

**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
Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:



Ghinda Serghei,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor cercetător

Consultant științific:



Tudor Elena,
doctor în științe medicale,
conferențiar cercetător

Autor:



Guila Angela

CHIȘINĂU, 2024

© Guila Angela, 2024

CUPRINS

ADNOTARE	5
АННОТАЦИЯ	6
ANNOTATION	8
LISTA TABELELOR	10
LISTA FIGURILOR	11
LISTA ABREVIERILOR.....	12
INTRODUCERE	13
1. DEREGLAREA REACTIVITĂȚII IMUNOLOGICE ȘI A REZISTENȚEI NATURALE LA BOLNAVII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ASOCIATĂ CU TOXOCAROZĂ.....	21
1.1. Aspecte epidemiologice ale helmintiazelor	21
1.2. Caracteristica reactivității imunologice și a rezistenței naturale în tuberculoză și toxocaroză	25
1.3. Endointoxicația în tuberculoză și infecția cu <i>Toxocara canis</i>	32
1.4. Răspunsul citokinelor în tuberculoză și toxocaroză	35
1.5. Diagnosticul și corecția tulburărilor de reactivitate imunologică în tuberculoză asociată cu toxocaroză.....	36
1.6. Sinteza și concluzii la capitolul 1	44
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	45
2.1. Material de cercetare	45
2.2. Selectarea și calcularea loturilor de studiu	45
2.3. Metode de investigare	47
2.3.1. Reacția de transformare blastică a limfocitelor	47
2.3.2. Subpopulațiile de limfocite T și B	48
2.3.3. Determinarea capacității de fagocitare a neutrofilelor	49
2.3.4. Determinarea activității fagocitare a neutrofilelor în testul NBT	49
2.3.5. Determinarea conținutului de complexe imune circulante	50
2.3.6. Determinarea activității hemolitice a complementului (CH ₅₀)	51
2.3.7. Reacția Paull-Bunnell	51
2.3.8. Determinarea indicelui leucocitar al alergiei simplificat	51
2.3.9. Determinarea stării reacțiilor de adaptare a organismului	51
2.3.10. Determinarea conținutului imunoglobulinelor A, G, M, a factorilor C3 și C4 ai complementului	52
2.3.11. Determinarea nivelului de IgE totale	52
2.3.12. Determinarea citokinelor în ser	52
2.3.13. Determinarea nivelului anticorpilor către <i>Toxocara canis</i> (AntiToxoIgG).	52
2.4. Metode de analiză a rezultatelor obținute	53
2.5. Concluzii la capitolul 2	54
3. CARACTERUL REZISTEȚEI NATURALE ȘI A REACTIVITĂȚII IMUNOLOGICE LA PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ASOCIATĂ CU TOXOCAROZĂ	55
	55

3.2. Studiul comparativ al rezistenței naturale la bolnavii cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză.....	58
3.3. Studiul comparativ al reactivității imunologice la bolnavii cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză	64
3.4. Sinteza la capitolul 3	67
3.5. Concluzii la capitolul 3	70
4.EVOLUȚIA REZISTENȚEI NATURALE ȘI A REACTIVITĂȚII IMUNOLOGICE SUB ACȚIUNEA TERAPIEI COMPLEXE LA PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ASOCIATĂ CU TOXOCAROZĂ	71
4.1. Aspecte de tratament imunomodulator și antiparazitar	71
4.2. Material și caracteristica subloturilor de studiu	72
4.3. Studiarea evoluției rezistenței naturale sub acțiunea terapiei complexe la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză	74
4.4. Reactivitatea imunologică sub acțiunea terapiei complexe la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză	79
4.5. Sinteza la capitolul 4	83
4.6. Concluzii la capitolul 4	85
CONCLUZII GENERALE	87
RECOMANDĂRI PRACTICE	88
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE	89
ANEXE Certificate și acte de implementare	115
Declarația privind asumarea răspunderii	119
CV al autorului	120

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 generale 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 источника, 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 нарушении 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 ассоции с токсокарозом внедрены в практику Лаборатории Иммунологии и Аллергологии, Института Фтизиопневмонологии “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 toxocarosis.

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 toxo-

carosis are implemented in the work practice of the departments and the Immunology and Allergology Laboratory of the Institute of Phthisiopneumology "Chiril Draganiuc".

LISTA TABELELOR

Tabelul 3.1. Genul și vârsta bolnavilor	56
Tabelul 3.2. Distribuția examinațiilor în funcție de forma procesului patologic	56
Tabelul 3.3 Distribuția pacienților examinați după eliminarea MBT	56
Tabelul 3.4 Frecvența factorilor agravanți la bolnavii incluși în studiu	57
Tabelul 3.5. Frecvența și durata acuzelor	57
Tabelul 3.6. Frecvența și durata simptomelor de intoxicare	58
Tabelul 3.7. Indicatori de leucocite, neutrofile, limfocite și indice de adaptare la loturile examinate	59
Tabelul 3.8. Conținutul de AHTC, C3, C4, VSH și AN în loturile examinate	60
Tabelul 3.9. Indicatorii CD-16, testul NBT, NF și IF în loturile examinate	61
Tabelul 3.10. Indicatori ai intoxicației endogene (CIC) la loturile examinate	61
Tabelul 3.11. Unii indicatori de alergie la loturile examinate	62
Tabelul 3.12. Unii indicatori ai sensibilizării specifice în loturile examinate	64
Tabelul 3.13. Parametrii cantitativi și funcționali ai limfocitelor T	65
Tabelul 3.14. Parametrii cantitativi și funcționali ai limfocitelor B	65
Tabelul 3.15. Parametrii citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii la examinați	67
Tabelul 4.1. Genul și vârsta bolnavilor	72
Tabelul 4.2. Frecvența factorilor agravanți la bolnavii incluși în studiu	72
Tabelul 4.3. Acuzele la bolnavii incluși în studiu și durata lor	73
Tabelul 4.4. Frecvența și durata simptomelor de intoxicație	73
Tabelul 4.5. Unii indicatori ai rezistenței naturale (formula leucocitară) în subploturile studiate.....	74
Tabelul 4.6. Unii indicatori ai rezistenței naturale (AHTC, C3, C4, VSH și AN) în subploturile examinate	75
Tabelul 4.7. Conținutul unor indicatori ai rezistenței naturale (CD-16, testului NBT, NF și IF) în subploturile examinate	76
Tabelul 4.8. Indicatorii intoxicației endogene (CIC) la subploturile examinate	77
Tabelul 4.9. Unii indicatori de alergie în subploturile examinate	78
Tabelul 4.10. Dinamica sensibilității specifice la examinați	79
Tabelul 4.11. Parametrii cantitativi și funcționali ai limfocitelor T	80
Tabelul 4.12. Parametrii cantitativi și funcționali ai limfocitelor B	81
Tabelul 4.13. Dinamica modificărilor citokinelor de tip Th1 și Th2 ale răspunsului imun ..	82

LISTA FIGURILOR

Fig. 1.1. Ciclul de răspândire al toxocaroziei	22
Fig. 1.2. Toxocara	24
Fig. 1.3. Forma oculară	24
Fig. 1.4. Forma viscerală	24
Fig. 1.5. Infiltrație celulară rotundă intralobulară	25
Fig. 2.1 Design-ul studiului.....	47
Fig. 2.2. Schema soluției ingredientelor necesare în planșete cu fund plat	50
Fig. 2.3. Schema distribuției rezultatelor investigației concentrației CIC	50

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	fitohemaglutinina
RTBL	reacția de transformare blastică a limfocitelor
S	sănătoși
TC	titrul complementului
u.d.o.	unitatea densității optice
u.c.	unități convenționale

INTRODUCERE

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 [178; 83; 84; 148; 109; 8; 112; 134; 141; 103; 40; 146; 299].

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. Datele din literatură remarcă, în ultimii ani, o creștere a incidenței helmintiazelor: timp de 5 ani, toxocaroză 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. O situație similară se observă și la copiii sub 14 ani, care sunt infestați mai mult de 80%. Dintre toți copiii infestați, enterobiaza constituie 92,3%, ascariasis - 71,1%, trichuriasis - 61,5% și toxocarioză - 66,2% [148; 213; 266; 258; 293; 225].

Infecțiile transmisibile, care se asociază tuberculozei [268], inclusiv și toxocaroză reprezintă o problemă de importanță globală a sănătății. Acest grup de infecții, au revenit în epoca reformelor socio-economice și politice și au obținut o răspândire largă pe fonul instabilității socio-economice. Apariția patologiilor noi și reîntoarcerea celor „vechi”, o răspândire largă al infecțiilor combinate au condus la modificarea structurii patologiilor infecțioase. Efectele combinate al interacțiunii dintre diferite patologii de orice etiologie și tuberculoză duce la creșterea morbidității și mortalității, majorarea incidenței reacțiilor adverse și al consecințelor epidemiologice [178; 83].

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 toxocarozelor umane și măsuri de îmbunătățire în prevenirea riscurilor adverse pentru sănătate asociate cu această boală [160].

În condițiile actuale toxocaroză este considerată drept cea mai răspândită helmintoză în multe regiuni ale lumii. Toxocaroză câinelui și pisicii s-a mutat din regiunile rurale în urbe, unde infestarea câinilor cu *Toxocara canis* atinge cifra de 100%, ne excluzind aceeași invazie în

populația de câini din sate [224]. În Rusia [258; 230; 225; 286; 282] este înregistrată o creștere a numărului cazurilor raportate de toxocaroză. Potrivit datelor OMS, se estimează că în prezent de diferite helminteaze suferă mai mult de 90% din populația lumii [38; 212].

În Republica Moldova nu există date statistice, infectarea fiind raportată sporadic. Toxocaroză 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 [13; 147; 148; 151; 149; 150; 186]. Adesea, datorită dezvoltării imunodeficitului secundar, parazitozile duc la apariția mai frecventă și evoluție mai severă a bolii, la persoanele cu alte patologii [287].

Este cunoscut, că evoluția relațiilor „parazit-gazdă” a dus la apariția 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 [191; 238].

Acțiunea negativă al ascaridei și toxocarei asupra sănătății umane este constituită din mai mulți factori: variabilitatea manifestărilor clinice, influența negativă asupra imunității postvaccinale, reacțiile imunopatologice ale organismului, capacitatea larvelor migrante de a transporta virusuri patogene și de a deprima spermatogeneza [230]. Evoluază un dezechilibru al indicilor imunologici, reflectând micșorarea rezistenței organismului și deficitul imun, astfel, dezvoltând imunodepresie în majoritatea parazitozelor [46]. Imunodepresia parazitogenă, acționând inhibitor asupra proceselor metabolice și activității fermentative, scade absorbția antiparazitelor, chimioterapeuticilor, antibacterienelor și altor preparate [175; 266; 284; 212].

O parte a problemei în clinica patologiilor parazitare poate fi rezolvată prin intermediul metodelor imunologice [238; 212]. Evaluarea eficacității tratamentului chimioprofilactic, compararea datelor răspunsului specific la agentul patogen cu alți indicatori al statutului imun va permite de a prognoza eficacitatea tratamentului, deoarece imunitatea celulară este afectată în caz de infecții, al căror agent patogen se dezvoltă intracelular în macrofage (tuberculoză și alte infecții). La pacienții cu suspexie la pseudotuberculoză, în prezența simptomelor atipice (hipereozinofilie, afectare pulmonară) este necesar de efectuat examinare serologică la toxocaroză [261].

Analiza regresională [88; 52] arată o corelație înaltă dintre tuberculoză și infecțiile helmințiazice (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 helmințiazice 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.

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 *M. 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 bronhoalveolar la șoarecii infectați cu *Toxocara canis* s-a notat apreciat creșterea numărului de eozinofile și a nivelului IL-5 parenchimos. La șoarecii cu coinfecție lavajul bronhoalveolar 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 [26; 58].

Cel mai frecvent, în caz de toxocaroză, sunt afectați plămânii. În condiții experimentale s-a demonstrat, că la șoarecii infectați cu *Toxocara canis*, în plămâni se determină o permeabilitate mărită a capilarelor pulmonare, infiltrate inflamatoare cu conținut preponderent de eozinofile, care determină reactivitatea traheii, IL-5 și limfocite CD4+ [203].

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 a ratei de succes a tratamentului și, ca urmare, la creșterea a ratei mortalității [214; 207; 285; 102; 181].

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. Se cunoaște că stimularea răspunsului Th2 duce la inhibarea reacțiilor protectoare de tip Th1 [184]. Acest fapt este de o importanță deosebită pentru regiunile endemice pentru parazitoza intestinală, deoarece se știe că stimulează un răspuns predominant Th2 și, prin urmare, inhibă răspunsul Th1 [228; 143; 202].

Invazia cu *Toxocara canis* reprezintă un factor endogen puternic în formarea dezechilibrului regulator al sistemului imun care se manifestă prin scăderea indicilor fagocitozei, mărirea conținutului de CIC și IgE totală. Evaluarea integrală a acestor indici servește drept un criteriu important în diagnosticul toxocarozei și a eficacității terapiei aplicate [294].

Unul dintre motivele pentru tratamentul inefficient al tuberculozei și dezvoltarea recidivei tuberculozei pot fi bolile concomitente de etiologie infecțioasă [177; 54].

Un loc aparte în rândul tulburărilor de reglare a reactivității imonologice la pacienții cu tuberculoză îl ocupă cele care duc la maturizarea predominantă a helperelor Th2, în timp ce protecția împotriva micobacteriilor este realizată de helpere de tip Th1 [228].

Insuficient este elucidat răspunsul imun al expresivității afectării organice și reacțiile alergice la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză [294].

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 studiului. 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 fiziatriilor „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 este scrisă în limba română cu titlu de manuscris. Teza este constituită din introducere, capitole, concluzii și recomandări practice, referințe bibliografice 301(surse) și anexe. Lucrarea este ilustrată cu 28 tabele, 8 figuri și 4 anexe, 122 pagini.

Sumarul compartimentelor tezei

Compartimentul **Introducere** reflectă actualitatea și importanța problemei abordate, scopul și obiectivele tezei, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor și sumarul rezultatelor obținute.

Capitolul 1. Dereglarea reactivității imunologice și a rezistenței naturale la bolnavii cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză

În capitol este redată sinteza informațiilor de specialitate obținute din analiza a 301 referințe la tema abordată și reflectă datele recente și cele mai importante caracteristici ale dereglărilor reactivității imunologice și rezistenței naturale la bolnavii cu tuberculoza pulmonară asociată cu toxocaroză 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 uman, 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 totală. Evaluarea integrală a acestor indici servește drept un criteriu important în diagnosticul toxocarozelor și a eficacității terapiei aplicate. Au fost identificate principalele dificultăți de diagnostic, tratament, problemă cu care se confruntă, în special, medicii de specialitate. O atenție deosebită a fost acordată elucidării necesității tratamentului imunocorector, pentru reabilitarea activității imunologice și rezistenței naturale al organismului. Co-infecția tuberculoza pulmonară și toxocaroză este o asociere a două maladii cu intoxicație endogenă severă, care necesită identificarea unor medicamente polifuncționale cu activitate imunocorectivă, detoxifiantă, antioxidantă și protectoare membranară.

Capitolul 2. Material și metode de cercetare

Studiul a inclus 159 bolnavi cu tuberculoză pulmonară, tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză și toxocaroză, care au fost divizați în 3 loturi: 1) tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză (TP+TX) - (53 bolnavi); 2) tuberculoză pulmonară (TP) - (53 bolnavi); 3) toxocaroză (TX) - (53 bolnavi). Bolnavii cu tuberculoză și tuberculoză asociată cu toxocaroză, internați în secțiile clinice ale IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, și bolnavii cu toxocaroză, internați în secțiile clinice ale Spitalului de boli infecțioase „T. Ciorbă”, au fost examinați în cadrul Laboratorului Imunologie și Alergologie, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”. Parametrii reactivității imunologice și a rezistenței naturale a organismului bolnavilor au fost studiate detaliat pe modelul celulelor imunocompetente.

Schema de examinare a inclus 39 de indicatori pentru a caracteriza statutul imun, rezistența naturală și profilul citokinelor. Criteriile de includere și excludere, selecția și calcularea eșantioanelor de studiu, etapele realizării cercetării sunt reflectate în schema desing-ului studiului. Investigațiile s-au programat și efectuat conform conceptelor clasice. Informațiile obținute din

fișele de observație clinică ale pacienților selectați și rezultatele investigațiilor au fost introduse într-o bază de date folosind programul de calcul tabelar Microsoft Excel, componentă a pachetului Microsoft Office 2007. Informațiile au fost prelucrate statistic, rezultatele fiind prezentate sub formă de tabele, reprezentări grafice și teste statistice dedicate.

Capitolul 3. Caracterul rezistenței naturale și a reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză

Studierea pacienților după gen și vârstă, formele procesului tuberculos, eliminare de bacili, particularitățile clinice, frecvența factorilor agravanți, severitatea acuzelor și simptomele sindromului de intoxicație demonstrează, că primul lot de pacienți cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză au avut o evoluție mai severă la internare. La pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză, s-a remarcat cei mai afectați parametri ai rezistenței naturale, parametrii reactivității imunologice (RBTL cu PHA, conținutul de limfocite și subpopulațiile acestora - CD3, CD4, CD-8) și sensibilizarea specifică (anticorpi la antigenii Toxocara de clasa IgG și anticorpi la antigenii MBT, precum și un nivel ridicat de sensibilizare celulară a limfocitelor la antigenii MBT). Există o creștere semnificativă a semnelor de intoxicație endogenă (în funcție de conținutul CIC) și rate înalte de alergii (conținutul de eozinofile, IgE-totală, indicii imunoregulator - CD4/CD8, indicii leucocitar al alergiei simplificat) la pacienții din loturile 1 și 3 în comparație cu pacienții din lotul 2. Analiza profilului de citokine a demonstrat, că pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză au fost caracterizați prin niveluri ridicate de citokine profilurile Th-1 și Th-2, pentru pacienții cu tuberculoză - profilul Th-1 și pentru toxocaroză - profilul Th-2 de citokine.

Capitolul 4. Evoluția rezistenței naturale și a reactivității imunologice sub acțiunea terapiei complexe la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză

Analiza pacienților după gen și vârstă, frecvența factorilor agravanți, severitatea acuzelor și simptomele sindromului de intoxicație demonstrează, că starea parametrilor pacienților a fost fără diferență semnificativă. Indicatorii rezistenței naturale, reactivitatea imunologică și sensibilizarea specifică, precum și profilul de citokine s-au schimbat cel mai însemnat la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză sub influența tratamentului complex antituberculos, antiparazitar și imunomodulator. Dinamică mai puțin însemnată la pacienții care au urmat terapie antituberculoasă și imunomodulatoare, iar în lotul cu tratament antituberculos s-a observat un efect neînsemnat, inclusiv, scăderea conținutului de neutrofile segmentate. Conform rezultatelor obținute, parametrii rezistenței naturale și a reactivității imunologice nu se normalizează complet după un curs de tratament complex. În acest sens, devine necesar să se administreze cure suplimentare (după 1–1,5 luni) de tratament antiparazitar, dacă titrul de anticorpi antitoxocara nu

scade la limitele normei și terapie de imunoreabilitare, în cazul că indicatorii de imunitate nu au revenit la normă la pacientul care a urmat tratamentul.

Concluziile generale și recomandările cuprind concluziile teoretice și recomandările practice, care rezultă din rezultatele obținute fundamentate din punct de vedere științific.

1. DEREGLAREA REACTIVITATII IMUNOLOGICE SI A REZISTENTEI NATURALE LA BOLNAVII CU TUBERCULOZĂ PULMONARA ASOCIATĂ CU TOXOCAROZĂ

Bolile parazitare sunt una dintre cele mai frecvente boli care continuă să afecteze populația multor țări ale lumii și, în primul rând, locuitorii țărilor în curs de dezvoltare situate în zonele climatice tropicale și subtropicale. În SUA, *Toxocara canis* este considerată drept una dintre cele cinci infecții parazitare neglijate și este o prioritate a sănătății publice. Helminții au infectat aproximativ 2 miliarde din populația lumii [178; 83; 84; 148; 109; 8; 112; 134; 141; 103; 40; 146; 299].

1.1. Aspecte epidemiologice ale helmintiazelor

Helmintiaza este un grup extins de boli parazitare cauzate de helminți, care determină în mare măsură starea sănătății publice. Infecția poate apărea cu mai multe tipuri de helminți în același timp, iar boala are, de obicei, o evoluție trenantă sau cronică și se caracterizează printr-o gamă largă de manifestări clinice, de la asimptomatice la extrem de severe care poate pune viața în pericol, în funcție de tipul de helminți, de numărul lor, de sensibilitatea gazdei la produsele lor reziduale și de o serie de alți factori [47; 238].

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, 92,3% din cazurile de enterobiază, ascariasis - 71,1%, trichuriasis - 61,5% și toxocarioză - 66,2% [147; 148; 63; 213; 266; 258; 293; 33; 225].

Infecțiile semnificative din punct de vedere social asociate cu tuberculoza [268], care includ toxocaroza și alte boli, reprezintă un grup mare de infecții care reprezintă o problemă de importanță globală, provocând presiune asupra sistemelor naționale de prevenire. Acest grup de infecții a revenit în epoca transformărilor socio-economice și politice și s-a răspândit pe fondul instabilității socio-economice. Apariția unor boli noi și revenirea bolilor „vechi”, apariția pe scară largă a infecțiilor combinate au dus la modificări în structura patologiei infecțioase. Impactul combinat al bolilor care interacționează, de orice etiologie, și tuberculoza duce la o creștere a morbidității, și mortalității interdependente, la o creștere a efectelor adverse și a consecințelor epidemiologice.

Agentul cauzal al toxocarozii este un nematod din genul *Toxocara*. Cele mai cunoscute sunt *Toxocara cati*, care parazitează în corpul pisicilor, și *Toxocara canis*, care parazitează în corpul

câinilor, lupilor, vulpilor, vulpilor arctice și alți reprezentanți ai familiei canine. Femela *Toxocara canis* are o lungime de 9-18 cm, masculul - 5-10 cm localizat în stomacul și intestinul subțire al gazdelor finale. Speranța medie de viață a indivizilor maturi este de 4-6 luni, iar fiecare femelă *Toxocara canis* depune peste 200 de mii de ouă pe zi. Ouăle sunt eliberate imature și după 5-8 zile de incubație în sol devin invazive, păstrând viabilitatea și invazivitatea până la 10 ani. În afară de aceasta, transmiterea pe scară largă a toxocarozii în rândul animalelor este facilitată de un mecanism perfect de transmitere a agentului patogen, care combină direct (infecția cu ouă din mediu), intrauterină (infecția fătului cu larve prin placentă), transmamară (transmitere a larvelor cu lapte) căi de transmitere și infecție prin gazde rezervor (paratenice) [159; 213; 266; 100; 115].

La animale, toxocara parazitează în intestinul subțire timp de până la 6 luni, hrănindu-se cu conținutul intestinului (infestarea poate ajunge la câteva sute de helminți). După ingerarea ouălor invazive, larvele ies în intestinul subțire al câinelui, care, găurindu-și peretele, intră în sistemul venei porte și, migrând prin vasele de sânge, intră în rețeaua capilară pulmonară. Majoritatea larvelor se ridică prin căile respiratorii, sunt înghițite din nou, pătrunzând înapoi în intestinul subțire, unde, larvele cresc și, la cinci săptămâni după infectare, încep să elibereze ouă. O altă parte a larvelor la animalele tinere și în principal la animalele adulte pătrunde prin peretele venei pulmonare în circulația sistemică, după care se răspândește și se stabilește într-o mare varietate de organe și țesuturi, unde larvele formează infiltrate granulomatoase și rămân în stare de „adormire” timp de mulți ani (larve somatice). Infectarea animalului apare și la consumul de gazde facultative (rezervor, paratenic) infestate cu larve - rozătoare, vite, viermi și altele. Din acest motiv, sunt realizate variante suplimentare de infecție.

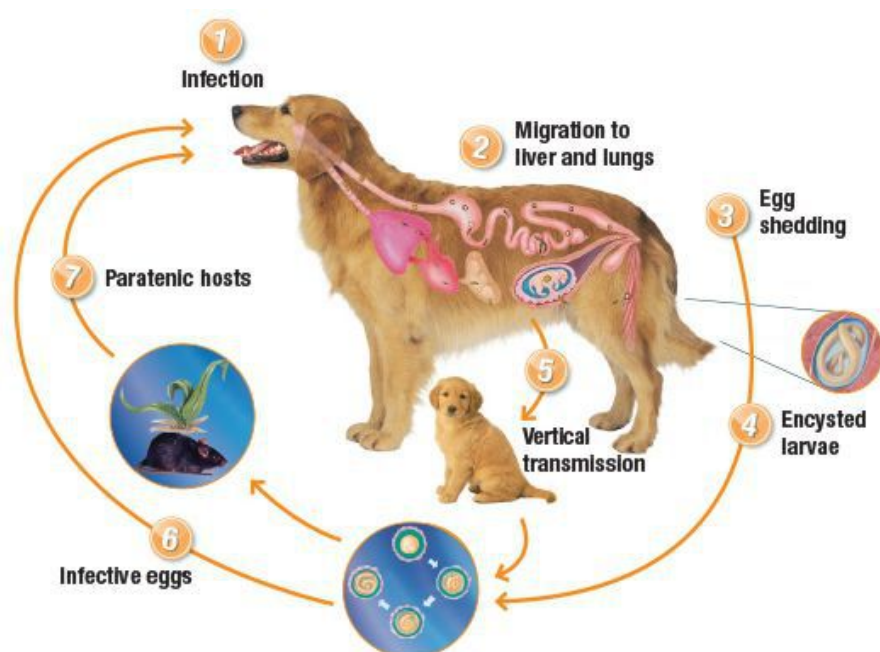


Fig. 1.1. Ciclul de răspândire al toxocarozii (<https://probolezny.ru/toksokaroz/>).

Astfel, cățeeii (fig. 1.1.) reprezintă principala sursă de răspândire a ouălor de parazit în mediu, în care se observă o variantă predominant hepato-pulmonară a circulației patogenului, iar animalele adulte, de regulă, sunt doar purtători de larve în țesuturi, chiar și cu infecții repetate în timpul vieții [206; 213].

Toxocaroză, la etapa actuală, este cea mai frecventă helmintiază în multe regiuni ale lumii. De curând, *Toxocara* se dezvoltă în populații urbane de câini și pisici, deoarece fenomenul – „câine și pisică” = „membri ai familiei” – a dus la contacte strânse între animale și oameni. Prin urmare, toxocaroză la câini și pisici s-a mutat din zonele rurale în orașe și megaorase, unde infecția cu *Toxocara* la câini ajunge la 100%, neexcluzând și în populațiile de câini din mediul rural. [258; 224; 96].

Incidența helmintiazelor în Rusia este de aproximativ 1%, cu toate acestea, conform experților de top din țară, cel puțin 15 milioane de oameni sunt infestați anual și este în creștere [266; 230; 225; 286; 282]. Potrivit experților OMS, helmintiazele au devenit acum „boli neglijate” într-o oarecare măsură – semnificația lor medicală și socială este subestimată în întreaga lume. Conform estimărilor OMS, astăzi peste 90% din populația lumii suferă de helmintiază [212].

În țara noastră nu există date statistice, infectarea fiind raportată sporadic. Toxocaroză 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 [13; 147; 152; 149; 150; 186].

Toxocaroză umană este o boală tropicală neglijată, care are o distribuție globală și un impact semnificativ asupra sănătății publice globale. Infecția poate duce la o serie de afecțiuni grave la oameni, inclusiv tulburări alergice, oftalmice și neurologice, cum ar fi epilepsia. Este cauzată de speciile comune de viermi rotunzi *Toxocara canis* și *Toxocara cati*, oamenii fiind infectați accidental prin ingerarea ouălor sau a larvelor. Ouăle de *Toxocara* sunt depuse pe pământ atunci când câinii, pisicile și vulpile infectate își fac nevoile, infectând culturile, pășunile și, ulterior, animalele de hrană. Cu toate acestea, transmiterea *Toxocara* la om prin alimente este relatată insuficient în literatură. [91].

Toxocaroză are o evoluție lungă, recidivantă. Manifestările clinice sunt determinate de intensitatea invaziei, de distribuția larvelor în organe și țesuturi, de frecvența reinvaziei și de caracteristicile răspunsului imun uman. În funcție de localizarea predominantă a larvelor, se disting forme viscerale și oculare de toxocaroză [277; 224] și alte localizări (boli cardiovasculare, boli respiratorii cronice, cancer, diabet și boli neuropsihiatrice [199; 68; 139; 125; 117].



Fig. 1.2. Toxocara (<https://probolezny.ru/toksokaroz/>).

Agentul cauzal al toxocarozelor poate fi: viermi rotunzi canini sau *Toxocara canis*; *Toxocara felină* sau *Toxocara cati*; *Toxocara bovină*, bivoli sau *Toxocara vitulorum* (fig 1.2.).



Fig. 1.3. Forma oculară (<https://probolezny.ru/toksokaroz/>).



Fig. 1.4. Forma viscerală (<https://probolezny.ru/toksokaroz/>).

Formele de toxocaroză, în funcție de manifestările clinice, sunt următoarele: viscerală, atunci când în procesul patologic sunt implicate diferite organe interne; ochi; piele (fig 1.3. și 1.4.).

Studiul modificărilor morfologice la nivelul ficatului cu toxocaroză viscerală în experiment a arătat că ficatul șoarecilor din lotul martor nu a avut modificări morfologice. La nivel

microscopic, la 60% dintre animalele infectate, la 14 zile de la invazia toxocarei în doză de 5 ouă, s-a depistat o reacție inflamatorie moderată sub formă de focare mici, medii și mari de infiltrație intralobulară, în principal celule rotunde, precum și infiltrarea limfohistiocitară ușoară a unor căi portale (fig. 1.5.). Infiltrarea limfoidă intralobulară difuză a fost observată la majoritatea animalelor [237].

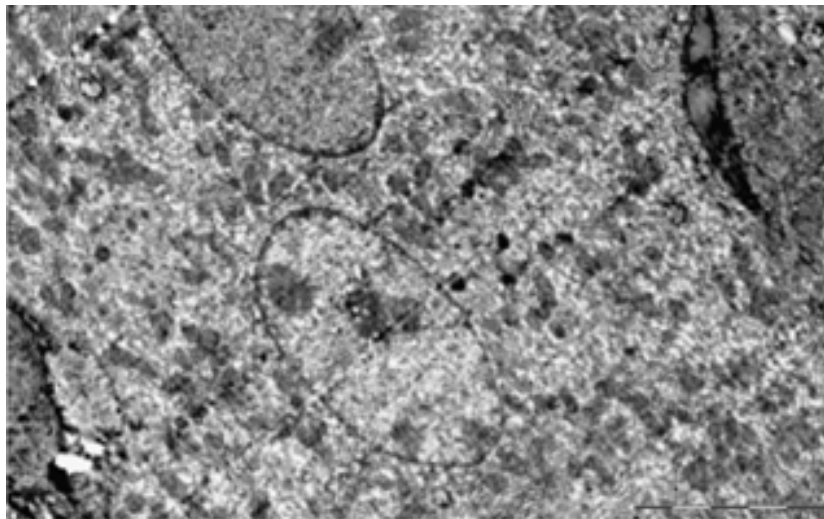


Fig. 1.5. Infiltrație celulară rotundă intralobulară.

Ob. 100. Colorare cu hematoxină și eozină.

(<http://elib.grsmu.by/handle/files/19095?show=full>)

Diagnosticul parazitologic intravital al toxocarozii este imposibil, deoarece depistarea larvelor migratoare este foarte dificilă, iar identificarea lor după secțiunile histologice este foarte complicată. Cu toate acestea, diagnosticul parazitologic final al toxocarozii este stabilit numai la depistarea larvelor în biopsiatele de țesuturi [274].

În legătură cu aceasta, un rol important în diagnosticul parazitologic al toxocarozii, aparține indicilor de laborator indirecti: eozinofilia sanguină persistentă de durată, mărirea concentrației IgE totală în sânge [262].

1.2. Caracteristica reactivității imunologice și a rezistenței naturale în tuberculoză și toxocaroză

Infecțiile cu helminți afectează peste 1,5 miliarde de oameni din întreaga lume, în timp ce *Mycobacterium tuberculosis* infectează o treime din populația lumii, ducând la 2 milioane de decese pe an. Deși tuberculoza și infecțiile cu helminți coexistă în multe părți ale lumii și s-a demonstrat că răspunsul T-helper de tip 2 provocat de helminți poate afecta capacitatea gazdei de a controla infecția micobacteriană, este încă neclar dacă infecțiile cu helminți au un efect asupra tuberculozei. În tuberculoză, răspunsul de tip Th 1 (IL-12, IFN- γ și TNF- α) este de mare

importantă. *M. tuberculosis* conține și liganzi de receptori de tip Toll bine descriși, care sunt stimulatori puternici ai multor citokine proinflamatorii *in vitro* [242; 127; 126; 187; 108; 41; 195].

