

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO - SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE „CHIRIL DRAGANIUC”

Cu titlu de manuscris

CZU: 616.24-002.8+616-056.3:616.98

SMEȘNOI VALENTINA

**CARACTERUL DEVIERILOR IMUNE
LA PACIENȚII CU TOXOCAROZĂ
ASOCIATĂ CU AFECTAREA APARATULUI RESPIRATOR**

324.03 – diagnostic de laborator

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2015

Teza a fost elaborată în laboratorul Imunologie și Alergologie a Instituției Medico-Sanitară Publică Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Conducător științific:

Ghinda Serghei, dr. hab. în științe medicale, profesor cercetător.

Consultant științific:

Gheorghe Plăcintă, dr. în științe medicale, conferențiar universitar.

Referenți oficiali:

Victor Pântea, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Victoria Bucov, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător, IP Centrul Național de Sănătate Publică.

Componenta Consiliului științific specializat:

GudumacValentin, **președinte**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Tudor Elena, **secretar**, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Vișnevschii Anatolie, **membru**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Holban Tiberiu, **membru**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Onu Vera, **membru**, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Chiriac Tatiana, **membru**, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător

Susținerea va avea loc la „17” iunie 2015, ora 14.00 în ședința Consiliului științific specializat D 54. 324.03 din cadrul IMPS Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” din Republica Moldova (str. C. Vârnăv 13, Chișinău, MD 2025)

Teza de doctor în științe medicale și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IMSP Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” din Republica Moldova (str. C. Vârnăv 13, Chișinău, MD 2025) și la pagina web a CNAA (www.cnaa.md)

Autoreferatul științific a fost expediat la „15” mai 2015

Secretar științific

al consiliului științific specializat
dr. în științe medicale, conf. cercetător

Elena Tudor

Conducător științific

dr. hab. în științe medicale, prof. cercetător

Serghei Ghinda

Consultant științific

dr. în științe medicale, conf. universitar

Gheorghe Plăcintă,

Autor

Valentina Smeșnoi

CARACTERISTICA GENERALA A LUCRARIII

Actualitatea temei investigate. Infecțiile parazitare ocupă, după răspândire, unul din primele locuri în lume [1, 4, 26, 34]. După datele OMS, fiecare al treilea locuitor al Europei fiind infectat cu cel puțin un parazit [14, 17]. În ultimele decenii, în multe țări se determină creșterea incidenței infecțiilor cu *Toxocara canis* [12, 36, 18, 31, 7, 11].

În Republica Moldova nu există date statistice, infestarea cu *Toxocara canis* fiind raportată sporadic. Toxocaroză poate surveni sub formă de mici focare familiale sau în colectivități de copii, mai ales, atunci când condițiile socio-economice și igienico-sanitare sunt precare [22].

Sindromul afectării plămânilor se întâlnește la 65% dintre bolnavii cu toxocaroză viscerală și variază în limite largi: de la fenomenele catarale până la stările astmoide, se determină semne catarale recidivante, bronșite, bronhopneumonii. Bolnavii acuză tuse uscată, episoade frecvente de tuse nocturnă, în unele cazuri dispnee severă cu semne de respirație astmatică și cianoză [15, 24]. Observațiile clinice au demonstrat, de asemenea, că sensibilizarea către antigena toxocarei determină caracterul mult mai grav al evoluției astmului bronșic [15]. La bolnavii cu o evoluție persistentă a astmului bronșic, se depistează etiologia toxocarozică a afecțiunii, identificând niveluri înalte de anticorpi specifici. Curele repetate de terapie specifică duc la cuparea manifestărilor specifice ale bolii și treptat la însănătoșirea totală. Conform datelor rentghenologice, la 33,2 % din bolnavi se identifică infiltrate eozinofilice unitare sau multiple, accentuarea desenului pulmonar din contul infiltrării peribronhovasculare.

Infecția, accidentală a omului cu *Toxocara canis*, declanșează răspunsul imun mediat umoral și celular din partea organismului-gazdă. După 3-4 săptămâni de la ingerarea ouălor infecțioase apar anticorpi specifici ai căror titruri ajung la valori maxime în a doua lună de la momentul infectant. Anticorpilor specifici apar și atunci când infecția nu este clinic manifestă [5, 6]. Extinderea leziunilor tisulare este în strânsă legătură cu numărul de ouă infectante ingerate și cu numărul larvelor viabile care migrează în diferite țesuturi sau organe. Reinjecțiile pot determina un răspuns hiperreactiv din partea organismului-gazdă. Pe lângă acțiunea mecanică directă exercitată de larve la nivelul organelor afectate, acestea determină în cursul migrării lor reacții ganulomatoase eozinofilice, consecință a unor fenomene locale de natură toxico-alergică (probabil, datorită acțiunii toxinelor larvare) dar în absența, la acest nivel, a larvelor. Se consideră că larvele de *Toxocara canis* exercită asupra organismului uman o acțiune toxico-alergică atât locală cât și generală [8, 3].

În dezvoltarea reacției alergice de tip imediat primul moment al contactului organismului uman cu larva nu cauzează manifestări vizibile, simptomele clinice de bază sunt legate de faza a doua, așa numita „reacție de tip întârziat” ce se pot manifesta sub formă de edem, eritem cutanat și creșterea rezistenței căilor respiratorii către aerul inspirat. În „reacția de tip întârziat” participă mastocitele, bazofilele, precum și neutrofilele concomitent crește nivelul histaminei [9].

Invazia cu *Toxocara canis* duce, atât la activarea lanțului celular, cât și la activarea lanțului umoral al imunității în organismul pacienților, ceea ce se exprimă prin mărirea profilului citokinic de ambele tipuri, menționând că la femeile cu titrurile scăzute, expresia manifestărilor clinice este mai slabă, iar nivelul expresivității răspunsului imun mai puternic, decât la persoanele seropozitive cu titruri înalte. La persoanele infestate se determină activarea concomitentă a tipului Th1 al răspunsului imun (IL-2 de 1,4 ori mai înalt, comparativ cu persoanele neinfestate; IFN- γ - de 4 ori; TNF- α - de 1,9 ori), dar și a tipului Th2 a răspunsului imun (IL-4 la persoanele infestate este 2,5 ori mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase, IL-5 - de 1,5 ori, IL-10 – de 1,4 ori) [23].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de studiu:

Analiza situației în domeniu și constă în necesitatea studierii Toxocarozei ce este răspândită pe larg atât în zonele tropicale, cât și în cele temperate sau cu climă rece, oriunde există câini sau pisici. În pofida răspândirii largi, nu dispunem de informații ample despre această zooantroponoză. Omul servește drept gazdă nespecifică – paratenică (de rezervor, de transport) pentru larvele de toxocară, care parazitează la om doar în stadiul doi (L2). Larvele L2, care rămân cantonate în țesuturi și organe, nu pot completa ciclul evolutiv al parazitului în organismul uman, deoarece nu ajung la stadiul de vierme adult. De aceea, infecția cu *Toxocara canis* este asimptomatică, iar

examinările coproparazitologice nu-și au rostul, deoarece parazitul, neajungând la stadiul de vierme matur, nu pune în libertate ouăle caracteristice.

Dezvoltarea răspunsului imun la infectarea cu *Toxocara canis* constituie cauza declanșării procesului patologic. Răspunsul imun al gazdei depinde de stadiul de evoluție a infecției în organismul acestuia. În stadiul de migrare larvară, răspunsul imun al organismului-gază este umoral și direcționat împotriva diferitor stadii evolutive ale larvelor. Apariția anticorpilor specifici este determinată de antigenele parazitare, eliberate de larve. Transformarea larvelor *L2* este însoțită de o creștere importantă a titrului seric de IgE. Răspunsul imun umoral, declanșat de transformarea larvelor *L2*, poate duce la o scădere marcată a încărcăturii parazitare. Aceste fenomene imunopatologice ar putea constitui un mecanism de control al infecției parazitare naturale.

Studiul parazitozelor cronice, în special a zooantroponozelor, a arătat că ineficiența răspunsului imun în eliminarea agentului patogen duce la instituirea unei patologii extinse a sistemului imunitar și a unor organe. Apariția răspunsului imun este mecanismul de bază în patogeneza helminților. Reacțiile imunologice, trecând de barierele răspunsului imun adecvat, devin imunopatologice și duc la dezvoltarea procesului patologic. Pătrunderea constantă în organism a antigenelor metabolice și somatice ale paraziților induc reacții alergice de tip imediat și întârziat. În afară de aceasta, se poate instala fenomenul mimicrii moleculare (antigenice), drept urmare apare supresia răspunsului imun.

În funcție de intensitatea invaziei, caracterul răspunsului imun, expresia manifestărilor clinice, termenii de infectare, conținutul eozinofilelor în faza acută poate oscila într-un interval larg: de la 6 % până la 90 %. Invazia cu *Toxocara canis* reprezintă un factor endogen puternic în dezechilibrarea sistemului imunitar care se manifestă prin scăderea indicilor fagocitozei, mărirea conținutului de CIC și IgE totale. Complexele imune, de rând cu alți factori, sunt responsabile de dezvoltarea reacției febrile, urticariei, limfadenopatiei generalizate. Limfocitele T sensibilizate, acumulate în jurul larvei, eliberează limfokine, atrag și activează macrofagele celulare care se includ în procesul de formare a granuloamelor.

Procesul de eliberare a aminelor active are loc la conjugarea anticorpilor IgE cu determinantele antigenice ale celulelor, activarea complementului, agregarea trombocitelor sau activarea sistemului kininic, ceea ce în toxocaroză duce la trombocitopenie. Pe fundalul acestui proces, celulele polinucleare deteriorează capilarele cu eliberarea de pirogeni endogeni care provoacă deseori creșterea temperaturii corpului. Complexele imune atrag în focarul leziunii eozinofilele ce duc la formarea infiltratelor eozinofilice. Eozinofilele distrug parțial complexe imune, diminuând astfel gravitatea reacțiilor patologice în țesuturi.

În stadiul cronic al evoluției tipice a toxocarozii, simptomele clinice ale sensibilizării generale scad din intensitate, într-o măsură sau alta, se păstrează sindromul pulmonar sau abdominal, indicii hematologici și imunologici ai sensibilizării organismului (conținutul înalt al eozinofilelor în sânge, IgE totale), se accentuează anemia, iar nivelurile de anticorpi specifici IgG și IgE rămân înalte. La persoanele infectate se determină activarea concomitentă a tipului Th1 de răspuns imun (IL-2 de 1,4 ori mai înalt, comparativ cu persoanele neinfestate, IFN- γ de 4 ori; TNF- α de 1,9 ori) și a tipului Th2 (IL-4 la persoanele infectate este de 2,5 ori mai înalt, comparativ cu persoanele neinfestate, IL-5 de 1,5 ori, IL-10 de 1,4 ori).

Datele expuse anterior motivează necesitatea efectuării unei cercetări specializate a factorilor patogenici a infecției cu *Toxocara canis*. Necesitatea studierii răspunsului citokinic în complex cu indicii standard ai reactivității imune a bolnavilor cu asociere de toxocaroză și boli pulmonare nespecifice, și a toxocarozii în calitate de monoinfecție, în scopul elaborării unui management de diferențiere a acestor patologii. Prezintă interes și cercetările în vederea stabilirii unor noi oportunități terapeutice în tratamentul patologiilor nominalizate prin aplicarea preparatelor cu proprietăți imunomodulatorii și dezintoxicante asupra organismului bolnavilor. Un loc important printre aceste preparate îl ocupă preparatele în compoziția cărora se conțin microelementele de o importanță vitală, aminoacizii imunogeni, posedă proprietăți adaptogene, antioxidante, imunoreglatoare, detoxifiante și capabile să realizeze efecte polifuncționale [16, 2, 19, 10].

Scopul lucrării: investigarea caracterului devierilor reactivității imune și a rezistenței naturale la pacienții cu toxocaroză asociată cu maladii nespecifice ale aparatului respirator.

Obiectivele lucrării:

- Aprecierea devierilor reactivității imune celulare și umorale la pacienții cu toxocaroză asociată cu maladii nespecifice ale aparatului respirator.

- Modificările rezistenței naturale la pacienții cu toxocaroză asociată cu maladii nespecifice ale aparatului respirator.

- Determinarea indicilor alergici la pacienții cu toxocaroză asociată cu maladii nespecifice ale aparatului respirator.

- Posibilitatea imunodiagnosticului diferențial la această categorie de bolnavi.

- **Metodologia cercetării științifice** a fost asigurată în baza concepțiilor elaborate și argumentate în lucrările lui [30, 28, 19, 10, 35]. Reieșind din obiectivele cercetării am efectuat un studiu pe un lot de 83 pacienți ce corespundeau criteriilor de includere. Complexitatea cercetării realizate a solicitat o analiză și sinteză a revistei literaturii. Evaluarea comparativă a diverselor metode de diagnostic și tratament imunomodulator al infecției cu *Toxocara canis* asociată cu maladii nespecifice ale aparatului respirator. Metodele utilizate pentru cercetare au ținut de: logica formală, analiza și sinteza datelor și rezultatelor investigaționale, cercetarea sistemică și complexă, modelarea experimentală, analiza statistică și regresională, etc. Baza informațională a fost susținută de datele din arhivă, anchetele, fișele medicale ale bolnavilor. S-a ținut cont de diverse acte normative și legislative naționale și internaționale în domeniul ocrotirii sănătății.

