $p<0,001$, în funcție de sublot). După tratament, s-a observat o scădere a conținutului de IL-2, dar numai în primul sublot această scădere a fost semnificativă ($p<0,01$), fără revenire la nivelul normei (tab. 4.7).

Conținutul de INF- γ până la tratament nu a diferențiat între toate subloturile de pacienți și a fost semnificativ mai înalt în comparație cu persoanele sănătoase (de la $p<0,01$ la $p<0,001$, în funcție de sublot). După tratament, s-a observat o scădere a conținutului de INF- γ , dar numai în primul și al doilea sublot această scădere a fost semnificativă ($p<0,01$), dar indicele pacienților din toate subloturile nu a revenit la normal.

Conținutul de TNF- α la toate subloturile de pacienți înainte de tratament nu a diferențiat între ele, dar semnificativ mai înalt decât la persoanele sănătoase (de la $p<0,01$) a fost doar în primul sublot. După tratament, s-a observat o scădere a conținutului de TNF- α , dar numai în primul sublot această scădere a fost semnificativă ($p<0,05$), însă acest indice nu a revenit la limitele normei (tab. 4.7).

Tabelul 4.7. Dinamica modificărilor citokinelor de tip Th1 și Th2 ale răspunsului imun (M $\pm$ m)

Indice	Sănătoși (n -100)	Bolnavi		
		Sublotul 1 (n-22)	Sublotul 2 (n-18)	Sublotul 3 (n-13)
Citokine de tip Th1				
IL-2 pg/ml până după	3,9±0,18	9,6±1,13 5,6±0,75◊	7,6±1,09 5,0±0,95	9,4±1,70 7,4±1,59
INF- γ pg/ml până după	32,9±1,35	66,7±4,40 51,6±3,78◊	59,6±4,96 44,3±4,28◊	65,0±6,57 50,4±5,38
TNF-α pg/ml până după	26,7±1,37	53,9±6,17 34,9±5,69◊	32,1±9,51 18,6±5,62■	43,6±12,86 28,8±9,05
Citokine de tip Th2				
IL-4 pg/ml până după	6,3±0,32	57,3±9,97 30,6±6,92◊	51,5±11,59 19,7±4,30◊	48,5±16,35 18,2±4,35◊
IL-5 pg/ml până după	3,8±0,23	19,8±3,88 17,7±3,22	22,3±4,05 21,7±4,28	22,9±4,95 30,0±5,59
IL-10 pg/ml până după	4,6±0,71	8,9±0,99 8,6±1,00	7,9±0,85 6,7±0,89	8,0±0,95 6,2±0,94

Notă: veridicitate între: $\blacksquare$ - 1 și 2; $\bullet$ - 1 și 3 * - 2 și 3.
 $\diamond$ - indicii până și după tratament.

Conținutul de IL-4 la toate subloturile de pacienți înainte de tratament nu a diferențiat între ele și a fost semnificativ mai mare în comparație cu persoanele sănătoase (de la $p<0,01$ la $p<0,001$, în funcție de lot). După tratament, s-a observat o scădere semnificativă a conținutului de IL-4 în

toate subploturile (de la $p < 0,05$ la $p < 0,01$, în funcție de subplot). Conținutul de IL-4 din primul subplot nu a revenit la limitele normei.

Conținutul de IL-5 în toate subploturile de pacienți până la tratament nu a diferențiat între ele și a fost semnificativ mai mare în comparație cu persoanele sănătoase (de la $p < 0,01$ la $p < 0,001$, în funcție de subplot). După tratament, în subploturile 1 și 2, s-a observat o scădere a conținutului de IL-5, dar nu semnificativă, iar în subplotul 3 s-a evidențiat chiar o tendință de creștere. Conținutul de IL-5 din primul subplot nu a revenit la limitele normei.

IL-10 la toate subploturile de pacienți înainte de tratament nu a diferit între ele și a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase (de la $p < 0,05$ la $p < 0,01$, în funcție de subplot). După tratament, s-a observat o scădere a conținutului de IL-10 în toate subploturile, dar nu este semnificativă. Conținutul de IL-10 din primul subplot nu a revenit la normal (tab. 4.7).

Astfel, indicii citokinelor de tip Th1 și Th2 ai răspunsului imun și indicii reactivității imunologice, după tratament, s-au ameliorat mai pronunțat în subplotul de pacienți cu tratament antituberculos, antiparazitar și imunomodulator. După o cură de tratament antituberculos, antiparazitar și imunomodulator indicii analizați nu la toți pacienții au revenit la limitele normei.

