

**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)**

**Teza de doctor în științe medicale**

**Conducător științific:** \_\_\_\_\_

**dr. hab. în științe med.,  
prof. cercet.  
S. Ghinda**

**Consultant științific:** \_\_\_\_\_

**dr. în științe med.,  
conf. univ.  
Gh. Plăcintă**

**Autorul:** \_\_\_\_\_

**CHIȘINĂU, 2015**

**© Valentina Smeşnoi 2015**

## CUPRINS

<b>ADNOTARE (în română, rusă și engleză )</b>	<b>5</b>
<b>LISTA ABREVIERILOR</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCERE</b>	<b>9</b>
<b>1. ANALIZA ȘTIINȚIFICĂ A DEREGLĂRILOR IMUNOLOGICE LA BOLNAVII CU PATOLOGIA ORGANELOR RESPIRATORII ASOCIATĂ CU TOXOCAROZĂ</b>	
1.1. Toxocaroză. Răspândirea	19
1.2. Dereglările sistemului imunitar la infectarea cu <i>Toxocara canis</i>	21
1.3. Dereglările sistemului imunitar în toxocaroză asociată cu patologii ale organelor respiratorii	25
1.4. Diagnosticul infecției cu <i>Toxocara canis</i> și al dereglărilor imune provocate	29
1.5. Imunocorecția dereglărilor imune în terapia specifică a toxocarozei	34
Concluzii la Capitolul 1	36
<b>2. MATERIALE ȘI METODE DE INVESTIGARE</b>	<b>38</b>
2.1. Materialul supus investigării	38
2.2. Contextul teoretic și ipoteza de lucru	38
2.3. Metodele de cercetare aplicate în studiu și volumul investigațiilor	40
2.4. Metode de analiză a rezultatelor investigaționale	48
Concluzie la Capitolul 2	48
<b>3. REACTIVITATEA IMUNĂ ȘI REZISTENȚA NATURALĂ ÎN DIVERSE VARIANTE DE ASOCIERE A TOXOCAROZEI CU PATOLOGIIILE APARATULUI RESPIRATOR</b>	<b>49</b>
3.1. Reactivitatea imună și rezistența naturală în caz de asociere a toxocarozei cu bolile organelor respiratorii	50
3.2. Reactivitatea imună și rezistența naturală în asocierea toxocarozei cu astmul bronșic și cu bronșita cronică	65
3.3. Reactivitatea imună și rezistența naturală în asocierea toxocarozei cu patologiile aparatului respirator în funcție de dinamica nivelului anticorpilor anti <i>Toxocara canis</i> IgG	80
Concluzii la Capitolul 3	94
<b>4. ANALIZA COMPARATIVĂ A TERAPIEI IMUNOMODULATOARE LA BOLNAVII CU TOXOCAROZĂ ASOCIATĂ CU BOLILE ORGANELOR DE RESPIRAȚIE</b>	<b>96</b>

<b>4.1. Analiza acțiunii terapiei imunomodulatoare la bolnavii cu toxocaroză în asociere cu bolile organelor respiratorii</b>	<b>99</b>
Concluzii la Capitolul 4	119
<b>SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE</b>	<b>121</b>
<b>CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE</b>	<b>127</b>
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	<b>129</b>
<b>ANEXA 1</b> Certificate și acte de implementare	<b>145</b>
<b>DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII</b>	<b>157</b>
<b>CV AL AUTORULUI</b>	<b>158</b>



## 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 Polioxidoni) 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 Polioxidoni 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 Drăganiuc”.

## 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 изменений 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 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 иммунологические показатели.

**Теоретическая значимость работы** - установлено, что у больных с токсокарозом в сочетании с неспецифическими заболеваниями легких определяется тип 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 Полиоксидоний. Внедрение результатов исследования: Лаборатория иммунологии и алергологии 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 immunocorectori 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 Polioxidoni) 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 mono-infections. 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 immunocorectors 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 Polioxidoni 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.

## LISTA ABREVIERILOR

- AC – anticorpi  
AN – anticorpi naturali  
AFN – activitatea funcțională a neutrofilelor  
BCG – vaccin antituberculos  
C3 și C4 – factori ai complementului  
CD – „cluster of differentiation” cluster de diferențiere  
CD4/CD8 – indice imunoregulator  
CIC – complexe imune circulante  
HTI – hipersensibilitate de tip imediat  
HTÎ – hipersensibilitate de tip întârziat  
IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 – subclase IgG  
IL – interleukine  
IA – indice de adaptare  
IAFN – indicele activității funcționale a neutrofilelor  
IF – indice fagocitar  
ILA – indice leucocitar al alergiei  
ILI – indice leucocitar de imunoreactivitate  
ILAS – indice leucocitar al alergiei simplificat  
LPS – lipopolizaharide  
MBT – micobacteria tuberculoasă  
NBT – tetrazoliu-nitro-blue  
NF – număr fagocitar  
NK – killeri naturali  
NTU – Unități NovaTec  
PHA – fitohemaglutinină  
TNF – factor de necroză tumorală  
TTBL – test de transformare blastică a limfocitelor  
TTBL+PHA – reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinina  
Th1 – tip al răspunsului imun implicat în reacțiile de hipersensibilitate întârziată  
Th2 – tip al răspunsului imun implicat în reacțiile de hipersensibilitate imediată  
u.d.o. – unitatea densității optice

u.c. – unități convenționale

## INTRODUCERE

### **Actualitatea și importanța problemei abordate**

După răspândire, infecțiile parazitare ocupă unul din primele locuri în lume [1, 18, 107, 185, 57]. Conform datelor OMS, fiecare al treilea locuitor al Europei este infestat cu cel puțin un parazit [61, 73, 187]. În ultimele decenii se înregistrează creșterea incidenței infecțiilor cu *Toxocara canis* în mai multe țări [48, 200, 75, 135, 21, 41, 187, 71].

Nematodele fac parte din *phylum Nematodea*, al doilea ca mărime în regnul animal, cuprinzând peste 500 000 de specii. Chiar dacă puține dintre aceste specii parazitează la om, numărul îmbolnăvirilor cu acești helminți este impresionant, contribuind la creșterea morbidității generale prin boli infecțioase.