Noutatea și originalitatea lucrării constă în: S-a efectuat un studiu complex al factorilor devierilor reactivității imune celulare și umorale, al modificărilor rezistenței naturale, al indicilor alergici, al indicilor profilului citokinic, subliniind importanța manifestărilor imunologice în determinarea tipului răspunsului imun (Th1 sau Th2), în diverse variante a infecției cu *Toxocara canis*. A fost stabilită acțiunea imunocorectoare a preparatului BioR comparativ cu cea a preparatului Polioxidoniu asupra reactivității imune și rezistenței naturale la bolnavii cu toxocaroză asociată cu maladii nespecifice ale aparatului respirator, precum și în argumentarea aplicării acestor preparate în calitate de imunomodulator de generație nouă pentru corecția dereglărilor depistate ale reactivității imunologice și rezistenței naturale.

Problema științifică soluționată: constă în determinarea particularităților răspunsului imun la bolnavii cu toxocaroză asociată cu patologia organelor de respirație și cauzelor ce condiționează o evoluție mai favorabilă a patologiei combinate comparativ cu monoinfecția. Determinarea citokinelor (IL-2, IL-4, IL-5, IL-8) au o importanță aplicativă în diagnosticul diferențial a tipul Th1 și Th2. Includerea imunocorectorilor în tratamentul antiparazitar specific duce la o dinamică pozitivă a procesului patologic, iar administrarea numai a tratamentului antiparazitar nu asigură o evoluție favorabilă a tabloului patologic.

Semnificația teoretică.

Rezultatele studiului au arătat că evaluarea parametrilor imunologici la bolnavii cu patologie combinată în raport cu monoinfecția, au permis de a obține date veridice și comparabile la pacienții cu diverse forme ale infecției cu *Toxocara canis*. Ceea ce invocă necesitatea elaborării unui complex de măsuri de imunoreabilitare îndreptate spre normalizarea completă a indicilor reactivității imune și rezistenței naturale.

Valoarea aplicativă a lucrării.

Studiul realizat a permis valorificarea pentru efectuarea imunocorecției la bolnavii cu maladii nespecifice ale aparatului respirator a imunodeficiențelor existente.

Indicii profilului citokinic și ai mediatorilor reacțiilor alergice în complex cu indicii standard ai reactivității imune și rezistenței naturale pot fi utilizați pentru diagnosticul diferențiat al tipurilor Th1 și Th2 ai răspunsului imun.

Determinarea tipului răspunsului imun (Th1 sau Th2) poate servi drept unul din parametrii prognosticului evoluției maladiei la bolnavii cu diverse variante ale infecției cu toxocară.

Rezultatele științifice principale prezentate pentru susținere.

La bolnavii cu maladii nespecifice ale aparatului respirator asociat cu toxocaroză se determină activarea atât a tipului Th1 al răspunsului imun, cât și al tipului Th2 al răspunsului imun, ceea ce și condiționează o evoluție mai favorabilă a patologiei combinate, comparativ cu monoinfecția în evoluția căreia se instalează răspunsul imun de tipul Th2. Indicii profilului citokinic și ai mediatorilor reacțiilor alergice în complex cu indicii standard ai reactivității imune și rezistenței naturale pot fi utilizați pentru diagnosticul diferențial al tipurilor Th1 și Th2 al răspunsului imun.

Bolnavii cu patologie combinată cât și bolnavii cu monoinfecție, chiar și după tratament prezintă semne ale imunodeficienței, ceea ce invocă necesitatea elaborării unui complex de măsuri de imunoreabilitare îndreptate spre normalizarea completă a indicilor reactivității imune și rezistenței naturale.

Nivelul *Anti T. canis IgG*, poate servi în calitate de indice prognostic atât a gravității nivelului de depreciere a reactivității imune și rezistenței naturale până la tratament, cât și drept indice a dinamicii procesului de normalizare a dereglărilor reactivității imune și rezistenței naturale la bolnavii cu asociere de toxocaroză și patologie a organelor de respirație.

Includerea imunocorectorilor la tratamentul antiparazitar de bază duce la o dinamică pozitivă a procesului patologic, iar administrarea numai a tratamentului antiparazitar nu asigură după cura de tratament aplicată o evoluție favorabilă a tabloului imunopatologic, iar într-un șir de cazuri, duce chiar la creșterea în intensitate a răspunsului imun de tip Th2.

Ambele preparate studiate (BioR și Polioxidoniu) prezintă aproximativ același nivel de activitate asupra dinamicii conținutului de citokine și mediatorii ai reacțiilor alergice la bolnavii supuși tratamentelor antiparazitare cu asociere de preparate imunotrope.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele obținute ale studiului realizat sunt susținute prin 6 certificate de inovare. Metodele complexe de diagnostic și principiile de tratament imunomodulator sunt implementate în practica de lucru a Laboratorului de Imunologie și Alergologie al Institutului de Ftiziopneumologie „Ch. Draganiuc” al R. Moldova.

Aprobarea lucrării. Ideile esențiale și rezumatele prezentei lucrări au fost raportate și abordate la: ședințele Societății de Ftiziopneumologie din R. Moldova (Chișinău – 2010; 2011; 2012; 2013); XVII–th National Congress of Hepatology, Bucharest, 2007; Zilele Științifice ale Institutului Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș” București, 2007; 2010, 2012, 2013; Forumul Imunologic Internațional, Sanct Peterburg, 2008; la Ezpoziția Internațională Specializată MoldMEDIZIN&MoldDENT, Chișinău, 2008, 2013; al IV–lea Congres Național de Ftiziopneumologie din RM (cu participare internațională), Chișinău, 2009. XX–lea Congres Național al Maladiilor Respiratorii, Moscova, 2010; la Conferința Internațională „Biotehnologia microbiologică – domeniu scientointensiv al științei contemporane”, Chișinău, 2011; la Conferința Științifică consacrată 80 ani de la nașterea Medicului Emerit Chiril Draganiuc, Chișinău, 2011; a X–a ediție a Conferinței de Pneumologie INSPIR, Iași, 2012; la Conferința a VII–a a medicilor infecționiști din Republica Moldova, Chișinău, 2012; 2nd International Conference on Microbial Biotechnology, Chisinau, Moldova, 2014. Materialele tezei au fost audiate și aprobate în ședința departamentului de laborator (proces-verbal nr. 1 din 30.10.2013), apoi la Seminarul Științific de Profil (proces-verbal nr. 2 din 31.03.2014) din cadrul IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.

Publicații la tema tezei. Materialele explorative au fost inserate în paginile a 19 publicații științifice, dintre care 11 articole, 8 comunicări rezumative (inclusiv 9 fără coautori) și au fost elaborate și implementate în practică 6 inovații.

Volumul și structura tezei. Lucrarea conține: introducere, patru capitole de investigații originale, un capitol rezumativ, concluzii, recomandări practice, indice bibliografic care include 204 surse științifice. Lucrarea este expusă pe 159 de pagini de text electronic și este ilustrată cu 51 tabele și 2 figuri.

Cuvinte cheie: toxocaroză, imunomodulare, citokine, imunitate celulară și umorală, maladii nespecifice pulmonare.

Sumarul compartimentelor tezei. Teza constă din 4 capitole, primul dintre care prezintă analiza situației din domeniu, iar următoarele trei reflectă contribuțiile metodice și rezultatele propriilor cercetări.

CONȚINUTUL LUCRĂRII

Capitolul 1. ANALIZA ȘTIINȚIFICĂ A DEREGLĂRILOR IMUNOLOGICE LA BOLNAVII CU PATOLOGIA ORGANELOR RESPIRATORII ASOCIATĂ CU TOXOCAROZĂ

Reflectă sinteza informațiilor de specialitate obținute din analiza a 204 referințe la tema abordată și reflectă datele și rezultatele studiilor imunologice cu determinarea devierilor imunologice și rezistenței naturale la pacienții cu toxocaroză asociată cu maladii nespecifice ale aparatului respirator. Determinarea indicilor alergici și imunodiagnosticului diferențial la această categorie de pacienți. Au fost identificate principalele dificultăți de diagnostic, tratament, problemă cu care se confruntă în particular medicii de specialitate. O atenție deosebită a fost acordată elucidării necesității tratamentului imunocorector, pentru reabilitarea activității imunologice și rezistenței naturale al organismului bolnavilor examinați.

Capitolul 2. MATERIALE ȘI METODE DE INVESTIGARE

În corespundere cu scopul și obiectivele propuse spre realizare, investigațiile au inclus în studiu 83 bolnavi: sex masculin și feminin de vârste diferite. Bolnavii au fost divizați în două grupe: prima grupă, cu asociere de toxocaroză și boli ale organelor de respirație: BOR+T - 52 bolnavi, și a doua grupă, cu toxocaroză: T - 31 bolnavi. Pentru analiza eficacității corecției dereglărilor imunologice, bolnavii (83) au fost divizați în trei subgrupuri prin metoda de alocare deschisă nerandomizată: prima subgrupă – bolnavii care au primit tratament antiparazitar și preparatul BioR (33 bolnavi); a doua subgrupă – bolnavii cărora li s-a aplicat tratamentul antiparazitar și concomitent preparatul Polioxidoni (28 bolnavi); grupa a treia – bolnavii supuși numai terapiei antiparazitare – T-AntiPr (22 bolnavi). Grupul de control a inclus 50 persoane sănătoase (controlul de laborator).

Bolnavii consultați în secția de Boli Tropicale și Parazitologie Medicală a Spitalului de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” au fost examinați în cadrul laboratorului de imunologie, până la începutul tratamentului și după acesta. S-a determinat reactivitatea imunologică și rezistența naturală a organismului. Parametrii reactivității imunologice și rezistenței naturale a organismului bolnavilor au fost cercetați detaliat pe modelul celulelor imunocompetente: limfocite și neutrofile.

Selectarea adecvată a sindroamelor clinice și parametrilor imunologici au permis aprecierea eficacității preparatelor imunotrope în tratamentul complex al pacienților cu asociere de boli ale aparatului respirator (astm bronșic și bronșite) și toxocaroză.

Investigațiile imunologice: citokinele (IL-2, IL-4, IL-5, IL-8); mediatorii reacțiilor alergice (histamina, serotonina); reacția de transformare blastică a limfocitelor sub acțiunea mitogenilor și antigenelor (fitohemaglutinină, tuberculină, stafilococ, streptococ, pneumococ); limfocitele T, B și subpopulațiile lor; activitatea fagocitară a neutrofilelor în testul NBT, capacitatea de fagocitare a neutrofilelor, activitatea hemolitică a complementului, cantitatea de complexe imune circulante, reacția Paul-Bunell, concentrația imunoglobulinelor A, G, M, E; anti Toxo IgG; conținutul componentelor complementului C3 și C4, hemoleucograma.

Metode operante de evaluare statistică, inclusiv criteriul Student, varierea alternativă, ș.a. și utilitățile programului computerizat Windows 2007, utilizând aplicațiile programelor Microsoft Excel XP și Statistica 10,0 a permis de a realiza analiza statistică a materialelor și datelor obținute în lucrare și de a stabili nivelul de autenticitate și gradul de corelare a acestora [21, 20, 29, 13, 33, 32].

Designul studiului a inclus 4 etape de cercetare:

La prima etapă a fost studiată literatura de specialitate la tema de cercetare cu listarea selectivă a acestora în compartimentul *bibliografie*. O atenție deosebită s-a acordat surselor

bibliografice cu referire la metodologia determinării parametrilor reactivității imune și a rezistenței preimune cu scopul acumulării cunoștințelor privind investigarea caracterului devierilor reactivității imune și a rezistenței preimune la pacienții cu toxocaroză asociată cu maladii nespecifice ale aparatului respirator. Au fost analizate rezultatele obținute de către diferiți cercetători în domeniul vizat în vederea analizei comparative a rezultatelor studiilor. Au fost utilizate mijloace electronice de căutare a publicațiilor, inclusiv MEDLINE, prin interfața web PubMed, HINARI.

La această etapă au fost definite premisele inițierii studiului, stabilit scopul, obiectivele și s-a elaborat planul de realizare a lucrării.

Etapa a doua a inclus studierea și selectarea metodologiei adecvate obiectivelor trasate și însușirea metodelor. A fost format eșantionul reprezentativ de studiu și stabilit volumul cercetărilor, elaborat instrumentul de colectare a datelor ancheta bolnavului. Au fost anchetați 83 de bolnavi.

La *etapa a treia* a fost realizată, prin cercetarea parametrilor reactivității imune și rezistenței preimune, colectarea datelor, formarea grupelor și subgroupurilor.

Etapa a patra s-a rezumat la prelucrarea statistică a datelor, analiza, descrierea și validarea lor, implementarea unor rezultate în practică. Au fost elaborate și implementate cinci propuneri inovatoare.