Așadar, medicația antiparazitară și imunomodulatoare asociată la tratamentul antituberculos a pacienților cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză a contribuit la o dinamică semnificativ pozitivă, însă, până la normalizarea tuturor indicatorilor reactivității naturale și a rezistenței imunologice sunt necesare cure suplimentare de tratament antiparazitar și imunomodulator.

CONCLUZII GENERALE

1. Indicatorii rezistenței naturale (reducerea a activității hemolitice totale ale complementului și a componentelor C3 și C4 ale complementului, conținut înalt de CD-16 și activitate scăzută a testului NBT), a imunității celulare (activitatea funcțională a limfocitelor T conform RBTL cu PHA, conținutul de limfocite T și subpopulațiile acestora) și umorale (conținutul de CD-19, imunoglobulinele din clasele IgG, IgA și IgM) relatează schimbări pronunțate la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză.

2. Tuberculoza pulmonară asociată cu toxocaroză se manifestă cu nivel înalt de intoxicație endogenă (creștere semnificativă a conținutului de CIC, în concentrațiile moleculare mare, medie și mică).

3. Concentrații înalte de eozinofile, IgE-totală, indice imunoregulator CD4/CD8, indice leucocitar al alergiei simplificat, anticorpi la antigenele *Toxocara canis* pot fi biomarkeri al infecției cu *Toxocara canis* la pacienții cu tuberculoză pulmonară și indicatori ai eficienței tratamentului administrat.

4. Indicatorii sensibilizării specifice demonstrează un nivel ridicat de anticorpi la antigenele *Toxocara canis* și anticorpi la antigenii MBT, precum și un nivel ridicat de sensibilizare celulară (limfocitelor) la antigenele MBT la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză.

5. La pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză predomină răspunsul imun de tip Th-2 (IL-4, IL-5, IL-10).

6. Tuberculoza asociată cu toxocaroză prezintă semne caracteristice imunodeficienței secundare, manifestate prin dereglarea rezistenței naturale și a reactivității imunologice, care necesită administrarea unui tratament complex cu medicație antituberculoasă, antiparazitară și imunomodulatorie.

7. Medicația antiparazitară, imunomodulatoare și tratamentul antituberculos a pacienților cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză a contribuit la o dinamică semnificativ pozitivă, însă, până la normalizarea tuturor indicatorilor reactivității naturale și a rezistenței imunologice sunt necesare cure suplimentare de tratament antiparazitar și imunomodulator.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Se recomandă determinarea anticorpilor anti-*Toxocara canis* IgG în cazul când numărul de eozinofile în formula leucocitară la pacienții cu tuberculoza pulmonară este înalt.

2. Pentru îmbunătățirea eficacității tratamentului antituberculos și antiparazitar la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză se recomandă includerea medicației imunomodulatoare.

3. În scopul normalizării tuturor indicatorilor rezistenței naturale și a reactivității imunologice sunt necesare cure repetate de tratament antiparazitar și imunomodulator cu monitorizarea eficienței tratamentului administrat utilizând următorii indicatori: cantitatea de eozinofile, IgE-totală, indice imunoregulator CD4/CD8, indice leucocitar al alergiei simplificat, anticorpilor anti-*Toxocara canis* IgG.

4. Controlul severității intoxicației endogene la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză prin determinarea conținutului de CIC în concentrațiile moleculare mare, medie și mică.