În caz de infectare masivă cu *Toxocara canis* sau invazii repetate, dereglările sistemului imunitar al omului pot induce leziuni viscerale cu dezvoltarea unor patologii organice cronice, în primul rând a organelor respiratorii. În contextul dat, problematica toxocarozii este deosebit de actuală pentru medicina practică, în principal pentru pulmonologie [96, 83, 2, 110, 142, 191, 105, 20, 55].

În Republica Moldova nu există date statistice cu privire la infectarea cu *Toxocara canis*, fiind raportate cazuri sporadice, familiale sau în colectivități de copii, mai ales în condiții socio-economice și igienico-sanitare precare [97].

Infecția accidentală a omului cu *Toxocara canis* declanșează răspunsuri imune umorale și mediate celular. După 3–4 săptămâni de la ingerarea ouălor parazitului apar anticorpi specifici, ai căror titre ating valori maxime la două luni de la momentul infectării. Anticorpii specifici apar și atunci când infecția nu se manifestă clinic [15, 17].

Răspunsul imun al gazdei depinde atât de mărimea inoculului infectant, cât și de starea sistemului imunitar al acesteia. Infecția cu *Toxocara canis* determină un răspuns imun umoral (cu formarea de anticorpi specifici de tip IgG, IgM și IgE) și unul mediat celular (cu apariția reacțiilor granulomatoase tipice). Când numărul limfocitelor T sensibilizate este suficient, gazda răspunde printr-o reacție inflamatorie intensă cu formarea în țesuturile parazitare a unui granulom bogat în eozinofile. Răspunsul mediat celular nu duce la distrugerea larvelor, ele rămânând viabile timp de mai multe luni sau chiar ani (până la 11 ani). Nu există dovezi clare că răspunsul celulelor T și B, apărute în urma infecției primare cu *Toxocara canis*, poate preveni reinfecția [4, 20].

Extinderea leziunilor tisulare în infecția cu *Toxocara canis* depinde de numărul de ouă infectante ingerate și de numărul de larve migratoare viabile. Reinfețiile pot determina un răspuns hiperreactiv din partea organismului-gazdă. Pe lângă acțiunea mecanică directă exercitată la nivelul organelor afectate, în timpul migrării lor larvele determină reacții granulomatoase eozinofilice, consecință a unor fenomene locale de natură toxico-alergică (probabil, ca urmare a acțiunii toxinelor verminoase) în absența larvelor la acest nivel. Se consideră că larvele de *Toxocara canis* exercită asupra organismului uman o acțiune toxico-alergică atât locală, cât și generală [23,14].

În dezvoltarea reacției alergice de tip imediat, primul contact al organismului uman cu larva nu cauzează manifestări vizibile, simptomele clinice de bază fiind legate de faza a doua, așa numita reacție de tip întârziat, și se pot manifesta sub formă de edem, eritem cutanat și creșterea rezistenței căilor respiratorii la aerul inspirat. În reacția de tip întârziat participă mastocitele, bazofilele precum și neutrofilele, concomitent crește nivelul histaminei și factorului neutrofilelor [25, 53].

Rolul de bază în mecanismul imunității antiparazitare revine eozinofilelor. Aceste celule asigură protecția organismului în sinergism cu IgE, al căror nivel în toxocaroză crește instantaneu. Proliferarea eozinofilelor este reglată de limfocitele T [10, 35, 53, 63, 173,]. Limfocitele T sensibilizate, care înconjoară larva, elimină limfokine, induc migrarea și activarea macrofagelor și a altor celule antrenate în procesul de formare a granulomului.

Hipereozinofilia sanguină poate fi întâlnită în diferite patologii – helmintiaze, leucoza eozinofilică, periartrita nodoasă, colagenoze [40, 47, 79], precum și în unele maladii pulmonare de genăză alergică – astmul bronșic, aspergiloza pulmonară alergică, eozinofilia pulmonară tropicală, pneumonia eozinofilică acută și cronică, pneumonia de hipersensibilitate.

Granuloamele, în caz de toxocaroză, se pot forma în orice organ și țesut din contul mecanismelor reacției de tip întârziat. În centrul granulomului este zona necrozei, la periferie o cantitate mare de eozinofile, histiocyte, neutrofile, celule limfoide, epitelioid și macrofage. Granuloame multiple în toxocaroză se determină în ficat, plămâni, pancreas, cord, ganglionii limfatici mezenterici, creier. La periferia stratului celular al granulomului cu larvă se formează capsula fibroasă. Granuloamele din plămâni duc la hiperemie și edem pulmonar, reacție limfoidă activă, cu dezvoltarea pneumoniei și alveolitei. Histomorfologic, toxocaroză prezintă o granulomatoză eozinofilă diseminată ca manifestare a reacției alergice de tip întârziat.

*Toxocara canis* atacă diferite organe și sisteme, afectarea plămânilor înregistrându-se la 65% dintre bolnavii cu toxocaroză viscerală [11, 15, 105, 142,]. Se determină semne catarale recidivante, bronșite, bronhopneumonii, bolnavii acuzând tuse uscată, episoade frecvente de tuse

nocturnă, în unele cazuri dispnee severă cu semne de respirație astmatică și cianoză. La auscultare se deslușesc crepitații uscate sau umede. Sunt cunoscute cazuri de pneumonii severe cu evoluție complicată și efect letal. La bolnavii cu evoluție trenantă a astmului bronșic se depistează frecvent infectarea cu *Toxocara canis*, identificându-se niveluri înalte de anticorpi specifici. Curele repetate de terapie specifică antiparazitară duc la cuparea manifestărilor specifice ale bolii și la însănătoșirea totală. Conform datelor rentghenologice, la 33,2 % din bolnavi se identifică infiltrate eozinofilice unitare sau multiple, accentuarea desenului pulmonar din contul infiltrației peribronhovasculare [35, 38, 69, 62, 80, 94].

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 [81, 179].