Capitolul 3. REACTIVITATEA IMUNĂ ȘI REZISTENȚA NATURALĂ ÎN DIVERSE VARIANTE DE ASOCIERE A TOXOCAROZEI ȘI PATOLOGIEI APRATULUI RESPIRATOR

3.1. Reactivitatea imună și rezistența naturală în caz de asociere a toxocaroză cu bolile organelor respiratorii

În compartimentul acesta sunt supuși analizei indicii reactivității imune și cei ai rezistenței naturale în varianta de asociere a toxocaroză și bolilor organelor de respirație. Prima grupă 52 pacienți cu asociere de boli ale organelor de respirație (astm bronșic și bronșite) și toxocaroză BOR+T; a doua grupă - 31 pacienți cu toxocaroză (monoinfecția) – T. Grupa de control a inclus 50 de persoane sănătoase (conform examenelor de laborator).

Conform analizei datelor (tabelul 1) rezultate, conținutul IL-2 în grupa bolnavilor cu boli ale organelor de respirație în asociere cu toxocaroză până la tratament a fost autentic mai înalt ($p<0,001$) față de persoanele sănătoase. După tratament acest indice a scăzut semnificativ ($p<0,001$). Printre bolnavii cu monoinfecție, nivelul IL-2 până la tratament a fost chiar mai scăzut decât la persoanele sănătoase, iar după tratament acest indice s-a majorat nesemnificativ.

Tabelul 1. Conținutul citokinelor și mediatorilor reacțiilor alergice în grupurile investigate ($M\pm m$).

Citokinele și mediatorii	Persoanele sănătoase (n=50)	BOR+T (n=52)		T (n=31)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
IL-2 (pg/ml)	3,9 $\pm$ 0,18	9,5 $\pm$ 0,57	6,6 $\pm$ 0,45■	3,1 $\pm$ 0,28	3,5 $\pm$ 0,28
IL-4 (pg/ml)	6,3 $\pm$ 0,32	13,3 $\pm$ 1,08	8,3 $\pm$ 0,76■	11,8 $\pm$ 1,91	8,7 $\pm$ 1,42
IL-5 (pg/ml)	3,8 $\pm$ 0,23	7,5 $\pm$ 0,79	4,6 $\pm$ 0,57■	7,3 $\pm$ 1,44	6,3 $\pm$ 1,08
IL-8 (pg/ml)	32,1 $\pm$ 1,99	88 $\pm$ 10,2	52 $\pm$ 7,4■	79 $\pm$ 13,6	63 $\pm$ 14,5
Histamina (ng/ml)	0,34 $\pm$ 0,033	0,60 $\pm$ 0,039	0,40 $\pm$ 0,029■	0,50 $\pm$ 0,057	0,44 $\pm$ 0,057
Serotonina (ng/ml)	177 $\pm$ 22,5	690 $\pm$ 55,1	449 $\pm$ 32,1■	501 $\pm$ 33,9●	428 $\pm$ 47,4

Diferența semnificativă între indici: ■ – până și după tratament; ● – grupa de bază (BOR+T) și grupa de control (T) până la tratament

Conținutul IL-4, la bolnavii din ambele grupe a fost semnificativ mai înalt față de persoanele sănătoase ($p<0,001$ pentru prima și $p<0,01$ pentru a doua), însă pentru bolnavii cu patologie combinată, nivelul IL-4 a fost mai înalt față de pacienții cu monoinfecție. După tratament, nivelul IL-4 în grupa cu patologie combinată semnificativ a scăzut ($p<0,001$), pe când la bolnavii cu monoinfecție, acest indice a înregistrat doar o tendință de diminuare.

Acest tablou al rezultatelor înregistrate, demonstrează instalarea tipului combinat al răspunsului imun (Th1-Th2) la pacienții cu patologie combinată, atât până la tratament, cât și după

efectuarea acestuia. La bolnavii cu toxocaroză se determină tipul Th2 al răspunsului imun, atât până la tratament, cât și după acesta. Vom menționa, că datele obținute de noi se deosebesc de datele unor autori [25, 23], care afirmă că la pacienții cu infecții helmintiazice se determină activarea simultană a tipurilor Th1 și Th2 ale răspunsului imun.

Conținutul IL-5, care joacă un rol important în reacția tisulară eozinofilă, la bolnavii din ambele grupe până la tratament a fost semnificativ mai înalt față de persoanele sănătoase ($p < 0,001$ pentru prima și $p < 0,05$ pentru a doua), menționând, că la bolnavii cu patologie combinată, totuși, nivelul acestui indice a fost mai înalt. După tratament, nivelul IL-5 a scăzut semnificativ tot la acești pacienți ($p < 0,01$), pe când la bolnavii cu toxocaroză s-a determinat doar o tendință de scădere a nivelului acestui indice. Mărirea simultană a nivelurilor IL-4 și IL-5 în grupurile de bolnavi se explică prin faptul, că aceste citokine joacă un rol important în formarea granuloamei parazitare, confirmat și de datele altor autori.

Evoluția sindromului bronhoobstructiv, independent de prezența sau lipsa infecției cu *Toxocara canis*, este conjugată cu producerea intensă de citokine proinflamatoare IL-8 și IL-4. Până la tratament, conținutul IL-8 și IL-4 a fost semnificativ mai înalt la bolnavii din ambele grupe, comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$ pentru prima și $p < 0,01$ pentru a doua), în grupa cu patologie combinată fiind mai înalt comparativ cu grupa cu monoinfecție. După tratament, conținutul IL-8 și IL-4 la bolnavii cu patologie combinată a scăzut ($p < 0,01$), iar la bolnavii cu monoinfecție s-a determinat doar o tendință de scădere a nivelurilor acestor indici.

Conținutul de histamină până la tratament a fost, la fel, mai înalt la bolnavii din ambele grupe, comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$ pentru prima și $p < 0,05$ pentru a doua), menționând că și în acest caz conținutul de histamină la bolnavii cu patologie combinată a fost mai înalt, comparativ cu nivelul acestui mediator determinat la bolnavii cu monoinfecție. Tot la pacienții cu patologie combinată, acest indice în dinamică a scăzut semnificativ ($p < 0,001$) pe când în grupul cu monoinfecție s-a înregistrat doar o tendință de diminuare a nivelului de histamină.

Conținutul de histamină până la tratament de asemenea a fost mai înalt la bolnavii din ambele grupe comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$ pentru prima și $p < 0,05$ pentru a doua), la bolnavii cu patologie combinată acest indice fiind mai înalt decât la bolnavii cu monoinfecție. La bolnavii cu patologie combinată, în dinamică conținutul de histamină a scăzut semnificativ ($p < 0,001$), pe când în grupul cu monoinfecție s-a înregistrat doar o tendință nesemnificativă de diminuare a acestui indice.

Analiza unor indici ai expresivității reacțiilor alergice a arătat că până la tratament conținutul eozinofilelor la bolnavii cu patologie combinată (tabelul 2) a fost semnificativ mai înalt față de persoanele sănătoase ($p < 0,001$). Semnificația diferențelor după conținutul de eozinofile între grupa de bolnavi cu monoinfecție și grupa persoanelor sănătoase a fost mai joasă ($p < 0,01$), deși valoarea absolută a conținutului de eozinofile în această grupă a fost mai înaltă. Diferența după conținutul de eozinofile dintre grupa de bolnavi cu patologie combinată și grupa cu monoinfecție a fost nesemnificativă. În dinamică, atât la bolnavii cu patologie combinată, cât și la cei cu monoinfecție s-au determinat doar tendințe de scădere a conținutului de eozinofile, mai clar acest tablou fiind conturat la bolnavii cu afecțiuni asociate, decât la bolnavii cu monoinfecție.

Până la tratament nu s-au semnalat deosebiri semnificative în conținutul de bazofile între grupele implicate în studiu, comparativ cu persoanele sănătoase. Nu s-au determinat schimbări semnificative între grupele incluse în studiu nici după tratament.

Indicele leucocitar al alergiei simplificat (ILAS) în grupa de bolnavi cu patologie combinată a fost semnificativ mai înalt ($p < 0,001$) comparativ cu persoanele sănătoase. Semnificația diferențelor indicilor ILAS între bolnavii cu monoinfecție și persoanele sănătoase a fost mai joasă ($p < 0,05$), deși indicele ILAS în grupa bolnavilor cu monoinfecție a prezentat valori mai înalte. Diferențele între indicii ILAS în grupa cu patologie combinată și grupa cu monoinfecție nu sunt semnificative. După tratament, la bolnavii din ambele grupe investigate nu a fost stabilită o tendință de reducere nesemnificativă a ILAS.

Indicele imunoreglator (CD4/CD8) la bolnavii din ambele grupe investigate a fost semnificativ mai înalt comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$). Indicele imunoreglator la

bolnavii cu boli ale organelor respiratorii asociate cu *Toxocara canis* a prezentat o tendință nesemnificativă de diminuare a valorilor sale, iar la bolnavii cu toxocaroză – de creștere semnificativă ($p<0,001$), ceea ce demonstrează accentuarea continuă a stării alergice la acești bolnavi.

Tabelul 2. Caracteristica unor indici ai expresiei reacțiilor alergice în grupurile investigate ($M\pm m$).

Indicii	Persoanele sănătoase (n-50)	BOR+T (n-52)		T (n-31)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Eozinofilele (%)	1,7 $\pm$ 0,10	4,5 $\pm$ 0,49	3,7 $\pm$ 0,60	5,6 $\pm$ 1,35	5,3 $\pm$ 1,49
Bazofilele (%)	0,17 $\pm$ 0,042	0,13 $\pm$ 0,055	0,13 $\pm$ 0,048	0,06 $\pm$ 0,045	0,03 $\pm$ 0,032
ILAS (un. conv.)	0,04 $\pm$ 0,002	0,09 $\pm$ 0,009	0,09 $\pm$ 0,014	0,13 $\pm$ 0,037	0,12 $\pm$ 0,037
CD4/CD8 (un. conv.)	1,32 $\pm$ 0,038	2,8 $\pm$ 0,29	2,3 $\pm$ 0,12	2,0 $\pm$ 0,12●o	2,7 $\pm$ 0,15■o
IgE (UI/ml)	9,3 $\pm$ 0,37	174 $\pm$ 18,4	109 $\pm$ 13,7■	181 $\pm$ 34,5	94 $\pm$ 17,9■
AntiToxoIgG (NTU)	4,4 $\pm$ 0,43	37,9 $\pm$ 2,29	26,3 $\pm$ 2,29■	45,9 $\pm$ 4,26	33,6 $\pm$ 3,21■
IA (un. conv.)	0,37 $\pm$ 0,007	0,55 $\pm$ 0,039	0,72 $\pm$ 0,047■	0,58 $\pm$ 0,041	0,68 $\pm$ 0,070

Diferența semnificativă între indici: ■ – pînă și după tratament; ● – grupa de bază (BOR+T) și grupa de control (T) pînă la tratament; o – grupa de bază (BOR+T) și grupa de control (T) după tratament.

Conținutul IgE (UI/ml) a fost semnificativ mai înalt la bolnavii din ambele grupe investigate ($p<0,001$), comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament s-a determinat o scădere semnificativă a conținutului de IgE, mai vădită la bolnavii cu patologie combinată ($p<0,01$), decât la cei cu monoinfecție ($p<0,05$).

În ambele grupe de bolnavi, nivelul anticorpilor față de *Toxocara canis* (anti-*Toxocara canis* IgG) pînă la tratament a fost semnificativ mai înalt comparativ cu persoanele sănătoase ($p<0,001$). În dinamică, după tratament, nivelul anticorpilor anti *Toxocara canis* IgG s-a redus mai semnificativ la bolnavii cu patologie combinată ($p<0,001$), decât la cei cu monoinfecție ($p<0,05$).

După tratament, capacitatea de adaptare, evaluată după indicele de adaptare (IA), la bolnavii cu patologie combinată a crescut semnificativ ($p<0,01$), iar la bolnavii cu monoinfecție s-a înregistrat doar o tendință nesemnificativă de majorare a acestuia.

Este de menționat faptul, că la bolnavii cu patologie combinată au fost mai clar exprimate reacțiile celulare (conținutul eozinofilelor, bazofilelor, coraportul CD4/CD8) ale alergiei, iar la bolnavii cu monoinfecție cele umorale (conținutul IgE, anti *Toxocara canis* IgG). Rezultatele obținute demonstrează prevalarea la bolnavii cu patologie combinată a tipului Th1 de răspuns imun, iar la bolnavii cu monoinfecție – a tipului Th2.

Tabelul 3. Caracteristica neutrofilelor la bolnavii din grupurile investigate ($M\pm m$)

Indicii	Persoanele sănătoase (n-50)	BOR+T (n-52)		T (n-31)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
NBT (un. conv.)	0,14 $\pm$ 0,006	0,13 $\pm$ 0,003	0,16 $\pm$ 0,004■	0,12 $\pm$ 0,007	0,15 $\pm$ 0,009■
NF (%)	76,9 $\pm$ 0,86	75,1 $\pm$ 0,81	83,3 $\pm$ 1,16■	74,2 $\pm$ 1,27	80,5 $\pm$ 1,95■
IF (%)	4,61 $\pm$ 0,17	3,6 $\pm$ 0,09	4,4 $\pm$ 0,14■	3,6 $\pm$ 0,18	4,2 $\pm$ 0,23■

Diferența semnificativă între indici: ■ – pînă și după tratament

Activitatea funcțională a neutrofilelor, evaluată după testul NBT (tabelul 3), pînă la tratament a fost mai redusă la bolnavii din ambele grupe, comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, activitatea neutrofilelor s-a intensificat semnificativ într-o măsură mai mare la bolnavii cu patologie combinată ($p<0,001$), în comparație cu cei cu monoinfecție ($p<0,05$).