5. Determinarea complexului de citokine de tip Th-1 (INF- γ , TNF- α , IL-2) și de tip Th-2 (IL-4, IL-5, IL-10) pentru diagnosticul diferențial al răspunsului imun (tip Th1 și Th2) la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDRIEȘ, L., GORELCO, T., CULEȘIN, T. și al. Particularitățile etiopatogenetice, epidemiologice, clinic-evolutive, de diagnostic și terapie a maladiilor alergice asociate invaziei helminto-parazitare la populația Moldovei. Chișinău, 2015, 31 p.
2. BHENGU, K.N., NAIDOO, P., SINGH, R., MPAKA-MBATHA, M.N., NEMBE, N., DUMA, Z., PILLAY, R., MKHIZE-KWITSHANA, Z.L. Immunological Interactions between Intestinal Helminth Infections and Tuberculosis. *Diagnostics. (Basel)*. 2022, Nov 4;12(11):2676.
3. ECEVIT, Ç., BAG, Ö., VERGIN, C., ÖZTURK, A. Visceral larva migrans presenting with hypereosinophilia. *Turkiye Parazitol Derg.* 2013;37(1):58–60.
4. ELIAS, D., MENGISTU, G., AKUFFO, H., BRITTON, S. Are intestinal helminths risk factors for developing active tuberculosis? *Tropical Medicine and International Health*. 2006, vol. 11 no 4 pp 551–558.
5. FRANTZ FG, ROSADA RS, TURATO WM, PERES CM, COELHO-CASTELO AA, RAMOS SG, ARONOFF DM, SILVA CL, FACCIOLI LH. The immune response to toxocariasis does not modify susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* infection in BALB/c mice. *Am J Trop Med Hyg.* 2007, Oct;77(4):691-8.
6. GUANGXU, M.I, ALI, WANG, T., HOFMANN, A., HOTEZ, P. J., GASSER, R. B. Chapter Fourteen - Global and regional seroprevalence estimates for human toxocariasis: A call for action. *Advances in Parasitology*. vol. 109, 2020, p. 275-290.
7. GUANGXU, MA, CELIA, V., HOLLAND, TAO, WANG, A., HOFMANN, CHIA-KWUNG, FAN, RICK, M., MAIZELS et al., Human toxocariasis. *The Lancet. Infect Dis.* 2018 18(1):e14-e24.
8. HANANEH, W.M., RADHI, A., MUKBEL, R.M., ISMAIL, Z.B.. (2022) Effects of parasites coinfection with other pathogens on animal host: A literature review, *Veterinary World*, 15(10): 2414–2424.
9. KLION, A.D., MITRE, E. Eosinophils and helminth infection: protective or pathogenic? *Seminars in Immunopathology*. 2021, vol. 43, pag. 363–381.
10. KUENZELI, E., NEUMAYR, A., CHANEY, M., BLUM, J. Toxocariasis-associated cardiac diseases – a systematic review of the literature. *Acta Trop.*, 2016; nr. 154, p. 107-120.
11. MĂRUȘTERI, M. Noțiuni fundamentale de biostatistica: note de curs. Târgu Mureș, 2006.
12. MUKUND, A., ARORA, A., PATIDAR, Y., MANGLA, V., BIHARI, C., RASTOGI, A., et al. Eosinophilic abscesses: a new facet of hepatic visceral larva migrans. *Abdom Imaging*. Jul 17, 2012.
13. PLĂCINTĂ, G. H. Toxocaroză: aspecte medico-sociale; manifestări clinico-evolutive; conduită managerială și terapeutică. *Autoref. tezei DHȘM*. Chișinău, 2019. 45 p.
14. PLĂCINTĂ, G. H. Toxocaroză – problemă actuală a serviciului medical și sanitar public. Chișinău, 2017 (tipogr. „Sirius”), 111 p.
15. PLĂCINTĂ, G. H., ȚIBULEAC, S., ONU, V. și al. Unele particularități ale hipereozinofiliei sangvine la pacienții din Republica Moldova. *Curierul medical*, 2007a, 1(295), p. 41-43.
16. PLĂCINTĂ, G. H., ȚIBULEAC, S., CONOVALI, C. Unele caracteristici epidemiologice ale hipereozinofiliei sangvine la pacienți cu leziuni pulmonare. *Materialele congresului II național al imunologilor, alergologilor și imunoreabilitologilor cu participare internațională*, Chișinău, 2007, p. 167-172.
17. PRISĂCARU, V. Epidemiologie specială (manual). Chișinău, 2015, p. 323-326.