Diagnosticul parazitologic intravital al toxocarozii nu este posibil [110, 130, 142, 173, 188], deoarece depistarea larvelor migratoare este foarte dificilă, iar identificarea lor după secțiunile histologice foarte complicată. În pofida acestor inconveniente, diagnosticul parazitologic final de toxocaroză poate fi pus numai la depistarea larvelor în biopiate.

În legătură cu aceasta, un rol important în diagnosticul parazitologic al toxocarozii aparține indicilor de laborator indirecți: eozinofilia sanguină persistentă de lungă durată, mărirea concentrației IgE în sânge [153, 158, 165, 196]. În prezența invaziei cu *Toxocara canis*, conținutul IgE în sângele bolnavilor cu patologie bronhopulmonară este de 5–15 ori mai mare decât la persoanele sănătoase. La bolnavii cu infecție respiratorie virală acută și astm bronșic, neinfecțati cu *Toxocara canis*, nivelul IgE depășește de 2–5 ori norma [64, 153].

Invazia cu *Toxocara canis* duce la activarea lanțului celular și a celui umoral al imunității pacienților, manifestată prin mărirea profilului citokinic de ambele tipuri. La femeile însărcinate [200] cu titre scăzute, manifestările clinice sunt mai slab pronunțate, iar răspunsul imun mai accentuat decât la persoanele seropozitive cu titre înalte.

Prezența infecțiilor helmintice influențează considerabil statutul imunologic al pacienților [106; 100]. La persoanele infectate cu helminți se determină activarea concomitentă a tipului Th1 de răspuns imun (IL-2 de 1,4 ori mai înalt comparativ cu persoanele sănătoase, IFN- $\gamma$  de 4 ori, TNF- $\alpha$  de 1,9 ori) și a tipului Th2 (IL-4 de 2,5 ori mai înalt comparativ cu persoanele sănătoase, IL-5 de 1,5 ori, IL-10 de 1,4 ori).

La moment, terapia specifică a toxocarozii nu este elaborată [52, 67, 70, 173], deoarece larvele, aflându-se în țesuturi, sunt inaccesibile pentru preparatele antiparazitare care nu posedă o capacitate înaltă de absorbție, iar invazia de durată duce la imunosupresie. În acest context,

studierea indicilor imuni și perfecționarea continuă a schemelor terapeutice în caz de toxocaroză asociată cu astmul bronșic este oportună și de perspectivă [6, 184, 124].

Întrucât bolnavii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni ale aparatului respirator prezintă simptome caracteristice de imunodeficiență secundară, manifestate prin afecțiuni bronhopulmonare și scăderea capacității de fagocitare a neutrofilelor sîngelui periferic, este indicată includerea în schema specifică de tratament a preparatelor imunomodulatoare. La includerea în schema specifică de tratament antiparazitar a toxocarozii a preparatului imunomodulator Polioxidoniu s-a constatat că bolnavii suportau mai bine tratamentul antiparazitar, înregistrîndu-se atenuarea reacțiilor adverse, regresia mai rapidă a manifestărilor clinice, de laborator și reducerea nivelului anticorpilor antiparazitari specifici [124, 134, 140, 154, 172, 194].

Pentru infecțiile helmintice sunt caracteristice imunosupresia dobîndită și defectele sistemului imunitar. Astfel, în invaziile parazitare raportul populațiilor limfocitare Th1 și Th2 se modifică. Pînă în prezent nu este elucidat raportul dintre diferite populații de limfocite T–helperei și răspunsul citokinic în cazul bolnavilor cu invazie parazitară cronică. Cunoașterea acestor subtilități ale populațiilor de limfocite T–helperei va duce la creșterea eficacității tratamentului antiparazitar specific și la un diagnostic oportun.

În contextul celor expuse, studiul răspunsului citokinic în complex cu indicii standard ai activității imune a bolnavilor cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii nespecifice și cu toxocaroză în calitate de monoinfecție va permite identificarea unor metode noi de diferențiere a acestor patologii. În acest context prezintă interes și cercetările de utilizare în tratamentul patologiilor nominalizate a preparatelor autohtone cu proprietăți de modulare a reactivității imune dereglate și de dezintoxicare a organismului bolnavilor. O atenție deosebită trebuie acordată preparatelor care conțin microelemente de importanță vitală, aminoacizi imunogeni cu proprietăți adaptogene, antioxidante, imunoreglatoare, detoxifiante și cu efecte polifuncționale [27, 28, 82].

**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** l-au constituit concepțiile elaborate și argumentate în mai multe lucrări [27, 28, 82, 120, 128, 137, 199,]. 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. Drept bază informațională au servit datele din arhivă, anchetele, fișele medicale ale bolnavilor. S-a ținut cont și de actele normative, legislative naționale și internaționale în domeniul ocrotirii sănătății.

**Noutatea și originalitatea lucrării constă în:**

- cercetarea în complex a răspunsului imun T – celular în diverse variante ale infecției cu *Toxocara canis*;

- stabilirea acțiunii modulatorie 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 și argumentarea aplicării acestor preparate în calitate de imunomodulatori de generație nouă pentru corecția dereglărilor reactivității imune și rezistenței naturale.

**Problema științifică soluționată:** constă în determinarea activării atât a tipului Th1 de răspuns imun, cât și a tipului Th2, la bolnavii cu toxocaroză asociată cu patologia organelor de respirație ceea ce și condiționează o evoluție mai favorabilă a patologiei combinate (toxocaroză și boli ale organelor respiratorii), comparativ cu monoinfecția (toxocaroză) în a cărei evoluție prevalează răspunsul imun de tipul Th2.

**Semnificația teoretică.**

S-a constatat că atât bolnavii cu patologie combinată (toxocaroză asociată cu boli ale organelor respiratorii), cât și cei cu monoinfecție (toxocaroză viscerală), prezintă și după tratament semne ale imunodeficienței, ceea ce invocă necesitatea elaborării unui complex de măsuri de imunoreabilitare în vederea normalizării complete a indicilor reactivității imune și rezistenței naturale.

Complementarea tratamentului antiparazitar de bază cu imunocorectori induce o dinamică pozitivă 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 chiar o creștere a intensității răspunsului imun de tipul Th2.