Capacitatea de fagocitare a neutrofilelor, evaluată după numărul fagocitar (NF), pînă la tratament a fost ceva mai scăzută la bolnavii din ambele grupe decât la persoanele sănătoase, nesemnificativ. După tratament, numărul neutrofilelor capabile de fagocitoză a crescut mai mult la bolnavii cu patologie combinată ($p<0,001$), decât la cei cu monoinfecție ($p<0,01$).

Activitatea de fagocitare a neutrofilelor, evaluată după indicele fagocitar (IF), pînă la tratament a fost puternic supresată la bolnavii din ambele grupe ($p<0,001$). După tratament s-a determinat intensificarea activității de fagocitare a neutrofilelor la bolnavii cu patologie combinată ($p<0,001$), comparativ cu bolnavii cu monoinfecție.

Prin aceasta și se explică că printre bolnavii cu boli ale organelor de respirație asociate cu toxocaroză se determină activarea atât a tipului Th1 al răspunsului imun, cât și al tipului Th2 al răspunsului imun, este cauza ce condiționează o evoluție mai favorabilă a patologiei combinate comparativ cu monoinfecția, la evoluția căreia se instalează răspunsul imun Th2.

3.2. Reactivitatea imună și rezistența naturală în asocierea toxocaroză cu astmul bronșic și cu bronșita cronică

În scopul elucidării caracterului modificărilor produse cu indicii reactivității imune în variantele de patologii nominalizate, bolnavii grupului de bază (52) au fost divizați în două subgrupuri:

Primul subgrup - 32 bolnavi cu asociere de toxocaroză și patologie pulmonară cu componentă alergică (astm bronșic);

Al doilea subgrup - 20 bolnavi cu asociere de toxocaroză și bronșită cronică;

Datele obținute au fost comparate cu rezultatele similare în grupul de persoane sănătoase ($n=50$).

Tabelul 4. Caracteristica unor indici ai nivelului de expresivitate a reacțiilor alergice în subgrupurile de bolnavi investigați ($M\pm m$).

Citokinele și mediatorii	Persoanele sănătoase ($n=50$)	Primul subgrup ($n=32$)		Al doilea subgrup ($n=20$)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
IL-2 (pg/ml)	$3,9\pm 0,18$	$7,0\pm 0,45\bullet$	$5,3\pm 0,34\blacksquare o$	$13,5\pm 0,62$	$8,8\pm 0,87\blacksquare$
IL-4 (pg/ml)	$6,3\pm 0,32$	$15,5\pm 1,43\bullet$	$9,4\pm 1,08\blacksquare o$	$9,7\pm 1,38$	$6,4\pm 0,88\blacksquare$

Diferența semnificativă între indicii: $\blacksquare$ – până și după tratament; $\bullet$ – grupa de bază (BOR+T) și grupa de control (T) pînă la tratament; o – 1-ul subgrup și al 2-lea subgrup după tratament

Tabelul 4 prezintă modificările indicilor care caracterizează nivelul de expresivitate a reacțiilor alergice în subgrupurile de bolnavi investigați. Astfel, nivelul IL-2 la bolnavii cu asociere a toxocaroză cu o patologie pulmonară a fost semnificativ mai înalt ($p<0,001$), comparativ cu persoanele sănătoase. La bolnavii cu toxocaroză asociată cu bronșită cronică, nivelul IL-2 este semnificativ mai înalt decât la bolnavii cu asocierea toxocaroză cu patologie pulmonară cu componentă alergică ($p<0,001$). După tratament, acest indice a scăzut semnificativ în ambele subgrupe ($p<0,001$), deși la bolnavii cu toxocaroză asociată cu bronșită cronică acesta a rămas mai înalt, comparativ cu bolnavii la care toxocaroză era asociată cu astmul bronșic.

Pînă la tratament, conținutul IL-4 la bolnavii din ambele subgrupe a fost semnificativ mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase ($p<0,001$ pentru prima și $p<0,05$ pentru a doua), însă la bolnavii din prima subgrupă nivelul IL-4 a fost mai înalt. După tratament, nivelul IL-4 la bolnavii din ambele subgrupe a scăzut semnificativ ($p<0,01$ pentru prima și $p<0,05$ pentru a doua), în prima subgrupă continuînd să rămînă semnificativ mai înalt.

Rezultatele obținute demonstrează prezența tipului combinat (Th1 și Th2) de răspuns imun la bolnavii ambelor subgrupe, cu prevalarea tipului Th2 la bolnavii cu asocierea toxocaroză cu patologie pulmonară sub formă de componentă alergică și a tipului Th1 la bolnavii la care toxocaroză se asociază cu bronșita cronică.

Astfel, putem deduce că pentru bolnavii cu toxocaroză asociată cu bronșită cronică este caracteristic tipul Th1 de răspuns imun, manifestat prin ameliorarea expresivității mediatorilor reacțiilor alergice în dinamica tratamentului.

Activitatea funcțională a limfocitelor T (tabelul 5) la bolnavii din ambele subgrupe a fost, pînă la tratament semnificativ mai scăzută ($p<0,001$), comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, s-a stabilit o creștere semnificativă a acestui indice la bolnavii din ambele subgrupe, însă

această dinamică mai semnificativă a fost, la bolnavii cu patologie combinată cu component alergic ($p<0,01$).

Tabelul 5. Caracteristica activității funcționale a limfocitelor T și a nivelului de sensibilizare celulară către antigenele micobacteriene și bacteriene la bolnavii din subgrupurile investigate ($M\pm m$)

Indicii	Persoane sănătoase (n-50)	Primul subgrup (n-32)		Al doilea subgrup (n-20)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
TTBL+PHA (%)	79,9 $\pm$ 1,16	58,6 $\pm$ 0,81	62,8 $\pm$ 0,92■	57,6 $\pm$ 0,78	62,1 $\pm$ 0,95■
Tuberculina (%)	4,13 $\pm$ 0,093	3,2 $\pm$ 0,20	2,7 $\pm$ 0,18	3,4 $\pm$ 0,33	2,8 $\pm$ 0,31
Stafilococul (%)	1,38 $\pm$ 0,068	3,9 $\pm$ 0,22	3,1 $\pm$ 0,23■	3,8 $\pm$ 0,31	3,0 $\pm$ 0,39
Streptococul (%)	0,88 $\pm$ 0,052	3,4 $\pm$ 0,22	2,8 $\pm$ 0,23	3,2 $\pm$ 0,37	2,4 $\pm$ 0,35
Pneumococul (%)	0,34 $\pm$ 0,026	1,04 $\pm$ 0,092	0,78 $\pm$ 0,091	0,95 $\pm$ 0,135	0,74 $\pm$ 0,158

Diferența semnificativă între indici: ■ – pînă și după tratament.

Nivelul de sensibilizare celulară către antigenele bacteriene la bolnavii din ambele subgrupe a fost inițial mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase. În dinamica tratamentului aplicat, acest indice a descrescut semnificativ ($p<0,05$) numai la bolnavii din primul subgrup și către antigenele stafilococice.

Nivelurile IgG, IgA și IgM pînă la tratament (tabelul 6) au fost înalte la bolnavii din ambele subgrupe (de la $p<0,001$ pînă la $p<0,01$, în funcție de indice). După tratament, conținutul tuturor celor trei clase de imunoglobuline s-a majorat (de la $p<0,05$ pînă la $p<0,001$, în funcție de indice) printre bolnavii din prima subgrupă. La bolnavii din a doua subgrupă a scăzut semnificativ doar conținutul IgG ($p<0,05$), valorile celorlalte clase de imunoglobuline înregistrînd doar tendințe de scădere.

Tabelul 6. Caracteristica indicilor imunității umorale la bolnavii din subgrupurile investigate ($M\pm m$).

Indicii	Persoane sănătoase (n-50)	Primul grup (n-32)		Al doilea grup (n-20)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
IgG (g/l)	12,3 $\pm$ 0,27	16,3 $\pm$ 0,31	14,9 $\pm$ 0,29■	16,5 $\pm$ 0,34	15,2 $\pm$ 0,38■
IgA (g/l)	2,6 $\pm$ 0,10	3,3 $\pm$ 0,09	2,7 $\pm$ 0,12■	3,3 $\pm$ 0,10	2,9 $\pm$ 0,13
IgM (g/l)	1,4 $\pm$ 0,06	2,2 $\pm$ 0,10●	1,7 $\pm$ 0,11■	1,8 $\pm$ 0,10	1,6 $\pm$ 0,11
C3 (g/l)	1,2 $\pm$ 0,06	0,73 $\pm$ 0,022	0,85 $\pm$ 0,033■	0,73 $\pm$ 0,032	0,81 $\pm$ 0,042
C4 (g/l)	0,5 $\pm$ 0,02	0,33 $\pm$ 0,007	0,40 $\pm$ 0,012■	0,33 $\pm$ 0,008	0,38 $\pm$ 0,017■
CIC (u.d.o.)	65,0 $\pm$ 3,86	94,6 $\pm$ 8,15	64,5 $\pm$ 6,67■	87,5 $\pm$ 11,15	70,9 $\pm$ 8,33

Diferența semnificativă între indici: ■ – pînă și după tratament; ● – grupa de bază (BOR+T) și grupa de control (T) pînă la tratament

Conținutul componentelor C3 și C4 ale complementului pînă la tratament a fost în aceeași măsură scăzut la bolnavii din ambele subgrupe ($p<0,001$), iar după tratament s-a majorat semnificativ printre bolnavii din prima subgrupă: pentru C3 ($p<0,01$) și pentru C4 ($p<0,001$). Printre bolnavii din a doua subgrupă s-a majorat doar conținutul C4 ($p<0,01$). Conținutul complexelor imune circulante (CIC) pînă la tratament a fost majorat doar la bolnavii din prima subgrupă ($p<0,01$), iar după tratament a scăzut semnificativ de asemenea în această subgrupă ($p<0,01$).

Conținutul complexelor imune circulante (CIC) pînă la tratament a fost majorat numai la bolnavii din prima subgrupă ($p<0,01$). După tratament, conținutul complexelor imune circulante la acești bolnavi a scăzut semnificativ ($p<0,01$).

Așa dar, și în cazul dat, se poate rezuma că la bolnavii din prima subgrupă, la care a prevalat tipul Th2 de răspuns imun, dinamica modificării indicilor studiați a fost mai favorabilă, comparativ cu cei din subgrupa a doua, la care a prevalat tipul Th1 de răspuns imun. Prin urmare, în pofida gravității sporite a patologiei la bolnavii din prima subgrupă (asocierea toxocarozii cu astmul

bronșic), prezența la această categorie de bolnavi a tipului Th2 de răspuns imun duce la o dinamică pozitivă mult mai favorabilă, comparativ cu bolnavii din a doua subgrupă, mai puțin gravi (asocierea toxocarozii cu bronșita cronică), dar cu prevalarea tipului Th1 de răspuns imun.

3.3. Reactivitatea imună și rezistența naturală în asocierea toxocarozii cu patologia aparatului respirator în funcție de dinamica nivelului anticorpilor anti *Toxocara canis* IgG

În funcție de gradul micșorării nivelului anticorpilor *anti Toxocara canis* IgG, bolnavii cu toxocaroză asociată cu patologie pulmonară (52 de bolnavi) au fost divizați în două subgrupe: prima subgrupă – 27 de bolnavi la care nivelul anticorpilor s-a micșorat cu mai mult de 66,6% de la valorile inițiale; a doua subgrupă – 25 de bolnavi la care nivelul anticorpilor s-a micșorat mai puțin de 66,6% de la valorile inițiale; - grupa de control a inclus 50 de persoane sănătoase (conform examenelor de laborator) (tabelul 7).

Tabelul 7. Dinamica anticorpilor Anti *Toxocara* IgG la bolnavii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii (M±m).

Indicii	Primul subgrup (n=27)		Al doilea subgrup (n=25)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Rezultatul (u.d.o.)	1,38±0,101	1,13±0,103	1,26±0,108	0,53±0,072■
Cutoff (u.d.o.)	0,38±0,020	0,33±0,012	0,35±0,026	0,28±0,018■
Indicele (NTU)	38,0±3,24	34,7±3,15●	37,7±3,39	17,2±2,29■
% de la valorile inițial		93,9±28,89●		45,3±4,04

Diferența semnificativă între ● – primul și al doilea grup după tratament; ■ – indicii până și după tratament în grupurile investigate.

Conform rezultatelor cercetărilor, la bolnavii din prima subgrupă nivelul anticorpilor după tratament a constituit 93,9 % din cel pînă la tratament, iar la bolnavii din a doua subgrupă 45,3 % (tab.7). Diferența dintre indici este semnificativ ($p<0,001$). Prin urmare, la bolnavii din prima subgrupă nu s-a înregistrat o dinamică pronunțată a nivelului anticorpilor *anti Toxocara canis* IgG, în timp ce la bolnavii din a doua subgrupă nivelul acestor anticorpi după tratament s-a micșorat semnificativ ($p<0,001$). Rezultatele obținute demonstrează micșorarea lentă a valorilor nivelului anticorpilor *anti Toxocara canis* IgG la bolnavii din prima subgrupă, ceea ce demonstrează derularea mai lentă a reacțiilor imune.