18. ROSTAMI A, RIAHI SM, HOFMANN A, MA G, WANG T, BEHNIAFAR H, TAGHIPOUR A, FAKHRI Y, SPOTIN A, CHANG BCH, MACPHERSON CNL, HOTEZ PJ, GASSER RB. Global prevalence of Toxocara infection in dogs. *Adv Parasitol.* 2020;109:561-583.
19. SPINEI, L., LOZAN, O., BADAN, V. Biostatistica. Chişinău. 2009. 186 p.
20. TIMOTHY, K.Wu., DWIGHT, D., BOWMAN. Toxocara canis. *Trends Parasitol.* 2022, Aug;38(8):709-710.
21. TINTIUC, D., BADAN, V., RAEVSCHI, E. et al. Biostatistica şi metodologia ştiinţifice. Chişinău. Medicina, 2011, 344 p.
22. АЛЯПИКИНА, Ю.С., ЕЛОВ, А.А., ШИПИНА, Л.К., ВЛАДИМИРСКИЙ, М.А. Эффективность применения технологии ПЦР в реальном времени для экспресс-анализа лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к препаратам 1-го ряда в клинических образцах мокроты и биоптата ткани легких, полученных во время операции. *Туберкулез и болезни легких*, том 96, 2018, № 12, с. 18-24.
23. БОТКИНА, А.С., ДУБРОВСКАЯ, М.И. Лавральные гельминтозы. Токсокароз в педиатрической практике. *Лечащий врач.* 2016, № 6. <https://www.lvrach.ru/2016/06/15436491>.
24. БРЕДИХИН, Д.А., НИКОНОВ, С.Д., ЧЕРЕДНИЧЕНКО, А.Г., ПЕТРЕНКО, Т.И. Фотодинамическая инактивация *Micobacterium tuberculezis* радахлорином in vitro. *Туберкулез и болезни легких*, том 96, 2018, № 1, с. 5-10.
25. КИШКУН, А.А., ГУЗОВСКИЙ, А.А. Лабораторные информационные системы и экономические аспекты деятельности лаборатории. М.: Лабора, 2007, 254 с.
26. КОЛХИР, П.В. Доказательная аллергология–иммунология. М.: Практическая медицина, 2010, 528 с.
27. МАКЕЕВ, О.Г., БУХАНЦЕВ, В.А., КАБОНИНА, О.И., КОСТЮКОВА, С.В., ОШУРКОВ, П.А. Учебно-методическое пособие к практическим занятиям для студентов 1 курса. *Основы медицинской паразитологии* - Екатеринбург, 2015, 96 с.
28. МОРОЗОВА, Т.В. Учебно-методическое пособие для самоподготовки студентов «Гельминтоза». Братск, 2015 г.
29. ЧЕРНУШЕНКО, Е. Ф., КАДАН, Л. П., ПАНАСЮКОВА, О. Р., ПЕТИШКИНА, В. Н., ЦЫГАНКОВА, Л. М. Цитокины в оценке иммунной системы у больных туберкулезом. *Український пульмонологічний журнал.* 2010, № 2, с. 39-43.

LISTA LUCRĂRILOR ŞTIINŢIFICE LA TEMA TEZEI

1. Articole în diferite reviste ştiinţifice

1.1. în reviste internaţionale cotate ISI şi SCOPUS

1. GUILA, A.; GHINDA, S.; LESNIC, E. Features of immune resistance in pulmonary tuberculosis in association with toxocariasis under the immune modulating treatment. *Archives of the Balkan Medical Union, Official Journal of the Balcan Medical Union, Celsius Publishing House*, volume 51, number 1, 1 – Supplement, April 2016, p. 97-101.

1.2. în reviste din străinătate recunoscute

1. ГУИЛА А.В., ГИНДА С.С. Характеристика ТН -1 и ТН -2 иммунного ответа больных с сочетанием туберкулеза легких и токсокароза. 5-я междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием Смоленского государственного

медицинского университета. Смоленск. 21-22 мая 2015, *Смоленский медицинский альманах*. 2015. с. 153-156.

1.3. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil

- categoria B

1. **GUILA A., GHINDA S., LISNIC E., CHIROȘCA V.** Dinamica indicilor imunității la bolnavii cu tuberculoza pulmonară în asociere cu toxocaroză sub acțiunea tratamentului antiparazitar. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. 2016, 2(66), p. 42-46.
2. **GUILA, A.; ZINCENCO, N.; ROTARU-LUNGU, C.; GHINDA, S.; CHIROȘCA, V.; PRIVALOV, E.** Indicii imunității la pacienții cu tuberculoză pulmonară sub influența tratamentului complex. *Buletinul Academiei de științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2(62)/2019, p. 30-32.
3. **GUILA, A.** Caracteristica expresivității intoxicației endogene la bolnavii de tuberculoză pulmonară în asociere cu toxocaroză. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2(62)/2019, p. 32-35.
4. **GUILA, A., CIOBANU, N.; GHINDA, S.; PRIVALOV, E. CHIROȘCA, V.; IASCHINA, V.** Determinarea cavităților de destrucție și tipului de răspuns imun (TH1-, TH2-) la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 3(63)/2019, p. 129-133.
5. **GUILA, A., LESNIC, E., ROTARU-LUNGU, C.; GHINDA, S.; PRIVALOV, E. BRUMARU, A.** Interrelația clinico-imunologică a indicatorilor intoxicației endogene la pacienții cu asocierea între tuberculoză pulmonară și toxocaroză. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 3(63)/2019, p. 219-224.
6. **GUILA, A.** Diagnosticul și corecția tulburărilor reactivității imunologice în infecția cu tuberculoză și toxocaroză. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. 2(95)2023, p. 44-51.
7. **GUILA, A.** Immunological reactivity and natural resistance in patients with tuberculosis, toxocariasis and tuberculosis associated with toxocariasis. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 3(77)2023. p. 239-247