Infecțiile cu helminți sunt de natură cronică și pot duce la o morbiditate semnificativă. Infecția cronică cu helminți induce o gamă largă de modificări ale sistemului imunitar caracterizate, în principal, printr-o predominanță a răspunsului imun T-helper (Th) de tip 2 și a interleukinelor IL-4, IL-5, IL-13, care determină celulele B să activeze producția de anticorpi IgE. De asemenea, helminții pot modifica răspunsul imun adaptativ al gazdei prin inducerea celulelor T-regulatoare (Treg) sau secreția de citokine antiinflamatorii (IL-10 și factorul de creștere transformator - TGF- β). Acești factori ar putea avea un efect inhibitor semnificativ asupra răspunsului imun protector indus de micobacterie și control al infecției cu micobacterie. Deoarece răspunsul imun este o condiție importantă pentru infecțiile cu helminți și tuberculoză, este important să se cunoască mecanismele de bază prin care co-infecțiile cu helminți afectează controlul gazdei asupra infecției cu *M. tuberculosis*. [201; 127; 120].

Paraziții, în special, *Toxocara canis*, și *M. tuberculosis* utilizează mecanisme diferite pentru a modifica răspunsul imun, iar aceste mecanisme pot interacționa cu implicații semnificative pentru imunologia fiecărei infecții. Literatura de specialitate arată că voluntarii infectați cu helminți prezintă un răspuns Th1 foarte scăzut și producție de IFN- γ la antigenele *M. tuberculosis*. Infecțiile cu helminți pot modifica răspunsul Th1 prin stimularea celulelor Th2 sau Treg. Creșterea funcției Treg asociată cu infecțiile cu helminți poate suprima răspunsul Th1 împotriva antigenelor neînrudite. Acest fapt a fost confirmat de o publicație care demonstrează că coinfecția intestinală helmintică este asociată cu o scădere a răspunsului Th1 în tuberculoza activă. În acest sens, s-a demonstrat într-un model de șoarece că co-infecția ulterioară cu *Schistosoma mansoni* are ca rezultat reducerea Th1 ca răspuns la *Mycobacterium avium*, influențând producția de citokine Th1. S-a demonstrat că infecția cu helminți și *M. tuberculosis* reduce semnificativ răspunsul Th1 (IL-12/IFN- γ) specific pentru *M. tuberculosis* în tuberculoza latentă și că imunogenitatea slabă a vaccinării BCG la populațiile infectate cu helminți este asociată cu producția crescută de TGF- β [88; 124; 27; 16; 17; 51; 155; 163; 53].

Helminții suprimă răspunsul imun al gazdei și, prin urmare, reduc eficacitatea vaccinului și cresc severitatea altor boli infecțioase. Coinfecțiile cu helminți pot suprima un răspuns imunitar eficient împotriva SARS-CoV-2 într-un stadiu incipient al infecției și pot crește morbiditatea și mortalitatea din cauza COVID-19 [5].

Invazia cu *Toxocara canis* nu duce neapărat la o susceptibilitate crescută la tuberculoză pulmonară. O posibilă explicație pentru aceste discrepanțe în date poate fi că efectul helmintiazelor asupra răspunsului gazdei la *M. bovis* BCG depinde de specia de helminți sau de intensitatea infecției [66].

Infecția helmintică (schistozomală) reduce efectul vaccinării BCG datorită tipului de răspuns Th2, iar aceasta crește susceptibilitatea la infecția cu *M. bovis* [50].

Mai mulți autori au demonstrat că un vaccin ADN care codifică proteina micobacteriană de șoc termic de 65 kDa (DNAhsp65) a protejat șoarecii și cobaii de infecția cu o tulpină virulentă de *Mycobacterium tuberculosis* și a vindecat șoarecii infectați anterior cu ADN dezgolit (naked ADN) prin injecție intramusculară [156; 133].

S-a demonstrat că imunizarea cu antigene de helminți sporește răspunsul Th2 la șoarece și modele umane, iar infecțiile cu helminți au fost raportate că induc celule T supresoare care produc citokine inhibitoare (IL-10), care la rândul lor suprimă răspunsul imun [49; 23; 28; 29].

Infecțiile parazitare, cum ar fi helminții, pot împiedica vaccinurile să ofere protecție optimă. În studiile pe animale, cel mai afectat vaccin a fost BCG. Acest rezultat indică faptul că tulburările legate de helminți în răspunsul la vaccin sunt mai severe cu expunerea directă la helminți decât cu expunerea intrauterină. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a afla dacă deparazitarea oamenilor înainte de vaccinare poate ajuta la îmbunătățirea răspunsului [138].

Helminții migrează prin mucoase, provocând leziuni tisulare și inducerea unui răspuns imun de tip 2. Apărarea antihelmintică se bazează pe mobilizarea și activarea mai multor celule imunitare, inclusiv limfocite înăscute de tip 2 (ILC2), bazofile, mastocite, macrofage și celule stem/progenitoare hematopoietice. În plus, celulele epiteliale și neuronii sunt recunoscuți ca regulatori importanți ai imunității de tip 2. Împreună, aceste căi stimulează răspunsurile de apărare ale gazdei necesare pentru a expulza viermii și a vindeca țesuturile deteriorate [145; 97].

Standardul de aur pentru diagnosticarea helmintiazelor este metoda parazitologică. Cu toate acestea, un diagnostic parazitologic intravital al toxocarozii este practic imposibil, deoarece este dificil de detectat larvele migratoare și este foarte dificil de identificat prin secțiuni histologice. (258; 298; 12).

Se cunoaște, că evoluția relației dintre parazit și gazdă a dus la apariția de endoparaziți și a unor mecanisme specifice de control al stării fiziologice a gazdei, vizând restructurarea organismului acesteia în vederea creării condițiilor optime de dezvoltare și reproducere a parazitului. O serie de cercetători consideră că cele mai comune efecte patologice ale tuturor agenților patogeni ai bolilor parazitare, în primul rând helminții, sunt alergizarea și imunosupresia. Absența simptomelor specifice pronunțate ale helmintiazelor și dificultatea de a le diagnostica folosind metode de rutină duc la o detecție scăzută și la identificarea extrem de rară a infecției cu helminți ca o boală independentă, ceea ce face ca această problemă să fie relevantă pentru îngrijirea medicală [191; 238].

Toxocaroză se manifestă prin sindroame abdominale, pulmonare, tulburări neurologice, leziuni oculare, eozinofilie, este combinată cu multe boli pulmonare sau apare sub masca acestor

boli. Limfadenopatia mediastinului poate fi observată în cazul toxocariozei [164; 209; 180; 211; 236; 212].

Impactul negativ al toxocarei asupra sănătății umane constă din mulți factori: variabilitatea manifestărilor clinice, impactul negativ asupra dezvoltării imunității post-vaccinale, reacțiile imunopatologice ale organismului, capacitatea larvelor migratoare de a transporta virusuri patogeni și de a inhiba spermatogeneza [230].

Antigenele paraziților care intră în organism provoacă reacții alergice de tip imediat și întârziat. În același timp, există un fenomen de mimetizare moleculară (antigenică), când gazda „nu este capabilă să recunoască” antigenele de helminți ca fiind „străine” și nu produce anticorpi împotriva acestora. Există o suprimare a răspunsului imun. Acest lucru este confirmat în studii care demonstrează că deparazitarea duce la scăderea hiperreactivității bronșice, la scăderea inflamației alergice și a manifestărilor alergice [134; 24].

Evoluează un dezechilibru al indicilor imunologici, reflectând micșorarea rezistenței organismului și deficitul imun și este în concordanță cu avizul privind dezvoltarea imunodepresiei în majoritatea parazitozelor [59; 46].

Co-infecția cu helminți și *Mycobacterium tuberculosis* este frecventă și se crede că influențează riscul de a dezvolta tuberculoză activă. Helminții, spre deosebire de tuberculoză, sunt cunoscuți că induc un răspuns puternic Th2 în gazdă. Cu toate acestea, efectul direct al expunerii la antigenul helminților asupra imunității gazdei împotriva tuberculozei este în mare măsură necunoscut. A fost studiat efectul expunerii la antigenul helminților asupra controlului imun precoce al *Mycobacterium tuberculosis* la monocite și macrofage. Antigenele proteice helmintice au fost utilizate pentru a studia efectul antigenic asupra monocitelor, asupra diferențierii monocitelor în macrofage sau macrofage mature, controlând în același timp Mtb H37Rv virulent. Pre-expunerea la celulele mononucleare din sângele periferic a redus creșterea *Mycobacterium tuberculosis* în monocite, dar nici citokinele Th1/Th2, nici markerii de activare nu au indicat implicarea celulelor T. Acest model in vitro arată modul în care infecția cu helminți afectează direct axa monocite-macrofag într-un stadiu incipient înainte de dezvoltarea imunității mediate celular [182].

Este bine cunoscut faptul că, prin modularea diferitelor funcții imunologice, infecția gazdei poate modifica cursul bolilor inflamatorii asociate atât de etiologii infecțioase cât și autoimunologice. Pe lângă influența principală a microbiotei comensale asupra stării imunitare, expunerea gazdei la microorganisme virale, bacteriene și parazitare are o influență puternică și asupra bolilor inflamatorii ale gazdei, atât în mod benefic, cât și în detriment. Mai mult, prin modificarea controlului patogenului și a toleranței gazdei la leziunile tisulare, co-infecția poate influența puternic dezvoltarea bolii infecțioase concomitente [90].

Imunosupresia parazitogenă, care acționează inhibitor asupra proceselor metabolice, activitatea enzimatică, face dificilă absorbția chimioterapeutice antiparazitare, antibacteriene și alte medicamente [284; 212; 54].

Diagnosticul actual al toxocarozii se bazează pe metode de cercetare de laborator. Una dintre manifestările constante ale formei viscerale de toxocaroză este leucocitoza și eozinofilia persistentă pe termen lung până la 30-90%. Există, de asemenea, anemie moderată, hiperproteinemie, hipergammaglobulinemie, niveluri ridicate de IgE. Cele mai informative în diagnosticul toxocarozii sunt metodele imunologice, și anume determinarea titrului de anticorpi specifici din clasa IgG la *Toxocara canis* prin imunotest enzimatic, care are sensibilitate ridicată și specificitate suficientă în localizarea viscerală a helmințului - 93,7% și 89,3%, respectiv. S-a stabilit o corelație între manifestările clinice, severitatea procesului și titrurile de anticorpi. Un titru de anticorpi specifici de 1:800 și mai sus, cu un grad ridicat de probabilitate, indică o boală, iar titrurile de 1:200–1:400 indică transportul *Toxocara* în toxocaroză viscerală și procesul patologic în toxocaroză ochiului. Se stabilește observația dispensară pentru persoanele cu titruri scăzute de anticorpi antitoxocariasis, iar dacă apar semne clinice ale bolii se recomandă terapia specifică. Cu toate acestea, trebuie amintit că nu există întotdeauna o corelație directă între titrul de anticorpi și severitatea bolii, deoarece toxocaroză apare ciclic cu recăderi și remisii și, prin urmare, pot exista fluctuații semnificative ale parametrilor clinici, hematologici și imunologici la același pacient. În plus, sunt posibile și rezultate false ale studiului: la pacienții cu echinococoză, opistorhiază (în faza acută a bolii), pot fi observate la pacienții cu echinococoză (în faza acută a bolii), faza migratoare a ascariizei; fals negativ - cu toxocaroză a ochilor, imunodeficiență primară, curs prelungit de helmintoză [213; 269; 248].

Destul de des, un număr excesiv de eozinofile este înregistrat în sângele periferic al pacienților cu tuberculoză pulmonară. Cu toate acestea, rolul acestor celule unice în patogeniza infecției cu tuberculoză rămâne neclar până în prezent. Activarea preferențială a limfocitelor T-helper de tip 2 (Th2) poate determina formarea eozinofiliei, deoarece citokinele responsabile de răspunsul imun umoral sunt implicate în reglarea proceselor de proliferare, diferențiere și activare a leucocitelor eozinofile. La rândul lor, eozinofilele, care au proprietăți imunoregulatorie și citotoxice pronunțate, datorită secreției unei game largi de factori, sunt capabile să activeze (sau să dezactiveze) limfocitele și să provoace polarizarea răspunsului imun, direcționându-l de-a lungul unuia dintre opțiunile de dezvoltare - celulare sau umorale. Infecția cu tuberculoză în combinație cu o reacție a sângelui eozinofilă este însoțită de un dezechilibru mai pronunțat al citokinelor care mediază formarea răspunsului imun Th1 și Th2. Deficitul de IFN- γ , o citokină cheie anti-tuberculoză la pacienții cu tuberculoză pulmonară însoțită de eozinofilie, pe de o parte, poate fi o consecință a dominanței citokinelor răspunsului imun umoral și, pe de altă parte,

acționează ca un factor care contribuie la dezvoltarea unei reacții sanguine eozinofile în tuberculoza pulmonară. Predominanța activității mecanismelor umorale în tuberculoza asociată cu eozinofilie, aparent, poate fi considerată ca unul dintre factorii nefavorabili din punct de vedere prognostic în imunopatogeneza bolii de bază [248; 263; 106; 168; 93].

Rolul principal în mecanismul imunității antiparazitare îl au eozinofilele. Aceste celule protejează corpul uman în colaborare cu IgE, al cărei nivel crește invariabil cu toxocaroza, precum și cu bazofilele tisulare și macrofagele. După cum se știe, proliferarea eozinofilelor este reglată de limfocitele T.

Invazia cu toxocara conduce, 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, menționând că la femeile însărcinate din studiu cu titrurile scăzute, expresia manifestărilor clinice este mai slabă, iar nivelul expresivității răspunsului imun mai puternic, decât la persoanele seropozitive cu titruri înalte [299].

Semnele cele mai constante ale toxocarozelor viscerale sunt eozinofilia ridicată până la reacția leucemoidă de tip eozinofil. Nivelul relativ al eozinofiliei în unele cazuri poate ajunge la 90%. Numărul absolut de eozinofile poate crește până la $100 \times 10^9/l$. Numărul total de leucocite crește la $15-100 \times 10^9/l$ [107; 48; 103; 136; 82; 274].

Hipereozinofilia ca fenomen patologic a fost stabilită la valoarea de 6% și mai mare în formula sanguină a 13,2% dintre cei 1670 pacienți cu leziuni pulmonare, spitalizați la Institutul de Ftiziopneumologie din R. Moldova pe parcursul anului 2005 și în primele 6 luni ale anului 2006, considerând că la unii dintre aceștea, patologia pulmonară putea fi determinată de larva S₂ *Toxocara canis*. Această categorie de bolnavi a fost reexaminată la prezența în sânge a anticorpilor către larva S₂ *Toxocara canis*. Pentru analiză au fost selectați 221 (13,2%) bolnavi, dintre care - 97 (43,9%) bărbați și 124 (56,1%) femei. Dintre aceștea au fost 76,0 % din teritoriul rural și 24,0% din teritoriul urban, procentul de eozinofile a fost de la 6 până la 30%, în medie - 9,9%. Din cei 221 pacienți cu hipereozinofilie sanguină - tuberculoză pulmonară - 20 (9,0%). Această categorie de pacienți necesită testarea obligatorie și cât mai precoce la prezența diferitor parazitoze și, în deosebi, la prezența larvelor de S₂ *Toxocara canis* – una dintre cele mai răspândite helmintiaze cu manifestări extraintestinale din țara noastră. Rămâne de concretizat, în care patologii pulmonare frecvența decelării anticorpilor către larva S₂ *Toxocara canis* este mai mare, în ce măsură prezența anticorpilor depistați reflectă activitatea parazitologică și patogenă, responsabilă de manifestările pulmonare, precum și de determinat criteriile de prescriere a terapiei antilarvale, durată și eficiența acesteia [149, 150].

O parte din probleme, în clinica patologiilor parazitare, pot fi rezolvate prin intermediul metodelor imunologice [212]. Evaluarea performanței tratamentului chimioprofilactic,

compararea datelor răspunsului specific la agentul patogen cu alți indicatori al statutului imun va permite de a prognoza eficacitatea tratamentului, deoarece imunitatea celulară este afectată în caz de infecții, al căror agent patogen se dezvoltă intracelular în macrofage (tuberculoza și altele).

Cel mai frecvent, în caz de toxocaroză, sunt afectați plămânii. În condiții experimentale s-a demonstrat, că la șoarecii infectați cu toxocara, în plămâni se determină o permeabilitate mărită a capilarelor pulmonare, infiltrate inflamatoare cu conținut preponderent de eozinofile care determină reactivitatea traheii și IL-5 dependente și a limfocitelor CD4+ [203].

La pacienții internați în spital cu suspiciune de pseudotuberculoză, în prezența unor simptome necaracteristice (eozinofilie ridicată, leziuni pulmonare), este necesar să se efectueze un examen serologic pentru toxocaroză [261].

Analiza regresională arată o corelație înaltă dintre tuberculoză și infecțiile helminthiazice (OR. 4.2, 95% CI 2.7–5.9, $P < 0.001$) [52]. Șansa dezvoltării tuberculozei crește 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 concluzie, că infecțiile helmintiazice pot fi unul din factorii de risc pentru dezvoltarea tuberculozei pulmonare. Aceste rezultate pot avea o importanță majoră în controlul tuberculozei în regiunile endemic cu prevalarea helminților.

Alți autori [58] consideră că infecția *Mycobacterium tuberculosis* și invaziile cu helminți corespund regiunii geografice. Au studiat cum coinvasia poate schimba răspunsul imun la infecția micobacteriană. În acest scop au fost infectați șoarecii cu *Toxocara canis* și *M. tuberculosis*. La șoarecii infectați cu *Mycobacterium tuberculosis* sa depistat un număr mare de neutrofile și celule mononucleare în spațiu alveolar cu nivelul ridicat de IFN- γ parenchimos. În acelaș timp, în lavajul brohoalveolar la șoarecii infectați cu *Toxocara canis* sa apreciat mărirea numărului de euzinofile și mărirea nivelului IL-5 parenchimos. La șoarecii cu coinfecție, lavajul bronhoalveolar se caracterizează prin mărirea conținutului de eozinofile și scăderea acumulării neutrofilelor și mononuclearelor. În așa mod, coinvasia la șoareci duce la o proliferare în pulmoni analogică cu cea micobacteriană și este însoțită de schimbări histopatologice asemănătoare.

Autorii au constatat că tuberculoza infiltrativă fără parazitoză concomitentă a continuat cu o scădere semnificativă a limfocitelor CD3+, CD4+, CD8+ în comparație cu indivizii sănătoși, ceea ce coincide cu datele altor autori [44; 270; 289]. Efectul parazitozei concomitente asupra compoziției subpopulației de limfocite T a depins de tipul parazitului. În cazul de ascariază și giardioză, conținutul de limfocite CD3+, CD4+, CD8+ a scăzut semnificativ, cu blastocistoza, conținutul doar de limfocite CD3+, CD4+ a fost redus în comparație cu tuberculoza fără parazitoză concomitentă. Parazitoza concomitentă a crescut semnificativ conținutul de limfocite CD20+ la toți pacienții în comparație cu cei sănătoși. Având o tendință de creștere în comparație cu

tuberculoza fără parazitoză concomitentă. Autorii relatează un nivel de IgE semnificativ înalt la pacienții cu tuberculoză fără parazitoză concomitentă comparativ cu persoanele sănătoase. Ascariaza, giardioza și blastocitoza concomitentă au crescut activarea răspunsului Th2, nivelul de IgE a fost mai mare decât la pacienții cu tuberculoză fără parazitoză concomitentă [42].

La pacienții cu toxocaroză viscerală confirmată serologic și clinic în serul sanguin, conținutul de vitamina C este redus semnificativ cu 58,6%, vitamina A cu 23,3%, vitamina E cu 8,76% comparativ cu datele donatorilor de sânge. Pe fondul scăderii acestor vitamine, s-a constatat că invazia de către larvele de *Toxocara* duce la efecte genotoxice și citotoxice la om, care se caracterizează printr-o creștere a rupturii ADN monocatenar și a celulelor apoptotice de 4,6, respectiv 7,8 ori, în sângele periferic al pacienților cu toxocaroză viscerală comparativ cu datele donatorilor de sânge [208].

1.3. Endointoxicația în tuberculoză și infecția cu *Toxocara canis*

Invazia cu *Toxocara canis* reprezintă un factor endogen puternic în formarea dezechilibrului regulator al sistemului imunitar care se manifestă prin scăderea indicilor fagocitozei, mărirea conținutului de CIC și IgE totală [294].

Termenul „endotoxină” a fost introdus în uz științific în urmă cu 110 de ani de către R. Pfeiffer, un student al lui Robert Koch. Sursele naturale de endointoxicație sunt algele albastre-verzi, bacteriile gram-negative și cocii, care, atunci când sunt distruși, îi eliberează în mediu. Endotoxina este o lipopolizaharidă, care este unul dintre cei mai activi compuși din punct de vedere biologic și constă din trei componente structurale: polizaharida R, nucleu O-antigen, lipidul A. Principala sursă de endotoxine pentru om este intestinul, în care până la 1 kg de microflora saprofită este actualizată zilnic. Ca urmare, componentele structurale ale microorganismelor sunt eliberate în lumenul intestinal, printre care se numără lipopolizaharidul, o componentă obligatorie a membranei celulare a tuturor bacteriilor gram-negative. Astfel, oamenii și alte specii de animale trăiesc într-un mediu de endotoxine. Una dintre metodele imunologice specifice pentru determinarea endotoxinelor este testul Fradkin de deteriorare a neutrofilelor folosind un antigen specific [275; 30; 259].

În evoluția bolilor infecțioase, un rol semnificativ revine endotoxemiei și stării imunității antiendotoxine [209; 275]. Lipopolizaharida este principalul factor al imunității antiendotoxine și, după distrugerea bacteriilor gram-negative, trece în stare liberă, iar aceasta implică dezvoltarea unei reacții inflamatorii ca răspuns la componente toxice, cum ar fi lipidul A [300; 208; 176; 231; 22].

Pentru a desemna rolul endotoxinelor în mecanismele de dezvoltare a majorității bolilor umane majore, a fost introdus termenul de „agresiune a endotoxinelor”. Din punct de vedere clinic, agresiunea endotoxică se manifestă sub forma așa-numitelor reacții de adaptare precoce care se

dezvoltă pe fondul scăderii progresive a activității legăturii umorale a imunității antiendotoxine. Cu un curs favorabil, reacțiile de adaptare precoce se opresc destul de repede, iar indicatorii activității lipopolizaharidelor din plasma sanguină se normalizează. Dezvoltarea agresiunii endotoxinelor depinde nu atât de prezența unui exces de lipopolizaharide în fluxul sanguin general, cât și de lipsa imunității antiendotoxine. Sistemele sanguine care leagă endotokinele nu permit lipopolizaharidei să-și manifeste proprietățile patogene. Episoadele repetitive de cantități excesive de endotoxină care intră în circulația generală pot duce la o mobilizare extraordinară a capacităților de rezervă ale sistemelor adaptative și ulterior, la o insuficiență multiplă tranzitorie de organe [300; 131; 118; 259].

S-a demonstrat, că în timpul procesului inflamator cauzat de influența lipopolizaharidei, șobolanii Wistar au prezentat diferențe individuale în răspunsul sistemului imunitar, care sunt determinate de severitatea polarizării răspunsului imunitar de tipul Th1. Atunci când răspunsul imun este polarizat conform tipului Th1 cu un nivel ridicat de producție de citokine Th1 (IL-2, IFN- γ), se dezvoltă o activare pronunțată a organelor centrale și periferice ale sistemului imunitar. Cu o producție scăzută de citokine Th1, activarea morfofuncțională a organelor sistemului imunitar este mai puțin pronunțată și este combinată cu modificările lor alterative [300].

Deja la o zi după introducerea unei doze mari de lipopolizaharide în organele sistemului imunitar, sunt dezvoltate semne de activare și modificare. Manifestările morfologice ale activării sistemului imunitar sunt involuția accidentală a timusului stadiul I-III, devastarea pulpei albe a splinei și a țesutului limfoid asociat cu intestinul. Modificările alternative ale sistemului imunitar sunt caracterizate prin moartea limfocitelor stratului cortical al timusului și a centrului germinativ al foliculilor limfoizi ai splinei. Activarea funcțională a sistemului imunitar este însoțită de o creștere a producției de IL-2, IL-12, IFN- γ , care reflectă polarizarea răspunsului imun de tipul Th1 [300; 301].

Printre mecanismele imunității antiinfecțioase ca răspuns imun la lipopolizaharide, IL-17 joacă un rol semnificativ. IL-17 este produsă de T-helperi (CD4) și, de asemenea, afectează răspunsul neutrofilelor prin stimularea activității bactericide a neutrofilelor, crește conținutul de β -defensine [130].

Odată cu introducerea unei doze mari de LPS la șobolanii Wistar, s-au observat modificări distrofice pronunțate în organele țintă - plămâni, ficat, rinichi [300; 275; 31].

Efectul toxic al influenței helminților se manifestă prin scăderea poftei de mâncare, diaree, slăbirea absorbției nutrienților în intestine, întârzierea creșterii și întârzierea dezvoltării mentale și fizice la copii. Aceste fenomene sunt asociate cu o creștere a producției de factor de necroză tumorală-alfa (TNF- α), precum și cu o scădere a sintezei de collagen. Se știe că helmintiazele intestinale favorizează eliberarea de citokine Th2, care suprimă citokinele Th1, ducând la scăderea

nivelului imunității locale și generale a gazdei. Acest proces, la rândul său, facilitează introducerea unei infecții secundare, în legătură cu aceasta, persoanele care suferă de helmintiază sunt mult mai susceptibile de a suferi de boli precum tuberculoza, hepatita, febra tifoidă, shigeloza [238].

O creștere a sintezei endotoxinelor MBT și o creștere a intoxicației endogene și a hipoxiei citotoxice creează condiții prealabile pentru dezvoltarea rezistenței la micobacterii. O evaluare cuprinzătoare a indicatorilor indicilor integrali de intoxicație la pacienții cu rezistență multiplă indică o intoxicație endogenă moderat severă și o epuizare a legăturii celulare a reactivității imunologice datorită formării condițiilor pentru dezvoltarea rezistenței extinse la MBT, urmată de dezvoltarea endogenului sistemic sindromul de intoxicație și adâncirea imunodeficienței secundare. Cu o creștere a severității stării pacientului datorită prezenței unui proces inflamator larg răspândit cu distrugere în plămâni și formarea de rezistență, există un avantaj semnificativ al limfocitelor de tip Th-2 (CD4+) - o variantă umorală a răspunsul imun, care indică dezvoltarea unui defect profund în apărarea imună mediată de celule și activarea imună antiinflamatoare inefficientă, care contribuie la inducerea sintezei multor proteine de fază acută a răspunsului inflamator general, ceea ce duce la eliberarea inflamației specifice dincolo de țesutul bronhopulmonar și la activarea sindromului de răspuns inflamator sistemic [285].

Mecanismul de participare a moleculelor cu masă moleculară medie în patogeneza tuberculozei pulmonare chimiorezistente este foarte complex, deoarece provoacă nu numai dezvoltarea endointoxicației, ci și tulburări de microcirculație, suprimarea răspunsului imun etc. Există o relație semnificativă între nivelul moleculelor de masa moleculară medie, modificarea oxidativă a proteinelor și nivelul citokinelor, care joacă un rol important în mecanismele de dezvoltare a intoxicației endogene la pacienții cu tuberculoză pulmonară chimiorezistentă. Deoarece principalele simptome clinice ale endointoxicației nu sunt întotdeauna observate în condiții ușoare și moderate cu tuberculoză pulmonară chimiorezistentă, este necesar să se utilizeze metode de diagnostic de laborator nespecifice (biochimice, imunologice), care vor face posibilă aprecierea severității acesteia. Acest lucru permite abordare individuală a stării pacientului, evaluarea eficacității terapiei și, dacă este necesar de ajustat [281].

O evaluare complexă a indicatorilor integranți ai endointoxicației pe baza unui test general de sânge extins este foarte informativă în evaluarea dezvoltării, severității, evoluției procesului inflamator și a endointoxicației. În același timp, această metodă este cea mai accesibilă și simplă din toate instituțiile medicale fără excepție, și permite de a determina rapid și în timp util corectarea tratamentului pentru a obține efectul maxim [280].

Astfel, îmbunătățirea metodelor de diagnosticare a conținutului și specificității endotoxinelor este de mare importanță în prezent.

1.4. Răspunsul citokinelor în tuberculoză și toxocaroză

Tuberculoza se referă la boli infecțioase imunodeficiente interleukine-dependente, care sunt însoțite de un sindrom de răspuns inflamator sistemic cu intoxicație endogenă severă, de exemplu. acumularea în organism a produselor metabolice finale și intermediare din cauza metabolismului afectat în timpul formării unei reacții inflamatorii specifice cu formarea unui granulom. Formarea masivă și resorbția ulterioară a produselor de degradare tisulară a țesutului bronhopulmonar în timpul formării cavităților de degradare, hipoxia citotoxică, tulburările homeostaziei intracelulare, imunocitokinele și dezechilibrul hormonal sunt principalele căi de formare a endointoxicației în tuberculoză [285; 233].

Infecțiile cu helminto-protozoare, cum ar fi toxocaroză, în organismul pacienților au un impact mare asupra stării imunității. La pacienții cu toxocaroză, activarea simultană a Th1 (IL-2 este de 1,4 ori mai mare decât la cei neinfecțați; IFN- γ - de 4 ori; TNF- α - de 1,9 ori) și a tipurilor Th2 (IL-4 la cei infestați de 2,5 ori mai mare) decât în cazul răspunsului imun neinvadat, IL-5 - 1,5 ori, IL-10 - 1,4 ori) [204; 188].

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 este limfocitele T. Se cunoaște că stimularea răspunsului Th2 conduce la inhibarea reacțiilor de protecție de tip Th1 [184]. Acest fapt este de o importanță deosebită pentru regiunile endemice pentru parazitoză intestinală, deoarece stimulează un răspuns predominant Th2 și, prin urmare, inhibă răspunsul Th1 [228; 143; 202].

Tuberculoza progresivă experimentală la șoareci este însoțită de o creștere a expresiei citokinelor IL-15 și Th1 (IL-12, IFN γ). Autorii sugerează că IL-15 poate media activitatea unei anumite proteaze [3].

Potrivit unor autori, faza activă a răspunsului specific se caracterizează printr-o predominanță a limfocitelor T care secretă IFN- γ și producția de IL-4 de către limfocitele T, iar după tratament, o creștere a limfocitelor T producătoare de IL-2. [110; 129]. Potrivit altor autori [183], conținutul de IL-2 la pacienții cu tuberculoză în faza evolutivă este crescut și rămâne așa până la 4 luni de tratament. De asemenea, s-a demonstrat că IFN γ sau interferonul imun este sintetizat de limfocitele T atunci când limfocitele sunt stimulate cu diverși antigeni, este o citokină cheie a răspunsului imun celular și un inhibitor al răspunsului imun umoral [205; 210; 60].

TNF- α este produs de macrofage, iar TNF- β este produs de limfocitele T. La oamenii sănătoși, practic nu este detectat, dar crește brusc în timpul infecției [170; 171]. Această citokină este asociată cu dezvoltarea mecanismelor de apărare în procesul tuberculos [116]. Activează macrofagele, iar neutralizarea acestuia poate duce la pierderea controlului asupra dezvoltării

infecției cronice. Participă la formarea granuloamelor [171]. Creșterea sintezei de TNF duce la dezvoltarea imunopatologiei, iar absența acesteia reactivează procesele latente și cronice [99].

1.5. Diagnosticul și corecția tulburărilor de reactivitate imunologică în tuberculoză asociată cu toxocaroză

O caracteristică a tuberculozei, la etapa actuală, este o creștere a prevalenței micobacteriilor rezistente la medicamentele antimicobacteriene, ceea ce duce la o scădere a calității tratamentului atunci când este combinată cu alte boli infecțioase și, ca urmare, la o creștere a ratei mortalității [285; 102; 181].

Unul dintre motivele pentru tratamentul ineficient al tuberculozei și a recidivei tuberculozei sunt bolile concomitente de etiologie infecțioasă [229; 200; 177; 155; 54].

Introducerea tehnologiilor moderne în diagnosticul de laborator al sepsisului și bacteriemiei, diverse combinații și algoritmi de diagnosticare folosind biomarkeri, permit clinicienilor să accelereze timpul de diagnostic și, să administreze un tratament ținut [207; 272; 1].