Ambele preparate imunomodulatoare studiate (BioR și Polioxidoniu) prezintă aproximativ aceiași acțiune asupra dinamicii conținutului de citokine și de mediatori ai reacțiilor alergice la bolnavii supuși tratamentelor antiparazitare.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** Studiul realizat a permis valorificarea eficacității imunocorecției la bolnavii cu toxocaroză asociată cu maladii nespecifice ale aparatului respirator cu ajutorul unor preparate imunomodulatoare noi – BioR (de origine vegetală) și Polioxidoniu, care posedă efecte combinate (imunomodulatoare și dezintoxicante).

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 de răspuns imun.

Determinarea tipului de răspuns imun (Th1 sau Th2) poate servi drept unul din parametrii prognosticului evoluției maladiei la bolnavii cu diverse forme ale infecției cu *Toxocara canis*.

#### **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 (toxocaroză și boli ale organelor de respirație), comparativ cu monoinfecția (toxocaroză) la 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 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 toxocara.

Bolnavii cu patologie combinată (bolnavii cu asociere de toxocaroză și patologii pulmonare), cât și bolnavii cu monoinfecție (numai toxocaroză), 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.

Titrul S<sub>2</sub> *T. Canis*, 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 a reactivității imune și rezistenței naturale la bolnavii cu asociere de toxocaroză și patologie a organelor de respirație.

Încluderea imunocorectorilor la tratamentul anti toxocaroză 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 patologic, 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 mediatori ai reacțiilor alergice la bolnavii suși tratamentelor antiparazitare cu asociere de preparate imunotrope.

**Implementarea în practică.** Preparatele imunomodulatoare, BioR, produs la uzina „Ficotehfarm”, Chișinău, str. Miorița 3/5, și Polioxidoniu (Полиоксидоний, Петровакс Фарм, Federația Rusă), sunt disponibile în farmaciile din or. Chișinău. Rezultatele studiului sunt susținute prin cinci certificate de inovare și sunt implementate în Laboratorul Imunologie și Alergologie al Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.

**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 sciointensiv 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 studiului au fost publicate în 19 publicații științifice, dintre care 9 articole (nouă fără coautori), opt comunicări rezumative. Au fost elaborate și implementate în practică șase inovații.

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

## Sumarul compartimentelor tezei

**Capitolul 1. Probleme actuale ale toxocarozii la bolnavii cu patologie a organelor respiratorii. Dereglările imunologice și corecția lor** (Reviu bibliografic). Cele mai importante caracteristici ale infecțiilor helmintice sunt imunosupresia dobândită și defectele sistemului imunitar. Studiarea mecanismului relației parazit–gazdă a arătat că parazitul controlează statutul fiziologic al gazdei pentru ași asigura și optimiza condițiile de dezvoltare și de reproducere. Ca urmare, se produce alergizarea și imunosupresia organismului–gazdă.

În contextul celor expuse, studiul răspunsului citokinic în complex cu indicii standard ai activității imune a bolnavilor cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii nespecifice și cu toxocaroză în calitate de monoinfecție va permite identificare unor metode noi de diferențiere a acestor patologii. În acest context prezintă interes și cercetările de utilizare în tratamentul patologiilor nominalizate a preparatelor autohtone cu proprietăți de modulare a reactivității imune dereglate și de dezintoxicare a organismului bolnavilor. O atenție deosebită trebuie acordată preparatelor care conțin microelemente de importanță vitală, aminoacizi imunogeni cu proprietăți adaptogene, antioxidante, imunoreglatoare, detoxifiante și cu efecte polifuncționale [27, 28, 82].

**Capitolul 2. Materiale și metode de investigare.** În acest capitol sunt descrise amănunțit caracteristicile clinico–imunologice ale lotului de studiu, cu stipularea criteriilor de includere și de excludere din studiu; programele și metodele de examinare și de evaluare a reactivității imune și a rezistenței naturale a organismului. Parametrii reactivității imune și rezistenței naturale a organismului bolnavilor au fost cercetați detaliat pe modelul celulelor imunocompetente: limfocitelor și neutrofilelor. Indicii reactivității imune și ai rezistenței naturale au fost evaluați în funcție de nivelul anticorpilor *anti-Toxocara canis IgG*. Selectarea adecvată a sindroamelor clinice și a parametrilor imunologici au permis aprecierea eficacității preparatelor imunotrope în tratamentul complex al pacienților cu toxocaroză asociată cu boli ale aparatului respirator.

Metodele operante de evaluare statistică, inclusiv criteriul Student, programul computerizat Windows 7, au permis analiza statistică a materialelor și a rezultatelor obținute, stabilirea nivelului de autenticitate și a gradului de corelare a acestora.

**Capitolul 3. Reactivitatea imună și rezistența naturală în diverse variante de asociere a toxocarozii cu patologii ale aparatului respirator.** În acest capitol sunt analizați

indicii reactivității imune și ai rezistenței naturale în diverse forme de asociere a toxocarozii cu bolile organelor respiratorii. Grupa de bază I-au constituit 52 de pacienți cu asociere a bolilor organelor respiratorii (astm bronșic și bronșite) cu toxocaroză – BOR+T, iar grupa de control – 31 de pacienți cu toxocaroză (monoinfecția cu toxocaroză viscerală) – T.

Indicii reactivității imune și ai rezistenței naturale, în funcție de nivelul anticorpilor *anti-Toxocara canis IgG*, până la tratament sunt puternic dereglați la bolnavii din prima grupă, cu un nivel înalt al anticorpilor *anti-Toxocara canis IgG*. După tratament nu se produc modificări pozitive statistic veridice, iar schimbările pozitive înregistrate în unele cazuri sunt ne semnificative în comparație cu bolnavii cu un nivel scăzut al anticorpilor *anti-Toxocara canis IgG* până la tratament. O mare parte din indicii studiați ai reactivității imune și ai rezistenței naturale rămân statistic veridic schimbați chiar și după tratament, îndeosebi la bolnavii din a treia grupă.