2. Articole în culegeri științifice

2.1. culegeri internaționale

1. ГИНДА С.С., ГУИЛА А.В., ЛЕСНИК Э.В., ПРИВАЛОВА Е.Г. Сравнительное исследование иммунологической реактивности у больных с сочетанием туберкулеза легких и токсокароза. *Актуальные проблемы туберкулеза: материалы IV межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием / под общей редакцией А.В. Асеева*. Тверь:, 2015. с. 49-54.
2. **ГУИЛА А., ГИНДА С.** Изменение показателей аллергии и доиммунной реактивности у больных с сочетанием туберкулеза легких и токсокароза под влиянием иммунокорректоров *Актуальные проблемы туберкулеза: материалы V межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием / под общей редакцией А.В. Асеева*. Тверь:, 2016. с. 78-82.
3. **ГУИЛА, А.; ГИНДА, С.** Характеристика интоксикации больных туберкулезом легких в ассоциации с токсокарозом под влиянием различных схем лечения. *Актуальные проблемы туберкулеза. Материалы VI межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом*. Тверь. 2017. С. 52-57.

2.2. culegeri de lucrări ale conferințelor internaționale

1. GHINDA S., CULA E., LESNIC E., CHIRIAC T., CHIROȘCA V., **GUILA A.** Dynamic of circulamic immune complexes in patients with drugresistant tuberculosis under the influence of immunomodulatory drugs. 2nd International Conference on Microbial Biotechnology, October 9-10, 2014, Chisinau, Moldova, p. 53-57.
2. GHINDA S.; ZINCENCO, N.; **GUILA, A.**; PRIVALOVA, E. Characteristics of Th1 and Th2 immune response in different forms of drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis. International Scientific Conference on Microbial Biotechnology, Chisinau, 2016. p. 37-41.
3. **GUILA, A.**; GHINDA, S.; ZINCENCO, N.; CHIROSCA, V. The parameters of the immune system in patients with pulmonary tuberculosis in association with toxocariasis under the influence of various schemes of treatment. International Scientific Conference on Microbial Biotechnology, Chisinau, 2016. p. 42-45.

3. Materiale/ teze la forurile științifice

3.1. conferințe internaționale (peste hotare)

1. ГИНДА С., **ГУИЛА А.**, БРУМАРУ А., КИРОШКА В., РОТАРУ Н. Функциональное состояние и сенсибилизация лимфоцитов Е у больных туберкулезом в сочетании с токсокарозом. Сборник трудов XXIV Национального Конгресса по болезням органов дыхания. Москва, 2014, с. 17-18.
2. ГИНДА С., **ГУИЛА А.**, ПРИВАЛОВА Е., БРУМАРУ А., РОТАРУ Н. Характеристика лимфоцитов Т у больных туберкулезом легких в сочетании с токсокарозом. Сборник трудов XXIV Национального Конгресса по болезням органов дыхания. Москва, 2014, с. 18.
3. ГИНДА С., **ГУИЛА А.**, ПРИВАЛОВА Е., КИРОШКА В., РОТАРУ Н. Характеристика фагоцитоза у больных туберкулезом легких в сочетании с токсокарозом. Материалы XXV Национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва, 2015, с. 28-29.
4. ГИНДА С., **ГУИЛА А.**, ПРИВАЛОВА Е., КИРОШКА В., ЛЕСНИК Э., РОТАРУ Н. Характеристика содержания циркулирующих иммунных комплексов различной молекулярной массы у больных туберкулезом легких в сочетании с токсокарозом. Материалы XXV Национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва, 2015, с. 27-28.
5. ГИНДА С.С., **ГУИЛА А.**, РОТАРУ Н.Г. Содержание цитокинов у больных туберкулезом легких в сочетании с токсокарозом. Материалы III конгресса Национальной ассоциации фтизиатров России, Санкт-Петербург, 2015. Медицинский Альянс, №1, 2015, с. 63-64.
6. ГИНДА С.С., **ГУИЛА А.**, ЯСКИНА В.Е. Характеристика лимфоцитов Т у больных туберкулезом легких в сочетании с токсокарозом. Материалы III конгресса Национальной ассоциации фтизиатров России, Санкт-Петербург, 2015. Медицинский Альянс, №1, 2015, с. 64-65.
7. **ГУИЛА А. В.**, ГИНДА С.С., ЯВОРСКИЙ К.М., ЛЕСНИК Э.В., ПРИВАЛОВА Е.Г. ЯСКИНА В.Е. Динамика показателей Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций у больных с сочетанием туберкулеза легких и токсокароза. Материалы III Ежегодной конференции московских фтизиатров, 2015. Туберкулез и социально значимые заболевания, № 3, 2016, с.73.