Nivelul IL-2 la bolnavii din ambele subgrupe (tabelul 8) pînă la tratament a fost semnificativ mai înalt ($p<0,001$), comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, la bolnavii cu dinamica mai lentă a anticorpilor, nivelul IL-2 s-a micșorat semnificativ ($p<0,05$), iar la bolnavii cu dinamica mai rapidă acest indice a scăzut și mai semnificativ ($p<0,01$).

Conținutul IL-4 a fost semnificativ mai înalt pînă la tratament la bolnavii din ambele subgrupe, comparativ cu persoanele sănătoase ($p<0,001$ pentru prima și $p<0,001$ pentru a doua). La bolnavii din prima subgrupă nivelul IL-4 a fost mai înalt, comparativ cu bolnavii din a doua. După tratament, conținutul IL-4 s-a micșorat semnificativ în ambele subgrupe de bolnavi ($p<0,01$ pentru prima și $p<0,05$ pentru a doua), ceea ce demonstrează prezența la bolnavii din ambele subgrupe a tipului combinat (Th1/Th2) de răspuns imun atât pînă la tratament, cît și după tratament.

Conținutul IL-5, cu un rol important în reacția tisulară eozinofilă, pînă la tratament la bolnavii din ambele subgrupe a fost semnificativ mai mare, comparativ cu persoanele sănătoase ($p<0,01$ pentru prima și $p<0,05$ pentru a doua). La bolnavii din prima subgrupă, nivelul IL-5 a fost mai înalt decît la bolnavii din a doua. După tratament, conținutul IL-5 s-a micșorat nesemnificativ la bolnavii cu dinamica încetinită a nivelului anticorpilor *anti Toxocara canis* IgG, comparativ cu bolnavii cu dinamica accelerată a nivelului acestor anticorpi, pentru care micșorarea nivelului IL-5 a fost una semnificativă ($p<0,01$). Majorarea concomitentă a nivelurilor IL-4 și IL-5 la bolnavii din ambele subgrupe se explică prin rolul acestor citokine în formarea granulomului parazitar, fapt confirmat și de alți autori.

Tabelul 8 . Date privind conținutul citokinelor și mediatorilor reacțiilor alergice în grupurile investigate (M±m).

Citokinele și mediatorii	Persoanele sănătoase (n-50)	Primul subgrup (n-27)		Al doilea subgrup (n-25)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
IL-2 (pg/ml)	3,9±0,18	9,4±0,71	7,1±0,74■	9,6±0,94	6,1±0,51■
IL-4 (pg/ml)	6,3±0,32	14,4±1,65	8,7±1,08■	11,9±1,39	7,8±1,11■
IL-5 (pg/ml)	3,8±0,23	7,7±1,16	5,4±1,01	7,4±1,13	3,8±0,45■
IL-8 (pg/ml)	32,1±1,99	83,2±13,00	59,4±12,72	93,8±16,32	48,7±9,61■
Histamina (ng/ml)	0,34±0,033	0,61±0,050	0,44±0,047■	0,58±0,061	0,36±0,036■
Serotonina (ng/ml)	177±22,5	666±63,9	480±46,0■	715±94,0	415±45,4■

Diferența semnificativă între indici: ■ – indicii până și după tratament în grupurile investigate.

Dezvoltarea sindromului bronhoobstructiv, indiferent de prezența sau lipsa invaziei cu *Toxocara canis*, este conjugată de intensificarea producerii citokinei IL–8. Pînă la tratament, conținutul acestei citokine a fost semnificativ mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase ($p<0,001$ pentru prima și $p<0,001$ pentru a doua). După tratament, conținutul IL–8 nu s-a modificat semnificativ la bolnavii din prima subgrupă, pe cînd la bolnavii din a doua subgrupă a înregistrat o scădere semnificativă ($p<0,01$), ceea ce demonstrează persistența reacției inflamatoare la bolnavii din prima subgrupă.

Conținutul de histamină pînă la tratament a fost mai înalt la bolnavii din ambele subgrupe, comparativ cu persoanele sănătoase ($p<0,001$ pentru prima și $p<0,001$ pentru a doua), la bolnavii din prima subgrupă fiind mai înalt decît în a doua. După tratament, conținutul de histamină a scăzut semnificativ la bolnavii din prima subgrupă ($p<0,05$), însă mai semnificativ la bolnavii care au constituit a doua subgrupă ($p<0,01$).

Conținutul de serotonină pînă la tratament a înregistrat valori înalte la bolnavii din ambele subgrupe, comparativ cu persoanele sănătoase ($p<0,001$ pentru prima și $p<0,001$ pentru a doua). După tratament acest indice a scăzut semnificativ la bolnavii din prima subgrupă ($p<0,05$), însă mai pronunțat la bolnavii din a doua subgrupă ($p<0,01$).

Astfel, după tratament la bolnavii din a doua subgrupă s-a înregistrat o scădere semnificativă a nivelurilor tuturor citokinelor studiate și a mediatorilor reacțiilor alergice. La bolnavii din prima subgrupă nu toți indicii studiați s-au micșorat și chiar dacă s-au micșorat apoi într-o măsură mai mică decît la bolnavii din a doua subgrupă.

Conținutul IgE (UI/ml) pînă la tratament a fost semnificativ mai înalt la bolnavii din ambele subgrupe ($p<0,001$), comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, conținutul IgE a scăzut semnificativ la bolnavii din a doua subgrupă ($p<0,05$), la bolnavii din prima subgrupă înregistrîndu-se doar o tendință de micșorare a acestui indice.

Tabelul 9. Date privind unii indici ai expresiei reacțiilor alergice în grupurile investigate (M±m).

Indicii	Persoanele sănătoase (n-50)	Primul subgrup (n-27)		Al doilea subgrup (n-25)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
IgE (UI/ml)	9,3±0,37	173±25,5	114±19,6	175±27,6	105±19,8■
AntiToxoIgG (NTU)	4,4±0,43	38,0±3,24	34,7±3,15	37,7±3,39	17,2±2,29■

Diferența semnificativă între indici: ■ – indicii până și după tratament în grupurile investigate.

Nivelul anticorpilor *anti Toxocara canis IgG* pînă la tratament la bolnavii din ambele subgrupe a fost mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase ($p<0,001$). În dinamică, după tratament, acest indice s-a micșorat semnificativ la bolnavii din a doua subgrupă ($p<0,001$), la bolnavii primei subgrupe, atestându-se doar o tendință nesemnificativă de micșorare a acestuia. Datele obținute demonstrează o dinamică mai pronunțată a indicilor expresivității reacțiilor alergice la bolnavii din a doua subgrupă, comparativ cu bolnavii din prima (tabelul 9).

Activitatea proliferativă a limfocitelor T a fost semnificativ mai scăzută pînă la tratament la bolnavii din ambele subgrupe ($p<0,001$), comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament s-a

remarcat majorarea semnificativă a acestui indice în ambele subgrupe ($p < 0,01$ pentru prima și $p < 0,001$ pentru a doua), dar cu valori mai înalte la bolnavii din a doua subgrupă (tab. 10). Rezultatele obținute corelează cu conținutul înalt de serotonină și cu scăderea acestuia în dinamică, serotonina manifestând acțiune de frânare asupra reacțiilor imune.

Tabelul 10. Caracteristica activității funcționale a limfocitelor T și nivelului de sensibilizare celulară către antigenele micobacteriene și bacteriene la bolnavii grupurilor investigate ($M \pm m$).

Indicii	Persoane sănătoase (n-50)	Primul subgrup (n-27)		Al doilea subgrup (n-25)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
TTBL cu PHA (%)	79,9 $\pm$ 1,16	58,2 $\pm$ 0,93	62,6 $\pm$ 1,09■	58,3 $\pm$ 0,69	62,4 $\pm$ 0,77■
Tuberculina (%)	4,13 $\pm$ 0,093	3,2 $\pm$ 0,23	2,9 $\pm$ 0,22	3,4 $\pm$ 0,28	2,5 $\pm$ 0,23■
Stafilococul (%)	1,38 $\pm$ 0,068	3,9 $\pm$ 0,27	3,5 $\pm$ 0,31	3,8 $\pm$ 0,24	2,6 $\pm$ 0,24■
Streptococul (%)	0,88 $\pm$ 0,052	3,2 $\pm$ 0,26	2,9 $\pm$ 0,31	3,5 $\pm$ 0,29	2,4 $\pm$ 0,21■
Pneumococul (%)	0,34 $\pm$ 0,026	1,0 $\pm$ 0,11	0,9 $\pm$ 0,14	1,0 $\pm$ 0,11	0,6 $\pm$ 0,08 ■

Diferența semnificativă între indici: ■ – indicii până și după tratament în grupurile investigate.

Analizând rezultatele obținute constatăm până la tratament în ambele subgrupe de bolnavi un nivel statistic veridic mai înalt ($p < 0,05$ la $0,001$, în funcție de antigen) al sensibilizării celulare față de antigenele micobacteriene. După tratament se constată scăderea semnificativă a acesteea ($p < 0,05$ la $0,01$, în funcție de antigen) numai la bolnavii din a doua subgrupă și un nivel nesemnificativ de normalizare la bolnavii din prima subgrupă. În literatura de specialitate națională și internațională, sunt prezentate puține date despre frecvența depistării hipersensibilității de tip întârziat la streptococul piogen atât la bolnavii cu afecțiuni alergice, cât și la persoanele sănătoase. Гурьева О.Ю. și col., (2008) au depistat la 40 % din persoanele investigate o corelație directă a frecvenței de depistare a hipersensibilității de tip întârziat la streptococul piogen cu prezența unei anamneze alergologice severe și a afecțiunilor respiratorii acute [27].

Capitolul 4. ANALIZA COMPARATIVĂ A TERAPIEI IMUNOMODULATOARE LA BOLNAVII CU TOXOCAROZĂ ASOCIATĂ CU BOLILE ORGANELOR DE RESPIRAȚIE

Terapia complexă adecvată a bolilor infecțioase continuă să evolueze în mod constant. Tratamentul eficient al acestor pacienți necesită abordarea unui algoritm ce ar influența funcțiile adaptive și protectoare ale microorganismului prin prisma îmbunătățirii răspunsului imun adecvat. Imunodeprecierea parazitogenă, acționând inhibitor asupra proceselor metabolice ale activității enzimatică, face dificilă absorbția preparatelor medicamentoase, inclusiv a celor antiparazitare. Ca urmare, se dezvoltă un dezechilibru al indicilor imuni (modificări cantitative și funcționale ale limfocitelor, dereglarea raporturilor normale între subpopulațiile celulare, disgama și disimunoglobulinemia), ceea ce servește ca bază pentru dereglarea reactivității imune întreg. Complexitatea modificărilor imune persistente la bolnavii cu toxocaroză asociată cu patologia organelor de respirație, cu semne ale imunodeficienței secundare manifestată prin afecțiuni bronhopulmonare și scăderea capacității de fagocitare a neutrofilelor sângelui periferic, le este indicată includerea în schema specifică de tratament a preparatelor imunomodulatoare.

Analiza rezultatelor investigaționale vine să concretizeze caracterul schimbărilor intervenite în reactivitatea imună și rezistența naturală a bolnavilor cu toxocaroză asociată cu boli ale organelor respiratorii sub acțiunea a două preparate imunotrope – BioR (Ficoteharm, Moldova) și Polioxi-doni (Полиоксидоний, Петровакс Фарм, Federația Rusă).

Bolnavii, conform metodei de alocare deschisă nerandomizată, au fost divizați în trei grupe:

- prima grupă: tratament antiparazitar (Eskazol 400 mg, câte 1 pastilă de 2 pe zi după mâncare, timp de 14 zile) și preparatul BioR de 0,5% în fiole, câte 1,0 ml intramuscular, o dată pe zi seara, 10 zile (33 de pacienți) – anti Toxocara+BioR;

- a doua grupă: tratament antiparazitar (Eskazol 400 mg, câte 1 pastilă de 2 pe zi după mîncare, timp de 14 zile) și preparatul Polioxidoni, 6 mg în fiole, odată pe zi seara, timp de 10 zile (28 de pacienți) – anti Toxocara+Polioxidoni;

- a treia grupă: tratament antiparazitar (Eskazol 400 mg, câte 1 pastilă de 2 pe zi după mîncare, timp de 14 zile) (22 de pacienți) – anti Toxocara;

- grupa de control a inclus 50 de persoane sănătoase (conform examenelor de laborator).

Din cauza toxicității înalte a preparatelor antiparazitare, tuturor bolnavilor anterior tratamentului li s-au efectuat investigații biochimice pentru stabilirea fermenților hepatici, în studiu au fost selectați doar bolnavii ce au avut valori în limitele normei a acestor indici. S-au prescris preparate hepatoprotectoare (Lagosa 150 mg, câte 1 de 2 ori în zi, timp de 14 zile) și enzime (Flaton, câte 1 de 3 ori în zi, timp de 14 zile).