Indicele nivelului anticorpilor *anti-Toxocara canis IgG* poate fi util în evaluarea stării reactivității imune și rezistenței naturale până la tratament, cât și a dinamicii procesului de normalizare a dereglărilor reactivității imune și rezistenței naturale la bolnavii cu asociere a toxocarozii cu patologii ale organelor respiratorii.

Dereglările pronunțate ale reactivității imune și ale rezistenței naturale la bolnavii cu un nivel înalt al anticorpilor *anti-Toxocara canis IgG* până la tratament încetinesc dinamica pozitivă a afecțiunii și necesită aplicarea unei terapii imunocorectoare suplimentare la această categorie de bolnavi. Astfel, suplimentarea tratamentului antiparazitar specific cu imunocorectori asigură o dinamică pozitivă procesului patologic, spre deosebire de tratamentul antiparazitar.

Nivelul IL-2, în toate grupele de bolnavi, până la tratament a fost statistic veridic mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  pentru bolnavii primelor două grupe și  $p < 0,05$  pentru a treia).

#### **Capitolul 4. Analiza comparată a acțiunii terapiei imunomodulatoare la bolnavii cu toxocaroză asociată cu boli ale organelor respiratorii**

Pentru analiza eficacității corecției dereglărilor imunologice, bolnavii (83) au fost divizați în trei grupe după metoda de alocare deschisă nerandomizată: prima grupă – bolnavii care au primit tratament antiparazitar + preparatul BioR (33 de bolnavi); a doua grupă – bolnavii cărora li s-a aplicat tratament antiparazitar + preparatul Polioxidoniu (28 de bolnavi); a treia grupă – bolnavii supuși numai terapiei antiparazitare – T–AntiPr (22 de bolnavi). Grupa de control a inclus 50 de persoane sănătoase (conform examenelor de laborator).

Complementarea 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, înt-un șir de cazuri înregistrându-se creșterea în intensitate a răspunsului imun de tipul Th2.

Nivelul IL-2 în toate grupele de bolnavi până la tratament a fost statistic veridic mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  pentru bolnavii primelor două grupe investigate și  $p < 0,05$  pentru grupa a treia), în prima și în a doua grupă puțin mai înalt, fără autenticitate statistică, comparativ cu a treia. După tratament acest indice a scăzut concludent la bolnavii supuși tratamentului antiparazitar+preparatul BioR și antiparazitar+preparatul Polioxidoniu ( $p < 0,01$  în ambele cazuri). La bolnavii supuși numai tratamentului antiparazitar nivelul IL-2 a manifestat o tendință de creștere și după tratament, rămânând mai înalt, comparativ cu bolnavii supuși tratamentului antiparazitar+preparatul BioR.

Ambele preparate imunotrope studiate (BioR și Polioxidoniu) prezintă aproximativ aceeași acțiune asupra dinamicii conținutului de citokine și de mediatori ai reacțiilor alergice la bolnavii supuși tratamentelor antiparazitare cu asociere de preparate imunotrope. Nivelul IL-4 până la tratament a fost în toate grupele statistic veridic mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  în toate cazurile). La bolnavii din primele două grupe, nivelul IL-4 a fost, deși neveridic statistic, mai înalt, comparativ cu bolnavii din a treia grupă. După tratament, nivelul IL-4 în toate grupele s-a redus, însă numai la bolnavii care au administrat tratament antiparazitar + preparate imunomodulatoare (BioR sau Polioxidoniu) această diminuare de nivel a fost concludentă ( $p < 0,05$  pentru prima grupă și  $p < 0,01$  pentru a doua).

La bolnavii cu patologie pulmonară asociată cu toxocaroză, se determină activarea atât a tipului Th1 de răspuns imun, cât și a tipului Th2. Am remarcat schimbări mai eficiente după terapia efectuată, decât la pacienții cu monoinfecție, în evoluția căreia se instalează răspunsul 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.

Aprecierile de ansamblu și rezumatatele sunt prezentate în "Concluzii și Recomandări practice".

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

**1.1. Toxocaroză. Răspândirea**

Prevalența și incidența infecției umane cu helminți nu sunt cunoscute cu exactitate [1, 18, 57, 107, 185]. După datele OMS (2004), fiecare al treilea locuitor al Europei este infectat cu cel puțin un parazit [61, 73, 187].

Agentul cauzal al toxocarozii face parte din genul *Toxocara* și parazitează în stare matură la mamiferele carnivore, în special la canine – *Toxocara canis* și feline – *Toxocara mystax*, *Toxocara cati*. După unele date, raportul cazurilor de toxocaroză la animale și oameni constituie 67 % și 33 %, corespunzător [15, 60, 173, 105, 186]. Rolul *Toxocara canis* în patologia umană este demonstrat, iar al *Toxocara mystax* încă se discută, de aceea în prezent noțiunea de „toxocaroză” la oameni presupune doar infecția cu *Toxocara canis* [4, 16, 39, 66, 110].

Epidemiologia toxocarozii este studiată insuficient din lipsa studiilor de screening. În ultimele decenii, în mai multe țări se atestă creșterea incidenței infecțiilor cu *Toxocara canis* [21, 41, 48, 71, 75, 135, 187, 200].

Prevalența înaltă a nematodozelor pe glob, răspândirea unor specii doar în țările tropicale, slab dezvoltate economic și cu standard igienico-sanitar precar, impune adoptarea unor strategii de prevenire și de combatere a acestor infecții parazitare umane cu implicații deosebite pentru starea de sănătate a populației globului [21, 41, 71, 75, 135, 187, 200].

Infecțiile umane cu nematode constituie o patologie diversă, realizând deseori boli sistemice cu afectare multiorganică și evoluție, uneori, severă ce poate duce la deces. Atunci când numărul paraziților din organismul-gazdă este mic, infecția evoluează asimptomatic, subclinic. Stabilirea cu certitudine a diagnosticului la pacienții cu boală clinic manifestă presupune: cunoașterea răspândirii geografice a acestor infecții și a etiopatogeniei sindroamelor clinice, abordarea sistematică a anamnezei bolii, efectuarea minuțioasă a examenului fizic, aplicarea testelor de laborator și a metodelor imagistice adecvate.