3.2. conferințe internaționale în republică

1. **GUILA, A.** GHINDA, S. Correlation between IL-5, eosinophilia and IgE in patients with pulmonary tuberculosis in combination with toxocariasis. International Scientific Conference on Microbial Biotechnology, Chisinau, 2016. p. 66.
4. **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
 1. GHINDA S., ABABII I., DANILIV L., CHIROȘCA V., LESNIC E., CARAIANI O., **GUILA A.** Metodă de determinare a gradului de intoxicație endogenă la copii cu amigdalită cronică. Brevet de invenție, MD 963 Z 2016.05.31. Data publicării 2015.10.11, BOPI nr. 10/2015

ADNOTARE

**Guila Angela “Caracterul reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză”,
teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2024.**

Structura tezei: introducere, 4 capitole, concluzii și recomandări practice, bibliografie din 301 de surse, 28 tabele, 8 figuri, 4 anexe, 122 pagini. Rezultatele cercetării sunt publicate în 24 de lucrări științifice. Domeniul de cercetare: 313.01 - Imunologie.

Cuvinte cheie: toxocaroză, imunomodulare, imunoreabilitare, imunitate celulară și umorală, tuberculoză pulmonară, citokine, răspuns imun de tip Th-1 și Th-2.

Scopul lucrării: Studiarea caracterului rezistenței naturale și a reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză.

Obiectivele cercetării: 1) Studiarea dereglărilor rezistenței naturale la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză. 2) Studiarea particularităților reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză. 3) Studiarea evoluției rezistenței naturale și a reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză în tratament complex (medicație antituberculoasă, antiparazitară și imunomodulatoare). 4) Elaborarea recomandărilor de conduită diagnostică imunologică a pacienților cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză.

Noutatea și originalitatea științifică: Studiarea complexă a tulburărilor de răspuns imun în tuberculoza pulmonară asociată cu toxocaroză; stabilirea caracteristicilor dereglărilor tipului de răspuns imun Th-1 și Th-2 determinate la pacienții cu tuberculoza pulmonară asociată cu toxocaroză; influența tratamentului complex (antituberculos, antiparazitar și imunomodulator) asupra evoluției tuberculozei pulmonare asociată cu toxocaroză, a reactivității imunologice și a rezistenței naturale la pacienții cu tuberculoza pulmonară asociată cu toxocaroză.

Rezultatele obținute care contribuie la soluționarea problemei științifice importante constă în identificarea științifică a particularităților reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză, ceea ce a condus la evidențierea unor marcheri de diagnostic și evaluare a eficienței tratamentului, la elaborarea unei scheme complexe de tratament.

Semnificația teoretică a lucrării constă în elaborarea metodologiei de determinare a dereglărilor reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză. Cunoașterea dinamicii dereglărilor reactivității imunologice în tratamentul complex (antituberculos, antiparazitar, imunomodulator) al pacienților cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză permit teoretizarea mecanismelor de evoluție a dereglărilor reactivității imunologice și stau la baza elaborării schemei de tratament complex (antituberculos, antiparazitar și imunomodulator) al pacienților cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză.