Nivelul IL-2 în toate grupele (tabelul 11) de bolnavi pînă la tratament a fost semnificativ mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase ($p<0,001$ pentru bolnavii primelor două grupe și $p<0,05$ pentru a treia). Conținutul IL-2 în prima și în a doua grupă a fost puțin mai înalt, nesemnificativ, comparativ cu bolnavii din grupa a treia. După tratament acest indice a scăzut concludent la bolnavii din primele două grupe ($p<0,01$). La bolnavii din cea de-a treia grupă, IL-2 a manifestat o tendință nesemnificativă de diminuare a nivelului, însă și după tratament acesta a continuat să rămână mai înalt, comparativ cu bolnavii supuși tratamentului antiparazitar+preparatul BioR.

Tabelul 11. Date privind nivelurile de citokine și mediatori ai reacțiilor alergice pînă și după tratament la bolnavii investigați ($M\pm m$).

Citokinele și mediatorii			Persoane sănătoase (n=50)	Primul grup (n=32)	Al doilea grup (n=28)	Al treilea grup (n=22)
IL-2	(pg/ml)	pînă după	3,9±0,18	7,3±0,91 4,5±0,32■	7,9±0,83 5,2±0,45■	5,7±0,82 7,2±1,00♦
IL-4	(pg/ml)	pînă după	6,3±0,32	13,6±1,80 8,3±1,33■	12,5±1,55 7,4±0,94■	11,6±1,67 9,9±1,35
IL-5	(pg/ml)	pînă după	3,8±0,23	8,1±1,29 4,8±0,79■	7,6±1,20 4,5±0,85■	6,3±1,29 6,8±1,28
IL-8	(pg/ml)	pînă după	32,1±1,99	86,2±12,78 45,3±8,19■	92,9±15,25 50,9±13,80■	72,0±14,59 76,6±15,76
Histamina	(ng/ml)	pînă după	0,34±0,033	0,59±0,055 0,39±0,036■	0,58±0,050 0,39±0,058■	0,49±0,065 0,48±0,055
Serotonina	(ng/ml)	pînă după	177±22,5	573±46,9 388±35,2■	736±83,1 457±55,0■	539±62,8 500±49,0

Diferența semnificativă între indicii: ■ – pînă și după tratament; ♦ - celui de al doilea și celui de al treilea grup după tratament

Pînă la tratament, nivelul IL-4 în toate grupele a fost semnificativ mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase ($p<0,001$). Nivelul IL-4 la bolnavii din primele două grupe a fost, deși nesemnificativ, mai mare comparativ cu bolnavii din a treia. După tratament, nivelul IL-4 în toate grupele s-a micșorat, însă numai la bolnavii care au administrat tratament antiparazitar și unul din preparatele imunotrope, BioR sau Polioxidoni, această diminuare de nivel a fost semnificativă ($p<0,05$ pentru prima grupă și $p<0,01$ pentru a doua).

Analiza primilor doi indici investigați demonstrează că cele două preparate imunotrope, BioR și Polioxidoni, manifestă aceeași acțiune asupra conținutului IL-2 și IL-4 la bolnavii care le-au administrat. La bolnavii, care au administrat numai tratament antiparazitar (grupa a treia), nu s-a înregistrat o astfel de dinamică, continuând să se intensifice tipul Th2 de răspuns imun, acest rezultat este similar cu datele altor autori care constată că prezența infecțiilor helmintice influențează considerabil statutul imunologic al pacienților cu afecțiuni pulmonare.

Conținutul IL-5 pînă la tratament a fost semnificativ mai înalt în primele două grupe, comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,01$). După tratament acest indice s-a micșorat semnificativ în primele două grupe de bolnavi ($p < 0,05$), pe când în cea de-a treia s-a determinat doar o tendință nesemnificativă de diminuare a nivelurilor IL-5, ceea ce demonstrează prezența la acești bolnavi a tipului Th2 de răspuns imun.

Răspunsul imun în sindromul bronhoobstructiv este caracterizat prin producerea predominantă de IgE (prin activarea și proliferarea limfocitelor Th 2), conjugată cu producerea intensă de citokine proinflamatoare IL-8 și de citokine antiinflamatoare IL-4.

Pînă la tratament, nivelul IL-8 în toate grupele a fost semnificativ mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$ pentru primele două grupe, $p < 0,01$ pentru a treia). După tratament, nivelul IL-8 în primele două grupe de bolnavi a scăzut semnificativ ($p < 0,01$ și $p < 0,05$, corespunzător), în a treia grupă înregistrându-se doar o tendință nesemnificativă de majorare, ceea ce confirmă creșterea în intensitate la acești bolnavi a tipului Th2 de răspuns imun.

Conținutul de histamină pînă la tratament a fost mai înalt în toate grupele analizate, comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$ pentru primele două grupe și $p < 0,05$ pentru a treia). În primele două grupe, în care bolnavii au administrat tratament antiparazitar și preparate imunotrope, în dinamica tratamentului s-a determinat scăderea semnificativă a conținutului de histamină ($p < 0,05$), pe cînd la bolnavii din cea de-a treia grupă, care au administrat doar tratament antiparazitar, acest indice practic nu s-a schimbat.

Conținutul de serotonină pînă la tratament a fost mai înalt în toate grupele investigate, comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$). În dinamica tratamentului, conținutul de serotonină s-a micșorat semnificativ atît la bolnavii, care au administrat tratament antiparazitar și preparatul BioR, cît și la bolnavii care au îmbinat tratament antiparazitar cu preparatul Polioxidoniu ($p < 0,01$). La bolnavii supuși numai tratamentului antiparazitar (grupa a treia) s-a înregistrat doar o tendință nesemnificativă de micșorare a acestui indice.

Conținutul procentual al limfocitelor T (CD3) pînă la tratament în toate grupele de bolnavi a fost semnificativ mai scăzut, comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$). După tratament, conținutul limfocitelor T s-a majorat semnificativ la bolnavii care au asociat tratamentul antiparazitar cu imunomodulatori ($p < 0,001$), iar la bolnavii, care au administrat numai tratament antiparazitar, acest indice a rămas fără schimbări pozitive majore (tabelul 12).

Conținutul procentual de subpopulații de T- helperi (CD4) pînă la tratament la bolnavii investigați a fost semnificativ mai scăzut, comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$). După tratament, acest indice s-a majorat la bolnavii supuși tratamentelor antiparazitare asociate cu imunotrope ($p < 0,05$), pe cînd la bolnavii, care au administrat numai tratament antiparazitar, nu s-au înregistrat schimbări majore ale nivelului subpopulațiilor de T- helperi.

Conținutul procentual al limfocitelor T supresoare (CD8) la bolnavii investigați pînă la tratament a fost semnificativ mai scăzut, comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$). După tratament, conținutul limfocitelor T supresoare s-a majorat numai la bolnavii care au administrat tratament antiparazitar+preparatul BioR. La bolnavii, care au urmat tratament antiparazitar+preparatul Polioxidoniu, nivelul limfocitelor T supresoare n-a înregistrat schimbări pozitive majore. La bolnavii, tratați doar cu preparate antiparazitare, acest indice a continuat să-și diminueze nivelul, ceea ce de rînd cu dinamica indicelui imunoreglator (CD4/CD8) confirmă creșterea în intensitate la acești bolnavi a răspunsului imun de tipul Th2.

Conținutul procentual al limfocitelor B (CD19) pînă la tratament în toate grupele a fost semnificativ mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$). După tratament, acest indice s-a micșorat într-o măsură mai mare la bolnavii primelor două grupe ($p < 0,001$) și într-o măsură mai mică la bolnavii din grupa a treia ($p < 0,01$). Aceste rezultate confirmă indirect prevalarea printre bolnavii, care au administrat numai preparate antiparazitare, a răspunsului imun de tipul Th2.

Conținutul procentual al celulelor NK (CD16) pînă la tratament a fost mai mare în toate grupele, comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,05$). După tratament, acest indice a continuat să crească la bolnavii care au asociat tratamentele antiparazitare cu imunomodulatoare ($p < 0,001$ în

ambele cazuri), iar la bolnavii, care au urmat numai tratament antiparazitar, s-a înregistrat doar o tendință nesemnificativă de majorare a acestuia.

Tabelul 12. Caracteristica subpopulațiilor de limfocite la bolnavii din grupele investigate pînă și după tratament (M±m)

Indicii			Persoane sănătoase (n=50)	Prima grupă (n=32)	A doua grupă (n=28)	A treia grupă (n=22)
CD3	(%)	pînă după	67,4±0,53	47,5±1,23 54,3±1,16■	46,5±1,14 55,2±1,27■	48,9±1,19 51,5±1,38
CD3	(abs.)	pînă după	1,26±0,047	0,73±0,041 1,01±0,059■	0,74±0,058 1,04±0,063■	0,99±0,127 0,90±0,069
CD4	(%)	pînă după	38,3±0,59	33,3±1,39 36,9±1,30	32,1±1,33 35,4±1,03	34,2±0,91 35,1±1,26
CD4	(abs.)	pînă după	0,72±0,024	0,51±0,033 0,69±0,049■	0,51±0,046 0,66±0,036■	0,70±0,108 0,62±0,052
CD8	(%)	pînă după	29,6±0,75	15,6±1,01 16,8±0,93	14,8±0,90 16,0±0,89	16,9±1,31 15,3±1,09
CD8	(abs.)	pînă după	0,51±0,032	0,24±0,023 0,31±0,019■	0,24±0,023 0,31±0,031	0,33±0,051 0,27±0,027
CD4/CD8	(u. c.)	pînă după	1,3±0,04	2,7±0,41 2,4±0,14	2,5±0,28 2,4±0,15	2,3±0,21 2,6±0,23
CD19	(%)	pînă după	9,8±0,51	16,0±0,51 12,9±0,58■	15,4±0,59 12,5±0,56■	16,7±0,68 14,6±0,73■♦
CD19	(abs.)	pînă după	0,18±0,010	0,25±0,017 0,24±0,018	0,24±0,021 0,23±0,013	0,34±0,043 0,26±0,024
CD16	(%)	pînă după	12,1±0,51	13,4±0,29 15,4±0,31■	13,5±0,40 15,5±0,41■	13,6±0,51 13,9±0,50♦
CD16	(abs.)	pînă după	0,24±0,021	0,21±0,012 0,29±0,016■	0,21±0,020 0,29±0,015■	0,27±0,032 0,24±0,022

Diferența semnificativă între indici: ■ – pînă și după tratament; o – prima și a treia grupă după tratament; ♦ – a doua și a treia grupă după tratament.

Analiza conținutului de limfocite și a subpopulațiilor lor, și a dinamicii indicelui imunoreglator (CD4/CD8) arată o creștere continuă a intensității tipului Th2 de răspuns imun la bolnavii supuși doar tratamentului antiparazitar.

Capacitatea de fagocitare a neutrofilelor (tabelul 13), evaluată după numărul fagocitar (NF), pînă la tratament în toate grupele investigate a fost, deși nesemnificativ, mai scăzut, comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, în primele două grupe de bolnavi s-a determinat majorarea numărului de neutrofile capabile de a fagocita ($p<0,001$ pentru ambele cazuri), iar la bolnavii din a treia doar o tendință nesemnificativă de creștere. Activitatea fagocitară a neutrofilelor, evaluată după indicele fagocitar (IF), pînă la tratament a fost puternic suprimată la bolnavii din toate grupele studiate ($p<0,001$). După tratament, activitatea fagocitară a neutrofilelor s-a intensificat mai puternic la bolnavii care au asociat tratamentul antiparazitar cu preparatul imunomodulator BioR ($p<0,001$), și într-o măsură mai mică la bolnavii, care au îmbinat tratamentul antiparazitar cu preparatul imunomodulator Polioxidoniu ($p<0,01$). La bolnavii, care au administrat numai tratament antiparazitar, s-a determinat o tendință nesemnificativă de creștere a acestui indice. Datele obținute confirmă încă odată dinamica mult mai favorabilă a indicilor fagocitozei la bolnavii supuși tratamentului antiparazitar asociat cu preparate imunotrope, comparativ cu bolnavii care au primit doar tratament antiparazitar. Activitatea funcțională a neutrofilelor pînă la tratament a fost mai scăzută la bolnavii din toate grupele, comparativ cu persoanele sănătoase, semnificativ numai la bolnavii din a treia ($p<0,05$). După tratament acest indice a crescut semnificativ la bolnavii din

primele două grupe ($p < 0,001$), la bolnavii din a treia, înregistrându-se doar o tendință nesemnificativă de creștere.

Tabelul 13. Caracteristica neutrofilelor la bolnavii din grupurile investigate până și după tratament ($M \pm m$)

Indicii		Persoane sănătoase (n-50)	Primul grup (n-32)	Al doilea grup (n-28)	Al treilea grup (n-22)
Testul NBT (un. conv.)	până după	0,14 $\pm$ 0,006	0,13 $\pm$ 0,005 0,16 $\pm$ 0,007■	0,13 $\pm$ 0,004 0,16 $\pm$ 0,006■	0,12 $\pm$ 0,008 0,14 $\pm$ 0,009
NF (%)	până după	76,9 $\pm$ 0,86	74,4 $\pm$ 0,99 83,7 $\pm$ 1,75■	75,8 $\pm$ 0,90 83,8 $\pm$ 1,51■	73,8 $\pm$ 1,85 78,4 $\pm$ 2,01♦
IF (%)	până după	4,61 $\pm$ 0,17	3,6 $\pm$ 0,12 4,5 $\pm$ 0,18■	3,7 $\pm$ 0,14 4,4 $\pm$ 0,19■	3,5 $\pm$ 0,23 4,0 $\pm$ 0,28

Diferența semnificativă între indici: ■ – pînă și după tratament; ♦ – a doua și a treia grupă după tratament.