Autorii au examinat profilul cinetic al datelor clinice și de laborator și rezultatele tratamentului pentru pacienții cu toxocaroză din Vietnam. Au fost examinați 80 de pacienți, a căror vârstă medie a fost de $41,6 \pm 15,2$ ani, dintre care 58,8% erau femei. La trei și șase luni după chimioterapie, majoritatea pacienților au avut rezoluția semnelor și simptomelor clinice, a numărului de eozinofile și a concentrațiilor de IgE, dar nu în proporție cu seropozitivitatea IgG. Leziunile cutanate și eozinofilia s-au rezolvat mai devreme decât alte simptome (la o lună după tratament). Aproximativ patru cincimi dintre pacienți s-au vindecat după trei și șase luni de urmărire. La 33,8%, au fost observate efecte secundare ale terapiei cu tiabendazol, dar nu au fost înregistrate evenimente severe. Cea mai frecventă reacție adversă au fost simptomele neurologice însoțite de manifestări gastrointestinale sau cutanate care au durat până la 4 zile. Autorii au concluzionat că la pacienții cu toxocaroză, manifestările cutanate și eozinofilia dispar mai repede decât alte semne clinice și de laborator, în timp ce titrul IgG are o cinetică foarte lentă după terapie. Tiabendazolul pare a fi o alternativă potențială pentru tratamentul toxocarozei umane [114].

Diagnosticul toxocarozei este practic imposibil din cauza dificultății de detectare a larvelor migratoare și este foarte dificil să le identificăm prin secțiuni histologice. Dar, în același timp, diagnosticul parazitologic final al toxocarozei se face fără îndoială numai atunci când larvele sunt găsite în speciemenle de biopsie tisulară. Prin urmare, un loc important în diagnostic revine indicatorilor indirecti de laborator: eozinofilie persistentă pe termen lung, leucocitoză, creșterea concentrației de IgE totală în sânge [249; 262; 274; 212].

Invazia cu *Toxocara canis* poate fi asociată unui factor endogen puternic în formarea dezechilibrului regulator al sistemului imunitar care se manifestă prin scăderea indicilor fagocitozei, mărirea conținutului de CIC și IgE totală. Evaluarea integrală a acestor indici servește

drept un criteriu important în diagnosticul toxocarozelor și eficacității terapiei aplicate [267; 142; 64; 294].

Studiul gradului de tulburări de reglare la pacienții cu tuberculoză și influența acestora asupra evoluției și prognosticului bolii, evaluarea eficacității unei abordări diferențiate pentru corectarea tulburărilor identificate, a permis autorilor să concluzioneze, că evoluția și prognosticul bolii în tuberculoza infiltrativă sunt determinate de severitatea proceselor de oxidare a radicalilor liberi, disfuncțiile autonome, încălcări ale activității adaptive și a reactivității organismului. O abordare diferențiată a corectării acelor dereglări la pacienții cu tuberculoză infiltrativă va face posibilă obținerea unei îmbunătățiri semnificative a rezultatelor tratamentului acestei categorii de pacienți [264].

Metodele tradiționale indirecte de laborator utilizate pentru a diagnostica toxocaroză umană se bazează, de obicei, pe testul imunosorbent legat de enzime (ELISA) și pe Western blot. Cu toate acestea, producția de antigene de *Toxocara canis* pentru utilizarea în aceste evaluări este îndelungată în timp și laborioasă, durează cel puțin 64 de zile și nu exclude posibile reacții încrucișate cu alți antigeni similari de la alți paraziți intestinali [35; 154; 62].

Una dintre cele mai populare metode de diagnosticare de laborator a bolilor infecțioase este imunotestul enzimatic (ELISA). În comparație cu metodele de aglutinare și precipitare utilizate anterior, ELISA are o serie de avantaje (mai puțin laborios și rapidă în timp, convenabil pentru efectuarea unui număr mare de analize de același tip etc.), care au determinat utilizarea pe scară largă a ELISA în toate domeniile medicinei. Metoda de determinare a anticorpilor la paraziți în serul sanguin are sensibilitate și specificitate ridicate. Identificarea imunoglobulinelor specifice M (IgM) și a imunoglobulinelor G (IgG) la antigenele agenților patogeni este posibilă deja din a 12-14-a zi a bolii [291; 276; 223].

În diagnosticul infecției cu toxocaroză, metoda ELISA este utilizată cel mai adesea pe baza utilizării antigenelor *Toxocara canis* într-un sistem de testare. Acest lucru face posibilă cuantificarea conținutului de imunoglobuline din clasa IgG la pacienții cu toxocaroză. De exemplu, la pacienții cu forme viscerale de toxocaroză, nivelurile sanguine ale anticorpilor anumitor subclase de IgG se modifică semnificativ (concentrația de anticorpi la *Toxocara canis* la pacienți scade în serie): IgG1>IgG2>IgG4>IgG3 [20; 262; 89].

Metoda Western blot a fost utilizată pentru a identifica fracțiile antigenice ale antigenului excretor-secretor de *Toxocara canis* recunoscute de anticorpii IgG în timpul infecției experimentale la șoareci infectați cu diferite inocule. Șoarecii au fost inoculați cu 5, 50 și 500 de ouă embrionare și au fost colectate probe de ser la 15, 30, 60, 90 și 120 de zile după infectare. Probele de ser au fost analizate folosind antigenul excretor-secretor *Toxocara*. Anticorpii au recunoscut fracții antigenice de la 30 la 90 kDa. Frația proteică de 30-35 kDa a fost recunoscută

cel mai frecvent, indiferent de dimensiunea inoculului și stadiul de infecție reprezentat de diferiți timpi de colectare, dar recunoașterea antigenică a fost mai pronunțată la loturile infectate cu 50 și 500 de ouă [67].

Invazia parazitară la copii duce, de asemenea, la suprimarea rezistenței nespecifice a organismului, la dezvoltarea stărilor secundare de imunodeficiență, la creșterea bolilor respiratorii și infecțioase acute, la prelungirea și agravarea cursului acestora, la cronicizarea proceselor inflamatorii [291; 45].

Imunosupresia cauzată de paraziți inhibă procesele metabolice din corpul uman, activitatea enzimatică, face dificilă absorbția chimioterapeutică antiparazitare, antibacteriene și alte medicamente. Prin urmare, tratamentul helmintiazelor tisulare este dificil, deoarece larvele se află în țesuturi, în timp ce medicamentele antiparazitare nu au o capacitate mare de absorbție [20; 262].

Diagnosticul diferențial al toxocarozelor ar trebui efectuat, în primul rând, cu stadiul incipient al helmintiazelor caracteristice omului (ascariază, strongiloidioză, schistosomiază, opistorhiază etc.), precum și cu numeroase boli însoțite de eozinofilie (sindrom Leffler, eozinofilie tropicală), poliartrita cronică nespecifică la copii, limfogranulomatoza, cancerul, sensibilizarea la medicamente, miocardita fibroplastică parietală [174].

Un loc aparte în rândul tulburărilor de reglare la pacienții cu tuberculoză îl ocupă cele care duc la maturizarea predominantă a ajutoarelor Th2, în timp ce protecția împotriva micobacteriilor este realizată de ajutoarele de tip Th1 [288].

Scopul studiului realizat de Ruiz-Manzano Rocío Alejandra et al., (2019) a fost de a caracteriza răspunsul imun sistemic al gazdei la infecția cronică cu *Toxocara canis* într-un model de șoarece. Șoarecii BALB/c au fost injectați o dată cu 500 de ouă cu embrioni *Toxocara canis* per os. După 49 de zile, numărul de larve găsite în țesutul cerebral și muscular a fost statistic de două, respectiv de patru ori mai mare decât numărul găsit în țesutul pulmonar, ficat, rinichi sau inimă. Proporția celulelor F4/80+ în splină, precum și a limfocitelor B, citotoxice T și CD4+Foxp3+, a fost statistic mai mare ($P \leq 0,05$, $P \leq 0,01$, $P \leq 0,001$ și respectiv $p \leq 0,001$) comparativ cu controlul soareci. În ganglionii limfatici, unele dintre aceste proporții sunt modificate, cu excepția celulelor F4/80+. Nivelurile de IgG1 din serul șoarecilor infectați au fost crescute. Nivelurile de IL-4, IL-10 și VEGF au fost statistic mai mari în splină ($p \leq 0,05$, toate) și ser ($p \leq 0,01$, $p \leq 0,05$ și, respectiv, $p \leq 0,05$) la șoarecii infectați. În plus, nivelurile serice de IL-5 au fost crescute la animalele infectate ($p \leq 0,01$). Aceste rezultate sugerează că infecția cronică cu *Toxocara canis* la șoarecii BALB/c duce la un răspuns de tip 2 cu un răspuns reglator incipient [161]. Alte studii relatează rezultate contradictorii. *Toxocara canis* stimulează producția de citokine Th1 și citokine reglatoare, fără a stimula citokinele Th2 [11].

Toxocara canis, un vierme rotund răspândit la nivel global, poate provoca boli debilitante la câini și oameni; cu toate acestea, se cunoaște puțin despre răspunsul metabolic al gazdei la infecția cu *Toxocara canis*. Există o necesitate tot mai mare de a înțelege mecanismele metabolice care stau la baza patogenezei infecției cu *Toxocara canis* la câini. S-a examinat modificările metabolice din serul câinilor beagle după infectarea cu *Toxocara canis*. Rezultate obținute sunt următoarele: profilele metabolice serice ale câinilor beagle au fost determinate la 12, 24, 10 și 36 de zile după provocarea orală cu 300 de ouă de *Toxocara canis* infectate. Analiza curbei ROC a evidențiat nouă și cinci markeri de metaboliți la 12 hpi și, respectiv, 24 hpi până la 36 hpi, cu o valoare potențială de diagnosticare pentru toxocaroză. Nivelurile de taurocolat, estradiol, prostaglandine și leucotriene au fost modificate semnificativ. Calea de biosinteză a acidului biliar primar, calea de biosinteză a hormonilor steroizi și calea de biosinteză a acizilor grași nesaturați au fost modificate semnificativ de infecția cu *Toxocara canis*. Aceste rezultate indică faptul că infecția cu *Toxocara canis* poate induce unele modificări în metabolomul seric al câinelui și că semnele metabolice asociate cu infecția cu *Toxocara canis* la câini pot fi utilizate pentru a diagnostica toxocaroză [192].

Cunoașterea mecanismului molecular al interacțiunii *Toxocara canis* cu gazda este limitată. Proteinele plasmatică sunt markeri informativi pentru monitorizarea debutului și progresiei bolilor. În acest studiu, modificările proteomice în plasma câinilor beagle cauzate de infecția cu *Toxocara canis* au fost studiate utilizând achiziția de date independentă (DIA) pe baza spectrometriei de masă cantitativă 418, 414 și 411 proteine plasmatică au fost identificate la 24 de ore după infecție, la 96 și la 36 de zile după infecție, inclusiv 6, 5 și, respectiv, 23 de proteine cu conținut diferit. După 24 de ore, proteinele modificate, proteina 2 de răspuns la receptorul acidului retinoic (RARRES2), proteina 1 care conține repetarea WD (WDR1), moesina și filamina-A pot fi implicate în răspunsul proinflamator sau pot promova migrarea larvelor. După 96 de zile, proteina C alterată și fibroleukina pot menține stabilitatea sistemului de coagulare a sângelui pentru a proteja plămânii. După 36 de zile, modificările proteinei C reactive (CRP), ficolinei (FCN), proteinei 5 legate de factorul complement H (CFHR5) și alte componente pot afecta cele trei sisteme tradiționale ale complementului, inclusiv calea clasică, calea lectinei, și calea alternativă. Aceste proteine pot juca un rol important în interacțiunea dintre *Toxocara canis* și gazdele sale definitive [193].

În ultimele patru decenii, cunoștințele despre toxocaroză umană în ceea ce privește epidemiologia, patofiziologia, spectrul clinic și tehnicile imagistice sau de diagnostic de laborator s-au extins semnificativ. Cunoașterea terapiei antihelmintice specifice este insuficient elucidată. Până în prezent, doar patru medicamente au fost înregistrate pentru uz uman, iar eficacitatea lor a fost rareori evaluată în studii prospective controlate. Este probabil, că reutilizarea agenților

antihelmintici puternici din medicina veterinară să îmbunătățească această situație. Datorită disponibilității sale largi și absenței efectelor secundare grave în regimuri scurte, albendazolul a devenit medicamentul de elecție. Cu toate acestea, eficacitatea sa necesită a fi evaluată în continuare. Rolul agenților antihelmintici în tratamentul toxocarozelor neurologice sau oculare rămâne de clarificat. Măsurile preventive la oameni sau animale domestice sunt eficiente și reprezintă prima linie de tratament pentru această boală zoonotică. Din păcate, implementarea lor în zone sau țări în care epidemiologia toxocarozelor se datorează sărăciei este destul de dificilă sau nerealistă [121].

A fost efectuat primul studiu clinic randomizat care investighează efectul tratamentului cu albendazol asupra parametrilor clinici și imunologici ai helmintiazelor în co-infecția cu tuberculoza pulmonară. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo cu albendazol (400 mg pe zi, timp de 3 zile) la pacienți cu tuberculoză și pozitivi la helminți a fost efectuat în Gondar, Etiopia. Rezultatul principal a fost îmbunătățirea clinică după 2 luni de tratament. Printre rezultatele de laborator au fost modificări pozitive ale nivelurilor de eozinofile, limfocite T CD4+ care reglează limfocitele T, IFN- γ , IL-5 și IL-10 după 3 luni de tratament. Lotul tratat cu albendazol a prezentat o scădere a celulelor eozinofile ($P=0,001$) și IL-10 ($P=0,017$) după 3 luni de tratament. După 12 săptămâni, lotul tratat cu albendazol a arătat o tendință de creștere în greutate în comparație cu lotul placebo ($11,2 \pm 8,5$ kg vs. $8,2 \pm 8,7$ kg, $P=0,08$). Scăderea eozinofilelor și IL-10 indică faptul că infecția asimptomatică cu helminți deprimă semnificativ imunitatea la pacienții cu tuberculoză și poate fi inversată eficient prin tratamentul cu albendazol [2].

Eficacitatea albendazolului (400 mg, doză unică), mebendazol (100 mg, doză unică) și metronidazol (0,5 g de trei ori pe zi, toate preparatele au fost indicate timp de 7 zile) a fost studiată pentru tratamentul ascariazei, enterobiozei și blastocistozei la pacienții cu infecție HIV asociată cu tuberculoză pulmonară. Tratamentul antiparazitar a redus rata infecției în blastocistoza și ameliorarea clinică (dinamica pozitivă a simptomelor precum greață, slăbiciune, cefalee, scădere în greutate) la toți pacienții cu ascariază concomitentă, enterobioză și lambliază. Terapia antiretrovirală și medicamentele anti-TB au fost bine tolerate în toate cazurile [44].

Reacțiile adverse nedorite (alergice, toxice) la medicamentele antituberculoase complică, de asemenea, procesul de vindecare a pacienților cu tuberculoză [288].

Chimioterapia și imunoterapia este direcția principală în tratamentul tuberculozei cu evoluție torpidă. Se crede că imunoterapia crește rata de vindecare prin reducerea duratei tratamentului și a leziunilor tisulare.

Un studiu a inclus o revizuire retrospectivă a datelor clinice și radiologice colectate prospectiv de la 14 pacienți sensibili la chimioterapie care au urmat un curs de imunoterapie pentru

o medie de 10,3 luni, inclusiv o singură injecție intramusculară de vitamina D 600,0 UI, o cură de 3 zile de albendazol 200 mg pe zi pe cale orală, vaccinul împotriva salmonellei intramuscular 0,5 ml și vaccin antigripal intramuscular 0,5 ml. Vaccinurile și cursul cu albendazol au fost repetate după o lună de chimioterapie. Toți pacienții au prezentat un răspuns clinic bun în 2-6 săptămâni de la inițierea imunoterapiei [86].

Karbysheva N.V. și coautorii, (2012) au dezvoltat o metodă bazată pe componente echilibrate care se întăresc reciproc, care asigură un impact asupra tuturor părților patogenezei procesului sistemic în timpul invaziei parazitare, reduce manifestările inflamației, asigură dehelmintizarea și dezvoltarea imunității protectoare specifice, oprirea persistenței factorului etiologic și stopând persistența factorului etiologic și dezvoltarea proceselor imunopatologice în timpul parazitozei [245].

Co-infecția tuberculoză pulmonară și toxocaroză este o asociere a două boli cu intoxicație endogenă severă. Acest lucru necesită indicarea unor medicamente polifuncționale cu activitate imunocorectivă, detoxifiantă, antioxidantă și protectoare membranară.

Studiul sindromului de intoxicație endogenă la pacienții cu tuberculoză infiltrativă și evaluarea eficacității utilizării Polysorb pentru corectarea acestuia [265; 75] a arătat că la pacienții cu tuberculoză pulmonară infiltrativă pe parcursul chimioterapiei persistă o intoxicație endogenă pronunțată, includerea Polysorb în terapia complexă a contribuit la scăderea gradului de intoxicație endogene, normalizarea reactivității organismului.

Un loc important printre preparatele autohtone îl ocupă acele preparate în compoziția carora se conține microelementele de o importanță vitală, aminoacizii, ce posedă proprietăți, adaptogene antioxidante, imunoreglatoare, detoxifiante [73].

Silimarina este un extract din semințele de ciulin de lapte (*Silybum marianum*) care este utilizat pentru a trata bolile hepatice cronice. Silimarina standardizată este un complex de flavonolignani izolat din ciulinul de lapte. Silimarina standardizată conține mai multe molecule, inclusiv silibinina A, silibinina B, izosilibinina A, izosilibinina B, silicristina și silidianina. Administrarea intravenoasă de silibinină determină o scădere dependentă de doză a nivelurilor de ARN virusului hepatitei C (VHC). Efectul favorabil al silimarinei standardizate asupra evoluției hepatitei C, în plus față de activitatea antivirală, antitumorală și detoxică descrisă anterior, se bazează în mod evident pe capacitatea de a suprima proliferarea limfocitelor T și secreția de citokine proinflamatorii de către acestea [36; 4; 216; 61; 71; 111; 135; 7].

Polioxidoniul este un compus activ din punct de vedere fiziologic cu masă moleculară mare, cu o activitate imunomodulatoare pronunțată. În primul rând, acționează asupra factorilor naturali de rezistență: celule ale sistemului monocite-macrofag, neutrofile și celule NK, determinând o creștere a activității lor funcționale la niveluri inițial reduse. Sub influența sa, există o creștere a

producției de IL-1 β , IL-6, TNF- α și IFN- α , adică citokine produse, în general, de celulele sistemului monocite-macrofag. Este important de menționat, că polioxidoniul activează sinteza acestor citokine doar la nivelurile lor inițial scăzute sau moderate. La niveluri inițial ridicate, fie nu are efect, fie reduce ușor producția de citokine [273].

După cum sa menționat, pe lângă efectul imunomodulator, Polyoxidonium are proprietăți detoxifiante, antioxidante și protectoare membranare, ceea ce face medicamentul de primă alegere în tratamentul bolilor asociate cu tulburările sistemului imunitar [251; 273].

Utilizarea medicamentului TV-103 (derivat de pirimidină) în timpul terapiei antibacteriene de lungă durată conduce la stimularea țintită a populației de limfocite CD3 +, fără o predominare semnificativă a uneia dintre subpopulații; normalizarea și creșterea activității funcționale a celulelor B, menținând în același timp numărul acestora; normalizează activitatea fagocitară și eficiența reacțiilor fagocitare. Medicamentul dihidroquercetin duce la restabilirea reacției limfocitare, la o scădere a deficienței limfocitelor CD4+, la stimularea celulelor B și la creșterea activității acestora în furnizarea organismului cu imunoglobuline din clasele principale, la o creștere a eficienței reacțiilor fagocitare (intensitatea fagocitozei a crescut semnificativ comparativ cu martor (1,5 ori), dar a fost semnificativ mai mică decât în lotul de animale sănătoase (de 1,3 ori), numărul fagocitar a crescut semnificativ de 1,4 ori comparativ cu martor) [215].

Pentru tratamentul parazitozei, la pacienții cu tuberculoză, este utilizat medicamentul Ecdisten din clasa fitoecdisteroizilor cu o varietate de activități biologice (adaptogen, hepatoprotector, imunomodulator) produs de Institutul de Chimie a Substanțelor Vegetale al Academiei de Științe a Republicii Uzbekistan [244; 227].

S-a investigat proprietățile antimicrobiene ale substanțelor biologic active de origine vegetală, care sunt combinate cu proprietăți imunostimulatoare. Această combinație de efecte farmacologice este relevantă în tratamentul proceselor inflamatorii însoțite de stări de imunodeficiență. Substanțele extrase din rădăcini și iarbă subterane Kolyuria gravilate (*Coluria geoides*) au arătat o proprietate antimicrobiană puternică într-un experiment in vitro și au stimulat, de asemenea, activitatea producătoare de citokine și fagocitară a neutrofilelor de șoarece și a macrofagelor peritoneale [234; 235; 217].

Toxocara canis și *Toxocara cati*, viermi rotunzi intestinali canini și feline, reprezintă o amenințare majoră pentru sănătatea publică datorită diferitelor manifestări ale bolii la om. Recunoașterea gazdei a agenților patogeni este mediată de receptorii de recunoaștere a modelelor (PRR). Receptorii de lectină de tip C mieloizi (CLR) sunt PRR și recunosc structurile carbohidrate ale diferiților agenți patogeni. Deoarece produsele excretor-secretoare (TES) ale *Toxocarelor* sunt compuse predominant din glicoconjugate, acestea sunt ținte adecvate pentru CLR. Cu toate acestea, un număr de CLR-uri derivate de la gazdă recunosc *Toxocara spp.* sunt încă necunoscute.

Folosind o bibliotecă de proteine de fuziune CLR-hFc, antigenele *Toxocara canis* și *Toxocara cati* somatic L3 (TSOM) se leagă de diferite CLR într-un test imunosorbent legat de enzime (ELISA), în timp ce produsele lor TES interacționează cu galactoza lectina-1 de tip macrofag (MGL -1). Doi candidați CLR bine-cunoscuți, MGL-1 și lectina macrofagică de tip C (MCL), au fost selectați pentru studii suplimentare de legare. Experimentele de imunoblotare au evidențiat fracții proteice distincte reprezentând liganzi potențiali pentru MGL-1 și MCL. Pentru a evalua modul în care aceste interacțiuni influențează răspunsul imun al gazdei, au fost efectuate teste pe celulele dendritice ale măduvei osoase (BMDC) care arată producția de citokine dependentă de MCL mediată de T. cati. În concluzie, MGL-1 și MCL sunt candidați promițători pentru imunomodularea în infecțiile cu toxocaroză, necesitând studii suplimentare [152].

Studiul acțiunii antibacteriene, imunotrope și reparatoare a peptidelor sintetice ale centrului activ al GM-CSM (factor de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage ale celulelor stem din măduva osoasă) și a supernatanților celulelor progenitoare CD34+45 ale hematopoiezei a arătat că sinteticul obținut peptidele ZP1 (formula chimică - LYS GLY PRO LEY THR NLE NLE ALA SER HIS TYR LYS GLN HIS CYS PRO) și ZP2 (formula chimică - THR NLE NLE ALA SER HIS TYR LYS GLN HIS CYS PRO), pe lângă efectul principal (stimularea hematopoiezei măduvei osoase), au o serie de proprietăți suplimentare pronunțate, și anume activitate antibacteriană împotriva bacteriilor gram-negative și gram-pozitive, comparabilă cu defensinele standard cunoscute și alte substanțe cu proprietăți similare. Este important de menționat că atunci când peptida din centrul activ GM-CSM este combinată cu substanțe obținute din supernatantele celulelor progenitoare CD34+45–hematopoietice, activitatea lor antibacteriană crește semnificativ (de peste 100 de ori). Aceleași medicamente și combinațiile lor în aceleași doze au avut un efect reparator pronunțat și au stimulat limfocitele în RBTL in vitro. Defensinele și analogii sintetici substituiți cu alanină (înlocuirea unuia dintre aminoacizii din structura peptidei ZP2 cu alanină) nu au avut activitate reparatoare și imunotropă. Acest lucru permite de a spera pentru pledarea antibioticelor naturale active cu activitate imunotropă [239; 240; 241].

S-a demonstrat, de asemenea, că peptida sintetică a situsului activ GM-CSM și supernatanții celulelor fenotip CD34+CD45 au capacitatea de a induce diferențierea celulelor stem, în timp ce peptida GM-CSM stimulează diferențierea granulocitelor și suprimă diferențierea celulelor TNK, în timp ce substanțele celulare anulează acest efect. Acesta din urmă indică posibilitatea influenței lor nu numai asupra proceselor de diferențiere, ci și asupra autoreglării acestor procese [239].

Unul dintre instrumentele de gestionare a sistemului imunitar înăscut poate fi noile preparate imunobiologice de origine naturală, studiul mecanismului de acțiune al cărora asupra celulelor efectoare cheie, și în special asupra celulelor dendritice (DC), va determina intervalul rațional a utilizării lor ulterioare. De mare interes sunt polizaharidele sulfatate, fucoideane din algele

brune, care au o gamă largă de activitate biologică. Rezultatele obținute de autori demonstrează că fucoidanii sunt inductori ai maturizării DC, așa cum demonstrează o creștere a markerilor de diferențiere asociați cu maturarea celulară (CD83). La rândul său, o creștere a moleculelor de adeziune (CD11 c), prezentarea antigenului (HLA-DR) și costimularea (CD86) sub influența fucoidanilor poate fi o dovadă a formării unei sinapse între DC și limfocitele T, sugerează prezentarea directă a peptidei antigenice la celulele T CD4+ de către DC, care contribuie la activarea acestora, diferențierea în celule T efectoare și polarizarea răspunsului imun conform tipului Th 1 [1]. Rezultatele obținute de autori demonstrează că fucoidanii din algele brune, diferite ca structură chimică, sunt activatori ai sistemului imunitar înăscut [257; 290; 43].

Rolul infecției cu *Toxocara canis* asupra tuberculozei pulmonare rămâne insuficient elucidată. Studiarea mecanismelor rezistenței naturale și a reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză va permite evidențierea particularităților imunologice care vor contribui la implementarea unor scheme de tratament eficient a acestei co-infecții.

1.6. Sinteza și concluzii la capitolul 1

În rezultatul analizei literaturii de specialitate, 301 surse la tema abordată, sunt reflectate datele și cele mai importante caracteristici ale reactivității imunologice și a rezistenței naturale la bolnavii cu tuberculoză pulmonară și toxocaroză și în această co-infecție. Invazia cu *Toxocara Canis* conduce, 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 totală. Evaluarea integrală a acestor indici servește drept un criteriu important în diagnosticul toxocarozelor 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 a fost acordată particularităților de tratament a tuberculozei pulmonare, toxocarozei și eficacitatea acestuia.

Co-infecția tuberculoza pulmonară și toxocaroză este o combinație a două afecțiuni cu intoxicație endogenă severă, care este insuficient elucidată. De asemenea, este conturată necesitatea elaborării și implementării a unui tratament imunocorector pentru reabilitarea activității imunologice și a rezistenței naturale al pacienților cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză.

2. MATERIAL 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 toxocaroză, tuberculoză pulmonară fără asociere cu toxocaroză 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, utilizând un set de formule.

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2 \times (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P \times (1-P)}{(P_0 - P_1)^2}, \text{ unde:} \quad (1)$$

- P_0 – proporția pacienților cu toxocaroză conform datelor reacțiilor imunologice pozitive este de 33,3% ($P_0 = 0,333$);
- P_1 – proporția pacienților cu toxocaroză în lotul de cercetare vor fi de 2 ori mai frecvent 66,6% ($P_1 = 0,666$);
- $P = (P_0 + P_1)/2 = 0,4995$;
- Z_{α} – valoarea tabelară, când “ α ” – pragul de semnificație este de 5,0 %, atunci coeficientul $Z_{\alpha} = 1,96$;
- Z_{β} – valoarea tabelară, când “ β ” – puterea statistică a comparației este de 10,0 %, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 1,28$;
- f – proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiului din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f)$, $f = 10,0\%$ (0,1).

Întroducând datele în formula am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0,1)} \times \frac{2 \times (1,96 + 1,28)^2 \times 0,4995 \times 0,5005}{(0,333 - 0,666)^2} = 52,27$$

Deci, lotul de cercetare a inclus nu mai puțin de 53 de pacienți cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză (fig. 2.1).

Loturile de cercetare:

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 tuberculozei – 100 persoane;

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 tuberculozei;
- persoane sănătoase fără invazie cu *Toxocara canis* și fără tuberculoză pulmonară, sau altă localizare a tuberculozei

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 posttuberculoase.
- refuzul pacientului de a participa în studiu.
- Infecția HIV, diabet zaharat, utilizarea medicației imunosupresive, a drogurilor.

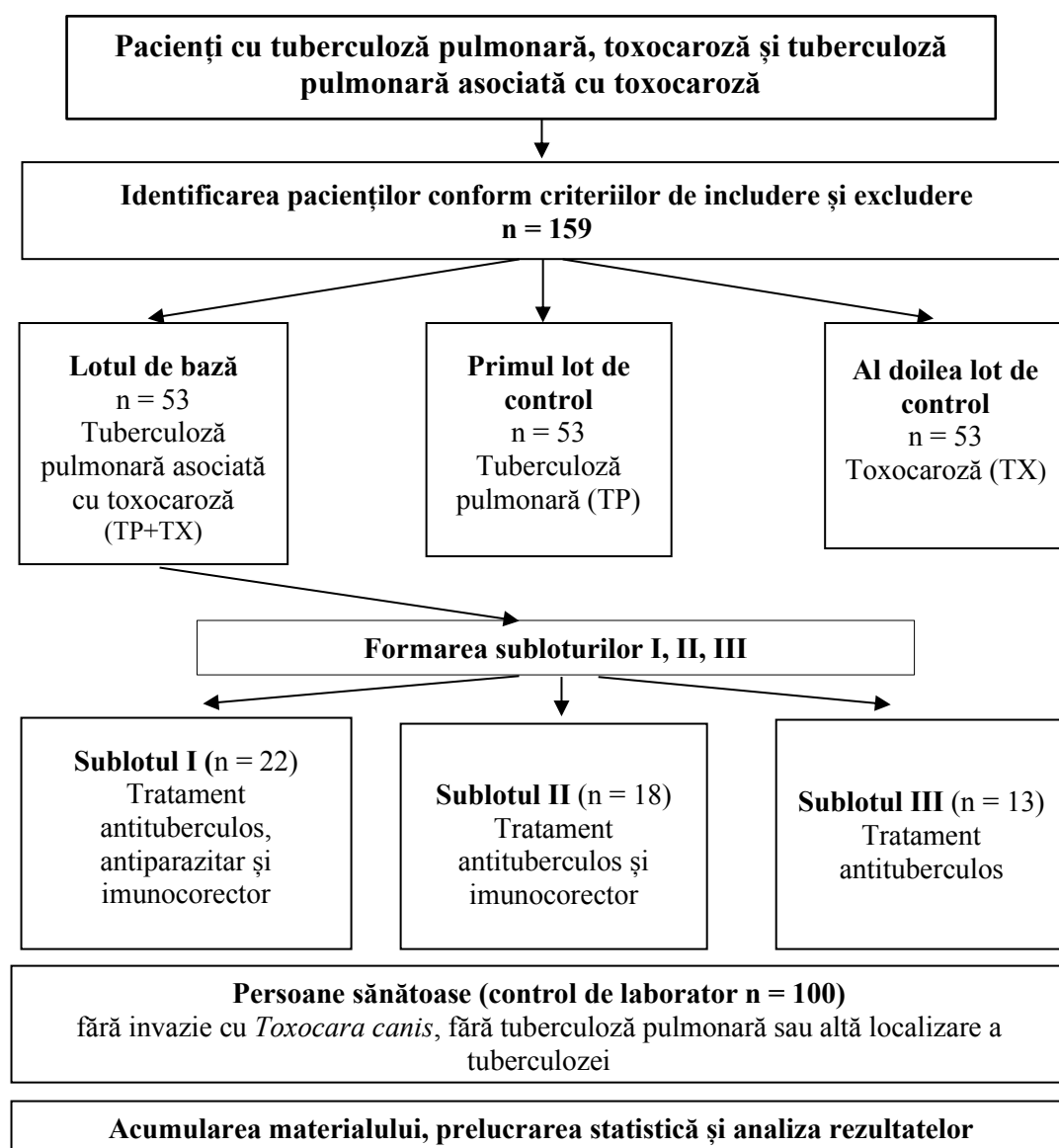


Fig. 2.1. Design-ul studiului

2.3. Metode de investigare

2.3.1. Reacția de transformare blastică a limfocitelor

Reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutunina (RBTL-PHA) incluzând recoltarea celulelor, cultivarea și citirea rezultatelor s-a utilizat pentru a caracteriza activitatea funcțională a limfocitelor T [220].