Toxocaroză este o boală cosmopolită, 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 zoonoză. Infectarea caninelor, gazdele principale ale *Toxocara canis*, prezintă un nivel destul de înalt la nivel global, atingând în unele regiuni și până la 90 %. Creșterea numărului de câini în orașe, excreția de către aceștia în mediul

ambiant a helminților maturi, rezistența ouălor de helminți în mediul extern sunt factorii determinanți în răspândirea infecției cu acești helminți printre oameni. La moment, nivelul infectării pisicilor cu *Toxocara cati* și a câinilor cu *Toxocara canis*, și rolul acestora în infectarea oamenilor sunt puțin studiate [2, 36, 55, 83, 96, 104, 131, 152, 173]. Nivelul de infectare a oamenilor cu *Toxocara canis* în diverse țări variază de la 2,6 %, de exemplu, în Belgia, până la 80 % în Insulele Caraibe.

Omul servește drept gazdă nespecifică – paratenică (de rezervor, de transport) pentru larvele de toxocară, care parazitează la om doar în stadiul doi (L2), când ating o lungime de 0,335–0,444 mm/16–20 μ. Infectarea se produce pe cale perorală prin mâinile contaminate cu ouă, prin fructele și legumele nespălate, apa contaminată. Este posibilă și infectarea cu carnea gazdelor nespecifice ale parazitului (porc, miel, găină, porumbel), insuficient prelucrată termic. Nu este exclus și transferul transplacentar al larvelor de *Toxocara canis* de către femeile gravide și transmamar de către mamele care alăptează. În intestinul subțire al omului, din ouă eclozează larvele (specimenele L2), care, penetrând pereții acestuia, trec în sânge și migrează cu fluxul sanguin prin vasele sanguine mari și mici. Se presupune că migrația larvelor începe în vasele limfatice, după care continuă în vasele sanguine. Ajungând în capilare, al căror diametru împiedică avansarea, larvele sunt nevoite să părăsească circuitul sanguin și să pătrundă în parenchimul organelor interne. Migrația larvelor are loc în direcția: ficat → plămâni → creier [47, 49, 55, 105, 110, 186]. Uneori larvele trec în circulația venoasă de întoarcere cu care ajung în plămâni, de unde trec în circulația sistemică care le răspândește în diferite țesuturi și organe. La nivelul acestora, larvele L2 pot supraviețui timp îndelungat în stare liberă sau încapsulată. Un adăpost sigur pentru acestea este creierul, aici ele fiind protejate de efectele nocive ale răspunsului imun al gazdei. În suprainfecție sau reinfecție, larvele se concentrează în ficat.

Larvele L2, care rămân cantonate în ficat sau în alte țesuturi și organe, nu pot completa ciclul evolutiv al parazitului în organismul uman (la fel ca și în cazul altor gazde paratenice) 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.

Țintă a *Toxocara canis* sunt, îndeosebi, femeile cu funcția reproductivă dereglată sau cu anamneză obstetrică severă [113,106], și copiii, în special cei sub 6 ani. Cauza infectării predominante a copiilor mici rezidă în modalitatea de transmitere a infecției (contactul cu solul, eventual poluat, în timp ce se joacă) și nerespectarea de către aceștia a regulilor de igienă personală [14].



Incidența toxocarozii este mai redusă la copiii mari și la adulți. La unii adulți s-a înregistrat o incidență crescută a sindromului de *larva migrans oculagă* care reprezintă, probabil, o complicație tardivă a sindromului de *larva migrans visceralis* (formă de manifestare a infecției cu *Toxocara canis* contractată de aceste persoane la o vârstă mai mică și care a evoluat asimptomatic, persoana vindecându-se spontan, aparent „complet”).

### **1.2. Dereglări ale sistemului imunitar la infectarea cu *Toxocara canis***

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-gazdă 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 [157, 163].

Patogeneza toxocarozii este complicată și constituită din câțiva factori, determinați de interacțiunea complexă a componentelor sistemului parazit-gazdă [105, 142, 173]. Migrând în organismul uman, larvele traumează țesuturile, provocând hemoragii, necroze, inflamații. Un rol central în dezvoltarea reacțiilor imune revine sensibilizării organismului de către antigenele excretoare-secretoare, precum și de către antigenele somatice ale toxocarelor. În secrețiile și excrețiile larvelor se conțin substanțe cu activitate antigenică (exoantigene). Antigenele somatice (endoantigenele) pătrund în organismul uman după distrugerea larvei. Expunerea antigenică determină dezvoltarea reacțiilor alergice de tip imediat și întârziat. Conform indicilor clinici și de laborator, pătrunderea antigenelor în organismul uman are loc neuniform și se amplifică la reinstalarea procesului de migrare a larvelor după ieșirea din starea latentă sau după moartea parazitului.

În dezvoltarea reacției alergice de tip imediat, primul contact al organismului uman cu larva nu cauzează manifestări vizibile. Larva, în migrarea ei prin țesutul parazitat, determină mici hemoragii, necroză și apariția celulelor inflamatoare. În infecțiile precoce (în primele două săptămâni de la infectare), răspunsul inițial al gazdei față de larvă constă într-o reacție inflamatoare acută cu aglomerări de eozinofile, neutrofile și puține monocite. Simptomele clinice

de bază sunt legate de faza a doua, așa-numita reacție de tip întârziat, manifestată prin edem, eritem cutanat și creșterea rezistenței căilor respiratorii la aerul inspirat. În reacția de tip întârziat participă mastocitele, bazofilele, precum și neutrofilele. Între timp crește nivelul histaminei și factorului neutrofilelor [25, 53]. După o lună, larva și traiectul larvar sunt înconjurate de o capsulă colagenoasă din fibre de colagen dispuse concentric. În infecțiile cronice, cele mai multe larve sunt încapsulate de un granulom matur în centrul căruia se găsesc celule multinucleate și leucocite.