Complimentarea tratamentului antiparazitar specific cu imunocorectori induce o dinamică pozitivă a procesului patologic, în timp ce administrarea numai a tratamentului antiparazitar nu asigură o evoluție favorabilă a tabloului patologic, iar într-un șir de cazuri, înregistrându-se creșterea în intensitate a răspunsului imun de tipul Th2. Analiza indicilor investigați demonstrează că preparatele imunotrope BioR și Polioxidoniu exercită aceeași acțiune asupra conținutului IL-2 și IL-4 la bolnavii care le-au administrat. La bolnavii, tratați doar cu preparate antiparazitare, nu s-a determinat o astfel de dinamică, continuând să se intensifice răspunsul imun de tipul Th2. Ambele preparate imunotrope studiate (BioR și Polioxidoniu) prezintă aproximativ aceeași acțiune favorabilă asupra dinamicii nivelului citokinelor și mediatorilor reacțiilor alergice la bolnavii supuși tratamentelor antiparazitare cu asocierea preparatelor imunotrope.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

Concluzii generale:

1. La bolnavii cu patologie pulmonară asociată cu toxocaroză se determină activarea atât a tipului Th1, cât și a tipului Th2 de răspuns imun, ceea ce și condiționează o evoluție mai favorabilă a patologiei combinate, comparativ cu monoinfecția în a cărei evoluție se instalează tipul Th1 de răspuns imun. Nivelul anticorpilor *anti Toxocara canis IgG* s-a micșorat mai evident, în dinamica tratamentului, la bolnavii cu patologie combinată (de la 37,9 pînă la 26,3 - $p < 0,001$), comparativ cu bolnavii cu monoinfecție (de la 45,9 pînă la 33,6 - $p < 0,05$).

2. Atît bolnavii cu asocierea toxocarozelor și patologiei pulmonare, cât și cei cu monoinfecție prezintă și după tratament semne ale imunodeficienței. La bolnavii cu patologie pulmonară asociată cu toxocaroză, nivelul IL-5 pînă la tratament a fost de 7,5 pg/ml, după tratament 4,6 pg/ml, iar la bolnavii cu monoinfecție respectiv 7,3 pg/ml și 6,3 pg/ml, iar la persoanele sănătoase a constituit 3,8 $\pm$ 0,23 pg/ml, ceea ce invocă necesitatea elaborării unui complex de măsuri de imunoreabilitare în vederea normalizării complete a indicilor dereglați ai reactivității imune și ai rezistenței naturale.

3. Nivelul anticorpilor *anti Toxocara canis IgG* poate servi în calitate de indice prognostic atât a nivelului de depreciere a reactivității imune și rezistenței naturale pînă la tratament, cât și a dinamicii procesului de normalizare a dereglărilor reactivității imune și a rezistenței naturale la bolnavii cu toxocaroză asociată cu patologii pulmonare. Conținutul componentului C3 al complementului după tratament a crescut concludent la bolnavii la care nivelul anticorpilor s-a micșorat cu mai mult de 1/3 (de la 0,74 $\pm$ 0,025 g/l pînă la 0,89 $\pm$ 0,043 g/l $p < 0,01$). La bolnavii, la care nivelul anticorpilor s-a micșorat cu mai puțin de 1/3, s-a înregistrat doar o tendință de majorare a conținutului componentului C3 al complementului.

4. Determinarea citokinelor (IL-2, IL-4, IL-5, IL-8) în serul sanguin a bolnavilor cu patologie pulmonară asociată cu toxocaroză are o importanță majoră în diagnosticul diferențial al tipurilor Th1 și Th2 de răspuns imun. La bolnavii cu patologie pulmonară asociată cu toxocaroză, la care se determină activarea atât a tipului Th1 de răspuns imun, cât și a tipului Th2, s-au observat niveluri

înalte ale IL-2 9,5 pg/ml (tipul Th1), IL-4 13,3 pg/ml și IL-5 7,5 pg/ml (tipul Th2) și un nivel moderat crescut al anticorpilor *anti-Toxocara canis IgG* 37,9 NTU (tipul Th1). La bolnavii cu monoinfecție, în a cărei evoluție se instalează răspunsul imun de tipul Th2, s-au determinat niveluri în limitele normei a IL-2 3,1 pg/ml (tipul Th1), niveluri înalte ale IL-4 11,8 pg/ml și IL-5 7,3 pg/ml (tipul Th2) și nivel înalt al anticorpilor *anti-Toxocara canis IgG* 45,9 NTU (tipul Th2).

5. Ambele preparate imunomodulatoare studiate (BioR și Polioxidoni) prezintă aceeași acțiune asupra dinamicii conținutului de citokine și de mediatori ai reacțiilor alergice la bolnavii supuși tratamentelor antiparazitare cu asociere de preparate imunotrope. Conținutul de histamină pînă la tratament a fost mai înalt în toate grupele analizate, comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$ primele două grupe și $p < 0,05$ a treia grupă). În primele două grupe, în care bolnavii au administrat tratament antiparazitar și preparate imunotrope (BioR și Polioxidoni), în dinamica tratamentului s-a determinat scăderea statistic veridică a conținutului de histamină ($p < 0,05$), pe cînd la bolnavii din a treia grupă, doar cu tratament antiparazitar, acest indice practic nu s-a schimbat.

Problema științifică soluționată: constă în determinarea particularităților răspunsului imun la bolnavii cu toxocaroză asociată cu patologia organelor de respirație și cauzelor ce condiționează o evoluție mai favorabilă a patologiei combinate comparativ cu monoinfecția. Determinarea citokinelor (IL-2, IL-4, IL-5, IL-8) au o importanță aplicativă în diagnosticul diferențial a tipul Th1 și Th2. Includerea imunocorectorilor în tratamentul antiparazitar specific duce la o dinamică pozitivă a procesului patologic, iar administrarea numai a tratamentului antiparazitar nu asigură o evoluție favorabilă a tabloului patologic, iar într-un șir de cazuri duce chiar la creșterea în intensitate a răspunsului imun de tipul Th2.

Recomandări practice:

1. În sporirea eficacității tratamentului antiparazitar de inclus preparate imunocorectoare (BioR sau Polioxidoni) sub controlul indicilor reactivității imune și ai rezistenței naturale a organismului în toate grupele de bolnavi.

2. În patologia pulmonară asociată cu Toxocaroză pentru diagnosticul diferențial al tipurilor Th1 și Th2 de răspuns imun de determinat citokinelor (IL-2, IL-4, IL-5, IL-8).

3. Determinarea anti *Toxocara canis IgG* în asocierea indicilor reactivității imune și rezistenței natural (CD3, CD4, Cd8, CD19, CD16, C3, C4) în dinamică pînă și după tratament în calitate de prognostic a nivelului de depreciere a reactivității imune.

BIBLIOGRAFIE

1. 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.

2. Bahnea R.-G., Mariana Luca M., Tarțau L. și al. Farmacoterapia toxocarozei - posibile efecte adverse. In: Liliana Tarțau, Cătălina Elena Lupușoru, editors. Farmacoterapia efectelor adverse în medicină. Iași, Ed. Junimea, 2009, 96-102.

3. Carvalho E.A., Rocha R.L. Toxocariasis: visceral larva migrans in children. *J Pediatr (Rio J)*. Mar-Apr 2011;87(2):100-10.

4. 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.

5. 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.

6. Cohen J., Powderly W.G. *Infectious diseases*. London: Elsevier Mosby, 2010.

7. Deutz A., Fuchs K., Auer H. et al. Toxocara-infestations in Austria: a study on the risk of infection of farmers, slaughterhouse staff, hunters and veterinarians. *Parasitol Res*. 2005, Nov. - Vol. 97(5). - P. 390-394.

8. Ecevit Ç, Bag Ö, Vergin C, Öztürk A. Visceral larva migrans presenting with hypereosinophilia. *Turkiye Parazit Derg*. 2013;37(1):58-60.

9. Fillaux J., Magnaval J.F. Laboratory diagnosis of human toxocariasis. *Vet Parasitol.* Apr 15 2013;193(4):327-36.
10. 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.
11. Hotez P J., Brooker S., Bethony J.M. et al. Hookworm infection. *N Engl J Med.* 2004, Aug 19. - Vol. 351. - No 8. - P. 799-807.
12. 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.
13. Mărușteri M. Noțiuni fundamentale de biostatistica: note de curs. Târgu Mureș, 2006.
14. Moreira G.M., Telmo P.D., Mendonça 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.
15. Muñoz-Guzmán M.A., del Río-Navarro B.E., Valdivia-Anda G., Alba-Hurtado F. The increase in seroprevalence to *Toxocara canis* in asthmatic children is related to cross-reaction with *Ascaris suum* antigens. *Allergol Immunopathol (Madr).* May-Jun 2010;38(3):115-21.
16. Othman A. A. Therapeutic battle against larval toxocariasis: are we still far behind?. *Acta Trop.* Dec 2012;124(3):171-8.
17. 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.
18. Plăcintă Gh. Larva S2 a genului *Toxocara* la gazda naturală și accidentală. *Curierul medical*, 2006, 6 (294), 24-27.
19. Rudic V., Bulimaga V., S.Ghinda, Chiriac T., Ghelbet V., Darii V., Gulea A., Ciapurina L., Melnic S., Tehnologii de obținere a noi bioremedii imunomodulatoare de origine algală, în „Buletinul academiei de științe a Moldovei (științe biologice, chimice și agricole)”, v. 3 (294), 2004, p. 95-100.
20. Spinei L., Lozan O., Badan V. Biostatistica. Chilinău. 2009. 186 p.
21. Tintiuc D., Badan V., Raevschi E. et al. Biostatistica și metodologia științifice. Chișinău. Medicina, 2011, - 344 p.
22. Țibuleac S., Plăcintă Gh., Mudreac K. et al. Ascaridoza cânelui și toxocaroza omului în orașul Chișinău. *Gurierul medical*, 2006, N. 6, p. 13-15.
23. Waage A., Halstensen A., Shalaby R. Local production of tumos nitrosis factor. *J. Exp. Med.* 2005. - Vol. 170. - P. 185-189.
24. Адаменко Г.П., Никулин Ю.Т. Токсокароз – актуальная проблема здравоохранения. *Медицинские новости.* №2, 2004.
25. Азамова З. Ш. Течение беременности, родов и иммунологический статус у женщин, инвазированных нематодами и лямблиями. Автореф. дис. . канд. мед. наук. СПб, 2008. - 23 с.
26. Бабак О.Я. Роль и место тканевых гельминтозов в патологии человека. *Медгазета «Здоровье Украины».* 2007. - № 8. - С. 60-65.
27. Гурьева О.Ю., Гуськова О.А., Рупасова Т.Р. и др. Частота выявления гиперчувствительности замедленного типа к пиогенному стрептококку. *Вестник РГМУ*, 2008, №2, том 61, с. 280
28. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология. Киев, 2010, 552 с.
29. Кишкун А.А., Гузовский А.А. Лабораторные информационные системы и экономические аспекты деятельности лаборатории. М.: Лабора, 2007. - 254с.
30. Колхир П.В. Доказательная алергология-иммунология. – М.: Практическая медицина, 2010. – 528 с.
31. Лебедева О.В. Эпидемиология токсокароза в Санкт-Петербурге: Автореф. дис. . канд. мед. наук. СПб, 2006. - 23 с.

32. Литвинов А.В. Норма в медицинской практике. Справочное пособие. – М.: МЕДпресс-информ, 2004, 144 с.
33. 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.
34. Сергиев В.П., Лобзин Ю.В., Козлов С.С. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы). Руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2006. - 586с.
35. Чернушенко Е.Ф. Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии. Український пульмонологічний журнал. – 2003. – №2. – с. 94-96.
36. Шпилевская Т. И. Клинические особенности течения беременности и аллерго-иммунологический статус беременных женщин, серопозитивных по токсокарозу. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2009.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE ȘI METODICO-DIDACTICE

Articole în reviste naționale

1. **Smeșnoi V.** Aspectele imunității celulare la pacienții cu toxocaroză asociată cu maladii respiratorii. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, științe medicale. 5(19)/2008, p.298-299. Cat B.
2. **Smeșnoi V.** Particularitățile reactivității imune în asocierea patologiei aparatului respirator și toxocara. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, științe medicale. 4(36)/2012, p.96-99. Cat B.
3. **Smeșnoi V.** Caracteristica imunității la pacienții cu toxocaroză asociată cu patologie respiratorie. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, științe medicale. 4(36)/2012, p. 99-101. Cat B.
4. **Smeșnoi V.** Influența reglatorilor citochinici și a mediatorilor reacțiilor alergice asupra reactivității sistemului imun în diverse varietăți de asociere cu toxocaroză. Sănătate publică, economie și management în medicină. 5(44)2012, p. 188-192. Cat B.
5. Ghinda S., Plăcintă Gh., Procopișin L., **Smeșnoi V.**, Rotaru-Lungu C. Corelația imunității celulare și umorale la pacienții cu toxocaroză asociată cu patologie respiratorie. Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, volumul 3, Chișinău, 2009, p. 144-148. Cat C.
6. Ghinda S., Plăcintă Gh., **Smeșnoi V.** Reactivitatea imună la pacienții cu afecțiuni pulmonare asociate cu toxocaroză. Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, volumul 3, Chilinău, 2010, 196-200. Cat C.
7. **Smeșnoi V.** Caracterul manifestărilor subsetului Th2 al limfocitelor la pacienții cu toxocaroză asociată cu maladii pulmonare. Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, volumul 3, Chilinău, 2010, 200-204. Cat C.
8. Ghinda S., Plăcintă Gh., **Smeșnoi V.**, Privalov E., Rotaru N. Particularitățile reactivității preimune la bolnavii cu patologie a aparatului respirator asociată cu toxocaroză. Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, volumul 3, Chilinău, 2013, 759-763. ISSN 1857-1719 Cat. C.