Recoltarea celulelor: Într-o eprubetă sterilă s-a colectat sânge din vena cubitală, calculând câte 0,5cm³ sânge pentru o singură analiză. Anterior în eprubetă s-a turnat o soluție heparinică pe mediul 199, calculând câte 25 UI pentru 1ml de sânge. S-a preparat amestecul pentru sedimentarea eritrocitelor (3 părți de mediu 199 și 1 parte gelatină de 10%) și s-a turnat câte 1,0ml în eprubetele experimentale și cea martor. În fiecare eprubetă s-au adăugat câte 0,5ml de sânge, toate s-au introdus în termostat și s-au lăsat pentru 30 min. la temperatura de 37°C în poziție verticală, pentru

ca eritrocitele să se sedimenteze. Din eprubetele pentru sedimentare în alte eprubete curate s-a transferat câte 1,0 ml supernatant cu suspensie celulară la care s-au adăugat 2,0 ml mediu 199. În eprubetele experimentale s-au adăugat mitogene sau antigene. În calitate de mitogenă s-a utilizat PHA, produsă de firma „Difco”, preluând câte 0,01ml (în diluție de 1:10 la 1,0ml mediu de cultură).

Cultivarea celulelor: Cultura s-a instalat în termostaț sub un unghi de 35°C și s-a incubat la 37° C timp de 96 ore pentru probele cu PHA și timp de 120 ore pentru probele cu antigene.

Citirea rezultatelor: Cultura de celule s-a resuspendat în mediul de cultivare. S-a centrifugat 10 min. la 175g, iar lichidul supernatant s-a vărsat. În picătura de supernatant rămasă s-au resuspendat celulele și s-au preparat frotiurile (nu mai puțin de două din fiecare eprubetă). Frotiurile s-au fixat cu metanol și s-au colorat după metoda Romanovski-Giemsa. Apoi s-au numărat 1000 celule (limfocite, forme intermediare, blaști, mitoze) și s-a determinat raportul procentual de celule cu semne de transformare (forme intermediare, blaști, mitoze).

2.3.2. Subpopulațiile de limfocite T și B (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19) se estimează cu ajutorul metodei FlowCytomertrie.

Nivelurile de subpopulații ale limfocitelor T și B (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19) s-au determinat cu ajutorul metodei FlowCytomertrie (Partec PAS I).

Recoltarea celulelor. Într-o eprubetă sterilă cu K 3 EDTA se colectează sânge din vena cubitală.

1. Se transferă 100 μl de sânge cu anticoagulant (EDTA) într-un tub de polistiren cu dimensiunile 12 mm x75 mm.

2. Se adaugă 20 μl de MultiMix (Anti-Human CD8/FTC, Anti-Human CD4/RPE, Anti-Human CD3/APC, Anti-Human CD16/FTC, Anti-Human CD19/RPE) și se amestecă gentil cu ajutorul vortexului. 20 μl este volumul optim, stabilit în laborator individual.

3. Se incubează la întuneric la 4 °C timp de 30 min sau la temperatura camerei (20–25 °C) timp de 15–30 min.

4. Se adaugă 100 μl Uti-Lyse (reagent A) pentru fiecare probă și se amestecă gentil cu ajutorul vortexului. Se incubează timp de 10 min la temperatura camerei, la întuneric.

5. Se adaugă 2,5 ml Uti-Lyse (reagent B) pentru fiecare probă și se amestecă gentil cu ajutorul vortexului. Se incubează timp de 30 min la temperatura camerei, la întuneric.

6. Analizăm la citometru în flux sau depozităm la 2–8 °C la întuneric până la analiză. Probele pot fi citite timp de 24 de ore după liză.

7. Condițiile optime pot varia în funcție de modelul și metoda de preparare, fiind stabilite de către fiecare laborator individual. Se recomandă să se includă probe de control (pozitiv și negativ).

2.3.3. Determinarea capacității de fagocitare a neutrofilelor

Pentru determinarea raportului de celule fagocitare s-au utilizat indicele fagocitar și numărul fagocitar [271].

Pentru analiză s-au preluat într-o eprubetă 1,0 ml sânge din vena cubitală, la care s-a adăugat 0,1ml citrat de natriu de 3,8%. Pentru aprecierea activității fagocitare la 200mkl sânge integral s-au adăugat câte 80mkl proteină stafilococică A în diluție 1:200, după care, eprubetele s-au incubat în termostat la 37°C pe o perioadă de 15 min. După expirarea timpului de incubare s-au preparat frotiurile, s-au uscat și s-au fixat în alcool metilic timp de 5-7 minute, după care s-au colorat după metoda Romanovski-Giemsa.

Frotiurile s-au examinat la microscopul cu imersie ob.x100, oc.x10. S-au numărat 100 celule, ținându-se cont de numărul de celule care au fagocitat particulele proteice și media numărului de particule digerate de un fagocit.

2.3.4. Determinarea activității fagocitare a neutrofilelor în testul NBT (Nitro-Blue-Tetrazolium). Pentru aprecierea activității funcționale a neutrofilelor (AFN) în testul cu tetrazoliu-nitro-blue (NBT) s-a utilizat metoda propusă și modificată de B.H. Park (1968) [142].

Reactive: Soluție NaCl (0,9%); Tetrazoliu-Nitro-Blue uscat (NBT): 2 mg de NBT uscat s-a dizolvat în 1 ml de apă distilată pe baia de apă la 37°C, timp de o oră.

Materiale pentru investigare: de la bolnav s-a colectat 3ml de sânge. Anterior s-a pregătit heparina calculând 100 mkl heparină în diluție de 1:10 la 1ml de sânge.

Separarea neutrofilelor: în două eprubete din polietilenă s-au introdus câte 200 mkl sânge heparinizat, la care s-au adăugat câte 50 mkl NBT.

Probele s-au agitat minuțios și s-au incubat în decurs de 30min. la 37°. După incubare s-au preparat frotiuri, care s-au uscat și s-au fixat în metanol timp de 5-7 min. și s-au colorat cu amestecul : azuriu(3ml)-eozin(6ml)-apă(18,5ml) timp de 20min. Frotiurile s-au uscat și s-au supus microscopiei.

Citirea rezultatelor: Pentru evidența rezultatelor s-au analizat 100 neutrofile, repartizate în următoarele grupe: A - fără diformazan; B - cu conținut de diformazan pe mai puțin de 1/3 din suprafața celulei; C - cu conținut de diformazan pe mai mult de 1/3 din suprafața celulei; D – cu conținut de diformazan pe toată suprafața celulei. Indicele activității funcționale a neutrofilelor s-a calculat după formula:

$$IAFN = \frac{(A \times 0) + (B \times 1) + (C \times 2) + (D \times 3)}{100}$$

2.3.5. Determinarea conținutului de complexe imune circulante

Conținutul de complexe imune circulante s-a determinat conform procedurii descris de Гриневич И.А., Каменец Л.И., (1986) [222] în varianta adaptată de Ghinda S. și coaut., 2015, Metodă de determinare a gradului de intoxicație endogenă la copii cu amigdalita cronică. Brevet de invenție nr. 963, 2015. 10. 31. BOPI nr. 10/2015.

Pregătirea tamponului boric (TB) 0,1M pH 8,4: pentru 250 ml se folosește acid boric 0,852g și Na tetraboric 1,07g. Componentele se cântăresc, se adaugă în retorta chimică, se dizolvă în apa distilată și apoi se aduce la marcarea fixă.

Preparăm concentrațiile necesare ale PEG 2,5%, 4,2% și 8,0%. Deoarece, soluția PEG pe tamponul borat nu este stabil, acesta se pregătește “ex tempore”. A fost calculat că pentru o investigație cu concentrația 2,5% PEG este necesar de dizolvat 5 mg la 200 μl tampon boric, pentru o investigație cu concentrația 4,5% PEG este necesar de dizolvat 8,33 mg la 200 μl tampon boric, pentru o investigație cu concentrația 8% PEG este necesar de dizolvat 16 mg la 200 μl tampon boric. Pentru determinarea finală al soluțiilor necesare înmulțim volumele estimate la numărul de investigații.

Serurile bolnavilor se dizolvă în planșete cu fund rotund calculând 100 μl tampon boric și 50 μl ser investigat și obținem diluția de 3 ori a serului dizolvat (SDZ).

Reacția s-a efectuat în planșete plate conform schemei (fig 2.2). În prima coloană se plasează speciile control în coloana a doua speciile de studiu cu 2,5%, în coloana a treia speciile de studiu 4,2%, în coloana a patra speciile de studiu cu 8,0%.

	1 (C)	2 (2,5%)	3 (4,2%)	4 (8,0%)	5 etc.
A	200 μl TB 25 μl SDZ	200 μl ПЭГ 25 μl SDZ	200 μl PEG 25 μl SDZ	200 μl PEG 25 μl SDZ	
B	200 μl TB 25 μl SDZ	200 μl PEG 25 μl SDZ	200 μl PEG 25 μl SDZ	200 μl PEG 25 μl SDZ	
C	200 μl TB 25 μl SDZ	200 μl PEG 25 μl SDZ	200 μl PEG 25 μl SDZ	200 μl PEG 25 μl SDZ	
D etc.					

Fig. 2.2. Schema soluției ingredientelor necesare în planșete cu fund plat

Incubăm 15 minute în termostaț, temperatura 20°C.

	1 (κ)	2 (2,5%)	3 (4,2%)	4 (8,0%)	5 etc.
A	0,060	0,070	0,100	0,300	
B	0,050	0,055	0,090	0,120	
C	0,040	0,090	0,140	0,560	
D etc.					

Fig. 2.3. Schema distribuției rezultatelor investigării concentrației CIC

Citirea rezultatelor.

Pe reader citim indicatorii din fiecare godeu, notificându-se în unități convenționale de densitate optică (UDO) și se determină concentrația CIC conform formulei:

$$\text{Concentrația CIC} = \text{UDO (godeu de studiu)} - \text{UDO (godeu de control)} \times 1000$$

Exemplu de calcul a concentrației CIC la bolnavul A

$$\text{CIC } 2,5\% = 0,070 - 0,06 \times 1000 = 10 \text{ UC (unități convenționale)}$$

$$\text{CIC } 4,2\% = 0,100 - 0,06 \times 1000 = 40 \text{ UC (unități convenționale)}$$

$$\text{CIC } 8,0\% = 0,300 - 0,06 \times 1000 = 240 \text{ UC (unități convenționale)}$$

2.3.6. Determinarea activității hemolitice a complementului (CH_{50}). Activitatea hemolitică a complementului (CH_{50}) s-a determinat după metoda elaborată de Л.С. Резникова и соавт., (1967) [279].

2.3.7. Reacția Paull – Bunnell. Reacția Paull – Bunnell s-a executat conform procedurii propus de S. Ghinda (1984) [221], cu ajutorul microtitratorului de sistem Takatsy.

Pe sistemul de titrare s-au turnat în rânduri cu câte 6 godeuri fiecare (un rând pentru serul cercetat) câte 0,05ml soluție fiziologică (pH=7,2). Din cantitatea totală de ser inactivat în decurs de 30 min. la 56°C s-au preluat câte 0,05 ml și s-au preparat diluții de la 1:2 până la 1:64. La fiecare diluție s-au adăugat câte 0,025ml suspensie de eritrocite de berbec de 1,2%. Placa s-a lăsat pe o oră în termostat la 37°C, apoi s-a trecut pentru încă o oră în frigider. Drept titru final s-a considerat diluția, în care încă s-a mai determinat aglutinarea.

2.3.8. Determinarea indicelui leucocitar al alergiei simplificat

Pentru caracteristica reacțiilor alergice au importanță toate celulele sanguine, îndeosebi, eozinofilele și neutrofilele segmentate, nesegmentate, tinere, mielocitele.

Aprecierea intensității reacțiilor alergice este mai precisă și constă în aprecierea indicelui leucocitar al alergiei simplificat (ILAS) conform formulei:

$$ILAS = \frac{E}{S + 2N + 3T + 4MIE}, \text{ unde}$$

E – eozinofile, S – neutrofile segmentate, N - neutrofile nesegmentate, T – tinere, MIE - mielocite. La persoanele sănătoase ILAS este egal cu 0,043 oscilând între 0 și 0,077 ($\pm 2S$). Indicele ILAS mai mare de 0,08 poate fi considerat ca semn al reacției alergice.

2.3.9. Determinarea stării reacțiilor de adaptare a organismului după procedeul propus de Гинда С.С. и др., (1997) [74] care constă în determinarea indicelui de adaptare (IA), după formula:

$$IA = \frac{L}{S + 2N + 3T + MIE}, \text{ unde:}$$

L – limfocite, S – neutrofile segmentate, N – neutrofile nesegmentate, T- neutrofile tinere, MIE – mielocite.

La persoanele sănătoase IA este 0,49 cu mici devieri cuprinse între 0,36 – 0,62 ($\pm 1S$). IA mai mic de 0,36 s-a considerat scăzut (reacție la o iritare puternică), ceea ce corespunde modificării altor reacții imunologice. La valoarea IA mai mică de 0,3 starea funcțională a limfocitelor după datele TTBL cu PHA s-a caracterizat ca supresivă, fiind $53,7 \pm 3,72$ % cu norma $79,9 \pm 1,16$ %, numărul de limfocite T s-a redus până la $51,9 \pm 1,89$ % cu norma $70,1 \pm 0,59$ %. La aceeași valoare a IA conținutul complementului de asemenea s-a redus și a constituit $46,2 \pm 3,69$ CH50, cu norma de $58,9 \pm 1,56$ CH50. Astfel, indicii IA sunt într-o corelație strânsă cu indicii reactivității imunologice. Prin urmare, valorile IA pot fi utilizate pentru aprecierea orientativă a reacției de adaptare a organismului.

2.3.10. Determinarea conținutului imunoglobulinelor A, G, M, a factorilor C3 și C4 ai complementului

Conținutul imunoglobulinelor A, G, M, cea a factorilor C3 și C4 ai complementului s-a determinat (metoda nefelometrică) prin intermediul Immunochemistry Systems ICS Analyzer II al firmei BECKMAN (USA), utilizând seturile aceleiași firme conform procedurii recomandată de instrucțiunea atașată.

2.3.11. Determinarea nivelului de IgE totale

IgE totală se estimează cu ajutorul analizei imunoenzimatice pe suport solid, utilizând reactivile firmei UBI, conform instrucțiunilor anexate. Valorile normative medii pentru maturi, conform firmei producătoare, ating 14 IU/ml.

2.3.12. Determinarea citokinelor în ser. IFN- γ , TNF- α , IL-2 , IL-4, IL-5 și IL-10 se estimează cu ajutorul analizei imunoenzimatice pe suport solid, utilizând reactivile produse de ООО "Вектор-БЕСТ" (Россия).

2.3.13. Determinarea nivelului anticorpilor către Toxocara canis (AntiToxoIgG) se estimează cu ajutorul analizei imunoenzimatice pe suport solid, utilizând reactivile produse de NovaTec Immunodiagnostica GmbH Technologie & Waldparc (Germany).

Anti-Toxocara canis IgG s-a determinat prin metoda de analiză imunoenzimatică pe suport solid, utilizând chiturile de reactivi produse de NovaTec (Germania). Complexul imun format din conjugatul legat este vizualizat prin adăugarea de tetrametilbenzidină (TMB) substrat, care dă un produs de reacție albastru. Intensitatea acestui produs este proporțională cu cantitatea de anticorpi specifici Anti-Toxocara canis IgG în specimen.

Desfășurarea reacției. Pentru analiză s-a luat ser preparat din sângele periferic în volum de 10 μ l la care s-au adăugat 1000 μ l de soluție diluent (proporție 1+100). Se transferă 100 μ l din probele diluate în prealabil și controalele existente în test. Se incubează timp de 1 oră $\pm$ 5 min la

37 ± 1 °C. La finalizarea incubării se aspiră conținutul godeurilor și se spală de cinci ori cu 300 µl de soluție de spălare. Se transferă 100 µl conjugat *Toxocara canis Protein A*. Se incubează timp de 30 min la temperatura camerei, protejat de expunerea directă la lumină. La finalizarea incubării se aspiră conținutul godeurilor și se spală de cinci ori cu 300 µl de soluție de spălare. Se transferă 100 µl soluție de substrat TMB. Se incubează timp de 15 min la temperatura camerei, protejat de expunerea directă la lumină. Se transferă 100 µl soluție Stop (soluție de acid sulfuric). Se măsoară absorbanta la 450/620 nm.

Interpretarea rezultatelor:

Probele sunt considerate POZITIVE dacă valoarea de absorbție este mai mare cu 10 % decât cut-off. Probele sunt considerate NEGATIVE dacă valoarea de absorbție este mai mică cu 10 % decât cut-off.

Rezultate în Unități NovaTec se calculează după formula:

$$\text{Rezultat} = \frac{u.d.o \text{ specimenului} \times 10}{\text{Cut-off}} = \frac{1,216 \times 10}{0,38} = 32 \text{ NTU},$$

unde:

u.d.o specimenului – 1,216 ,

cut-off – 0,38

Cut-off: 10 NTU Negativ: <9 NTU Pozitiv:> 11 NT

Concomitent s-au efectuat și alte investigații clinice de laborator. Investigațiile s-au realizat în dinamică, până și după cura de tratament.

2.4. Metode de analiză a rezultatelor obținute

Investigațiile s-au programat și efectuat conform conceptelor clasice precum și în baza datelor recente referitoare la metodele de cercetare, calitatea și sugestivitatea examenului de laborator ș.a. [247; 260; 254; 252; 144].

Datele obținute au fost introduse într-o bază de date folosind programul de calcul tabelar *Microsoft Excel*, componentă a pachetului *Microsoft Office 2007*. Informațiile au fost prelucrate statistic prin intermediul programului *Statistica 10,0*, rezultatele fiind prezentate sub forma de tabele și teste statistice dedicate. Procesarea statistică a materialelor rezultate ale studiului imunologic a inclus metode operante de evaluare statistică, inclusiv criteriul Student ș.a., [197; 98; 169; 123; 256; 39; 119; 278; 201; 255]. 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 concludenței statistice, care în toate situațiile descrise a fost de p<0,05 și mai înalt.

2.5. Concluzii la capitolul 2

1. Cercetarea științifică s-a realizat cu respectarea principiilor metodologice ale cercetărilor, care a inclus 159 de pacienți cu tuberculoză pulmonară, toxocaroză și cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză.
2. Sunt prezentate criteriile de includere și excludere, calcularea loturilor de studiu, metodele de cercetare de prelucrare și analiză.
3. Metodele statistice de prelucrare și analiză a datelor au fost selectate în funcție de scopul și obiectivele cercetării.

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

Numeroase observații au demonstrat că imunitatea (reactivitatea imunologică) își începe lupta împotriva infecției nu mai devreme de 7-8 zile de la intrarea microbilor în organism. În acest timp, microbiile nu se înmulțesc liber în organism. I se opun mecanismele biologice de protecție naturală împotriva infecțiilor (țesuturi tegumentare, reacții vasculare, componente umorale bactericide și bacterio-legătoare ale secretelor și serului, fagocite). În consecință, celulele care poartă protecție naturală împotriva infecțiilor și produsele lor solubile recunosc initial faptul că patogenul pătrunde în organism, cu mult înaintea celulelor imunologice [34; 292].

Celulele de rezistență naturală - celule dendritice și macrofage - transferă antigene la limfocite după procesare sub formă de receptori de pe suprafața celulelor lor și secretă simultan o serie de substanțe biologice active - citokine ale inflamației naturale. Printre acestea sunt extrem de importante chemokinele, care semnalează limfocitelor că este timpul să înceapă un răspuns imun și tipul răspunsului. Se poate spune că, fără procesele de inflamație preimună, nu există un răspuns imun adecvat, sau poate nici un răspuns, *in vivo* [34; 172; 113].

Printre citokine, cele mai importante sunt IL-1 β , IL-8 și TNF- α , care acționează ca unul dintre principalii mediatori responsabili de dezvoltarea formelor preimunologice de protecție - formarea unei reacții inflamatorii locale și a unei reacții acute de răspuns de fază la nivelul corpului în timpul unei leziuni infecțioase [283; 243; 128; 292; 167].

Celulele dendritice, spre exemplu, sunt capabile să absoarbă fragmente de peptide, să se deplaseze din țesutul periferic la ganglionii limfatici și să declanșeze diferențierea limfocitelor Th0 primitive în limfocite Th1. Recunoașterea agenților patogeni de către celulele dendritice se realizează prin receptori care interacționează cu moleculele de suprafață corespunzătoare asupra agenților infecțioși. Structurile moleculare care se repetă pe suprafața generală ale agenților patogeni sunt numite modele moleculare asociate patogenului, iar receptorii de recunoaștere, corespunzători acestora, sunt numiți receptori de recunoaștere a modelului [137]. În ultimii ani, au fost identificați și studiați numeroși receptori de recunoaștere a modelelor: receptori de tip Toll (TLR), receptori de tip nod (NLR) și receptori de lectină de tip C. TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-6, receptori de lectină de tip C, precum și dectina-1 sunt importante în inițierea unui răspuns imun împotriva, spre exemplu, fungilor, dectina-2, receptor de manoză etc. [94; 113].

Material. Pentru studierea dereglărilor rezistenței naturale și a reactivității 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 tuberculozei – 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 (tab. 3.3).

Tabelul 3.3. Distribuția pacienților examinați după eliminarea MBT (abs./%)

Indice	Lotul 1 TP+TX (n-53)	Lotul 2 TP (n-53)
Eliminare MBT: +	41/77,4	41/77,4

Frecvența factorilor agravanți a bolii este reflectată în tabelul 3.4, demonstrează că factorii agravanți precum consumul de tutun, abuzul de alcool și alte boli din anamneză nu sunt cu diferență semnificativă în toate loturile. Patologiile nespecifice ale aparatului respirator au fost cu frecvență semnificativă mai înaltă la pacienții din lotul 1 comparativ cu lotul 3 ($p < 0,05$).

Tabelul 3.4. Frecvența factorilor agravanți a bolii la bolnavii incluși în studiu (M±m)

Factor	Lotul 1 TP+TX (n-53)	Lotul 2 TP (n-53)	Lotul 3 TX (n-53)
Fumător	0,6±0,11	0,6±0,12	0,5±0,09
Abuz de alcool	0,6±0,11	0,6±0,11	0,5±0,08
Patologii nespecifice ale aparatului respirator în anamneză	0,3±0,07●	0,1±0,04	0,1±0,04
Alte maladii în anamneză	0,8±0,14	0,6±0,12	0,5±0,09

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.

Tabelul 3.5. Frecvența și durata acuzelor (abs./% și M±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./% în interval timp (zile)	52/98,1	48/100	20/37,7
	34,7±2,95●	24,2±3,03■	2,5±0,57*
Spută num.abs./% în interval timp (zile)	51/96,2	39/73,6	12/22,6
	31,8±3,03●	21,1±4,63■	1,3±0,39*
Dispnee num.abs./% în interval timp (zile)	39/73,6	32/60,4	15/28,3
	28,6±3,53●	14,9±2,57■	1,6±0,41*
Cefalee num.abs./% în interval timp (zile)	16/30,2	10/18,9	10/18,9
	7,5±1,95	4,0±1,30■	0,9±0,26*
Dureri în cutia toracică num.abs./% în interval timp (zile)	27/50,9	21/39,6	7/13,2
	11,8±1,92	6,8±1,37	0,47±0,18

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

La analiza semnelor de intoxicație s-a determinat că temperatura a fost cea mai frecvent întâlnită în lotul 1: $p<0,001$ între loturile 1 și 3, și nu semnificativ în comparație cu lotul 2. Astenia 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. Frecvența transpirației s-a întâlnit mai des în lotul 1 ($p<0,001$ între loturile 1 și 3 și $p<0,05$ între loturile 1 și 2. Frecvența acuzelor privind tulburările de somn a fost cea mai înaltă în lotul 1 ($p<0,01$

între loturile 1 și 3), și nu semnificativ în comparație cu lotul 2. Iritabilitatea cea mai frecventă a fost în lotul 1 ($p < 0,01$ între loturile 1 și 3), și nu semnificativ comparativ cu lotul 2. Inapetența s-a remarcat mai frecvent în lotul 1 ($p < 0,001$ între loturile 1 și 3), și mai rar în lotul 2. Frecvența scăderii în greutate a fost cea mai înaltă în lotul 1 ($p < 0,001$ între loturile 1 și 3), și nu semnificativ în comparație cu lotul 2. (tab. 3.6).

Tabelul 3.6. Frecvența simptomelor de intoxicație (abs./% și $M \pm m$ în interval timp (zile))

Simptome		Lot 1 TP+TX (n-53)	Lot 2 TP (n-53)	Lot 3 TX (n-53)
Subfebrilitate / Febră	num.abs./%	24/46,3	20/37,7	10/18,9
	în interval timp (zile)	$6,1 \pm 1,16$	$3,8 \pm 0,92^{\blacksquare}$	$0,7 \pm 0,32^*$
Astenie	num.abs./%	43/81,1	40/75,5	15/28,3
	în interval timp (zile)	$18,4 \pm 2,31^{\bullet}$	$12,6 \pm 1,64^{\blacksquare}$	$2,0 \pm 0,48^*$
Transpirație	num.abs./%	35/66,0	22/41,5	5/9,4
	în interval timp (zile)	$12,7 \pm 1,70^{\bullet}$	$5,1 \pm 1,03^{\blacksquare}$	$0,3 \pm 0,15^*$
Dereglarea somnului	num.abs./%	13/24,5	11/20,8	9/16,9
	în interval timp (zile)	$5,4 \pm 1,52$	$3,2 \pm 1,07^{\blacksquare}$	$0,6 \pm 0,20^*$
Iritabilitate	num.abs./%	13/24,5	10/18,9	10/18,9
	în interval timp (zile)	$5,0 \pm 1,40$	$2,5 \pm 0,77^{\blacksquare}$	$0,6 \pm 0,19^*$
Inapetență	num.abs./%	34/64,2	29/54,7	10/18,9
	în interval timp (zile)	$15,5 \pm 2,28$	$11,8 \pm 2,88^{\blacksquare}$	$0,9 \pm 0,28^*$
Scădere în greutate în kg	num.abs./%	37/69,8	35/66,0	9/16,9
		$6,7 \pm 0,76$	$5,3 \pm 0,72^{\blacksquare}$	$0,9 \pm 0,27^*$

Notă: veridicitatea dintre: $\blacksquare$ - 1 și 2; $\bullet$ - 1 și 3 * - 2 și 3.

Caracteristica pacienților după gen și vârstă, formele de tuberculoză, emisie de M. tuberculosis frecvența factorilor agravanți, sunt comparabile în toate loturile. Însă frecvența acuzelor, simptomelor de intoxicație sunt semnificativ mai frecvente în lotul 1, tuberculoza pulmonară asociată cu toxocaroza care indică la o evoluție mai severă a bolii.

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

În rezultatul studierii rezistenței naturale la bolnavii cu tuberculoză pulmonară asociată cu *Toxocara Canis*, la internare în staționar, s-a determinat că conținutul de leucocite la pacienții din lotul 1 (tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroza) și la pacienții din lotul 2 (tuberculoză pulmonară) a fost semnificativ mai înalt comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$ în ambele loturi). Conținutul de leucocite în al treilea lot de pacienți (toxocaroza) nu a fost cu diferență semnificativă în comparație cu lotul sănătos. Conținutul de leucocite din primul lot de pacienți a avut o tendință spre creștere în comparație cu pacienții din lotul 2, dar diferențele nu sunt semnificative (tab. 3.7).

Conținutul de neutrofile segmentate la pacienții din lotul 1, 2 și 3 a fost semnificativ scăzut față de lotul cu persoane sănătoase ($p < 0,001$). Conținutul de neutrofile segmentate la pacienții din lotul 2 a fost semnificativ mai mare decât la pacienții din lotul 1 și 3 ($p < 0,05$).

Conținutul de neutrofile nesegmentate în loturile 1, 2 și 3 la internare a fost semnificativ mai înalt decât la persoanele sănătoase ($p < 0,01$ în lotul 1 și 2; $p < 0,001$ lotul 3). Cel mai înalt conținut de neutrofile nesegmentate a fost observat la pacienții din lotul 3 (semnificativ mai înalt decât la pacienții din loturile 1 și 2 - $p < 0,001$).

Tabelul 3.7. Indicii formulei leucocitare și de adaptare 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)
Leucocite $10^9/\text{л}$	$6,0 \pm 0,12$	$9,3 \pm 0,42 \bullet \square$	$8,7 \pm 0,40 \square$	$5,4 \pm 0,29 *$
Neutrofile segmentate %	$65,3 \pm 0,33$	$53,8 \pm 1,61 \square$	$58,0 \pm 1,57 \square$	$53,7 \pm 1,46 \square *$
Neutrofile nesegmentate %	$1,8 \pm 0,11$	$3,1 \pm 0,44 \bullet \square$	$3,5 \pm 0,49 \square$	$6,4 \pm 0,56 \square *$
Limfocite %	$36,1 \pm 0,33$	$22,9 \pm 1,38 \square$	$25,2 \pm 1,46 \square$	$25,8 \pm 0,98 \square$
Indicele de adaptare u.c.	$0,37 \pm 0,007$	$0,44 \pm 0,037$	$0,46 \pm 0,051$	$0,41 \pm 0,026$

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

Conținutul total de limfocite a fost aproximativ același în toate loturile și a fost semnificativ mai mic decât la persoanele sănătoase ($p < 0,001$ în toate loturile).

Capacitatea de adaptare (IA - indicele de adaptare) a organismului, este fără diferență statistică la pacienții din loturile 1 și 2 și ușor mai scăzut la pacienții din lotul 3, și nu diferă semnificativ de indicatorii persoanelor sănătoase (tab. 3.7).

Activitatea hemolitică totală a complementului (AHTC) în toate loturile a fost semnificativ mai mică în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,05$ până la $< 0,01$). Printre pacienți, cea mai mare activitate hemolitică a complementului a fost observată în lotul 2 ($p < 0,05$ față de lotul 3 și $p < 0,01$ față de lotul 1 (tab. 3.8).

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).

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 (viteza de sedimentare a hematiilor) este un indicator nespecific, dar sensibil, care poate fi pozitiv chiar și în stadiul preclinic. O creștere a VSH este observată în multe boli infecțioase, oncologice și reumatologice [250].

Tabelul 3.8. Conținutul de AHTC, C3, C4, VSH și AN în loturile examinate (M±m)

Indice	Sănătoși (n-100)	Bolnavi		
		Lotul 1 TP+TX (n-53)	Lotul 2 TP (n-53)	Lotul 3 TX (n-53)
AHTC CH50	59,8±1,56	47,0±0,50□	50,7±0,57□▪	48,3±1,07□*
C3 g/l	1,2±0,06	0,67±0,015□●	0,79±0,016□▪	0,75±0,020□
C4 g/l	0,5±0,02	0,31±0,008□	0,35±0,007□▪	0,30±0,006□*
VSH mm/oră	6,0±0,32	33,8±2,53□●	32,6±2,82□	14,1±1,14□*
AN lg titru	2,5±0,08	1,57±0,057□	1,74±0,070□	1,51±0,090□*

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

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). La pacienții din lotul 3, VSH a fost semnificativ scăzut ($p < 0,05$) în comparație cu persoanele sănătoase.

Conținutul de anticorpi naturali, precum și activitatea hemolitică totală a complementului, a fost semnificativ mai scăzut decât la persoanele sănătoase din toate loturile ($p < 0,001$ în toate loturile). Nu au existat diferențe semnificative în conținutul de anticorpi naturali între loturi, cu excepția loturilor 2 și 3 de pacienți - $p < 0,05$ (tab. 3.8).

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

O subpopulație specială de limfocite - limfocite ucigașe naturale (NK) se diferențiază din o celulă progenitoare limfoidă comună, și *in vitro* sunt capabile să omoare spontan (adică fără imunizare prealabilă) unele celule tumorale, precum și celulele infectate cu virus [292]. Astfel, 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. 3.9).

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 ($p<0,05$).

Tabelul 3.9. 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

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. 3.9).

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. 3.10).

Tabelul 3.10. 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■	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 $\square$ ■	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 $\square$ ■	561 $\pm$ 15,9 $\square$ *

Notă: veridicitatea dintre: ■ - 1 și 2; ● - 1 și 3; * - 2 și 3; □ – 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. 3.10).

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 alergiile 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. 3.11).

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 patogenia 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 3.11. 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 $\blacksquare$	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 $\square$ ●	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; ● - 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 toxocaroză), 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 toxocaroză), 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. 3.11).

Astfel, cele mai înalte rate de alergie au fost la pacienții din lotul 1 (tuberculoza pulmonară asociată cu toxocaroză), rate mai puțin pronunțate de alergie s-a determinat la pacienții din lotul 3 (toxocaroză) și cele mai scăzute rate de alergie 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 alergie au fost determinate la pacienții din lotul 1 (tuberculoză asociată cu toxocaroză), rate mai puțin pronunțate de alergie la pacienții din lotul 3 (toxocaroză) și cele mai scăzute rate de alergie 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 canis* 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 canis* IgG la pacienții din lotul 3 a fost semnificativ mai înalt decât la pacienții din lotul 1 ($p < 0,05$) (tab. 3.12).