Pentru reacțiile alergice în zooantroponoze este caracteristică stereotipicitatea, de aceea patomorfologia și clinica lor poartă un caracter nespecific și se deosebește doar prin câteva detalii [162]. Rolul de alergeni îl pot juca și antigenele funcționale și cele somatice, față de care sunt elaborați anticorpii homocitotropi din diverse clase de imunoglobuline (Ig): imunoglobulinele IgE și mai puțin imunoglobulinele IgA și IgG, capabile să se absoarbă reversibil pe suprafața celulelor organismului-gazdă. Cantitatea de alergeni, necesară pentru sensibilizarea și inducerea reacției alergice, este extrem de mică. La doze mici de antigene helmintice se elaborează anticorpii claselor IgE și IgG4, care nu au capacitatea de a lega complementul. Sub acțiunea IgE sunt activate mastocitele și eozinofilele care joacă un rol important în lupta cu helminții. La pătrunderea antigenului are loc interacțiunea cu anticorpii IgE, fixați pe mastocite, ceea ce duce la degranularea acestora și eliberarea de mediatori ai inflamației. Datele experimentale și clinice demonstrează că hiperproducerea de IgG4 în caz de helmintiaze diminuează acțiunea sensibilizantă a IgE și condiționează persistența invaziei sau predispunerea organismului-gazdă la reinvasie [163, 174].

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 mimicerii moleculare (antigenice), când gazda nu recunoaște antigenele helmintului ca „străine” și de aceea nu elaborează anticorpi împotriva acestora. Drept urmare apare supresia răspunsului imun [121, 132, 148].

Mecanismul implicării eozinofilelor este unul foarte complicat și care se dublează multiplu. În expresia acestuia participă limfokinele eliberate de către limfocitele sensibilizate, factorul chemotactic la nivel molecular, produs de neutrofile la interacțiunea cu complexe imune, leucotrienele produse de limfocite, neutrofilele, bazofilele tisulare [23].

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 %. Conținutul absolut al eozinofilelor poate atinge 10000 cel/μl și mai mult. În caz de toxocaroză asimptomatică, eozinofilia nu depășește, de obicei, indicii normali sau

poate fi mărită ne semnificativ. Foarte des, un conținut normal al eozinofilelor se determină în sindromul alergic cutanat (urticarie diseminată, edemul Quincke), ceea ce se poate explica prin cumulara cutanată și subcutanată a eozinofilelor. La bolnavii infectați cu *Toxocara canis* cu sindrom pulmonar, un conținut ridicat de eozinofile (62 %–76 %) se atestă și în spută, și în lichidul bronhoalveolar [35, 63, 124, 129, 173, 191].

Un indice al alergizării organismului în helmintiaze este eozinofilia sîngelui periferic. Eozinofilele îndeplinesc rolul de celule citotoxice și influențează reacțiile complement dependente ale lizei extracelulare, fiindcă sistemul fagocitar este inefficient în procesul de eliminare a parazitului din cauza dimensiunilor enorme [8].

Hipereozinofilia sanguină se întâlnește frecvent în diferite zooantroponoze, în leucoza eozinofilică, în periartrita nodoasă, în colagenoze [40, 79], precum și în unele maladii pulmonare de genăză alergică – astmul bronșic, aspergiloza pulmonară alergică, eozinofilia pulmonară tropicală, pneumonia eozinofilică acută și cronică, pneumonia de hipersensibilitate.

Hipereozinofilia de circa 6 % și mai mare ca fenomen patologic a fost stabilită în formula sanguină a 13,2 % din cei 1670 de pacienți cu leziuni pulmonare, spitalizați în Institutul de Ftiziopneumologie din R. Moldova pe parcursul anului 2005 și în primele 6 luni ale anului 2006. La unii dintre aceștia patologia pulmonară putea fi determinată de larvele L<sub>2</sub> de *Toxocara canis*. Această categorie de bolnavi a fost reexaminată la prezența în sînge a anticorpilor *anti-Toxocara canis IgG*. Au fost selectați 221 (13,2 %) de bolnavi, dintre care 97 (43,9 %) bărbați și 124 (56,1 %) femei. Dintre aceștia, 76,0 % au fost din sate și 24,0 % din orașe, procentul de eozinofile oscilînd de la 6 % pînă la 30 %, în medie – 9,9 %. Din cei 221 de pacienți cu hipereozinofilie sanguină, 97 (43,9 %) acuzau astm bronșic (recidivant, persistent), 70 (31,7 %) – bronhopneumonie obstructivă cronică (exacerbare), 26 (11,8%) – pneumonie, 20 (9,0 %) – tuberculoză pulmonară, 2 (0,9 %) – pneumonie de stază, 2 (0,9 %) – bronșită acută, 4 (1,8%) – alte nozologii. La analiza datelor s-a presupus că la 65 % din bolnavii cu hipereozinofilie sanguină patologia pulmonară putea fi indusă și de larvele L<sub>2</sub> de *Toxocara canis*. Această categorie de pacienți necesită testarea obligatorie cît mai precoce la prezența diferitor parazitoze și, îndeosebi, la prezența larvelor L<sub>2</sub> de *Toxocara canis* – una dintre cele mai răspîndite zooantroponoze cu manifestări extraintestinale din țară. Rămîne de concretizat în care patologii pulmonare frecvența decelării anticorpilor împotriva larvelor L<sub>2</sub> de *Toxocara canis* este mai mare, în ce măsură prezența anticorpilor depistați reflectă activitatea parazitologică și patogenă, responsabilă de manifestările pulmonare, și de determinat criteriile de prescriere a terapiei antilarvale, durata și eficiența acesteea [77, 78].

În procesele specifice infectării cu *Toxocara canis* la om sunt implicate bazofilele tisulare, localizate în mucoase, piele, plămâni. În timpul migrării, larvele de toxocară contactează permanent cu bazofilele și alte celule. Schimbările imunopatologice sunt favorizate de activitatea imunosupresivă a helmintului [22, 53, 78, 105, 142]. Cantitatea bazofilelor tisulare depinde de nivelul sensibilizării organismului de către antigene. Lanțul principal în determinarea reacțiilor de tip întârziat îl constituie producerea de anticorpi IgE specifici. Aceștia se leagă selectiv de membranele mastocitelor, iar dozele rezolutive ale alergenului provoacă degranularea lor, cu eliberarea ulterioară a mediatorilor reacțiilor alergice: histamina, serotonina, heparina ș.a. Bazofilele tisulare eliberează amine active (heparina, histamina), care împiedică coagularea sîngelui, dilată vasele, contribuie la migrarea celulelor în focarul leziunii. În combinație cu leucotrienele și alți mediatori, acestea induc simptomele clinice de bază ale alergiei (hiperemia, pruritul cutanat, urticaria, spasmul bronșic), caracteristice toxocarozii.