Valoarea aplicativă: implementarea metodologiei de determinare a dereglărilor reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză și evoluția lor în tratamentul complex (antituberculos, antiparazitar și imunomodulator) permite de a cunoaște cu privire la nivelul de dereglare a statutului imun, eficacitatea tratamentului și necesitatea curelor repetate de tratament antiparazitar și imunomodulator.

Implementarea rezultatelor științifice: Metodele complexe de diagnostic a statutului imun și principiile de tratament complex al pacienților cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză sunt implementate în Laboratorul Imunologie și Alergologie al Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

АННОТАЦИЯ

диссертации соискателя Гуила Анжела «Характер иммунологической реактивности у больных туберкулезом легких, ассоциированным с токсокарозом», диссертация на соискание ученой степени доктора медицины, Кишинев, 2024.

Структура диссертации: введение, 4 главы, выводы и практические рекомендации, библиография из 301 источников, 28 таблиц, 8 рисунков, 4 приложения, 122 страниц. Результаты исследований опубликованы в 24 научных статьях. Область исследования: 313.01-Иммунология.

Ключевые слова: токсокароз, иммуномодуляция, иммунореабилитация, клеточный и гуморальный иммунитет, туберкулез легких, цитокины, Th-1 и Th-2 тип иммунного ответа.

Цель исследования: Изучение характера естественной резистентности и иммунологической реактивности у больных туберкулезом легких ассоциированным с токсокарозом.

Задачи: 1) Изучение нарушений естественной резистентности больных туберкулезом легких в ассоциации с токсокарозом; 2) Изучение нарушений иммунологической реактивности больных туберкулезом легких в ассоциации с токсокарозом; 3) Изучение эволюции естественной резистентности и иммунологической реактивности больных туберкулезом легких в ассоциации с токсокарозом при комплексном лечении (противотуберкулезные, противопаразитарные и иммуномодулирующие препараты); 4) Разработка рекомендаций по проведению иммунологической диагностики у больных туберкулезом легких в ассоциации с токсокарозом.

Научная новизна и оригинальность: Комплексное изучение нарушений иммунного ответа у больных туберкулезом легких в ассоциации с токсокарозом; установление особенностей нарушений Th-1 и Th-2 типов иммунного ответа, определяемых у больных туберкулезом легких в ассоциации с токсокарозом; влияние комплексного лечения (противотуберкулезного, противопаразитарного и иммуномодулирующего) на течение туберкулеза легких ассоциированного с токсокарозом, иммунологическую реактивность и естественную резистентность у больных туберкулезом легких в ассоциации с токсокарозом.

Полученные результаты, способствующие решению важной научной задачи, заключаются в выявлении особенностей иммунологической реактивности у больных туберкулезом легких в ассоциации с токсокарозом, что привело к выявлению некоторых диагностических маркеров, оценке эффективности лечения, и разработке комплексной схемы лечения.

Теоретическая значимость заключается в разработке методики определения нарушений иммунологической реактивности у больных туберкулезом легких в ассоциации с

токсокарозом. Знание динамики нарушений иммунологической реактивности при комплексном лечении (противотуберкулезном, противопаразитарном, иммуномодулирующем) больных туберкулезом легких в ассоциации с токсокарозом позволяет понять механизмы эволюции нарушений иммунологической реактивности и является основой для разработки комплексного лечения (противотуберкулезного, противопаразитарного и иммуномодулирующего) больных туберкулезом легких ассоциированным с токсокарозом.

Практическое применение: внедрение методики определения нарушений иммунологической реактивности у больных туберкулезом легких в ассоциации с токсокарозом, и их динамика при комплексном лечении (противотуберкулезном, противопаразитарном и иммуномодулирующем) позволяет судить об уровне нарушения иммунного статуса, эффективности лечения и необходимости повторных курсов противопаразитарного и иммуномодулирующего лечения.

Внедрение: методы диагностики иммунного статуса и принципы комплексного лечения больных туберкулезом легких в ассоциации с токсокарозом внедрены в практику Лаборатории Иммунологии и Аллергологии, Института Фтизиопневмологии “Кирилл Драганюк”.

ANNOTATION

**Guila Angela "Character of immunological reactivity in patients with pulmonary tuberculosis associated with toxocarosis",
PhD thesis in medicine, Chisinau 2024.**

Structure of the thesis: introduction, 4 chapters, conclusions and practical recommendations, bibliography from 301 sources, 28 tables, 8 figures, 4 annexes, 122 pages. The research results are published in 24 scientific papers. Research field: 313.01-Immunology.