Sensibilizarea celulară la antigenele MBT la pacienții din loturile 1 și 2 a fost semnificativ mai înaltă în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$ în ambele loturi), iar la pacienții din lotul 3 nu a avut diferență semnificativă față de indicatorii din lotul sănătos și a fost semnificativ mai scăzută decât la pacienții 1 și 2 loturi ($p < 0,001$ 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 sănătos și a fost semnificativ mai scăzut decât la pacienții din loturile 1 și 2 ($p < 0,001$ în ambele loturi).

Astfel, pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză s-au caracterizat printr-un nivel ridicat de anticorpi la antigenele *Toxocara* și anticorpi la antigenele MBT, precum și un nivel ridicat de sensibilizare celulară (limfocite) la antigenele MBT.

Tabelul 3.12. Unii indicatori ai sensibilizării specifice la examinați ($M \pm m$)

Indice	Sănătoși (n-100)	Bolnavi		
		Lotul 1 TP+TX (n-53)	Lotul 2 TP (n-53)	Lot ul3 TX (n-53)
Anti-Toxocara canis 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

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. 3.13).

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 3.13. 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 $\square^{\bullet}$	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; $\bullet$ - 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 semnificative $p < 0,05$) (tab. 3.13).

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 - atât a activității funcționale a limfocitelor T, cât și conținutul limfocitelor T și subpopulațiile acestora.

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. 3.14).

Tabelul 3.14. 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 $\square^{\bullet}$	12,9 $\pm$ 0,59	16,2 $\pm$ 0,44 $\square^*$
IgG g/l	14,7 $\pm$ 0,55	18,4 $\pm$ 0,30 $\square$	17,0 $\pm$ 0,27 $\square^{\blacksquare}$	17,5 $\pm$ 0,27 $\square$
IgA g/l	1,8 $\pm$ 0,12	3,4 $\pm$ 0,09 $\square$	3,1 $\pm$ 0,08 $\square^{\blacksquare}$	3,6 $\pm$ 0,09 $\square^*$
IgM g/l	1,4 $\pm$ 0,08	2,1 $\pm$ 0,07 $\square^{\bullet}$	1,6 $\pm$ 0,06 $\square^{\blacksquare}$	2,4 $\pm$ 0,08 $\square^*$

Notă: veridicitatea dintre: $\blacksquare$ - 1 și 2; $\bullet$ - 1 și 3; $*$ - 2 și 3; $\square$ - 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 comparabile). 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. 3.14).

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.

T-helperii sunt împărțiți în Th de tipul 1 și de tipul 2. Th1 (T-helper tipul 1) secretă IL-2, γ -interferon, TNF- α și, ca urmare, oferă reacții de imunitate celulelor T - stimulează răspunsul imun împotriva bacteriilor intracelulare (*Mycobacterium tuberculosis*), antiviral, antitumoral, imunitate la transplant [157; 166; 165], Th2 (T-helper de tipul 2) secretă IL-4, IL-5, IL-10 și stimulează sinteza anticorpilor, promovează dezvoltarea unui răspuns imun umoral împotriva bacteriilor extracelulare (*Toxocarozei*), toxinele acestora, precum și formarea de anticorpi IgE [26; 189; 215].

Însă, alte studii concluzionează că *Toxocara canis* stimulează producția de citokine Th1 și citokine reglatoare, fără a stimula citokinele Th2 [11].

Tabelul 3.15. Parametrii citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii 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)
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: $\blacksquare$ - 1 și 2; ● - 1 și 3; * - 2 și 3; $\square$ - între sănătoși și bolnavi

În studiul nostru 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. 3.15).

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.

Datele obținute sunt în concordanță cu datele altor autori, care demonstrează că imunitatea celulară antituberculoză este asociată predominant cu tipul Th-1 (IL-2, TNF α , IFN γ). 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 TNF α duce la necroza țesutului pulmonar în focarele tuberculoase [297].

3.4. Sinteza la capitolul 3

În rezultatul cercetării s-a determinat, că tuberculoza pulmonară asociată cu toxocaroză are o evoluție a bolii mai severă în comparație cu tuberculoza pulmonară și toxocaroză. Indicatorii, care caracterizează starea rezistenței naturale, relatează mai pronunțate schimbări la pacienții din lotul 1 (tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză), indicatorii de rezistența naturală sunt mai puțin afectați la pacienții din lotul 3 (toxocaroză), iar cei mai păstrați indicatori ai rezistenței naturale s-a determinat la pacienții din lotul 2. Suprimarea rezistenței nespecifice ale organismului în cazul invaziei parazitare este relatată și de unii autori [291; 45].

Un rol important în mecanismele de dezvoltare a intoxicației endogene la pacienții cu tuberculoză pulmonară îl joacă nivelul moleculelor cu masă moleculară medie și mică, modificarea oxidativă a proteinelor și nivelul citokinelor [281; 232]. Aceasta se confirmă prin rezultatele obținute în urma studierii conținutului CIC cu masă moleculară mică, medie și mare care demonstrează nivel de intoxicație endogenă înaltă la pacienții cu tuberculoză asociată cu toxocaroză și pacienții cu toxocaroză în comparație cu pacienții tuberculoză pulmonară [85]. Importanța intoxicației endogene este relatată și de alți autori care au demonstrat că endotoxemia joacă un rol semnificativ în evoluția bolilor infecțioase [300; 275].

Eozinofilia și nivelul seric al IgE totală crescut este semnul clinic caracteristic al infecțiilor cu helminți. În toxocaroză, apare ca răspuns imun al gazdei împotriva larvelor migratoare de *Toxocara* sp. Mai multe lucrări au raportat posibila relație a eozinofiliei cu toxocaroză în rândul adulților sănătoși, asimptomatici [105; 104; 198] Eozinofilia participă și la răspunsul inflamator inițiat de *M. tuberculosis*. În modelele animale, a fost documentată acumularea rapidă de eozinofile în locurile de infecție ale *M. tuberculosis*. Aceste studii au arătat că micobacteriile induc atracția eozinofilelor către regiunile inflamatorii locale și pot fagocita acești bacili [92; 200].

Cauza eozinofiliei în tuberculoză este argumentată de unii autori ca o reacție precoce de hipersensibilitate la antigenul *Mycobacterium tuberculosis* care declanșează starea de eozinofilie pulmonară locală și IL-5 este cea mai importantă citokină care asigură extinderea eozinofiliei periferice la pacienții cu TB pulmonară [153].

În studiul nostru s-a determinat cel mai înalt nivel de alergie (conținutul de eozinofile, indice imunoregulator - CD4/CD-8, indice leucocitar al alergiei simplificat) la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză, mai puțin pronunțat s-a remarcat la pacienții din lotul 3 cu toxocaroză și cele mai scăzute rate de alergie au fost la pacienții din lotul 2 cu tuberculoză pulmonară. Cel mai înalt conținut de IgE totală s-a remarcat la pacienții cu toxocaroză, urmată de lotul tuberculoza pulmonară asociată cu toxocaroză. La pacienții cu tuberculoză pulmonară nivelul plasmatic de IgE totală a fost mai mare semnificativ decât valoarea normală la persoanele sănătoase, rezultat care confirmă datele obținute în alte studii [42].

Semnificația eozinofiliei în tuberculoza asociată cu toxocaroză este importantă, deoarece în toxocaroză se observă constant o eozinofilie ridicată până la o reacție leucemoidă de tip eozinofil. Nivelul relativ al eozinofiliei în unele cazuri poate ajunge la 90% [107; 48; 103; 136]. Concentrația plasmatică a IL-5 s-a dovedit a fi crescută la pacienții cu eozinofilie. Creșterea numărului de eozinofile, IL-5R pozitivă prezintă încă un mecanism care explică baza prezenței pe termen lung a eozinofilelor în sângele periferic la pacienții cu tuberculoză pulmonară.

Reacția imună a organismului împotriva *M. tuberculosis* depinde de diferite mecanisme imunologice a rezistenței naturale și a reactivității imunologice. Unii autori relatează că răspunsurile imunologice celulare la antigenelor specifice *M. tuberculosis* demonstrează o rezistență mai mare a anticorpilor în comparație cu răspunsul imun celular [197]. Infecțiile cu *Toxocara canis* sunt asociate cu producerea de niveluri ridicate de anticorpi specifici și nespecifici pentru toate izotipurile și subclasele de IgG și cu un răspuns de citokine caracterizat prin producerea de citokine Th2.

În studiul nostru s-a determinat o rezistență înaltă a anticorpilor la antigenele din clasa *Toxocara* și anticorpi la antigenele *M. tuberculosis*, precum și un nivel ridicat de sensibilizare celulară (limfocite) la antigenele MBT la pacienții cu tuberculoza pulmonară asociată cu toxocaroză [85]. Deasemenea, un conținut înalt de anticorpi la antigenele din clasa *Toxocara* s-a determinat și la bolnavii cu patologie nespecifică a aparatului respirator asociată cu toxocaroză [173]. Astfel, un conținut ridicat de anticorpi la antigenele din clasa *Toxocara* la pacienții cu tuberculoză pulmonară poate fi un biomarker al infecției cu *Toxocara canis* la această categorie de pacienți.

Parametrii reactivității imunologice (RBTL cu PHA, conținutul de limfocite și subpopulațiile acestora - CD3, CD4, CD-8) au fost cei mai afectați la pacienții cu tuberculoza

pulmonară asociată cu toxocaroză și la pacienții cu toxocaroză. Indicatorii enumerați au fost mai puțin modificați la pacienții cu tuberculoză pulmonară. Perturbări ai rezistenței imunologice mediate celular și a reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară sunt constatate și de alți autori [140; 32].

Răspunsurile imunologice induse de celulele T joacă un rol crucial în controlul și protejarea împotriva infecției cu *M. tuberculosis* [190]. În anumite stadii diferențiate, celulele T CD4+ și CD8+ progresează către memoria centrală și memoria efectoră, care activează și modulează fagocitoza și produc molecule care pot influența direct infecția microbiană citotoxică. Diverse citokine și chemokine gazdă sunt eliberate odată ce antigenele specifice *M. tuberculosis* întâlnesc și stimulează răspunsurile imunologice ale organismului infectat cu *M. tuberculosis* [15].

Relația complicată dintre *M. tuberculosis* și sistemul imunitar este atribuită producției de diferite citokine ca răspuns la infecția cu *M. tuberculosis* [57] care ar putea restricționa creșterea bacteriană și ar putea modula răspunsurile inflamatorii care contribuie la dezvoltarea tuberculozei [21].

Coexistența TB și helminți a condus la ipoteza că helminții pot agrava evoluția tuberculozei. Unele studii relatează că răspunsul antiinflamator indus de helminți în cazurile de co-infecție poate atenua răspunsurile de protecție și imunopatologice la TB [18; 70].

Wong WK, et al (2019), în rezultatul examinării tipurilor de infecții parazitare la pacienții cu tuberculoză, au determinat că subiecții expuși la trichuriasis și toxoplasmoză au prezentat o creștere a șanselor pentru a dezvolta TB pulmonară [194].

Există dovezi experimentale concludente că răspunsurile T helper (Th)2 și T (Treg) induse de helminți afectează rezistența gazdei împotriva infecției cu *Mycobacterium tuberculosis* [10; 87; 132]. Mai multe studii demonstrează că răspunsul Th1 este redus la gazdele co-infectate cu helminți [18; 70]. Amor Dalm et. al. (2022) concluzionează, că *Toxocara canis* stimulează producția de citokine Th1 și citokine reglatoare, fără a stimula citokinele Th2 [11].

Studiul nostru demonstrează nivel cel mai scăzut de citokine Th-2 (IL-4, IL-5, IL-10) la pacienți cu tuberculoză, cel mai înalt nivel se remarcă la pacienții cu tuberculoza pulmonară asociată cu toxocaroză. Nivelul de citokine Th-2 la pacienții cu toxocaroză ocupă o poziție intermediară cu diferență semnificativă mai înaltă în comparație pacienții din lotul 2, cu tuberculoză pulmoră fără invazie cu helminți. Conținutul de citokine Th-1 (INF- γ , TNF- α , IL-10) a fost cel mai scăzut la pacienții cu toxocaroză, cel mai înalt a fost la pacienții cu tuberculoză. La pacienții cu tuberculoză în asociere cu toxocaroză nivelul de citokine Th-1 este semnificativ mai înalt în comparație cu pacienții cu toxocaroză și mai scăzut față de lotul pacienților cu tuberculoză [85]. Rezultatele obținute confirmă datele obținute de unii autori, care demonstrează că infecțiile

cu helminți modifică răspunsul Th1 prin stimularea celulelor Th2 și/sau celulelor T-regulatoare [6; 25; 70].

3.5. Concluzii la capitolul 3

1. Indicatorii rezistenței naturale (activitate redusă 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) relatează schimbări pronunțate la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză, urmați de pacienții cu toxocaroză.
2. La pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză este afectată imunitatea celulară (activitatea funcțională a limfocitelor T conform RBTL cu PHA, conținutul de limfocite T și subpopulațiile acestora) și umorală (conținutul de CD-19, imunoglobulinele din clasele IgG, IgA și IgM). La pacienții cu tuberculoză pulmonară este afectată preponderent imunitatea celulară și imunitatea umorală la pacienții cu toxocaroză.
3. Nivel ridicat de anticorpi la antigenele din clasa *Toxocara* și conținut înalt de eozinofile la pacienții cu tuberculoză pulmonară poate fi un biomarker al infecției cu *Toxocara canis*.
4. Toxocaroză asociată la tuberculoză pulmonară conduce la un grad înalt de sensibilizare celulară la antigenele MBT și *Toxocara canis*.
5. Răspuns imun de Th-1 (INF- γ , TNF- α , IL-10) a prevalat la pacienții cu tuberculoză, și răspunsul imun de tip Th-2 (IL-4, IL-5, IL-10) în lotul pacienților cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză. La pacienții cu toxocaroză s-a determinat cele mai scăzute nivele ale răspunsului imun de tip Th-1.

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

4.1. Aspecte de tratament imunomodulator și antiparazitar

Printre cauzele tratamentului inefficient al tuberculozei și dezvoltarea recidivei tuberculozei pot fi bolile concomitente de etiologie infecțioasă [229; 177; 155].

Studiul sindromului de intoxicație endogenă la pacienții cu tuberculoză infiltrativă și evaluarea eficacității utilizării Polysorb pentru corectarea acestuia a demonstrat că la pacienți pe durata chimioterapiei persistă intoxicație endogenă pronunțată, iar includerea preparatului Polysorb în terapia complexă a contribuit la scăderea gradului de intoxicație endogenă și la normalizarea reactivității organismului [265; 75].

Co-infecția tuberculoza pulmonară și toxocaroză este o asociere a două patologii cu intoxicație endogenă severă. Acest fapt conduce la necesitatea administrării unor medicamente polifuncționale cu activitate imunocorectivă, detoxifiantă, antioxidantă și protectoare membranară. Un loc important printre aceste preparate îl ocupă preparatul BioR care conține microelementele de o importanță vitală, aminoacizii, cu proprietăți adaptogene, antioxidante, imunoreglatoare, detoxifiante și capabile să realizeze efecte polifuncționale [77; 78; 76; 162; 79; 174].

Includerea unui medicament imunotrop (Likopid) în terapia complexă a formelor viscerale de toxocaroză la copii duce la o remisiune mai rapidă a bolii, contribuie la normalizarea parametrilor imunității generale și locale [294].

Efectul favorabil al Silimarinei standardizate asupra evoluției hepatitei C, suplimentar, față de activitatea antivirală, antitumorală și detoxică descrisă anterior, se bazează în mod evident pe capacitatea de a suprima proliferarea limfocitelor T și secreția de citokine proinflamatorii de către acesta [36; 4; 216; 61; 71; 111; 135; 7].

Polioxidoniul acționează asupra factorilor rezistenței naturale: celulele sistemului monocitemacrofag, neutrofilele și celulele NK, determinând o creștere a activității lor funcționale cu niveluri inițial reduse. Polioxidoniul are proprietăți detoxifiante, antioxidante și protectoare membranare, ceea ce face medicamentul de primă alegere în tratamentul bolilor asociate cu tulburări ale sistemului imun [251; 273].

Astfel, medicamentele enumerate mai sus au același tip de activitate și, în primul rând, au activitate imunocorectivă, detoxifiantă, antioxidantă și de protecție membranară.

4.2. Material și caracteristica loturilor de studiu

Sarcina studiului este de a cerceta unii parametri ai rezistenței naturale și a reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză sub acțiunea unor medicamente antituberculoase, antiparazitare și imunomodulatoare.

Pentru rezolvarea acestei sarcini au fost incluși în cercetare 53 de bolnavi cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză (tab. 4.1).

Conform metodei de alocare deschisă nerandomizată de tratament bolnavii au fost divizați în trei subploturi:

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 (Silimarină, 140,0 mg, 3 ori pe zi, per os, 30 zile) - 22 de pacienți;

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

Sublotul 3: medicație antituberculoasă - 13 de 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) (tab. 4.2).

Tabelul 4.2. Frecvența factorilor agravanți la bolnavii incluși în studiu ($M \pm m$)

Factor	Sublotul 1 (n-22)	Sublotul 2 (n-18)	Sublotul 3 (n-13)
Fumător	0,7 $\pm$ 0,18	0,5 $\pm$ 0,19	0,5 $\pm$ 0,25
Abuz de alcool	0,7 $\pm$ 0,17	0,6 $\pm$ 0,19	0,5 $\pm$ 0,22
Patologii nespecifice ale aparatului respirator în anamneză	0,5 $\pm$ 0,11	0,1 $\pm$ 0,06 [■]	0,2 $\pm$ 0,17
Patologii concomitente	1,1 $\pm$ 0,24	0,4 $\pm$ 0,17 [■]	0,9 $\pm$ 0,28

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

Acuzele de bază au fost întâlnite în toate subploturile fără diferență statistică (tab. 4.3). Au fost semnalate deosebiri, în durata lor de manifestare (zile). Astfel, durata tusei, eliminarea sputei, dispneea a fost cu durată mai lungă la bolnavii din subplotul 1 ($p < 0,05$ în toate cazurile).

Tabelul 4.3. Acuzele la bolnavii incluși în studiu și durata lor (abs./% și $M \pm m$ în interval timp (zile))

Simptome		Sublotul 1 (n-22)	Sublotul 2 (n-18)	Sublotul 3 (n-13)
Tusă	abs./%	22/100	18/100	12/92,3
	în interval timp (zile)	42,2 $\pm$ 3,98	27,5 $\pm$ 4,44 [■]	31,8 $\pm$ 7,74
Spută	abs./%	21/95,5	16/88,9	12/92,3
	în interval timp (zile)	38,9 $\pm$ 4,12	21,1 $\pm$ 4,63 [■]	31,8 $\pm$ 7,74
Dispnee	abs./%	18/81,8	11/61,1	10/76,9
	în interval timp (zile)	38,1 $\pm$ 5,41	19,4 $\pm$ 4,97 [■]	25,4 $\pm$ 8,30
Cefalee	abs./%	6/27,3	5/27,7	5/38,5
	în interval timp (zile)	7,5 $\pm$ 3,02	7,7 $\pm$ 4,08	7,2 $\pm$ 3,14
Dureri în cutia toracică	abs./%	13/50,1	9/50,0	5/38,5
	în interval timp (zile)	16,6 $\pm$ 3,60	8,7 $\pm$ 2,34	8,2 $\pm$ 3,55

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

Frecvența simptomelor de intoxicație în toate subploturile a fost fără diferență semnificativă între ele (tab. 4.4). Deosebiri veridice au fost determinate în durata unor simptome. Transpirația a fost de o durată mai lungă la bolnavii din subplotul 2 ($p < 0,05$), iritabilitatea și inapetența s-a remarcat cu o durată mai lungă la bolnavii din subplotul 1 ($p < 0,05$).

Tabelul 4.4. Frecvența și durata simptomelor de intoxicație (abs./% și $M \pm m$ (zile))

Simptome		Sublotul 1 (n-22)	LSublotul 2 (n-18)	Sublotul 3 (n-13)
Temperatură	abs./%	10/45,5	7/38,9	5/38,5
	în interval timp (zile)	7,1 $\pm$ 1,70	4,8 $\pm$ 2,16	6,4 $\pm$ 2,58
Astenie	abs./%	17/77,3	15/83,3	11/84,6
	în interval timp (zile)	23,4 $\pm$ 4,64	15,1 $\pm$ 3,23	14,4 $\pm$ 2,51
Transpirație	abs./%	18/81,8	12/66,7	6/46,2
	în interval timp (zile)	17,2 $\pm$ 2,85●	10,9 $\pm$ 2,84	7,7 $\pm$ 2,72
Dereglarea somnului	abs./%	5/22,7	4/22,2	4/30,8
	în interval timp (zile)	4,8 $\pm$ 2,39	3,9 $\pm$ 2,09	8,5 $\pm$ 3,96
Iritabilitate	abs./%	6/27,3	5/27,8	3/23,1
	în interval timp (zile)	5,2 $\pm$ 2,38	3,6 $\pm$ 1,61 [■]	6,6 $\pm$ 3,74*
Inapetență	abs./%	18/81,8	11/61,1	7/53,8
	în interval timp (zile)	22,4 $\pm$ 4,46	10,0 $\pm$ 2,34 [■]	11,7 $\pm$ 3,64

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

Astfel, în subplotul 1 predomină bărbați. După vârstă, pacienții din subplotul 1 sunt cu vârsta mai mare. Unii factori agravanți, acuze și simptome ale sindromului de intoxicație s-a remarcat mai frecvent în subplotul 1 de pacienți.

4.3. 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 loturile de pacienți a scăzut, însă această scădere a fost semnificativă în lotul 1 ($p < 0,05$), în loturile 2 și 3 a fost o tendință spre scădere (tab. 4.5).

Tabelul 4.5. Unii indicatori ai rezistenței naturale (formula leucocitară) în subloturile 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	$6,0 \pm 0,12$	$10,3 \pm 0,77$ $8,1 \pm 0,71 \diamond$	$8,8 \pm 0,57$ $7,6 \pm 0,62$	$8,4 \pm 0,72$ $7,8 \pm 0,61$
Neutrofile segmentate % până după	$65,3 \pm 0,33$	$51,7 \pm 2,87$ $51,3 \pm 2,10$	$55,1 \pm 2,59$ $50,4 \pm 1,93$	$55,7 \pm 2,93$ $46,6 \pm 2,75 \diamond$
Neutrofile neselementate % până după	$1,8 \pm 0,11$	$3,4 \pm 0,84$ $1,4 \pm 0,44 \diamond$	$3,0 \pm 0,75$ $1,7 \pm 0,25$	$2,5 \pm 0,56$ $2,9 \pm 0,78$

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

◇ - indicii până și după tratament

Conținutul de neutrofile segmentate, până la tratament, în toate subloturile 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 sublotul 1 practic nu s-a modificat, în sublotul 2 a avut o tendință spre scădere, iar în sublotul 3 s-a remarcat o scădere semnificativă a conținutului de celule ($p < 0,05$).

Conținutul de neutrofile neselementate înainte de tratament în toate subloturile de pacienți a fost fără diferențe semnificative și cu o tendință de creștere în comparație cu sublotul sănătoși. Conținutul de neutrofile neselementate după tratament în sublotul 1 a scăzut semnificativ ($p < 0,05$), în sublotul 2 a avut tendință de scădere, iar în sublotul 3 a existat o tendință de creștere în continuare a acestui indicator (tab. 4.5).

Analiză unor indicatori ai rezistenței naturale (formula leucocitară) a demonstrat că o normalizare semnificativă a conținutului de leucocite și neutrofile neselementate a avut loc numai în sublotul 1, care au urmat tratament antituberculos, antiparazitar și imunomodulator, în sublotul 2 nu au fost determinate modificări semnificative, iar în sublotul 3 a fost remarcată o creștere în continuare a conținutului de neutrofile neselementate.

Activitatea hemolitică totală a complementului (AHTC) în toate subloturile înainte de tratament nu a diferențiat semnificativ între subloturile de pacienți (tab. 4.6), însă a fost semnificativ mai scăzută în comparație cu parametrii la persoanele sănătoase ($p < 0,001$ între toate

subloturile). După tratament, pacienții din toate subloturile au prezentat o creștere a activității hemolitice totale a complementului, iar în sublotul 1 gradul de semnificație a fost cel mai înalt ($p<0,001$), mai scăzut s-a remarcat în sublotul 2 ($p<0,01$), iar în sublotul 3 s-a determinat o tendință de creștere a acestui indicator. Activitatea hemolitică totală a complementului în sublotul 3, după tratament, a rămas semnificativ mai scăzut în comparație cu sublotul 1 ($p<0,001$) și semnificativ scăzut decât în sublotul 2 ($p<0,01$).

Tabelul 4.6. Unii indicatori ai rezistenței naturale (AHTC, C3, C4, VSH și AN) în subloturile examinate ($M\pm m$)

Indice			Sănătoși (n-100)	Bolnavi		
				Sublotul 1 (n-22)	Sublotul 2 (n-18)	Sublotul 3 (n-13)
AHTC	CH50	până după	59,8 $\pm$ 1,56	46,2 $\pm$ 0,73 56,1 $\pm$ 1,90 $\diamond$ ●	48,6 $\pm$ 1,06 55,1 $\pm$ 1,96 $\diamond$	46,6 $\pm$ 0,63 47,9 $\pm$ 1,02*
C3	g/l	până după	1,2 $\pm$ 0,06	0,64 $\pm$ 0,015 0,84 $\pm$ 0,03 $\diamond$ ●	0,65 $\pm$ 0,019 0,84 $\pm$ 0,037 $\diamond$	0,59 $\pm$ 0,026 0,66 $\pm$ 0,036*
C4	g/l	până după	0,5 $\pm$ 0,02	0,29 $\pm$ 0,011 0,37 $\pm$ 0,015 $\diamond$ ●	0,33 $\pm$ 0,018 0,39 $\pm$ 0,027	0,30 $\pm$ 0,006 0,32 $\pm$ 0,015*
VSH	mm/oră	până după	6,0 $\pm$ 0,32	35,1 $\pm$ 4,06 22,7 $\pm$ 3,51 $\diamond$	33,7 $\pm$ 4,54 21,5 $\pm$ 4,53	31,5 $\pm$ 5,23 22,5 $\pm$ 5,30
AN	lg titru	până după	2,5 $\pm$ 0,08	1,55 $\pm$ 0,080 2,05 $\pm$ 0,136 $\diamond$	1,54 $\pm$ 0,109 1,89 $\pm$ 0,097 $\diamond$	1,66 $\pm$ 0,130 1,92 $\pm$ 0,119

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

$\diamond$ - indicii până și după tratament.

Conținutul componentei C3 ale sistemului complementului în toate subloturile înainte de tratament a fost aproximativ la același nivel și semnificativ mai scăzut în comparație cu persoanele sănătoase ($p<0,001$ în toate subloturile). După tratament, pacienții din toate subloturile au prezentat o creștere a acestui parametru, iar în sublotul 1 gradul de semnificație a fost cel mai înalt ($p<0,001$), mai scăzut în sublotul 2 ($p<0,01$) și în sublotul 3 s-a determinat doar o tendință de creștere a acestui indicator. Nivelul componentei C3 ale sistemului complementului în sublotul 3 după tratament a rămas semnificativ mai scăzut decât în subloturile 1 și 2 ($p<0,001$) (tab. 4.6.).

Nivelul componentei C4 ale complementului în toate subloturile înainte de tratament a fost aproximativ la același nivel și semnificativ mai scăzut în comparație cu persoanele sănătoase ($p<0,001$ în toate subloturile). După tratament, pacienții din toate subloturile au prezentat o creștere a nivelului componentei C4 ale complementului, iar în sublotul 1, gradul de semnificație a fost cel mai înalt ($p<0,001$), s-a remarcat doar o tendință de creștere în subloturile 2 și 3. Conținutul componentei C4 ale complementului în sublotul 3 după tratament a rămas semnificativ mai scăzut în comparație cu subloturile 1 și 2 ($p<0,05$).

Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) înainte de tratament a fost fără diferență semnificativă între subloturile de pacienți și semnificativ mai înaltă în comparație cu persoanele sănătoase ($p<0,001$ în toate subloturile). După tratament, VSH a scăzut la pacienții din toate

subloturile, însă numai în sublotul 1 de pacienți această scădere a fost semnificativă ($p<0,05$) (tab. 4.6.).

Conținutul de anticorpi naturali (AN) înainte de tratament a fost fără diferență semnificativă între subloturile studiate și semnificativ mai scăzut în comparație cu persoanele sănătoase ($p<0,001$). După tratament, la pacienții din subloturile 1 și 2, conținutul de anticorpi naturali a crescut semnificativ ($p<0,01$ și respectiv $p<0,05$) (tab. 4.6).

Prin urmare, indicatorii rezistenței naturale, cum sunt activitatea hemolitică totală ale complementului (AHTC), componentele C3 și C4 ale complementului, conținutul de anticorpi naturali și viteza de sedimentare a hematiilor s-au ameliorat semnificativ în sublotul 1 sub influența tratamentului antituberculos, antiparazitar și imunomodulator, în sublotul 2 modificările au fost mai puțin pronunțate, iar în sublotul a 3-a s-a remarcat doar o tendință de îmbunătățire.

Conținutul de killeri naturali - limfocite CD-16 înainte de tratament la pacienții din toate subloturile a fost aproximativ același și semnificativ mai înalt decât la persoanele sănătoase ($p<0,001$). După tratament, conținutul de CD-16 la pacienții din sublotul 1 și 3 a avut tendință spre scădere, însă mai pronunțat în rândul pacienților din sublotul 3 (tab. 4.7).

Tabelul 4.7. Conținutul unor indicatori ai rezistenței naturale (CD-16, testului NBT, NF și IF) în subloturile examinate ($M\pm m$)

Indice	Sănătoși (n-100)	Bolnavi		
		Sublotul 1 (n-22)	Sublotul 2 (n-18)	Sublotul 3 (n-13)
CD-16 % până după	12,1 $\pm$ 0,51	26,5 $\pm$ 1,64 22,3 $\pm$ 1,66	24,9 $\pm$ 2,10 25,6 $\pm$ 1,80	22,5 $\pm$ 1,88 20,4 $\pm$ 1,62 *
Testul NBT uc până după	0,14 $\pm$ 0,006	0,11 $\pm$ 0,004 0,13 $\pm$ 0,006 $\diamond$	0,12 $\pm$ 0,005 0,15 $\pm$ 0,008 $\diamond$	0,11 $\pm$ 0,004 0,13 $\pm$ 0,006 $\diamond$
NF % până după	76,9 $\pm$ 0,86	75,4 $\pm$ 2,29 83,1 $\pm$ 1,30 $\diamond$	78,7 $\pm$ 1,07 83,8 $\pm$ 1,40 $\diamond$	76,3 $\pm$ 2,16 79,5 $\pm$ 1,79
IF u.c. până după	4,6 $\pm$ 0,17	4,4 $\pm$ 0,31 5,5 $\pm$ 0,27 $\bullet$	4,9 $\pm$ 0,18 5,5 $\pm$ 0,21 $\diamond$	4,3 $\pm$ 0,37 4,4 $\pm$ 0,17 *

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

$\diamond$ - indicii până și după tratament.

Parametrii testului NBT înainte de tratament au fost fără diferență semnificativă între toate subloturile. În comparație cu persoanele sănătoase, au fost semnificativ mai scăzuți (de la $p<0,05$ la $p<0,001$). După tratament, indicatorii testului NBT au crescut în toate subloturile ($p<0,05$).

Numărul de neutrofile capabile de fagocitoză (NF) în toate subloturile nu a diferit semnificativ atât între subloturi, cât și în comparație cu persoanele sănătoase. După tratament, pacienții din subloturile 1 și 2 au prezentat o creștere semnificativă a indicelui ($p<0,01$), iar la pacienții din sublotul 3 s-a observat doar o tendință de creștere.

Activitatea fagocitară a neutrofilelor (IF) până la tratament în toate subloturile nu a fost cu diferență semnificativă, la fel și în comparație cu lotul cu persoane sănătoase. După tratament,

pacienții din subloturile 1 și 2 au prezentat o creștere semnificativă a indicelui ($p < 0,05$), iar la pacienții din sublotul 3 s-a observat doar o tendință de creștere.

Astfel, indicatorii care caracterizează starea de rezistență naturală indică la o dinamică pozitivă a parametrilor de laborator la pacienții din sublotul 1 cu tratament complex antituberculos asociat cu tratament antitoxocara și imunodulator în comparație cu al doilea sublot cu tratament antituberculos asociat cu terapie imunodulatoare. Dinamică nesatisfăcătoare a indicatorilor s-a remarcat în sublotul 3, unde s-a administrat doar tratament antituberculos.