Articole în culegeri de materiale internaționale

9. **Smeșnoi V.** Conținutul limfocitelor la bolnavii cu toxocaroză asociată cu patologie pulmonară sub influența diverselor imunomodulatoare. Materialele conferinței internaționale „Biotehnologia microbiologică – domeniu scientintensiv al științei contemporane”. Chișinău, 2011, 106-107.

Articole în culegeri de materiale naționale

10. Ghinda S., Rudic V., Popa M., Chroșca V., Privalov E., Tudor E., Brumar A., **Smeșnoi V.**, Rotaru N., Iaconi L. Studiul comparativ al acțiunii preparatelor Bior și BiorZn „in vitro” asupra activității funcționale a limfocitelor T. Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespetifice, Chișinău, 2008, p. 215-221.
11. **Smeșnoi V.** Reactivitatea imună la bolnavii cu toxocaroză asociată cu patologie pulmonară sub influența diverselor imunomodulatoare. Actualități în etiologie, patogenia, profilaxia,

diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice, Chișinău, 2011, p. 210-214.

Teze ale comunicărilor științifice internaționale

12. Placinta Gh., Deatișin V., **Smeșnoi V.**, Ciriakov G. Sindromul de hepatocitoliza la bolnavii cu toxocaroză pe fundalul tratamentului cu albendazol. Romanian Jurnal of Hepatology, vol. 3, supplement No 1, 2007, p.56.

13. Гинда С., Календа О., Могорян Е., Прокопишина Л., Адааскалица И., **Смешной В.**, Клипка И., Ротару Н. Адаптационные реакции и иммунитет при региональной не прямой эндолимфатической терапии стероидами больных обструктивными заболеваниями легких. Тезисы Международного иммунологического форума, Санкт-Петербург, 2008, с. 82.

14. Гинда С., **Смешной В.**, Киروشка В., Привалова Е., Прокопишина Л., Могорян Е., Ротару Н. Сравнительное исследование влияния препаратов BioR и BioRZn на функциональную активность лимфоцитов Т „in vitro”. Тезисы Международного иммунологического форума, Санкт-Петербург, 2008, с. 86.

15. Ghinda S., Iavorschi C., Placinta G., **Smeșnoi V.**, Procopișin L., Potaru-Lungu C. The level of antibodies against S2 T. Canis and the cellular immunity in patients with toxocarosis in association qith respiratory system pathologies. IV congress național de ftiziopneumologie din PM (cu participare internațională), Chișinău, 2009, p. 137.

16. **Смешной В.** Динамика показателей иммунитета у больных токсокарозом в сочетании с легочной патологией. Сборник трудов XX национального Конгресса по болезням органов дыхания. Москва, 2010, С. 22.

17. **Smeșnoi V.** Manifestările subsetului TH2 al limfocitelor la pacienții cu toxocaroză asociată cu maladii pulmonare. Terapeutic, Farmacologi and Clinical toxicologi, vol. XIV, supplement V, București, 2010, p. 138.

18. **Smeșnoi V.**, Ghinda S., Plăcintă Gh. Characteristic Modification of Cytokines and Features of Allergic Reaction Mediators in Patients with Varius Forms of Toxocariasis. The scientific days of the National Institute of infectious diseases „Prof. Dr. Matei Bals”, 8TH edition, Bucharest, october 17-19, 2012. Jurnal of gastrointestinal and liver diseases, volum 21, supplement 4, october 2012, p.38. **Impact Factor 1,81** ISSN 1842-1121

19. **Smeșnoi V.** Ghinda S., Plăcintă Gh. Particularities of preimmune reactivity in patients with pulmonary tuberculosis in combination with toxocariasis. From The 9th Edition of the Scientific Days of the National Institute for Infectious Diseases Prof Dr Matei Bals, Bucharest, Romania. 23-25 October 2013. BMC Infectious Diseases 2013, 13(Suppl 1):P80 <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/S1/P80>. **Factor 1,81** ISSN 1842-1121

ADNOTARE

Valentina Smeșnoi „Caracterul devierilor imune la pacienții cu toxocaroză asociată cu afectarea aparatului respirator”, teză de doctor în medicină, Chișinău, 2015.

Teza constă din introducere, 5 capitole, concluzii și recomandări, bibliografie cu 204 de titluri, 12 anexe, volumul total al lucrării 159 de pagini text de bază, 51 tabele și 2 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 19 lucrări științifice. **Cuvinte cheie:** toxocaroză, imunomodulare, citokine, imunitate celulară și umorală, maladii nespecifice pulmonare. **Domeniul de studiu:** 324.03 – diagnostic de laborator.

Scopul lucrării: investigarea caracterului devierilor reactivității imunologice și a rezistenței naturale la pacienții cu toxocaroză asociată cu maladii nespecifice ale aparatului respirator.

Obiective: aprecierea devierilor imune celulare și umorale la pacienții cu toxocaroză asociată cu maladii nespecifice ale aparatului respirator. Modificările rezistenței naturale la pacienții cu toxocaroză asociată cu maladii nespecifice ale aparatului respirator. Determinarea indicilor alergici la pacienții cu toxocaroză asociată cu maladii nespecifice ale aparatului respirator. Posibilitatea imunodiagnosticului diferențial la această categorie de bolnavi.

Noutatea științifică și semnificația teoretică: Includerea imunocorectorilor în tratamentul antiparazitar de bază duce la o dinamică pozitivă a procesului patologic, în timp ce administrarea

numai a tratamentului antiparazitar nu asigură o evoluție favorabilă a tabloului patologic, într-un șir de cazuri înregistrându-se doar o creștere a intensității răspunsului imun de tipul Th2. Ambele preparate imunomodulatoare studiate (BioR și Polioxidoniu) prezintă aproximativ aceeași acțiune asupra dinamicii conținutului de citokine și de mediatori ai reacțiilor alergice la bolnavii supuși tratamentelor antiparazitare.

Problema științifică soluționată: constă în determinarea particularităților răspunsului imun la bolnavii cu toxocaroză asociată cu patologia organelor de respirație și cauzelor ce condiționează o evoluție mai favorabilă a patologiei combinate comparativ cu monoinfecția. Determinarea citokinelor (IL-2, IL-4, IL-5, IL-8) au o importanță aplicativă în diagnosticul diferențial a tipul Th1 și Th2. Includerea imunocorectorilor în tratamentul antiparazitar specific duce la o dinamică pozitivă a procesului patologic, iar administrarea numai a tratamentului antiparazitar nu asigură o evoluție favorabilă a tabloului patologic.

Valoarea aplicativă a lucrării: utilizarea preparatelor imunomodulatoare BioR și Polioxidoniu pentru corecția funcției imune la bolnavii cu toxocaroză asociată cu patologii nespecifice ale organelor respiratorii. Implementarea rezultatelor științifice: Laboratorul Imunologie și Alergologie al Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.

РЕЗЮМЕ

Валентина Смешной „Характер иммунологических изменений у больных токсокарозом в сочетании с патологией органов дыхания”, диссертация доктора медицины, Кишинев, 2015.

Диссертация состоит из введения, 5 глав, выводов и рекомендаций, библиографии из 204 источника, 12 приложений, общий объем 159 страницы, 51 таблица, 2 графика. Результаты исследований опубликованы в 19 научных работах. Область исследования: 324.03 – лабораторная диагностика.

Ключевые слова: токсокароз, иммуномодуляция, клеточный и гуморальный иммунитет, неспецифические заболевания легких.

Цель работы: исследование характера отклонений естественной резистентности и иммунологической реактивности у пациентов с токсокарозом в сочетании с неспецифическими заболеваниями органов дыхания.

Задачи: определение клеточного и гуморального иммунитета у больных токсокарозом в сочетании с неспецифическими заболеваниями легких. Изменения естественной резистентности у больных токсокарозом в сочетании с неспецифическими заболеваниями легких. Определение показателей аллергии у больных токсокарозом в сочетании с неспецифическими заболеваниями легких. Исследование возможности дифференциальной иммунологической диагностики этой категории больных.

Научная новизна и оригинальность: Присоединение иммунокорректоров к базовой антипаразитарной терапии приводит к положительной динамике заболевания, а назначение только антипаразитарной терапии не обеспечивает благоприятное развитие патологической картины, в ряде случаев отмечалась интенсификация типа Th2 иммунного ответа. Оба исследованных иммуномодуляторных препарата (BioR и Полиоксидоний) оказывают приблизительно одинаковое действие на динамику содержания цитокинов и медиаторов аллергических реакций у больных получающих антипаразитарное лечение.

Теоретическая значимость работы - установлено, что у больных с токсокарозом в сочетании с неспецифическими заболеваниями легких определяется типы Th1 и Th2 иммунного ответа, что определяет более благоприятную динамику сочетанной патологии в сравнении с моноинфекцией, в эволюции которой определяется тип Th2 иммунного ответа. Определение цитокинов (IL-2, IL-4, IL-5, IL-8) имеют важное приложение в дифференциальной диагностике типа Th1 и Th2. Включение в схему антипаразитарного лечения иммунокорректоров ведет к положительной динамике заболевания. **Практическое значение:** коррекция выявленных нарушений иммунитета у больных токсокарозом в сочетании с патологией органов дыхания препаратами BioR и Полиокси-доний. Внедрение

результатов исследования: Лаборатория иммунологии и аллергологии ИФП «Кирилл Драганюк».

SUMMARY

Mrs. Valentina Smesnoi "The character of immune deviation in patients with respiratory impairment associated with toxocariasis" PhD thesis, Chisinau 2015.

The thesis consists of introduction, 5 chapters, conclusions and recommendations, bibliography of 204 titles, 12 annexes, total volume of 159 pages of basic text, 51 tables and 2 figure. The results are published in 19 scientific papers. Field of study: 324.03 – laboratory diagnosis.

Keywords: toxocariasis, immunomodulation, cytokine, cellular and humoral immunity, nonspecific pulmonary diseases.

Purpose of the thesis: The investigation of immunological reactivity deviations nature and natural resistance associated with toxocariasis patients with nonspecific diseases of the respiratory system.

Objectives: Determination of cellular and humoral immune deviation in patients with toxocariasis associated with nonspecific diseases of the respiratory system. Natural resistance deviation in patients with toxocariasis associated with nonspecific diseases of the respiratory system. Determination of allergic indices in patients with toxocariasis associated with nonspecific diseases of the respiratory system. The possibility for differential immunodiagnosis in this category of patients.

Scientific novelty and originality: Connecting the immunocorrectors to a basic anti toxocariasis treatment leads to a positive dynamics of the disease process, but the administration of solely antiparasitic treatment doesn't give the favorable development of the pathological picture after the cure treatment and in the number of cases, even leads to an increase in intensity of Th2 type immune response. Both preparations studied (BioR and Polioxidoniū) present the same level of activity on the dynamic content of cytokines and mediators of allergic reactions in patients undergoing parasite treatments.

Scientific problem solved: is to determine particularities Toxocariasis immune response in patients with pathology associated with respiratory organs and causes which determine the pathology developed better combination than monoinfections. Determination of cytokines (IL-2, IL-4, IL-5, IL-8) have an important application in the differential diagnosis of type Th1 and Th2. Including immunocorrectors in the antiparasitic treatment leads to positive dynamics of the pathological process and administration if the antiparasitic treatment on its own does not ensure a favorable evolution of the entire pathological picture.

Value of the work is to establish the possibility of applying BioR and Polioxidoniū for the correction of disturbed immune function of the body in case of toxocariasis in association with diseases of respiratory organs. Implementation of scientific results: Immunology Laboratory of the Institute of Phthisiopneumology.

SMEȘNOI VALENTINA

CARACTERUL DEVIERILOR IMUNE LA PACIENȚII

CU TOXOCAROZĂ ASOCIATĂ CU AFECTAREA APARATULUI RESPIRATOR

324.03 – diagnostic de laborator

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: data Formatul hîrtiei 60x84 1/16

Hîrtie offset. Tipar offset. Tiraj 50 ex.

Coli de tipar.: 1,75 Comanda nr. 1086

Tipografia „Sirius”, str. A. Lăpușneanu, 2, Chișinău MD-2004