Key words: toxocarosis, immunomodulation, immunorehabilitation, cellular and humoral immunity, pulmonary tuberculosis, cytokines, Th-1 and Th-2 type immune response.

Purpose of the study: To study the peculiarities of natural resistance and immunological reactivity in patients with pulmonary tuberculosis associated with toxocarosis.

Research objectives: 1) To study the disorders of natural resistance in patients with pulmonary tuberculosis associated with toxocarosis; 2) Study of immunological reactivity disorders in patients with pulmonary tuberculosis associated with toxocarosis; 3) Studying the evolution of immunological reactivity and natural resistance in patients with pulmonary tuberculosis associated with toxocarosis in complex treatment (antituberculosis, antiparasitic and immunomodulatory drugs). 4) Development of recommendations for immunological diagnostic conduct of patients with pulmonary tuberculosis associated with toxocarosis.

Scientific novelty and originality: Complex study of immune response disorders in pulmonary tuberculosis associated with toxocarosis; establishing the characteristics of Th-1 and Th-2 immune response type disorders determined in patients with pulmonary tuberculosis associated with toxocarosis; the influence of complex treatment (antitubercular, antiparasitic and immunomodulatory) on the evolution of pulmonary tuberculosis associated with toxocarosis, immunological reactivity and natural resistance in patients with pulmonary tuberculosis associated with toxocarosis.

The obtained results that contribute to the solution of the important scientific problem consist in the scientific identification of the peculiarities of the immunological reactivity in patients with pulmonary tuberculosis associated with toxocarosis, which led to the highlighting of

some diagnostic markers and evaluation of the treatment efficiency, to the development of a complex treatment scheme.

The theoretical significance of the paper consists in the development of the methodology for determining the disorders of immunological reactivity in patients with pulmonary tuberculosis associated with toxocarosis. Knowing the dynamics of immunological reactivity disturbances in the complex treatment (antituberculosis, antiparasitic, immunomodulatory) of patients with pulmonary tuberculosis associated with toxocarosis allow the theorization of the evolution mechanisms of immunological reactivity disturbances and are the basis for the elaboration of the complex treatment scheme (antituberculosis, antiparasitic and immunomodulatory) in patients with pulmonary tuberculosis associated with toxocariasis.

The application value: the implementation of the methodology for determining the disorders of immunological reactivity in patients with pulmonary tuberculosis associated with toxocarosis and their evolution in the complex treatment (antituberculosis, antiparasitic and immunomodulatory) allows to know about the level of immune status deregulation, the effectiveness of the treatment and the necessity repeated courses of antiparasitic and immunomodulatory treatment.

Implementation of scientific results: The complex methods of diagnosing the immune status and the principles of complex treatment of patients with pulmonary tuberculosis associated with toxocarosis are implemented in the work practice of the departments and the Immunology and Allergology Laboratory of the Institute of Phthisiopneumology "Chiril Draganiuc".

LISTA ABREVIERILOR

ACAT	anticorpi antituberculoși
AN	anticorpii naturali
AFN	activitatea funcțională a neutrofilelor
Anti-TB	preparate antituberculoase
CIC	complexe imunocirculatorii
C3, C4	componentele complementului
CD4	clasele de diferențiere
IA	indexul de adaptare
IF	indicile de fagocitare
IL	Interleuchinele
ILAS	indexul leucocitar de alergizare simplificat
IgG	imunoglobulina clasei G
IgA	imunoglobulina clasei A
IgM	imunoglobulina clasei M
IgE	imunoglobulina clasei E
MBT	micobacteria tuberculoasă
NBT	nitroblue tetrazolium
NF	numărul de fagocitare
PHA	fıtohemaglutinina
RTBL	reacția de transformare blastică a limfocitelor
S	sănătoși
TC	titrul complementului
u.d.o.	unitatea densității optice
u.c.	unități convenționale
u.r.	unități relative

GUILA ANGELA

**CARACTERUL REACTIVITĂȚII IMUNOLOGICE
LA PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ
ASOCIATĂ CU TOXOCAROZĂ**

313.01. IMUNOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar
Hârtie ofset. Tipar ofset.
Coli de tipar.:

Format hârtiei 60x84 1/16
Tiraj ex
Comanda nr.

Denumirea și adresa instituției unde a fost tipărit rezumatul