Analiza conținutului complexelor imunologice circulante cu diferită masă moleculară în loturile examinate este redată în tabelul 4.8.

Tabelul 4.8. Indicatorii intoxicației endogene (CIC) în subloturile examinate ($M \pm m$)

Indice	Sănătoși (n-90)	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 subloturile și a diferit semnificativ cu datele persoanelor sănătoase ($p < 0,01$ pentru toate subloturile de pacienți). După tratament, la pacienții din toate subloturile, 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 subloturile 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 subloturile, dar numai în sublotul 1 ($p < 0,01$) și la sublotul 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 subloturile și semnificativ mai mare în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$ între toate subloturile). După tratament, conținutul de CIC cu masă moleculară mică (PEG 8,0%) a scăzut în toate subloturile, dar numai în sublotul 1 ($p < 0,01$) de pacienți și în sublotul 2 de pacienți ($p < 0,05$) această scădere a fost semnificativă (tab. 4.8).

Conținutul de eozinofile în toate subloturile până la tratament a fost aproximativ la același nivel și semnificativ mai înalt în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$ pentru toate

subloturile). Conținutul de eozinofile după tratament, la pacienții din sublotul 1 a avut tendința de scădere, în timp ce la pacienții din subloturile 2 și 3, dimpotrivă, acest indicator a avut tendința spre creștere, în special la pacienții din sublotul 3 (tab. 4.9).

Tabelul 4.9. Unii indicatori ai alergiei în subloturile examinate (M±m)

Indice	Sănătoși (n-100)	Bolnavi		
		Sublotul 1 (n-22)	Sublotul 2 (n-18)	Sublotul 3 (n-13)
Eozinofile %) până după	1,7±0,10	12,6±2,35 9,4±1,97	8,8±2,04 8,9±1,66	7,6±0,92 12,2±2,22
Bazofile % până după	0,17±0,042	0,09±0,060 0,32±0,120	0,28±0,139 0,33±0,118	0,15±0,108 0,31±0,139
IgE-totală UI/ml până după	9,3±0,37	199±29,3 115±20,5◇	180±29,5 100±21,9◇	206±26,5 149±26,7
CD4/CD8 u.c. până după	1,32±0,038	3,0±0,68 1,9±0,11●	2,4±0,19 2,0±0,16	2,3±0,20 2,3±0,15
ILAS (un. conv.) până după	0,04±0,002	0,31±0,065 0,28±0,054	0,39±0,059 0,48±0,060■	0,29±0,078 0,38±0,080

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

Conținutul de bazofile din toate subloturile până la tratament a fost fără diferență semnificativă, inclusiv și în comparație cu persoanele sănătoase. Conținutul de bazofile după tratament în toate subloturile de pacienți a avut tendința spre creștere.

Conținutul de IgE-totală în toate subloturile de pacienți până la tratament a fost la același nivel și semnificativ mai mare comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$ în toate subloturile). După tratament, conținutul de IgE-totală la pacienții din subloturile 1 și 2 a scăzut semnificativ ($p < 0,05$ în ambele subloturi).

Indicele imunoregulator CD4/CD8 în toate subloturile de pacienți înainte de tratament a fost înalt fără diferență semnificativă între subloturi și cu diferență semnificativă în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,01$). După tratament, valoarea indicelui CD4/CD8 la pacienții din subloturile 1 și 2 a avut o tendință pronunțată de scădere, la pacienții din sublotul 3 nu s-a modificat.

Indicele leucocitar al alergiei simplificat (ILAS) în toate subloturile de pacienți până la tratament fost aproximativ același și semnificativ mai înalt comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$). După tratament, valoarea ILAS la pacienții din sublotul 1 a avut tendință spre scădere, în timp ce la pacienții din subloturile 2 și 3 a avut o tendință pronunțată de creștere.

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

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

Conținutul Anti-Toxocara canis IgG, la pacienții din toate subloturile, 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 (Anti-Toxocara canis IgG) 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. 4.10).

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 ($p < 0,001$) (tab. 4.10).

Tabelul 4.10. Dinamica sensibilității specifice la examinați ($M \pm m$)

Indice	Sănătoși (n-100)	Bolnavi		
		Sublotul 1 (n-22)	Sublotul 2 (n-18)	Sublotul 3 (n-13)
Anti-Toxocara canis 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 (u.d.o) 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.

$\diamond$ - 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 ($p < 0,05$).

Astfel, pacienții din toate subloturile studiate au avut un nivel ridicat de anticorpi la antigenele Toxocara din clasa IgG și anticorpi la antigenele MBT, precum și un nivel ridicat de sensibilizare celulară (limfocite) la antigenele MBT. După tratament, cele mai mari modificări pozitive s-au determinat la pacienții din sublotul 1 cu tratament complex - antituberculos, antiparazitar și imunomodulator, mai puțin la pacienții din sublotul 2 cu tratament antituberculos și imunomodulator, la pacienții din sublotul 3 cu tratament antituberculos s-a observat doar o tendință de ameliorare.

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 ($p < 0,001$). 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. 4.11).

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 ($p < 0,01$)

Tabelul 4.11. Parametrii cantitativi și funcționali ai limfocitelor T ($M \pm m$)

Indice	Sănătoși (n-100)	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 $\diamond$	58,9 $\pm$ 0,69 64,4 $\pm$ 0,72 $\diamond$	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 $\diamond$	56,1 $\pm$ 1,69 62,2 $\pm$ 1,66 $\diamond$	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 $\diamond$ ●	16,9 $\pm$ 1,04 20,6 $\pm$ 2,43 $\diamond$	18,2 $\pm$ 0,82 19,4 $\pm$ 1,13

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

$\diamond$ - indicii până și după tratament.

Conținutul de limfocite T-helper (CD-4) în toate subploturile până la tratament nu diferă între ele și în comparație cu lotul sănătoși. 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 ($p < 0,001$).

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. 4.12).

Conținutul de IgG în toate loturile de pacienți până la tratament nu a diferențiat semnificativ între subloturi și a fost semnificativ mai înalt în comparație cu persoanele sănătoase ($p<0,001$ în toate subloturile). După tratament, s-a observat o scădere a conținutului de IgG, dar numai în primul sublot această scădere a fost semnificativă ($p<0,001$).

Tabelul 4.12. 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 IgA înainte de tratament nu a fost diferit între în toate subloturile de pacienți și a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ($p<0,001$ în toate subloturile). După tratament, s-a observat o scădere a conținutului de IgA, dar această scădere a fost semnificativă doar în primul sublot ($p<0,01$).

Conținutul de IgM până la tratament nu a diferemntat între toate subloturile de pacienți și a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ($p<0,001$ în toate subloturile). După tratament, s-a observat o scădere a conținutului de IgM, însă numai în primul sublot această scădere a fost semnificativă ($p<0,01$).

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.

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. 4.13)

**Tabelul 4.13. Dinamica modificărilor citokinelor de tip Th1 și Th2
ale răspunsului imun (M±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: ■ – 1 și 2; ● – 1 și 3 * - 2 și 3.*

◇ - indicii până și după tratament.

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 scăderea 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 în 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.

Conținutul de IL-4 în 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 sublot). După tratament, s-a observat o scădere semnificativă a conținutului de IL-4 în toate subloturile (de la $p<0,05$ la $p<0,01$, în funcție de sublot). Conținutul de IL-4 din primul sublot nu a revenit la limitele normei.

Conținutul de IL-5 în toate subloturile 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 sublot). După tratament, în subloturile 1 și 2, s-a observat scăderea conținutului de IL-5, dar nu semnificativă, iar în sublotul 3 s-a evidențiat chiar o tendință de creștere. Conținutul de IL-5 din primul sublot 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 limitele normei.

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 s-au micșorat semnificativ, însă nu până la limitele normei.

4.5. Sinteza la capitolul 4

Co-infecția tuberculoza pulmonară și toxocaroză este o asociere a două patologii cu intoxicație endogenă severă. Acest fapt conduce la necesitatea administrării unor medicamente polifuncționale cu activitate imunocorectivă, detoxifiantă, antioxidantă și protectoare membranară.

În literatura de specialitate tratamentul toxocaroză este insuficient elucidat, în special tuberculoza pulmonară asociată cu toxocaroză. În formele asociate de toxocaroză se necesită un tratament medicamentos, dar cronologia acestei asocieri precum și utilizarea antiparazitelor și imunomodulatorilor sunt, de asemenea, insuficient elucidate.

Preparatele de elecție cu acțiune antihelmintică cu spectru larg de acțiune sunt derivați de benzimidazole, o clasă de compuși sintetici: albendazolul, mebendazol, tiabendazol și triclabendazol [69; 95].

Dezechilibrul parametrilor imunologici, modificări cantitative și funcționale ale limfocitelor, tulburări ale raporturilor normale ale populațiilor de celule la pacienții cu tuberculoza pulmonară asociată cu toxocaroză denotă tulburări a reactivității imunologice și a rezistenței naturale care necesită includerea în schema de tratament a medicației imunomodulatoare.

În studiul nostru subploturile de cercetare, pacienți cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză, incluși în diferite scheme de tratament, au fost structurate după gen, vârstă, care relatează predominarea bărbaților și vârstă mai mare în subplotul 1. Frecvența factorilor agravanți, severitatea acuzelor și simptomele sindromului de intoxicație demonstrează o stare generală mai gravă a pacienților din subplotul 1.

Conform unor indicatori ai formulei leucocitare, s-a determinat o normalizare semnificativă a conținutului de leucocite și neutrofile nesegmentate numai în subplotul 1 sub acțiunea tratamentului complex antituberculos, antiparazitar și imunomodulator, în subplotul 2 nu au existat

modificări semnificative, iar în sublotul 3 s-a observat o scădere însemnată a conținutului de neutrofile segmentate și o creștere în continuare a neutrofilelor nesegmentate.

Indicatorii rezistenței naturale, cum este activitatea hemolitică totală a complementului (AHTC), conținutul componentelor C3 și C4 ale complementului și conținutul de anticorpi naturali, viteza de sedimentare a hematiilor s-a normalizat semnificativ în sublotul 1 sub acțiunea tratamentului complex antituberculos, antiparazitar și imunomodulator, în sublotul 2 modificările au fost mai puțin pronunțate, iar în sublotul 3 de bolnavi s-a remarcat doar o tendință de ameliorare.

Semnele de intoxicație endogenă, la fel de pronunțate în toate cele trei subloturi, au avut o dinamică spre regresie mai pronunțată la pacienții din primul sublot care au urmat tratament complex antituberculos, antiparazitar și imunomodulator în comparație cu al doilea sublot, cu tratament antituberculos și imunomodulator. Dinamică nesemnificativă a indicatorilor intoxicației endogene s-a remarcat în sublotul 3, unde a fost administrat numai terapie antituberculoasă. Datele unor autori, care au studiat sindromul intoxicației endogene la pacienții cu tuberculoză pulmonară infiltrativă au demonstrat, că la pacienții cu tuberculoză pulmonară infiltrativă pe parcursul chimioterapiei antituberculoase persistă intoxicația endogenă cu diferit grad de manifestare [75].

În rezultatul tratamentului aplicat s-a obținut o dinamică mai eficientă a indicatorilor alergiei (eozinofilie persistentă, conținut înalt de IgE-totală, parametrii indicelui imunoreglator CD4/CD8 etc.), la pacienții din primul sublot.

Pacienții din toate subloturile studiate au avut un nivel ridicat de anticorpi la antigenele *Toxocara* IgG și anticorpi la antigenele MBT, precum și un nivel ridicat de sensibilizare celulară (limfocite) la antigenele MBT. După tratament, cele mai mari modificări pozitive au apărut în sublotul 1 (tratament antituberculos complex, antiparazitar și imunomodulator), mai puțin la pacienții din sublotul 2 (numai tratament antituberculos și imunomodulator), la pacienții din sublotul 3 (tratament antituberculos) s-a remarcat doar o tendință de îmbunătățire. Însă parametrii nu au revenit la limitele normale.

V. Smeșnoi (2015) a demonstrat, că în dinamica tratamentelor antiparazitare asociate cu remedii imunotrope, nivelurile de anticorpi anti-*Toxocara canis* IgG s-au diminuat statistic veridic ($p < 0,01$). La bolnavii cu toxocaroză asociată cu boli ale organelor respiratorii care au administrat numai preparate antiparazitare, nivelul de anticorpi anti-*Toxocara canis* IgG nu a suferit schimbări pozitive majore [174]. Date similare au fost obținute și de alți autori. Cu o rată de succes a vindecării cu albendazol de la 52,7% până la 79,6%. [246; 219; 295; 185; 121; 198]. Aceste date relatează, că pentru o vindecare completă sunt necesare cel puțin 2-3 cure de tratament complex. Nivelul anticorpilor pot fi considerați marker ai dinamicii tratamentului aplicat pacienților cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză.

Activitatea funcțională a limfocitelor T conform RBTL cu PHA, conținutul de limfocite T și subpopulațiile acestora (ajutoare și supresoare) sa schimbat cel mai însemnat în primul sublot de pacienți în comparație cu al doilea și al treilea. Conținutul de limfocite B (CD-19) și imunoglobuline din clasele IgG, IgA și IgM, ca indicatori ai răspunsului imun umoral, a scăzut cel mai pronunțat în primul sublot de pacienți, dar nu a revenit întotdeauna la limitele normei. Date confirmate și în alte studii [174].

Indicii citokinelor de tip Th1 și Th2 ai răspunsului imun și indicii reactivității imunologice, în dinamica tratamentului, s-a ameliorat mai pronunțat în sublotul de pacienți cu tratament antituberculos, antiparazitar și imunomodulator. Indicatorii nu au revenit la limitele normei, după o cură cu tratament antituberculos, antiparazitar și imunomodulator.

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.

4.6. Concluzii la capitolul 4

1. O ameliorare semnificativă a conținutului de leucocite și neutrofile nesegmentate a avut loc numai în sublotul 1 de pacienți, care au urmat tratament antituberculos, antiparazitar și imunomodulator, în sublotul 2 nu au fost determinate modificări semnificative, iar în sublotul 3 a fost remarcată o creștere în continuare a conținutului de neutrofile nesegmentate.
2. Indicatorii rezistenței naturale (activitatea hemolitică totală ale complementului (AHTC), componentele C3 și C4 ale complementului, conținutul de anticorpi naturali și viteza de sedimentare a hematiilor, testul NBT, activitatea fagocitară a neutrofilelor, numărul de neutrofile capabile de fagocitoză, limfocite CD-16) s-au ameliorat semnificativ în sublotul 1 sub influența tratamentului antituberculos, antiparazitar și imunomodulator, în sublotul 2 modificările au fost mai puțin pronunțate, iar în sublotul a 3-a s-a remarcat doar o tendință de îmbunătățire
3. Semnele de intoxicație endogenă au avut o dinamică mai pronunțată spre regresie la pacienții din primul sublot care au urmat tratament antituberculos, antiparazitar și imunomodulator în comparație cu al doilea sublot, cu terapie antituberculoasă și imunomodulatoare. Dinamică nesemnificativă a indicatorilor intoxicației endogene s-a remarcat în sublotul 3, unde a fost administrată numai terapie antituberculoasă.
4. În rezultatul tratamentului aplicat s-a obținut o dinamică mai eficientă a indicatorilor alergiei (eozinofilie persistentă, conținut înalt de IgE-totală, parametrii indicelui imunoregulator

CD4/CD8 etc.), la pacienții din sublotul 1 cu tratament antituberculos, antiparazitar și imunomodulator.

5. Nivelul anticorpilor la antigenele Toxocara și la antigenele MBT, precum și un nivel ridicat de sensibilizare celulară (limfocite) la antigenele MBT, după tratament, cea mai însemnată ameliorare s-a determinat la pacienții din sublotul 1, cu tratament antituberculos, antiparazitar și imunomodulator, urmat de pacienții din sublotul 2 cu tratament antituberculos și imunomodulator, la pacienții din sublotul 3 cu tratament antituberculos s-a remarcat o tendință de îmbunătățire.
6. Activitatea funcțională a limfocitelor T în reacția de transformare blastica cu fitohemaglutinină (RTBL-PHA) conținutul de limfocite T și subpopulațiile acestora (ajutoare și supresoare) după tratament s-au ameliorat semnificativ în primul sublot de pacienți în comparație cu al doilea și al treilea sublot.
7. 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 normai.
8. Indicii citokinelor de tip Th1 și Th2 ai răspunsului imun și indicii reactivității imunologice, după tratament s-au ameliorat mai pronunțat în sublotul de pacienți cu medicație antituberculoasă, antiparazitară și imunomodulatoare, însă nu au revenit la limitele normei.

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 din clasa *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.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. ABANDA, N., DJIENGOUE, J., LIM, E. et al. Diagnostic accuracy and usefulness of the Genotype MTBDR plus assay in diagnosing multidrug resistant tuberculosis Cameroon. Cross-sectional study. *BMC infectious diseases*. 2017, vol. 17, p. 379.
2. ABATE, E., ELIAS, D., GETACHEW, A., ALEMU, S., DIRO, E., BRITTON, S., ASEFFA, A., STENDAHL, O., SCHON, T. Effects of albendazole on the clinical outcome and immunological responses in helminth co-infected tuberculosis patients: a double blind randomised clinical trial. *Int J Parasitol*. 2015 Feb;45(2-3):133-40.
3. ABEBE, F., MUSTAFA, T., NERLAND, A., et al. Cytokine profile during latent and slowly progressive primary tuberculosis: a possible role for interleukin-15 in mediating clinical disease. *Clin. Exp. Immunol*. 2006. vol. 143, № 1. p. 180-192.
4. AHMED-BELKACEM A, AHNOU N, BARBOTTE L, WYCHOWSKI C, PALLIER C, BRILLET R, POHL RT, PAWLOTSKY JM. Silibinin and related compounds are direct inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. *Gastroenterology*. 2010 Mar;138(3):1112-22.
5. ABDOLI, A.. Helminths and COVID-19 Co-Infections: A Neglected Critical Challenge. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2020 Oct 9; 3(5): 1039–1041.
6. ABOU-EL-NAGA, IF, MOGAHED, NMFH. Potential roles of *Toxocara canis* larval excretory secretory molecules in immunomodulation and immune evasion. *Acta Trop*. 2023 Feb;238:106784.
7. AGARWAL, R., AGARWAL, C., ICHIKAWA, H., et al. Anticancer potential of silymarin: from bench to bedside. *Anticancer Res* 2006;26:4457–4498.
8. AHN, S.J., RYOO, N.K., WOO, S.J. Ocular toxocariasis: clinical features, diagnosis, treatment, and prevention. *Asia Pac Allergy*. Jul 2014;4(3):134–41.
9. AKDEMIR, C. Visceral larva migrans among children in Kütahya (Turkey) and an evaluation of playgrounds for *T. canis* eggs. *Turk J Pediatr*. Mar–Apr 2010;52(2):158–62.
10. ALLEN, J.E., MAIZELS, R.M. Diversity and dialogue in immunity to helminths. *Nat. Rev. Immunol*. 2011;11:375–388.
11. AMOR, SANTOS, L.N., SILVA, E.S., DE SANTANA. M.B.R., BELITARDO. EMMA, SENA. F.A., PONTES-DE-CARVALHO. L, FIGUEIREDO, C.A, ALCÂNTARA-NEVES, N.M. *Toxocara canis* extract fractions promote mainly the production of Th1 and regulatory cytokines by human leukocytes in vitro. *Acta Trop*. 2022 Oct;234:106579.
12. ANDRIEȘ, L., RABA, T., ȚURCAN, A., BARBU, D. Toxocaroză. *Materiale metodice*. Chișinău, 2003, 19 p.

13. 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.
14. ARIAS, M.A., PANTOJA, A.E., JARAMILLO, G. et al. Chemokine/cytokine production by mononuclear cells from human lymphoid tissues and their modulation by *Mycobacterium tuberculosis* antigens. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2007, vol. 49, № 2. p. 272-279.
15. BAATJIES, L., LOXTON, A.G., WILLIAMS M.J. Host and Bacterial Iron Homeostasis, an Underexplored Area in Tuberculosis Biomarker Research. *Front Immunol.* 2021 Oct 29;12:742059.
16. BABU, S., BHAT, S.Q., KUMAR, N.P., ANURADHA, R., KUMARAN, P., GOPI, P.G., KOLAPPAN, C., KUMARASWAMI, V., NUTMAN, T.B. Attenuation of Toll-like receptor expression and function in latent tuberculosis by coexistent filarial infection with restoration following antifilarial chemotherapy. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3: e489.
17. BABU, S., BHAT, S.Q., KUMAR, N.P., JAYANTASRI, S., RUKMANI, S., KUMARAN, P., GOPI, P.G., KOLAPPAN, C., KUMARASWAMI, V., NUTMAN, T.B. Human type 1 and 17 responses in latent tuberculosis are modulated by coincident filarial infection through cytotoxic T lymphocyte antigen-4 and programmed death-1. *J Infect Dis* 2009a; 200: 288-298.
18. BABU, S., NUTMAN, T.B. Helminth-Tuberculosis Co-infection: *An Immunologic Perspective. Trends Immunol.* 2016;37:597–607.
19. BAG, Ö., VERGIN, C., ÖZTURK, A. Visceral larva migrans presenting with hypereosinophilia. *Türkiye Parazitol Derg.* 2013;37(1):58–60.
20. BAHNEA, R.–G., MARIANA, LUCA M., TARȚĂU, L. și al. Farmacoterapia toxocarozelor – posibile efecte adverse. In: Liliana Tarțău, Cătălina Elena Lupușoru, editors. *Farmacoterapia efectelor adverse în medicină*. Iași, Ed. Junimea, 2009, 96–102.
21. BAI, X.J., LI, H.M., YANG, Y.R., ZHANG, J.X., LIANG, Y., WU, X.Q. Cytokine and soluble adhesion molecule profiles and biomarkers for treatment monitoring in Re-treated smear-positive patients with pulmonary tuberculosis. *Cytokine.* 2018 Aug;108:9-16.
22. BECKER, S., FENTON, M.J., SOUKUP, J.M. Involvement of microbial components and toll-like receptors 2 and 4 in cytokine responses to air pollution particles. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2002, vol. 27, no. 5, p. 611-618.
23. BELKAID, Y., ROUSE, B.T. Natural regulatory T cells in infectious disease. *Nat Immunol* 2005; 6: 353-360.
24. BELL, R.G. IgE, allergies and helminth parasites: a new perspective on an old conundrum *Immunol. Cell. Biol.* 2003, vol. 74. p. 337–345.

25. BEWKET, G., KIFLIE, A., TAJEBE, F., ABATE, E., SCHÖN, T., BLOMGRAN, R. Helminth species dependent effects on Th1 and Th17 cytokines in active tuberculosis patients and healthy community controls. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022 Aug 17;16(8).
26. 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.
27. BOBARDT, S.D., DILLMAN, A.R., NAIR, M.G. (2020) The Two Faces of Nematode Infection: Virulence and Immunomodulatory Molecules From Nematode Parasites of Mammals, Insects and Plants. *Front. Microbiol.* 11:577846.
28. BOITELLE, A., SCALES, H.E., DI LORENZO, C., DEVANEY, E., KENNEDY, M.W., GARSIDE, P., LAWRENCE, C.E. Investigating the impact of helminth products on immune responsiveness using a TCR transgenic adoptive transfer system. *J Immunol* 2003; 171: 447-454.
29. BORKOW, G., WEISMAN, Z., LENG, Q., STEIN, M., KALINKOVICH, A., WOLDAY, D., BENTWICH, Z.. Helminths, human immunodeficiency virus and tuberculosis. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 568-571.
30. BOSSHART, H., HEINZELMANN, M. Targeting bacterial endotoxin: two sides of a coin. *Ann. N. Acad. Sci.* 2007, no. 1096. p. 1 -17.
31. BOWERS, S.L., BILBO, S.D., DHABHAR, F.S., NELSON, R.J. Stressor-specific alterations in corticosterone and immune responses in mice. *Brain Behav. Immun.* 2008. vol. 22, no. 1, p. 105-113.
32. CARAIANI, O. Criteriile diagnosticului diferențiat al infiltratelor pulmonare. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2017, nr. 1(71), p. 26-31. ISSN 1729-8687.
33. CARVALHO, E.A., ROCHA, R.L. Toxocariasis: visceral larva migrans in children. *J Pediatr (Rio J)*. Mar–Apr 2011;87(2):100–10.
34. CEREMPEI, L., STRATULA, P., GHINDA, S. *Imunodeficiențele primare la copii*. Chișinău, 2013, 86 p.
35. CHIEFFI, P.P., ZEVALLOS, LESCANO, S.A., RODRIGUES e FONSECA, G., SANTOS, S.V. Human Toxocariasis: 2010 to 2020 Contributions from Brazilian Researchers. *Research and Reports in Tropical Medicine*. 2021, vol. 12, p. 81-91.
36. CHIHIRO, MORISHIMA, M., C., SHUHART, CHIA,C., WANG, DENISE, M., PASCHAL, MINJUN, C., APODACA, YANZE, LIU,DEREK, D., SLOAN, TYLER, N., GRAF, NICHOLAS, H., OBERLIES, DAVID, Y.-W., LEE, KEITH, R., JEROME, STEPHEN, J., POLYAK. Подавление силимарином пролиферации Т-лимфоцитов и

образования цитокинов in vitro при гепатите С. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология*. Том 4, номер 1, январь-февраль 2011 г.

37. CHOI, D., LIM, J.H., CHOI, D.C., et al. Transmission of *Toxocara canis* via Ingestion of Raw Cow Liver: A Cross-Sectional Study in Healthy Adults. *Korean J Parasitol*. Mar 2012; 50 (1):23–7.
38. COHEN, J., POWDERLY, W.G. *Infectious diseases*. London: Elsevier Mosby, 2010.
39. COMES, C. A., POPESCU-SPINEI, S.. Metodologia cercetării științifice. București: editura Cernaprint, 2005.
40. CONGDON, P., LLOYD, P. *Toxocara* infection in the United States: the relevance of poverty, geography and demography as risk factors, and implications for estimating county prevalence. *Int J Public Health*. Feb 2011;56(1):15–24.
41. COOPER, A.M., KHADER, S.A. The role of cytokines in the initiation, expansion, and control of cellular immunity to tuberculosis. *Immunol Rev* 2008; 226: 191-204.
42. COZMEI, C., CONSTANTINESCU, D., CARASEVICI, E. et al., Th1 and Th2 cytokine response in patients with pulmonary tuberculosis and health care workers occupationally exposed to M.tuberculosis. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. 2007, vol. 111, no. 3, p. 702-709.
43. CUMASHI, A., USHAKOVA, N.A., PREOBRAZHenskAYA, M. E. et al. A comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic, and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds. *Glycobiology* 2007, 17 (5), 541–552.
44. DAVIS, N.A., GIIASOV, KH.Z., ISLAMOVA, ZH.I., TUICHIEV, L.N., PARPIEVA, N.N., BELOTSEKOVETS, V.G., DZHURAEVA, Z.B., SYROV, V.N., FAIZULLAEVA, D.B., PAPINA, E.S., BAIMBETOV, B.N., OSIPOVA, S.O. Evaluation of the efficacy of antiparasitic drugs in the treatment of concurrent parasitic diseases in patients with HIV infection and in those with pulmonary tuberculosis. *Med Parazitol (Mosk)*. 2013, Oct-Dec;(4):24-7.
45. DJUARDI, Y., WAMMES, L.J., SUPALI, T. et al. Immunological footprint: the development of a child's immune system in environments rich in microorganisms and parasites. *Parasitology*. 2011, vol. 138, no.12. p. 1508-1518.
46. DURMAZ, B., YAKINCI, C., KORUGLU, M., RAFIQ, M., DURMAZ, R. Concentration of total serum IgE in parasitized children and the effects of the antiparasitic therapy on IgE levels. *J. Trop. Pediatr*. 1998, vol. 44, no. 2. p. 121.
47. DWIGHT, D. BOWMAN. Chapter Two - History of *Toxocara* and the associated larva migrans. *Advances in Parasitology*. 2020, vol. 109, p. 17-38.

48. ECEVIT, Ç., BAG, Ö., VERGIN, C., ÖZTURK, A. Visceral larva migrans presenting with hypereosinophilia. *Turkiye Parazitoloj Derg.* 2013;37(1):58–60.
49. ELIAS, D., AKUFFO, H., PAWLOWSKI, A., HAILE, M., SCHON, T., BRITTON, S. *Schistosoma mansoni* infection reduces the protective efficacy of BCG vaccination against virulent *Mycobacterium tuberculosis*. *Vaccine*, 2005; 23: 1326-1334.
50. ELIAS, D., AKUFFO, H., THORS, C., PAWLOWSKI, A., BRITTON, S. Low dose chronic *Schistosoma mansoni* infection increases susceptibility to *Mycobacterium bovis* BCG infection in mice. *Clin Exp Immunol* 2005a; 139: 398-404.
51. ELIAS, D., BRITTON, S., ASEFFA, A., ENGERS, H., AKUFFO, H. Poor immunogenicity of BCG in helminth infected population is associated with increased in vitro TGF-beta production. *Vaccine* 2008; 26: 3897-3902.
52. ELIAS, D., MENGISTU, G., AKUFFO, H., BRITTON, S. Are intestinal helminths risk factors for developing active tuberculosis? *Tropical Medicine and International Health* doi:10.1111/j.1365-3156.2006.01578.x volume 11 no 4 pp 551–558 april 2006.
53. ELIAS, D., WOLDAY, D., AKUFFO, H., PETROS, B., BRONNER, U., BRITTON, S. Effect of deworming on human T cell responses to mycobacterial antigens in helminth-exposed individuals before and after bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccination. *Clin Exp Immunol* 2001; 123: 219-225.
54. ELLIOTT, A.M., NAMUJU, P.B., MAWA, P.A., QUIGLEY, M.A., NAMPIJJA, M., NKURUNZIZA, P.M., BELISLE, J.T., MUWANGA, M., WHITWORTH, J.A. A randomised controlled trial of the effects of albendazole in pregnancy on maternal responses to mycobacterial antigens and infant responses to Bacille Calmette-Guérin (BCG) immunization. *BMC Infect Dis.* 2005 Dec 21;5:115.
55. EL-MASRY, S., LOTFY, M., NASIF, W.A. et al. Elevated serum level of interleukin (IL)-18, interferon (IFN)-gamma and soluble Fas in patients with pulmonary complications in tuberculosis. *Acta. Microbiol. Immunol. Hung.* 2007, vol. 54, no. 1. p. 65-77.
56. EREMEEV, V.V., DORHOI, A., BANDERMANN, S., HANKE, K., MOLLENKOPF, H.-J., KURSAR, M., KAUFMANN, S.H.T. The first interferons (IFN-1) – mediators in pathological inflammation with tuberculosis at mice. Al IV-lea Congres național de fiziopneumologie din Republica Moldova „Actualități în etiologia, pftogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice”, Chișinău, 2009, p. 144.
57. ETNA, M.P., GIACOMINI, E., SEVERA, M., COCCIA, E.M. Pro- and anti-inflammatory cytokines in tuberculosis: a two-edged sword in TB pathogenesis. *Semin Immunol.* 2014 Dec;26(6):543-51).

58. 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.
59. FEODOROVA, V.A., LYAPINA, A.M., ULIANOVA, O.V., POLYANIA, T.I., ELISEEV, Yu.Yu. High Potency of Novel Polymeric Adjuvant in Eliciting of the Immune Response in Mice to Major Antigens of Chlamydia and Yersinia. *Procedia in Vaccinology*. 2012. № 6. p. 93–97.
60. FERAND, R.A., BOTHAMLEY, G.H. et al. Interferon-Gamma Responses to ESAT-6 in Tuberculosis Patients Early into and After Anti-Tuberculosis Treatment. *International Journal of Tuberculosis of Lung Diseases*. 2005, vol. 9, no. 9, p. 1034 -1039.
61. FERENCI, P., SCHERZER, T.M., KERSCHNER, H. et al. Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2008;135:1561-1567.
62. FELICETTI, C.P.D., SINNOTT, F., MONTE, L.G. Diagnostic potential of AntiRTE30 polyclonal antibodies in a blocking Elisa for *Toxocara canis* detection. *J Parasitol*. 2019;105:64–68.
63. FIALHO, P.M., CORREA, C.R. A systematic review of toxocariasis: a neglected but high-prevalence disease in Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2016; nr. 94, p. 1193-1199.
64. FILLAUX, J., MAGNAVAL, J.F. Laboratory diagnosis of human toxocariasis. *Vet Parasitol*. Apr 15 2013;193(4):327–36.
65. FRANTZ, F.G., ROSADA, R.S., PERES-BUZALAF, C., PERUSSO, F.R.T., Rodrigues V., et al. Helminth Coinfection Does Not Affect Therapeutic Effect of a DNA Vaccine in Mice Harboring Tuberculosis. *PLoS Negl Trop Dis*, 2010, 4(6).
66. FRANTZ, F.G., ROSADA, R.S., TURATO, W.M., PERES, C.M., COELHO-CASTELO, A.A., RAMOS, S.G., ARONOFF, D.M., SILVA, C.L., FACCIOLLI, L.H. The immune response to toxocariasis does not modify susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* infection in BALB/c mice. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77: 691-698.
67. GABRIELA, RODRIGUES E. FONSECA, MARCELO, ANDREETTA, CORRAL, FABIANA, MARTINS de PAULA, DIRCE, MARY, CORREIA, LIMA, MEISEL, RONALDO, CESAR, BORGES, GRYSCHKE, SUSANA, ANGELICA, ZEVALLOS, LESCANO. *Toxocara canis* 30-35 kDa excretory-secretory antigen is an important marker in mice challenged by inocula containing different parasite load levels. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2022 Feb 2;64:e9.

68. GALE, SHAWN, D., HEDGES, DAWSON, W. Chapter Thirteen - Neurocognitive and neuropsychiatric effects of toxocariasis. *Advances in Parasitology*. Volume 109, 2020, p. 261-272.
69. GANDHI, P., SCHMITT, E.K., CHEN, C.W., SAMANTRAY, S., VENISHETTY, V.K., HUGHES, D. Triclabendazole in the treatment of human fascioliasis: A review. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2019;113:797–804).
70. GASHAW, F. Immune Profiles of Patients Co-Infected with Soil-Transmitted Helminths and *Mycobacterium tuberculosis*: Implications for Control. *EC Microbiology*. 2018;14:824–830.
71. GRAF, T.N., WANI, M.C., AGARWAL, R., et al. Gram-scale purification of flavonolignan diastereoisomers from *Silybum marianum* (Milk Thistle) extract in support of preclinical in vivo studies for prostate cancer chemoprevention. *Planta Med* 2007;73:1495–1501.
72. GRENCIS, R.K. Immunity to Helminths: Resistance, Regulation, and Susceptibility to Gastrointestinal Nematodes. *Annu. Rev. Immunol.* 2015;33:201–225.
73. GHINDA, S., CULA, E., LESNIC, E., CHIRIAC, T., CHIROSCA, V., GUILA, A. Dynamics of circulating immune complexes in patients with tuberculosis under the influence of immunomodulatory drugs. *II International Conference on Microbial Biotechnology*. October 9–10, 2014, Chisinau, Moldova. Chisinau: 2014, p. 53–57.
74. GHINDA, S., FRUNZE, N., CHIROȘCA, V., BRUMARI, A., CHIRIȚA, A., IASCHINA, V., DONICA, A. Metoda de determinare a reacțiilor de adaptare a organismului după leucoformulă. Certificat de inovator nr. 3, 20 noiembrie 1997.
75. GHINDA, S., LESNIC, E., CHIROȘCA, V., TUDOR, E., PRIVALOV, E., BARBUȚA, A. Endogenous intoxication in patients with failure of lung tuberculosis treatment. *Al IV-lea Congres Național de Ftiziopneumologie din RM cu participare internațională*. Teze. Chișinău 2009, p. 103.
76. GHINDA, S., RUDIC, V., BRUMARU, A. Influența preparatului BioR asupra activității funcționale a limfocitelor. *Al III-lea Congres Național de Ftiziopneumologie din RM. Articole, teze. Chișinău 2005*, p. 329-334.
77. GHINDA, S., RUDIC, V., CHIRIAC, T., CHIROȘCA, V., BRUMARU, A. In vitro action of the BioR and BioRZn preparations on the clinical and funcțional activiti of T lymphocytes in patiens with adverse reactions to anti-tuberculosis preparations. *Curier medical*. vol. 56, no. 5, october 2013, p. 127-130.
78. GHINDA, S., RUDIC, V., CHIROȘCA, V., ROTARU, N., ZOSIM, T., CHIRIAC, T., BULIMAGA, V., PARII, A. Studiul acțiunii preparatului din spirulină Ferrib1ior asupra

activității funcționale a neutrofilelor in vitro. *Sănătate publică, economie și management în medicină*, Chișinău, 5(26)/2008, p. 138-142.

79. GHINDA, S., RUDIC, V., DARII, V., BULIMAGA, V., CHIRIAC, T., PARII, A. Acțiunea preparatului BioR asupra reactivității imunologice și rezistenței naturale la bolnavii cu tuberculoză pulmonară „in vitro”. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (științe biologice, chimice și agricole)*, 2004, v. 3 (294), p. 100-107.
80. GLICKMAN, L.T. (1978). în "ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ" URL: <https://studentopedia.ru/medicina/laboratornie-pokazateli--diagnostika---sptomatika-i-lechenie-toksokaroza.htm>
81. GLICKMAN, L., SCHANTZ, P., DOMBROSKE, R., CYPESS, R. Evaluation of serodiagnostic tests for visceral larva migrans. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1978. 27: 492–498.
82. GOTLIB, J. World Health Organization–defined eosinophilic disorders: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2011; 86 (8) 677–688.
83. 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.
84. GUANGXU, MA, CELIA, V., HOLLAND, TAO, WANG, A., HOFMANN, CHIA-KWUNG, FAN, RICK, M., MAIZELS et al., Human toxocariasis. *The Lancet. Infect Dis.* 2018 янв;18(1):e14-e24.
85. 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.
86. GUPTA, A., GUPTA, A., KUMAR, A., ARORA, S. Immunotherapy for non-responders among patients of spinal tuberculosis. *Indian J Tuberc*. 2016 Apr;63(2):79-85.
87. HAMMAD, H., LAMBRECHT, B.N. Barrier Epithelial Cells and the Control of Type 2 Immunity. *Immunity*. 2015;43:29–40.
88. 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.
89. HARDY, R.R., HAYAKAWA, K. B cell development pathways. *Annual Review of Immunology*. 2001. no. 19. p. 595–621.
90. HASSAN, A., BLANCHARD, N. (2022) Microbial (co)infections: Powerful immune influencers. *PLoS Pathog* 18(2): e1010212.

91. HEALY, S.R., MORGAN, E.R., PRADA, J.M., BETSON, M. Brain food: rethinking food-borne toxocariasis. *Parasitology*, 2022, 149(1), 1–9.
92. HSIN-HUI, W., LING-YU, Y., CHANG, J-W., HUNG, Y-T., LEE, T-Y., TANG, R-B. Eosinophilic peritonitis: an unusual manifestation of tuberculous peritonitis in a peritoneal dialysis patient. *J Chin Med Assoc.* 2011;74:322–324.
93. HOGAN, S.P., ROSENBERG, H.F., MOQBEL, R. Eosinophils: biological properties and role in health and disease. *Clinical & Experimental Allergy*. 2008. vol. 38. p. 709-750.
94. HOLLMIG, S.D., ARIIZUMI, K., CRUZ, P.D. Jr. Recognition of njn-self-polysaccharides by C-type lectin receptors dectin-1 and dectin-2. *Glycobiology*. 2009. vol. 19, no. 6. p. 568-575.
95. HOMBU, A., YOSHIDA, A., KIKUCHI, T., NAGAYASU, E., KUROKI, M., MARUYAMA, H. Treatment of larva migrans syndrome with long-term administration of albendazole. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2019;52:100–105.
96. HOTEZ, P.J., BRINDLEY, P.J., BETHONY, J.M., KING, C.H., PEARCE, E.J., et al. Helminth infections: the great neglected tropical diseases. *J Clin Invest*, 2008, 118: 1311–1321.
97. INCLAN-RICO, JUAN, M., SIRACUSA, MARK C. First Responders: Innate Immunity to Helminths. *Trends in Parasitology*. 2018. Volume 34, ISSUE 10, P861-880.
98. ISAIC-MANIU, A., MITRUȚ, C., VOINEAGU, V. Statistica generală. <http://www.biblioteca-digitală.ase.ro/biblioteca/model/index2.asp> (citată martie 2011).
99. JACOBS, M., TOGBE, D., FREMOND, C. et al. Tumor necrosis factor is critical to control tuberculosis infection. *Microbes Infect.* 2007, vol. 9, no. 5. p. 623-628.
100. JIA, CHEN, DONG-HUI, ZHOU, ALASDAIR, J., NISBET, MIN-JUN, XU, SI-YANG, HUANG, MING-WEI, LI, CHUN-REN, WANG, XING-QUAN, ZHU. Advances in molecular identification, taxonomy, genetic variation and diagnosis of *Toxocara spp.* *Journal Infection, Genetics and Evolution*. 2012. no. 12. p. 1344–1348.
101. JOANNA, K., ZAMSYARI, Z., KATHY, M., et al. Role of eosinophils in the pathogenesis of Mycobacterium Bovis, BCG infection in gamma interferon receptor-deficient mice. *Infect Immun.* 2000;68(5):2976–2978.
102. JONNA, IDH., MEKIDIM, MCKONNEN, EBBA, ABATE et al. Resistance to First-Line Anti-TB Drugs Is Associated with Reduced Nitric Oxide Susceptibility in Mycobacterium tuberculosis. *PLoSOne*. 2012, vol. 7, no. 6. p. 39891.
103. KIM, J.H., CHUNG, W.B., CHANG, K.Y., KO, S.Y., PARK, M.H., SA, Y.K., et al. Eosinophilic myocarditis associated with visceral larva migrans caused by *Toxocara canis* infection. *J Cardiovasc Ultrasound*. Sep 2012;20(3):150–3.

104. KIM, HS., JIN, Y., CHOI, MH., KIM, JH., LEE, YH., YOON, CH., HWANG, EH., KANG, H., AHN, SY., KIM, GJ., HONG, ST. Significance of serum antibody test for toxocariasis in healthy healthcare examinees with eosinophilia in Seoul and Gyeongsangnam-do, Korea. *J Korean Med Sci.* 2014;29:1618–1625,
105. KIM, Y.H, HUH, S, CHUNG, Y.B. Seroprevalence of toxocariasis among healthy people with eosinophilia. *Korean J Parasitol.* 2008;46:29–32.
106. KIRMAN, J., ZAKARIA, Z., MCCOY, K. Role of eosinophils in the pathogenesis of *Mycobacterium bovis* BCG infection in gamma interferon receptor-deficient mice // *Infect. Immun.* 2009. V. 68, №5. P. 2976-2978.
107. KLION, A.D., MITRE, E. Eosinophils and helminth infection: protective or pathogenic? *Seminars in Immunopathology* volume 43, pages 363–381 (2021).
108. KORBEL, D.S., SCHNEIDER, B.E., SCHAIBLE, U.E. Innate immunity in tuberculosis: Myths and truth. *Microbes Infect* 2008; 10: 995-1004.
109. 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.
110. KULPRANEET, M., SUKWIT, S., SUMRANSURP, K. et al. Cytokine production in NK and NKT cells from *Mycobacterium tuberculosis* infected patients. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health.* 2007, vol. 38, no. 2. p. 370 -375.
111. LEE, J.S., KIM, S.G., KIM, H.K., et al. Silibinin polarizes Th1/Th2 immune responses through the inhibition of immunostimulatory function of dendritic cells. *J Cell Physiol* 2007;210:385–397.
112. LEE, R.M., MOORE, L.B., BOTTAZZI, M.E., HOTEZ, P.J. Toxocariasis in north america: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* Aug 2014;8(8):e3116.
113. LeBLANC, D.M., BAROUSSE, M.M., FIDEL, P.L.Jr. Role for dendritic cells in immunoregulation during experimental vaginal candidiasis. *Infect. and Immun.* 2006, vol. 74, no. 6. p. 3213-3221.
114. LE DINH, VINH, PHUC, TANG, XUAN HAI, CAO, BA LOI, HUYNH, HONG, QUANG, LE DUC, VINH, TRAN-ANH LE. The kinetic profile of clinical and laboratory findings and treatment outcome of patients with toxocariasis. *Trop Med Int Health.* 2021 Nov;26(11):1419-1426.
115. LEONID, M., IRENGE, I., FOGT-WYRWAS, R, DUMONT, C., DOUCET, J-P., , MIGNON, B., LOSSON, B., GALA J.L., Duplex quantitative real-time PCR assay for the detection and discrimination of the eggs of *Toxocara canis* and *Toxocara cati* (Nematoda, Ascaridoidea) in soil and fecal samples. *Parasites & Vectors.* 2012. no. 5, p. 288.

116. LIN, P.L., PLESSNER, H.L., VOITENOK, N.N. et al. Tumor necrosis factor and tuberculosis. *J. Investig. Dermatol Symp. Proc.* 2007, vol. 1, no. 12, p. 22-25.
117. LUNA, J., CICERO, C.E., RATEAU, G., QUATTROCCHI, G., MARIN, B., BRUNO, E., et al. Updated evidence of the association between toxocariasis and epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018, 12(7).
118. LYN-KEW, K., STANDIFORD, T.J. Immunosuppression in sepsis. *Curr. Pharm. Des.* 2008, vol. 14, no.19, p. 1870-81.
119. MACHIN, D., CAMPBELL, M.J. Design of studies for medical research. *John Wiley & Sons*, Chichester, 2005.
120. MAIZELS, R.M., YAZDANBAKHSH, M. Immune regulation by helminth parasites: Cellular and molecular mechanisms. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 733-744.
121. MAGNAVAL, J.-F., BOUHSIRA, E., FILLAUX, J. Therapy and Prevention for Human Toxocariasis. *Microorganisms.* vol.10(2):241;2022.
122. MAGNAVAL, JF, FILLAUX, J, BERRY, A. A Retrospective Study of the Efficacy of Albendazole and Diethylcarbamazine for the Treatment of Human Toxocariasis. *Pathogens.* 2022 Jul 20;11(7):813.
123. MĂRUȘTERI, M. Noțiuni fundamentale de biostatistică: note de curs. Târgu Mureș, 2006. http://sorana.academicdirect.ro/pages/doc/Doc2012/_materiale/Biostatistica_curs.pdf
124. MASAMBA, P.K., ABIDEMI, P. Immunological and Biochemical Interplay between Cytokines, Oxidative Stress and Schistosomiasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(13), 7216.
125. MAZUR-MELEWSKA, K., MANIA, A., SLUZEWSKI, W., FIGLEROWICZ, M.-L. Chapter Eight - Clinical pathology of larval toxocariasis. *Advances in Parasitology.* 2020, vol.109, p. 153-163.
126. MENDEZ-SAMPERIO, P. Role of interleukin-12 family cytokines in the cellular response to mycobacterial disease. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e366-e371.
127. MENDEZ-SAMPERIO, P. Immunological Mechanisms by Which Concomitant Helminth Infections Predispose to the Development of Human Tuberculosis. *Korean J Parasitol.* 2012, vol. 50, no. 4: 281-286.
128. MERA, S., TATULESCU, D., CISMARU, C. et al. Multiplex cytokine profiling in patients with sepsis. *APMIS.* 2011, vol. 119(2). p. 155-163.
129. MILLINGTON, K.A., J.A., INNES, J.A., HACKFORTH, S. et al. Dynamic relationship between IFN-gamma and IL-2 profile of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells and antigen load. *J. Immunol.* 2007, vol. 178, no. 8. p. 5217-5226.

130. MATSUZAKI, G., UMEMURA, M. Interleukin-17 as an effector molecule of innate and acquired immunity against infections. *Microbiol, and Immunol.* 2007, vol. 51, no12, p. 1139-1147.
131. McEWEN, B.S. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur. J. Pharmacol.* 2008, vol. 583, no. 2-3. p. 174-85.
132. McSORLEY, H. J., HEWITSON, J. P., MAIZELS, R. M. Immunomodulation by helminth parasites: Defining mechanisms and mediators. *Int. J. Parasitol.* 2013;43:301–310.
133. MICHALUART, P., ABDALLAH, K.A., LIMA, F.D., SMITH, R., MOYSES, R.A., et al. PhaseI trial of DNA-hsp65 immunotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Gene Ther*, 2008, 15: 676–684.
134. MOREIRA, G.M., TELMO, P.D., MENDOCA, M., MOREIRA, A.N., McBRIDE, A.J., SCAINI, C., et al. Human toxocariasis: current advances in diagnostics, treatment, and interventions. *Trends Parasitol.* Sep 2014;30(9):456–464.
135. MORISHIMA, C., POLYAK, S.J., RAY, R. et al. Hepatitis C virus-specific immune responses and quasi-species variability at baseline are associated with nonresponse to antiviral therapy during advanced hepatitis C. *J Infect Dis* 2006;193:931–940.
136. 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.
137. NAKANISHI, K., YOSHIMOTO, T., TSUTSUI, H., OKAMURA, H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu. Rev. Immunol.* 2001, vol. 19, p. 423-474.
138. NATUKUNDA, A., ZIRIMENYA, L., NASSUUNA, J., et al. The effect of helminth infection on vaccine responses in humans and animal models: A systematic review and meta-analysis. *Parasite Immunol.* 2022;44(9):e12939.
139. NICOLETTI, ALESSANDRA. Neurotoxocariasis. *Adv Parasitol.* 2020;109:219-231.
140. NIGULEANU, A., LESNIC, E., PRIVALOVA, E. Diversitatea patogenetică a perturbărilor imune la pacienții cu tuberculoză pulmonară sensibilă și multidrog-rezistență. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022, vol. 29(3), Anexa 1, p. 247. ISSN 2345-1467.
141. OTHMAN, A. A. Therapeutic battle against larval toxocariasis: are we still far behind. *Acta Trop.* Dec 2012;124(3):171–8.
142. PARK, B.H. et al. Infection and Nitroblue-tetrazolium Reduction by Neutrophils // *The Lancet*, vol. 11, 1968, N. 7567, p. 532-534.

143. PARPIEVA, N., BELOTZERKOVETZ, V., DAVIS, N. et al., Intestinal parasitoses in patients with pulmonary tuberculosis. In: *European Respir. J. Abstracts 20th ERS annual congress*, Barselona, Spain, 18-22 septemder, 2010, p. 3126.
144. PĂUNESCU, V., TATU, C., STĂNESCU, D., MEDREA, D. *Imunologie. Concepte fundamentale și aplicative*. 1996. Helicon. Timișoara. 718 c.
145. PENG, J., FEDERMAN, H.G., HERNANDEZ, C.M., and SIRACUSA, M.C. (2022) Communication is key: Innate immune cells regulate host protection to helminths. *Front. Immunol.* 13:995432. doi: 10.3389/fimmu.2022.995432.
146. PINELLI, E., HERREMANS, T., HARMS, M.G., HOEK, D., KORTBEEK, L.M. Toxocara and Ascaris seropositivity among patients suspected of visceral and ocular larva migrans in the Netherlands: trends from 1998 to 2009. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* Jul 2011;30(7):873–9.
147. PLĂCINTĂ, G. H. Toxocaroză: aspecte medico-sociale; manifestări clinico-evolutive; conduită managerială și terapeutică. *Autoref. tezei DHȘM*. Chișinău, 2019. 45 p.
148. PLĂCINTĂ, G. H. Toxocaroză – problemă actuală a serviciului medical și sanitar public. Chișinău, 2017 (tipogr. „Sirius”), 111 p.
149. 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.
150. 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, 2007b, p. 167-172.
151. PRISĂCARU, V. *Epidemiologie specială (manual)*. Chișinău, 2015, p. 323-326.
152. RAULF, M-K., LEPENIES, B., STRUBE, C. *Toxocara canis* and *Toxocara cati* Somatic and Excretory-Secretory Antigens Are Recognised by C-Type Lectin Receptors. *Pathogens* 2021, 10(3), 321.
153. RAY, D., ABEL, R. Hypereosinophilia in association with pulmonary tuberculosis in a rural population in south India. *Indian J Med Res.* 1994, Nov;100:219-22.
154. RECUERO, J.K., BINDA, G., KISZEWSKI, A.E. Eosinophilic panniculitis associated with toxocariasis in a child. *An Bras Dermatol.* 2019;94:243–254. doi:10.1590/abd1806-4841.20198172.
155. RESENDE, Co T., HIRSCH, C.S., TOOSSI, Z., DIETZE, R., RIBEIRO-RODRIGUES, R. Intestinal helminth co-infection has a negative impact on both anti-Mycobacterium tuberculosis immunity and clinical response to tuberculosis therapy. *Clin Exp Immunol* 2007; 147: 45-52.

156. ROSADA, R.S., TORRE, L.G., FRANTZ, F.G., TROMBONE, A.P., ZARATE-BLADES, C.R. et al. Protection against tuberculosis by a single intranasal administration of DNA-hsp65 vaccine complexed with cationic liposomes. *BMC Immunol*, 2008, 9: 38.
157. ROMERO-ADRIAN, T.B., LEAL-MONTIEL, J., FERNÁNDEZ, G., VALECILLO, A. Role of cytokines and other factors involved in the *Mycobacterium tuberculosis* infection. *World, J. Immunol*. 2015;5:16–51.
158. 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.
159. ROSTAMI A, SEPIDARKISH M, MA G, WANG T, EBRAHIMI M, FAKHRI Y, MIRJALALI H, HOFMANN A, MACPHERSON CNL, HOTEZ PJ, GASSER RB. Global prevalence of *Toxocara* infection in cats. *Adv Parasitol*. 2020;109:615-639.
160. ROSTAMI A, RIAHI SM, HOLLAND CV, TAGHIPOUR A, KHALILI-FOMESHI M, FAKHRI Y, OMRANI VF, HOTEZ PJ, GASSER RB. Seroprevalence estimates for toxocariasis in people worldwide: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Dec 19;13(12):e0007809.
161. RUIZ-MANZANO, ROCIO, ALEJANDRA, HERNANDEZ-CERVANTES, ROSALIA, DEL RIO-ARAIZA, VICTOR, HUGO, PALACIOS-ARREOLA, MARGARITA, ISABEL, NAVA-CASTRO, KAREN ELIZABETH, MORALES-MONTOR, JORGE. Immune response to chronic *Toxocara canis* infection in a mice model. *Parasite Immunol*. 2019 Dec;41(12):e12672.
162. RUDIC, V., BULIMAGA, V., GHINDA, S., CHIRIAC, T., GHELBET, V., DARII, V., GULEA, A., CIAPURINA, L., MELNIC, S. Tehnologii de obținere a noi bioremedii imunomodulatoare de origine algală. *Buletinul academiei de științe a Moldovei (științe biologice, chimice și agricole)*. 2004, v. 3 (294), p. 95-100.
163. SALGAME, P. Host innate and Th1 responses and the bacterial factors that control *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Curr Opin Immunol* 2005, 17: 374-380.
164. SALVADOR, S., RIBEIRO, R., WINCKLER, M.I., OHLWEILER, L., RIESGO, R. Pediatric neurotoxocariasis with concomitant cerebral, cerebellar, and peripheral nervous system involvement: case report and review of the literature. *J Pediatr (Rio J)*. Nov–Dec 2010;86(6):531–4.
165. SHEN, H., CHEN, Z.W. The crucial roles of Th17-related cytokines/signal pathways in *M. Tuberculosis* infection. *Cell. Mol. Immunol*. 2018;15:216–225.

166. SIA, J.K., GEORGIEVA, M., RENGARAJAN, J. Innate Immune Defenses in Human Tuberculosis: An Overview of the Interactions between and Innate *Immune Cells*. *J. Immunol. Res.* 2015;2015:747543.
167. SLADKOVA, T. The role of cytokines in the immune response to influenza A virus infection. *Acta Virol.* 2006, vol. 50(3), p. 151-162.
168. SPEIRS, R.S., SPEIRS, E.E., PONZIO, N.M. A Role for eosinophils in adaptive humoral immunity. *The Open Immunology Journal.* 2009, no. 2, p. 168-186.
169. SPINEI, L., LOZAN, O., BADAN, V. Biostatistica. Chişinău. 2009. 186 p.
170. STEIN, C.M., NSITUTI, L., CHIUNDA, A.B. et al. Evidence for A Major Gene influence on Tumor Necrosis Factor-Alpha Expression in Tuberculosis: Path and Segregation Analysis. *Human Heredity*, 2005, vol. 60, no. 2. p. 109 -118.
171. STENGER, S. Immunological control of tuberculosis: role of tumour necrosis factor and more, *Ann Rheum Dis.* 2005, vol. 64, no. 4, p. 24-28.
172. ST JOHN, E.P., MARTINSON, J., SIMOES, J.A. et al. Dendritic cell activation and maturation induced by mucosal fluid women with bacterial vaginosis. *Clin. Immunol.* 2007, vol. 125, p. 95-102.
173. SMEŞNOI, V. Caracteristica imunităţii la pacienţii cu toxocaroză asociată cu patologie respiratorie. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale.* 4(36)/2012, p. 99–101.
174. SMEŞNOI, V. Caracterul devierilor immune la pacienţii cu toxocara asociată cu afectarea aparatului respirator. *Tz de doct. în şt. medicale.* Chişinău, 2015, 156 p.
175. SYAL, A., ARYA, Y., HAPANI, N. N. et al. (March 06, 2021) Helminthic Infection in the Background of Active Pulmonary Tuberculosis: *An Underreported Co-infection*. *Cureus* 13(3): e13741.
176. TAIT, A.S., BUTTS, C.L., STERNBERG, E.M. The role of glucocorticoids and progestins in inflammatory, autoimmune, and infectious disease. *J Leukoc. Biol.* 2008, vol. 84, no. 4, p. 924-31.
177. TARASYUK, O.O., VERBINETS, A.V., TKACH, O.A. et al. The role of some factors in reactivation of tubercular process. *Al IV-lea Congres naţional de ftiziopneumologie din Republica Moldova „Actualităţi în etiologia, pftogenia, profilaxia, diagnosticul şi tratamentul tuberculozei şi afecţiunilor pulmonare nespecifice”*, Chişinău, 2009, p. 28.
178. TIMOTHY, K.Wu., DWIGHT, D., BOWMAN. *Toxocara canis. Trends Parasitol.* 2022, Aug;38(8):709-710.
179. TINTIUC, D., BADAN, V., RAEVSCHI, E. et al. Biostatistica şi metodologia ştiinţifice. Chişinău. Medicina, 2011, 344 p.

180. TOBIN, E.H., ZHANG, J., MATON, B. Meningoencephalitis and visceral larva migrans in a woman with intense exposure to cats. *Infect Dis Clin Pract.* May, 2011;19(3):221–2.
181. TODORIKO, L.D., BOIKO, A.V., YEREMENCHUK, I.V. et al. Establishing risk groups of multidrug-resistant tuberculosis and planning its therapeutic approach. *Бук. мед. вісник.* 2011, no. 2, p. 173-178.
182. TOGARSIMALEMATH, S.K., PUSHPAMITHRAN, G., SCHON, T., STENDAHL, O., BLOMGRAN, R. Helminth Antigen Exposure Enhances Early Immune Control of Mycobacterium tuberculosis in Monocytes and Macrophages. *J Innate Immun* 2021;13:148–163.
183. TURGUT, T., AKBULUT, H., DEVECİTD, F. et al. Serum interleukin-2 and neopterin levels as useful markers for treatment of active pulmonary tuberculosis. *Tohoku J. Exp. Med.* 2006, vol. 209, no. 4, p. 321-328.
184. TURNER, J.D., FAULKNER, H., KAMGNO, O. et al., Th2 cytokines are associated with reduced worm burdens in a human intestinal helminth infection. *Infect. Dis.* 2003, vol. 188, p. 1768-1775.
185. TURRIENTES, M.C., PEREZ DE AYALA, A., NORMAN, F., NAVARRO, M., PEREZ-MOLINA, J.A., RODRIQUEZ-FERRER, M., GARATE, T., LOPEZ-VELEZ, R. Visceral larva migrans in immigrants from Latin America. *Emerg. Infect. Dis.* 2011;17:1263–1265.
186. ȚIBULEAC, S., PLĂCINTĂ, GH., MUDREAC, K. et al. Ascaridoza cânelui și toxocaroză omului în orașul Chișinău. *Gazeta medicală*, 2006, no. 6, p. 13-15.
187. VENUGOPAL, P.G., NUTMAN, T.B., SEMNANI, R.T. Activation and regulation of Toll-like receptors (TLRs) by helminth parasites. *Immunol Res* 2009; 43: 252-263.
188. WAAGE, A., HALSTENSEN, A., SHALABY, R. Local production of tumour necrosis factor. *J. Exp. Med.* 2005, vol. 170, p. 185–189.
189. WALSH, K.P., BRADY, M.T., FINLAY, C.M., BOON, L., MILLS, K.H. Infection with a Helminth Parasite Attenuates Autoimmunity through TGF- β -Mediated Suppression of Th17 and Th1 Responses. *J. Immunol.* 2009;183:1577–1586,
190. WALZ, G., RONACHER, K., HANEKOM, W., SCRIBA, T.J., ZUMLA, A. Immunological biomarkers of tuberculosis. *Nat Rev Immunol.* 2011 May;11(5):343-54.
191. WEATHERHEAD, J.E., GAZZINELLI-GUIMARAES, P., KNIGHT, J.M., FUJIWARA, R., HOTEZ, P.J., BOTTAZZI, M.E. CORRY, D.B. Host Immunity and Inflammation to Pulmonary Helminth Infections. *Front. Immunol.* 2020, 11:594520.
192. ZHENG WB, ZOU Y, ELSHEIKHA HM, LIU GH, HU MH, WANG SL, ZHU XQ. Serum metabolomic alterations in Beagle dogs experimentally infected with *Toxocara canis*. *Parasit Vectors.* 2019, Sep 11;12(1):447.

193. WEN-BIN, ZHENG, YANG, ZOU, JUN-JUN, HE, GUO-HUA, LIU, MIN-HUA, HU, XING-QUAN, ZHU. Proteomic alterations in the plasma of Beagle dogs induced by *Toxocara canis* infection. *Journal of Proteomics*. 2021, vol. 232, p. 1040-49.
194. WONG, WK., MOHD-NOR, N., NOORDIN, R., FOO, PC., MOHAMED, Z., HAQ, JA., ACOSTA, A., SARMIENTO, ME., SUBRAMANIAM, P., DONY, JF., MOHAMAD-ROZE, MN., OSMAN, S., LIM, BH. Parasitic infections in Malaysian aborigines with pulmonary tuberculosis: a comparative cross-sectional study. *Parasitol Res*. 2019 Sep;118(9):2635-2642.
195. World Health Organization. Global Tuberculosis Control-Surveillance, Planning, Financing. Geneva, Switzerland. WHO. 2008, p. 294.
196. YANG, K.H., LEE, M.G. Effects of endotoxin derived from *Escherichia coli* lipopolysaccharide on the pharmacokinetics of drugs. *Arch Pharm Res*. 2008, vol. 31, no. 9, p. 1073-1086.
197. YONG, Y.K., TAN, H.Y., SAEIDI, A., WONG, W.F., VIGNESH, R., VELU, V., ERI, R., LARSSON, M., SHANKAR, E.M. Immune Biomarkers for Diagnosis and Treatment Monitoring of Tuberculosis: Current Developments and Future Prospects. *Front Microbiol*. 2019 Dec 18;10:2789.
198. YOON, SY., BAEK, S., PARK, SY., SHIN, B., KWON, HS., CHO, YS., MOON, HB., KIM, TB. Clinical course and treatment outcomes of toxocariasis-related eosinophilic disorder. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12361.
199. YIFAN, WU, MEGAN, DUFFEY, SAIRA, ELIZABETH, ALEX, CHARLIE, SUAREZ-REYES, EVA, H., CLARK, JILL, E., WEATHERHEAD. The role of helminths in the development of non-communicable diseases. *Front Immunol*. 2022 Aug 31;13:941977.
200. ZEVALLOS, K., VERGARA, K.C., VERGARA, A., VIDAL, C., GARCIA, H.H., EVANS, C.A. Tuberculin skin-test reactions are unaffected by the severity of hyperendemic intestinal helminth infections and co-infections. *Am J Trop Med Hyg*. 2010, Aug;83(2):319-25.
201. ZIBAEI, M., SHAYESTEH, Z., MORADI, N., BAHADORY, S. Human *Toxocara* Infection: Allergy and Immune Responses. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*. 2019. Volume 18, Issue 2, p. 82-90.
202. АБДИЕВ, Т.А., КАРИМОВА, М.Т., УМАРОВА, П.Х. и др. Ситуация по гельминтно-протозойным болезням в Узбекистане. *Вестник врача*. 2007, 1, с.75-76.
203. АДАМЕНКО, Г.П., НИКУЛИН, Ю.Т. Токсокароз – актуальная проблема здравоохранения. *Медицинские новости*. 2004, №2.

204. АЗАМОВА, З. Ш. Течение беременности, родов и иммунологический статус у женщин, инвазированных нематодами и лямблиями. *Автореф. дис. канд. мед. наук.* СПб, 2008, 23 с.
205. АЛЕКСАНДРОВА, Ю.Н. О системе цитокинов. *Педиатрия*, 2007, Том 86, № 3, с. 124–128.
206. АЛЕКСАНДРОВ, П.А. Токсокароз – симптомы и лечение. Медицинский центр «О-Три». Дата публикации 10 января 2019. Обновлено 26 апреля 2021. <https://probolezny.ru/toksokaroz/>.
207. АЛЯПКИНА, 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.
208. БЕКИШ, Л.Э., СЕМЕНОВ, В.М. Влияние висцерального токсокароза на наследственный аппарат лимфоцитов и уровни витаминов С, А, Е человека. Актуальные вопросы инфекционной патологии. Под ред. проф. В.М. Семенова. - *Материалы международного Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням* (Витебск, 5–6 июня 2008 г.). Витебск, 2008. с. 78-79.
209. БЕКИШ, Л.Э., СЕМЕНОВ, В.М. Особенности клинического течения висцерального и глазного токсокароза у детей и взрослых Витебска и Витебской области. *Актуальные вопросы инфектологии: сборник статей Республиканской научно-практической конференции, посвященной 50-летию кафедры инфекционных болезней с курсом детских инфекций УО «Гродненский государственный медицинский университет»*. отв. ред. В.М. Цыркунов. Гродно, 2012, с. 27-30.
210. БЕРЕЖНАЯ, Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы. *Цитокины и воспаление*. 2007. т. 6, № 2, с. 26-34.
211. БАРАНОВА, О.П., ИЛЬКОВИЧ, М.М., СПЕРАНСКАЯ, А.А. Трудности диагностики саркоидоза органов дыхания. *Практическая медицина*, 2011, № 3.
212. БОДНЯ, Е.И., БОДНЯ, И.П. Клинико-иммунологические аспекты паразитарных болезней. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. 3 (8) 2007 <https://kiai.com.ua/ru/archive/2007/3%288%29/article-96/kliniko-immunologicheskie-aspekty-parazitarnyh-bolezney>.
213. БОТКИНА, А.С., ДУБРОВСКАЯ, М.И. Лавральные гельминтозы. Токсокароз в педиатрической практике. *Лечащий врач*. 2016, № 6. <https://www.lvrach.ru/2016/06/15436491>.

214. БРЕДИХИН, Д.А., НИКОНОВ, С.Д., ЧЕРЕДНИЧЕНКО, А.Г., ПЕТРЕНКО, Т.И. Фотодинамическая инаktivация *Micobacterium tuberculezsis* радахлорином in vitro. *Туберкулез и болезни легких*, том 96, 2018, № 1, с. 5-10.
215. БУБИНЕЦ, О.В. Особенности иммунного статуса и иммунобиологических реакций при применении антиоксидантов (экспериментальное исследование) *Автореф. дисс. к.м.н.*, Благовещенск, 2011, 27 с.
216. БУГАКОВА, С.Л., БУГАКОВ, А.А., НУРУМЖАНОВА, Р.Т., АБДАХМАНОВА, М.И., ПОТАПЧУК, М.Г. Эффективность гепатопротекторных препаратов растительного происхождения разных групп в профилактике гепатотоксических побочных реакций во фтизиатрии. *XVII Российский Национальный Конгресс «Человек и Лекарство», Сборник материалов конгресса*, Москва, 2010, с. 319-320.
217. ВОДОЛАЗОВА, С.В., МЯДЕЛЕЦ, М.А., КАРПОВА, М.Р., САРАНЧИНА, Ю.В. Антимикробная активность эфирных масел и водных извлечений из лекарственных растений Хакасии. *СМЖ*. 2011, 2, 54–58.
218. ВЛАСОВ, В.В. Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера, 2001, 392 с.
219. ГИЛМУЛЛИНА, Ф.С. Клинико-эпидемиологические особенности, диагностика и лечение токсокароза у детей. *Практическая медицина*, 2019, Том 17, №8, с. 58-61.
220. ГИНДА, С.С. Модификация микрометода реакции бласттрансформации лимфоцитов. *Лабораторное дело*. 1982, № 2, с. 23-25.
221. ГИНДА, С.С. Микрометод определения гетерофильных агглютининов. *Лабораторное дело*. 1984., № 3, с. 157-159.
222. ГРИНЕВИЧ, Ю.А., Каменец Л.Я. Основы клинической иммунологии опухолей. Киев. Здоров'я, 1986, 158 с.
223. ГОЛОВЧЕНКО, Н.В., КОСТЕНИЧ, О.Б., ШИРИНЯН, А.А. и др. Оценка значимости иммуноферментного анализа при диагностике паразитарных болезней с позиций доказательной медицины. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2018, № 35, с. 64-71.
224. ГОРОХОВ, В.В., УСПЕНСКИЙ, А.В., ПЕШКОВ, Р.А., ГОРОХОВА, Е.В. Токсокароз в современных условиях. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*, 2011, № 2, с. 3-6.
225. ГУЗЕЕВА, М.В. Современная ситуация по токсокарозу в Москве. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2009, № 1, с. 49-51.
226. ГУЗЕЕВА, М. В. Роль и место редких гельминтозов в паразитарной патологии в России. *Автореф. дисс. канд. мед. наук*. М., 2009. 26 с.

227. ДАВИС, Н.А., ИСЛАМОВА, Ж.И., БАДАЛОВА, Н.С. и др., Эффективность традиционных противопаразитарных препаратов в лечении сопутствующих кишечных паразитозов у больных туберкулезом. *Инфекция иммунитет и фармакология*. 2010, № 1-2, с. 70-73.
228. ДАВИС, Н.А., ИСЛАМОВА, Ж.И., ПАРПИЕВА, Н.Н., БЕЛОЦЕРКОВЕЦ, В.Г., ОСИПОВА, С.О. Влияние сопутствующих кишечных паразитов на некоторые показатели иммунного статуса у больных туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2012, № 2, с. 47-50.
229. ДАВИС, Н.А., ИСЛАМОВА, Ж.И., ПАРПИЕВА, Н.Н., БЕЛОЦЕРКОВЕЦ, В.Г., ОСИПОВА, С.О. Влияние сопутствующих кишечных паразитов на симптоматику и переносимость противотуберкулезной терапии у больных туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2013, № 11, с. 36-40.
230. ДЕРЖАВИНА, Т.Ю. Мониторинг за геогельминтозами у людей в Тульской области. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2010. №3. с.42-44.
231. ДИАТРОПТОВ, М.Е. Морфофункциональные изменения иммунной системы мышей Balb/c и C57Bl/6 при введении липополисахарида. *Автореферат дисс. канд. мед. наук*. 2006. 24 с.
232. ДЖУГОСТРАН, В., АНТИПА, В. Мониторинг эндогенной интоксикации у больных туберкулезом легких. *Смолен. мед. альм.* 2016, № 4, с. 30–32.
233. ДРАННИК, Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Киев, 2010, 552 с.
234. ДУТОВА, С.В., НЕДЕЛЬКИНА, Н.П., КАРПОВА, М.Р., ЧУМАКОВ, В.Ю. Протективное действие настойки *Coluria geoides* (Rosaceae) на модели генерализованной стафилококк-ковой инфекции. *Российский иммунологический журнал*. 2012, том 6(14), № 3(1), с. 75-76.
235. ДУТОВА, С.В., САРАНЧИНА, Ю.В., КАРПОВА, М.Р. Влияние фитопрепаратов из сырья *Coluria geoides* (Rosaceae) на цитокинпродуцирующую способность лейкоцитов периферической крови. *Инфекция и иммунитет* 2012, 1–2, с. 563.
236. ЖМАКИН, Д.А. Эпидемиологические и клинико-иммунологические аспекты геогельминтозов (аскаридоз, токсокароз). *Автореф. дисс. канд. мед. наук.*, 2010, 24 с.
237. ЖМАКИН, Д.А., ЦЫРКУНОВ, В.М., КРАВЧУК, Р.И. Морфологические изменения в печени при висцеральном токсокарозе в эксперименте. Актуальные вопросы инфектологии: сборник статей Республиканской научно-практической конференции, посвященной 50-летию кафедры инфекционных болезней с курсом детских инфекций УО «Гродненский государственный медицинский университет». отв. ред. В.М. Цыркунов. Гродно, 2012, с. 97-100.

238. ЗАЙКОВ, С.В. Гельминтозы и аллергические заболевания. *Клиническая Иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2009, № 3/2.
239. ЗУРОЧКА, В.А., ЗУРОЧКА, А.В., КОСТОЛОМОВА, Е.Г., СУХОВЕЙ, Ю.Г. Влияние клеток фенотипа CD34+CD45dim и синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ на дифференцировку стволовых клеток in vitro. *Российский иммунологический журнал*, 2012, том 6(14), № 3 (1), с. 80-81.
240. ЗУРОЧКА, А.В., СУХОВЕЙ, Ю.Г., ЗУРОЧКА, В.А., ДОБРЫНИНА, М.А., ПЕТРОВ, С.А., УНГЕР, И.Г., КОСТОЛОМОВА, Е.Г. Иммунологические свойства синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ. *Цитокины и воспаление*. 2010, Т. 9, № 3, 53.
241. ЗУРОЧКА, А.В., СУХОВЕЙ, Ю.Г., ЗУРОЧКА, В.А., ДОБРЫНИНА, М.А., ПЕТРОВ, С. А., КОСТОЛОМОВА, Е.Г. Плейотропные эффекты синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ. *Вестник уральской медицинской академической науки. Тематический выпуск по аллергологии и иммунологии*. 2010, № 2/1 (29), 35.
242. ЗУРОЧКА, В.А. Иммунобиологические свойства синтетических пептидов активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (гм-ксф). *Автореф. дис. ... д.м.н.*, 2016. 44 с.
243. ИВАНОВ, В. В., ШИПИЛОВ, М. В. Участие интерлейкина-8 в патогенезе острых респираторных вирусных инфекций. *Эпидемиология, гигиена и санитория. Диагностика и лечение*, 2011, том 2.
244. ИСЛАМОВА, Ж.И., СЫРОВ, В.Н., ХУШБАКТОВА, З.А. и др. Сравнительная эффективность экидстена и метронидазола в лечении лямблиоза. *Медицинская паразитология*. 2010, № 2, с. 14-17.
245. КАРБЫШЕВА, Н.В., ЛЕБЕДЕВА, О.А., САДЫКОВА, Е.Г., КУДРЯШОВА, Л.В. Способ комплексного лечения больных паразитными заболеваниями. *XIX Российский национальный конгресс «Человек и Лекарство». Сборник Материалов Конгресса 23–27 апреля 2012 г. Москва*, с. 109.
246. КИСЕЛЕВИЧ, О.К., ЗУБОВА, Е.Д., ТАХТОХОДЖАЕВА, Г.Р., А. ЮСУБОВА, А.Н. Токсокароз в клинике туберкулеза. *Детские инфекции*. 2021; 20(1):60-64.
247. КИШКУН, А.А., ГУЗОВСКИЙ, А.А. Лабораторные информационные системы и экономические аспекты деятельности лаборатории. М.: Лабора, 2007, 254 с.
248. КОЛОБОВНИКОВА, Ю.В., УРАЗОВА, О.И., НОВИЦКИЙ, В.В., ВОРОНКОВА, О.В., МИХЕЕВА, К.О., ИГНАТОВ, М.В., ФИЛИНЮК, О.В., НОВОСЕЛЬЦЕВА, О.И., СТЕПАНОВА, Е.П. Показатели клеточного и гуморального иммунного ответа при

- туберкулезе легких, сопровождающемся эозинофилией. *Бюллетень сибирской медицины*, № 1, 2012, с. 39-45.
249. КОЛХИР, П.В. Доказательная аллергология–иммунология. М.: Практическая медицина, 2010, 528 с.
250. КРЫЛОВ, А.А., ТАЙЦ, Б.М. Принципы оценки картины крови. Сообщение 6. СОЭ. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2007, № 3, с. 42-43.
251. ЛЕБЕДЕВ, В.А., ПАШКОВ, В.М., КЛИНДУХОВ, И.А. Современные принципы лечения больных с абсцедирующими формами воспалительных заболеваний придатков матки. *«Трудный пациент»*, 2010, Том 8, № 8, с. 4-8.
252. ЛИТВИНОВ, А.В. Норма в медицинской практике. Справочное пособие. – М.: МЕДпресс-информ, 2004, 144 с.
253. ЛИТВИНОВ, В.И. Лабораторная диагностика туберкулеза. *Научные труды к 75-летию ведущего противотуберкулезного учреждения г. Москвы*. 2001, Москва, с. 216–219.
254. ЛОБЗИН, Ю.В. Практика лабораторных исследований при инфекционных заболеваниях / Ю.В. Лобзин, Ю.П. Финогеев, В.Ф. Крумголец и др. / Ред. Ю.В. Лобзина СПб.: ЭЛБИ-СПб. 2005, 276 с.
255. ЛОПАЧ, С.Н., ЧУБЕНКО, А.В., БАБИЧ, П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — 2-е изд., перераб. и дон. К: МОРИОН, 2001, 408 с.
256. ЛЯХ, Ю.Е., ГУРЬЯНОВ, В.Г., ХОМЕНКО, В.Н. и др. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. 2006, 214 с.
257. МАКАРЕНКОВА, И.Д., АХМАТОВА, Н.К., СЕМЕНОВА, И.Б., ЗВЯГИНЦЕВА, Т.Н., БЕСЕДНОВА, Н.Н. Влияние фукоиданов из бурых водорослей на созревание дендритных клеток, генерированных из моноцитов периферической крови *in vitro*. *Российский иммунологический журнал*, 2012, том 6(14), № 3 (1) с. 105-106.
258. 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.
259. МАРТЫНОВ, А.И., МАКАРОВА, И.А., ФИЩЕНКО, А.А. Эндоинтоксикация – взгляд клинициста. *Лечебное дело*, 2006, № 3, с. 19-28.
260. МЕНЬШИКОВ, В.В. Стандартизация в клинической лабораторной медицине. Организационные и методические аспекты. М.: Наука, 2005, 250 с.

261. МИКУЕВА, Т.Н., ТИМЧЕНКО, В.Н., БАБАЧЕНКО, И.В. и др. Токсокароз в клинике инфекциониста. 2002., № 2, с. 41-43.
262. МИРОПОЛЬСКАЯ, Н.Ю. Научное обоснование профилактики бронхообструктивных состояний у детей, инвазированных токсокарами. *Автореф. дис. . канд. мед. наук.* Хабаровск, 2008, 23 с.
263. МОРДВИНОВ, В.А., ФУРМАН, Д.П. Цитокины: биологические свойства и регуляция экспрессии гена интерлейкина-5 человека. *Вестн. ВОГиС.* 2009. Т. 13, № 1. с. 53-67.
264. МОРДЫК, А.В., ИВАНОВА, О.Г., МАЛЬЦЕВА, Л.Е., СИТНИКОВА, С.В., ПУЗЫРЕВА, Л.В. Дифференцированный подход к коррекции дисрегуляторной патологии при инфильтративном туберкулезе. *XVII Российский Национальный Конгресс «Человек и Лекарство», Сборник материалов конгресса*, Москва, 2010, с. 328-329.
265. МОРДЫК, А.В., ИВАНОВА, О.Г., ПЛЕХАНОВА, М.А., КУДРАШОВА, Л.А., РУДНЕВА, Ю.В., ШИБКОВА, Л.А., МАЛЫШЕВА, О.В. Изучение особенностей эндогенной интоксикации у больных инфильтративным туберкулезом и подходы к ее коррекции. *XVII Российский Национальный Конгресс «Человек и Лекарство», Сборник материалов конгресса*, Москва, 2010, с. 329.
266. МОРОЗОВА, Т.В. Учебно-методическое пособие для самоподготовки студентов «Гельминтоза». Братск, 2015 г.
267. МОСКВИЧОВ, Э.П. Вплив імунотропних засобів на зміни цитокінового профілю в умовах курсового введення доксорубіцину. *Запоріжський медичний журнал.* 2013, №2 (77), с. 32–35.
268. НЕЧАЕВ, В.В., ИВАНОВ, А.К., ПАНТЕЛЕЕВ, А.М. и др. Социально значимые инфекции, ассоциированные с туберкулезом: эпидемиология и профилактика. // *Актуальные вопросы инфекционной патологии.* Витебск, 2008, с. 61-62.
269. НЕЧАЕВА, А.С., СТАРКОВА, Т.В., ЧЕРНИКОВА, Е.А. А. Оптимизация метода учета результатов ИФА при токсокарозе. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*, 2013, № 2, с. 39–41.
270. НОВИЦКИЙ, В.В., СТРЕЛИС, А.К., СЕРЕБРЯКОВА, В.А. и др. Иммунный статус больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом на фоне противотуберкулезной терапии. *Иммунология.* 2007, № 1, с. 27-30.
271. ПАВЛОВИЧ, С.А. Основы иммунологии. Минск. Высшая школа. 1998, 114 с.
272. ПАВЛУШКИНА, Л.В., ЧЕРНЕВСКАЯ, Е.А., ДМИТРИЕВА, И.Б., БЕЛОБОРОДА, Н.Б. Биомаркеры в клинической практике. Спецвыпуск Лаборатория. 2013, № 3, с. 10-14.

273. ПИНЕГИН, Б.В., САРАФ, А.С. Иммуномодуляторы в лечении инфекционно-воспалительных процессов урогенитального тракта. *Лечащий врач*. 2008; 9:1:45-50.
274. ПИСКУН, Т., ЯКИМОВИЧ, Н., МИРУТКО, Д. Токсокароз у детей. *Медицинский вестник*, 2008, №16(850).
275. ПИСАРЕВ, В.Б., БОГОМОЛОВА, Н.В., НОВОЧАДОВ, В.В. Бактериальный эндотоксикоз: взгляд патолога. Волгоград: Изд-во Вол. ГМУ, 2008, 208 с.
276. ПОСТАНОГОВА, Н.О., РЫСИНСКАЯ, Т.К., САМОЙЛОВА, А.А. Клинико-лабораторная характеристика токсокароза у детей. *Актуальные вопросы педиатрии. Материалы краевой научно-практической конференции*. 2019, с. 142-146.
277. РАТНИКОВА, Л.И., КОЗОЧКИНА, К.К., ЛАВРЕНТЬЕВА, Н. Н. Клинические и лабораторные проявления токсокароза. *Российский медицинский журнал*. 2012, № 1, с. 29-30.
278. РЕБРОВА, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA. М.: МедиаСфера. 2003, 312 с.
279. РЕЗНИКОВА, Л.С. Комплемент и его значение в иммунологических реакциях. Москва. Медицина. 1967, 272 с.
280. РАЗНАТОВСКАЯ, Е.Н. Интегральные индексы эндогенной интоксикации у больных химиорезистентным туберкулезом легких. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012, №2 (9), с. 119-120.
281. РАЗНАТОВСКАЯ, Е.Н. Биохимические и иммунологические аспекты эндогенной интоксикации у больных химиорезистентным туберкулезом легких. *Запорожский медицинский журнал*, 2012а, № 1 (70), с. 20-22.
282. РОМАНЕНКО, Н.А., ГОРОХОВ, В.В., СЕРГИЕВ, В.П. и др. «Новые и возвращающиеся» гельминтозы как потенциальный фактор социально-эпидемических осложнений в России. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2005, № 4, с. 6-8.
283. СИМБИРЦЕВ, А. С. Интерлейкин-1. Физиология. Патология. Клиника. Издательство: Фолиант. 2011, 480 с.
284. ТИТОВА, Н.Д. Клиническое значение спектра антител и клеточной сенсibilизации к антигенам токсокар у детей с аллергическими заболеваниями. *Педиатрия*. 2011, № 2, с.46-51.
285. ТОДОРИКО, Л.Д., ЕРЕМЧУК, И.В., БАТРАНОВСКАЯ, С.А., ШАПОВАЛОВ, В.П. Динамика показателей эндогенной интоксикации при мультирезистентном туберкулезе легких с деструктивными изменениями. *Актуальна інфектологія*, 2014, 4(5), с. 55-58.

286. ТОКМАЛАЕВ, А.К. Гельминтозы человека: клинико-патогенетические особенности, современное состояние диагностики и лечения. *Лечащий врач*, 2007, № 9.
287. Токсокароз. Медицинский портал г. Калининград, 2011, <http://www.med39.ru/article/infect/toksokaroz.html>
288. ТОНКОНОГОВА, А.А., КЫЗАЛАКОВА, Ж.Д., ПЕТРЕНКО, Т.И., КОЛПАКОВА, Т.А. Опыт применения краткосрочных курсов и стандартный курсы лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2018, Том 96, №5, с. 36-41.
289. ТЮЛЬКИНА, Т.Е., ЧУГАЕВ, Ю.П., КАШУБА, Э.А. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции. *Проблемы туберкулеза*. 2008, № 11. с. 48-55.
290. УСОВ, А.И., БИЛАН, М.И. Фукоиданы — сульфатированные полисахариды бурых водорослей. *Успехи химии* 2009, 78 (8), 846–862.
291. ФАЙЗУЛЛИНА, Р.М., САННИКОВА, А.В., ВИКТОРОВ, В.В. Паразитозы и аллергические заболевания у детей: монография. Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2020., 126 с.
292. ХАИТОВ, Р. М. Иммунология. 2009, 320 с.
293. ХОДЖАЯН, А.Б., КОЗЛОВА, С.С., ГОЛУБЕВА, М.В. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. Учебное пособие, 2014.
294. ХОЛОДНЯК, Г.Е. Клинико-эпидемиологические особенности, диагностика и новые подходы к терапии токсокароза у детей. *Автореф. дисс. к.м.н.*, Москва., 2009, 25 с.
295. ХОЛОДНЯК, Г.Е. Клинико-лабораторные проявления токсокароза у детей в условиях комплексной терапии. *Вестник новых медицинских технологий*, Тула, 2008, Т.ХV, №2, с. 61-63.
296. ЧЕРНУШЕНКО, Е.Ф. Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии. *Український пульмонологічний журнал*. 2003, №2, с. 94–96.
297. 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.
298. ШИШКАНОВА, Л.В. Токсокароз на юге России; эпизоотологическая, санитарнопаразитологическая и сероэпидемиологическая характеристика. *Автореф. дисс. ... канд. биол. наук*. М., 2010, 30 с.
299. ШПИЛЕВСКАЯ, Т.И. Клинические особенности течения беременности и алерго-иммунологический статус беременных женщин, серопозитивных по токсокарозу. *Автореф. дис. канд. мед. наук*. Санкт-Петербург, 2009. 22 с.

300. ЯБЛОНСКАЯ, А.М. Индивидуальные морфофункциональные различия реакции иммунной системы крыс Вистар при воздействии информационной нагрузки и липополисахарида. *Автореф. дисс. канд. мед. наук.* Москва, 2009. 24 с.
301. ЯБЛОНСКАЯ, А.М., СОЛДАТОВ, Д.И., МАКАРОВА, О.В. Морфофункциональные изменения органов иммунной системы, цитокинового и гормонального статуса крыс Вистар при синдроме системного воспалительного ответа, вызванном липополисахаридом. В сб. *Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины.* С. Петербург, 2008, с.45-47.

ANEXE

Anexa 1.

Brevet de invenție



MD 963 Z 2016.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **963** (13) **Z**
(51) Int.Cl: *G01N 33/52* (2006.01)
G01N 33/536 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

(21) Nr. depozit: s 2015 0021
(22) Data depozit: 2015.03.19

(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2015.10.31, BOPI nr. 10/2015

(71) Solicitant: IMSP INSTITUTUL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE "CHIRIL DRAGANIUC", MD
(72) Inventatori: GHINDA Serghei, MD; ABABII Ion, MD; DANILOV Lucian, MD; CHIROȘCA
Valentina, MD; LESNIC Evelina, MD; CARAIANI Olga, MD; GUILA Angela, MD
(73) Titular: IMSP INSTITUTUL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE "CHIRIL DRAGANIUC", MD

(54) Metodă de determinare a gradului de intoxicație endogenă la copiii cu amigdalită cronică

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la medicină, și anume la imunologie și poate fi utilizată pentru determinarea gradului de intoxicație endogenă la copiii cu amigdalită cronică.

Conform invenției, metoda constă în aceea că se colectează sânge, se separă serul sangvin și se introduc câte 50 μ l de ser în trei eprubete, la care se adaugă câte 100 μ l de soluție tampon boric și soluție de polietilenglicol (PEG) de 2,5%, 4,2% și 8,0%, iar în a patra eprubetă de control se introduc 50 μ l de ser și 100 μ l de soluție tampon boric, apoi eprubetele se incubează pentru 15 min la temperatura camerei, după care se determină densitatea optică la lungimea de undă de 340 nm, iar concentrația complexelor imune circulante (CIC) în fiecare eprubetă se determină conform formulei:

$$CIC = (DOEDS - DOEDC) \times 1000,$$

unde:

DOEDS – densitatea optică în eprubeta de studiu, în UC;

2

DOEDC – densitatea optică în eprubeta de control, în UC,

în cazul în care în eprubeta cu concentrația PEG 2,5% CIC este mai mare de 10 UC, cu concentrația PEG 4,2% CIC este mai mare de 40 UC și cu concentrația PEG 8,0% CIC este mai mare de 240 UC se diagnostichează un grad înalt de intoxicație endogenă, în cazul în care în eprubeta cu concentrația PEG 2,5% CIC este mai mic de 10 UC, cu concentrația PEG 4,2% CIC este mai mic de 40 UC și cu concentrația PEG 8,0% CIC este mai mic de 240 UC – un grad mediu de intoxicație endogenă, iar în cazul în care în eprubeta cu concentrația PEG 2,5% CIC este mai mare de 10 UC, cu concentrația PEG 4,2%, CIC este mai mic de 40 UC și cu concentrația PEG 8,0% CIC este mai mic de 240 UC – un grad minim de intoxicație endogenă.

Revendicări: 1

MD 963 Z 2016.05.31

COPIE

Certificat de inovator



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SANATATII
CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 56

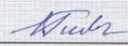
Pentru inovația cu titlul: Metoda de determinare a nivelului seric de complexe imune circulante la pacienții cu infecții – Mycobacterium tuberculosis, Toxocarosis

Inovația a fost înregistrată la data de 12.05.23

Se recunoaște calitatea de autor (i) d.:
Lesnic Evelina, Guila Angela,
Zincenco Natalia, Procopișin Larisa



Data eliberării 09.06.23


(semnatura autorizata)

Acte de implementare



IMSP Institutul de Ftiziopneumologie
„Chiril Draganiuc”

APROB
2023

Director adjunct știință și inovare,
dr. în șt. medicale, conferențiar cercetător
Elena Todor

ACTUL PRIVIND IMPLEMENTAREA INOVAȚIEI

Prezenta propunere de inovație nr. 56

cu titlul: *Metoda de determinare a nivelului seric de complexe imune circulante la pacienții cu infecții – Mycobacterium tuberculosis, Toxocarosis*

Autor (ii): Lesnic Evelina, Guila Angela, Zincenco Natalia, Procopișin Larisa

este implementată în Laboratorul Imunologie și Alergologie, Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Rezultatele implementării inovației în perioada 2014-2016 în cadrul cercetării au fost examinați 159 de pacienți diagnosticați cu infecții determinate de *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxocara canis* și s-au realizat 477 de investigații.

Eficacitatea implementării: S-a stabilit eficacitatea și acuratețea metodei de determinare a nivelului seric de complexe imune circulante prin standardizarea procedurii, care contribuie la ridicarea nivelului de precizie a diagnosticului imunologic.

Este recomandată: pentru stabilirea nivelului intoxicației endogene prin determinarea complexelor imune circulante cu polietilen glicol de concentrație moleculară mare 2,5% (PEG-2,5%), medie (PEG-4,2%) și mică (PEG-8,0%).

Conducătorul unității
unde a fost implementată

Serghei Ghinda



IMSP Institutul de Ftiziopneumologie
„Chiril Draganiuc”

„CG”

Director-adjunct știință și inovare,
dr. în șt. medicale, conferențiar cercetător
Tudor Elena



ACT PRIVIND IMPLEMENTAREA INVENȚIEI

1. **Determinarea ofertei pentru implementare:** „Metodă de determinare a gradului de intoxicație endogenă la copiii cu amigdalită cronică”.
2. **Autorii:** Ghinda Serghei, Ababii Ion, Danilov Lucian, Chiroșca Valentina, Lesnic Evelina, Caraiani Olga, Guila Angela.
3. **Numărul invenției:** 963 din 2015.10.31, BOPI nr. 10/2015.
4. **Unde și când a fost implementată invenția:** Laboratorul Imunologie și Alergologie, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, anul 2015.
5. **Eficacitatea implementării:** Invenția se referă la medicină, în special la imunologie și poate fi utilizată pentru determinarea biomarkerilor intoxicației endogene. Noutatea metodei constă, în determinarea toxinelor de masă moleculară mică, medie și mare a complexelor imune circulante (CIC), care reprezintă biomarkerul intoxicației endogene. Metoda determină expresivitatea toxicității complexelor imune raportată normelor vârstei.
6. **Rezultatul implementării:** Rezultatul tehnic al invenției propuse constă în creșterea eficacității și corectitudinii determinării nivelului de CIC în dependență de grupa de vârstă, pe de o parte și pe de altă, determinarea diferențiată a CIC cu masă moleculară mică, medie și mare, care reprezintă valoare diagnostică a intoxicației endogene în diferite patologii.

Conducătorul unității
unde a fost elaborată și implementată

Serghei Ghinda

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Guila Angela



Data 23.01.2024



Informații personale

Nume / Prenume **Guila Angela Vladimir**

Adresă(e) Chișinău, str. Igor Vieru, 18/1, ap. 69

Telefon(oane) (+373 22) 48 80 76

Mobil: (+373 79) 55 87 33

E-mail(uri) angelus.spital@gmail.com

Naționalitate(-tăți) Republica Moldova

Data nașterii 07.05.1972

Sex Feminin

Experiența profesională

Perioada **2012 - prezent**

Funcția sau postul ocupat Șef de laborator

Tipul activității Medicina de laborator

Numele și adresa angajatorului IMSP SCM SF. Arhanghel Mihail. Chișinău

Perioada **2005 - 2012**

Funcția sau postul ocupat Medic anesteziolog-reanimatolog

Tipul activității Medicina. Anesteziologie-reanimatologie

Numele și adresa angajatorului IMSP SCM SF. Arhanghel Mihail. Chișinău

Educație și formare

Perioada **1989-1991**

Calificarea / diploma obținută Licențiat în asistență medicală

Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare Școala Orașănească de Medicină Chișinău

Perioada **1991-1997**

Calificarea / diploma obținută Diplomă de medic, specialitatea Medicină generală,

Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Perioada 2000 – 2003	
Calificarea / diploma obținută	Licențiat în Anesteziologie-reanimatologie
Numele și tipul instituției de învățământ	Studii postuniversitare, rezidențiat. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.
Perioada 2014-prezent	
Calificarea	Studii postuniversitare prin doctorat
Numele și tipul instituției de învățământ	IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc
Perioada 2018- 2020	
Calificarea / diploma obținută	Diplomă de master
Numele și tipul instituției de învățământ	Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați.
Alte formări / instruirii:	
	2007 – categorie prima, anesteziolog-reanimatolog
	2010 - perfecționare „Evaluarea perioperatorie și metodele contemporane de anestezie în obstetrică și ginecologie”
	01.09.2011 – 30.12.2011 Specializare primară pentru competență în activitatea „Medicina de laborator”
	2012 – categorie superioară, anesteziolog-reanimatolog
	2012- Membru al Societății de Laborator al RM
	2013 – categorie prima, medic de laborator
	2013 – perfecționare „Biochimie clinică. Echilibrul acido-bazic”
	2015-Membru al Comisiei de specialitate a Direcției sănătății mun. Chișinău.
	2015 - perfecționare „Cercetări imunologice ”
	2017-Diagnosticul de laborator al Infecțiilor sexual-transmisibile.
	2018 - categoria superioară medic de laborator
	2022 - perfecționare „Managementul calității în laboratoarele medicale”.
	2022 - perfecționare „Diagnosticul de laborator al patologiei immune”.

**Aptitudini și competențe
personale**

Limba(i) maternă(e) română

Limba(i) străină(e) cunoscută(e) rusa, franceza

Autoevaluare	Înțelegere		Vorbire		Scriere
<i>Nivel european (*)</i>	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă
Rusa	C2	C2	C2	C2	C2
Franceza	C1	C1	B2	B1	B1

() Nivelul Cadrului European Comun de Referință Pentru Limbi Străine*

Competențe și aptitudini organizatorice Abilități de comunicare, colegialitate, spirit de organizare și inițiativă în câmpul muncii.

Ambiție, abilități de convingere, diplomatie în contact cu oamenii.

Permis de conducere auto cat. B.

Competențe și aptitudini PC Windows, MS Office applications: Word, Excel, Power Point,

23.01.2024