Procesul de eliberare a aminelor active are loc la conjugarea anticorpilor IgE cu determinanțele antigenice ale celulelor, activarea complementului, agregarea trombocitelor sau activarea sistemului chininic, 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 cu formarea de infiltrate eozinofilice. Eozinofilele distrug parțial complexe imune, diminuând astfel gravitatea reacțiilor patologice în țesuturi.

Complexele imune, de rînd cu factorii enumerați mai sus, 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.

În caz de toxocaroză, granuloamele se pot forma în orice organ și țesut din contul mecanismelor reacției de tip întârziat. Granuloame multiple se determină în ficat, plămâni, pancreas, cord, ganglionii limfatici mezenteriali, creier. În centrul granulomului se află zona necrozei, la periferie – o cantitate mare de eozinofile și histiocite, neutrofile, celule limfoide, epitelioides și macrofage. Mai târziu, la periferia stratului celular al granulomului cu larvă se formează capsula fibroasă. Formarea granuloamelor în plămâni duce la hiperemie și edem pulmonar, reacție limfoidă activă, ceea ce favorizează instalarea pneumoniei și alveolitei. Astfel, histomorfologic, toxocaroză prezintă o granulomatoză eozinofilă diseminată ca manifestare a reacției alergice de tip întârziat.

Mai mulți autori [56, 65, 190, 191] consideră că în toxocaroză un rol patogenetic determinant îl joacă și reacțiile imunologice ale organismului-gazdă. Antigenele metabolice și

somatice ale larvelor posedă o acțiune sensibilizantă concentrată, provocând, ca și în cazul altor tipuri de helmintiaze, reacții alergice, hipersensibilitate de tip imediat (HTI) sau hipersensibilitate de tip întârziat (HTÎ), determinând stereotipicitatea manifestărilor clinice și similaritatea lor cu reacțiile alergice. Evoluția HTI este influențată de acțiunea anticorpilor reaginici IgE și IgG4. Veriga principală în HTI este răspunsul IgE specifice, care se leagă de membranele celulelor țintă (mastocite, bazofile, eozinofile, trombocite, monocite) prin intermediul fragmentului Fc. Celulele-țintă, sensibilizate de pătrunderea repetată a antigenelor parazitului, se supun degranulării cu eliberarea de histamină, serotonină și alți mediatori ai reacțiilor alergice. Semnele clinice la instalarea acestei stări sunt frisoanele, urticaria, contracția musculaturii netede a bronhiilor, hipereozinofilia, mărirea nivelului IgE totale. HTI prezintă o anumită acțiune protectoare, provocând distrugerea helminților și a larvelor la trecerea prin barierele cutanate și mucoase. La depășirea pragului intensității, HTI trece de hotarele fiziologice adecvate și devine imunopatologică. Reacția de hipersensibilitate de tip întârziat se declanșează la interacțiunea antigenului cu limfocitele sensibilizate. Complexele imune formate atrag în țesuturi eozinofilele. În jurul larvei se acumulează eozinofile, limfocitele T, CD4+, macrofage și alte celule ale inflamației imune. Se formează granulomul parazitar, în proces fiind implicată interleukina 4 (IL-4). Reacția eozinofilă tisulară este dependentă de IL-5, deoarece în granuloamele parazitare se identifică preponderant eozinofilele, limfocitele T, CD4+, IL-4. Întrucât IL-2 nu se determină, se presupune că formarea lor este mediată nu de reacția alergică de tip întârziat, ci de reacția de durată de fază tardivă.

În evoluția manifestărilor clinice cutanate [173], periodic pe piele apar eritem, eczemă, urticarie. Subcutanat (de obicei pe palme și călcâie) se palpează mici noduli tuberculoși, iar în unele biotate se depistează larve de *Toxocara canis*. Frecvent se determină asocierea de strepto-stafilodermie secundară, schimbărilor distrofice fiind supuse unghiile și părul. Sistemul imunitar nu este capabil să dezvolte un răspuns imun antiparazitar complet, ceea ce va duce la dezvoltarea unui proces cronic. Concomitent, interacțiunea cu antigenul parazitar constituie o încărcătură suplimentară de sensibilizare, care, la rândul său, va contribui la exacerbarea procesului patologic de fond. În opinia lui Kay A.B. (2001), maladiile alergice sunt consecința insuficienței răspunsului imun specific când exo- sau endoantigenele sunt tarificate ca antigene parazitare.

### ***1.3. Dereglările sistemului imunitar în toxocaroză asociată cu patologii ale organelor respiratorii***

Mult timp s-a considerat că bronhoobstrucția este cauzată de infecția bacteriană sau virală a aparatului respirator, patogeneza fiind determinată de sensibilizarea arborelui bronșic de către agenții patogeni și nepatogeni care populează căile respiratorii [114, 153]. În ultimii ani, în

patogeneza astmului bronșic este incriminată inflamația alergică, dezvoltată după tipul întâi al reacției de hipersensibilitate [123]. Drept răspuns la pătrunderea în organism a alergenilor se formează reagine (IgE), fixate de către celule care generează starea de hipersensibilitate [161, 192].

În prezent este stabilit că pe lângă calea clasică de dezvoltare a reacției alergice de tip imediat (tipul I) se pot conecta încă două (tipurile II și III). Ultimele sunt determinate de faptul că monocitele, eozinofilele și trombocitele au pe suprafața lor receptori pentru fixarea reagenelor care la contactul cu antigena eliberează diferiți mediatori (histamina, bradichinina, serotonina, heparina) cu efecte antiinflamatoare și proinflamatoare [108, 153, 161, 180]. În calitate de agenți sensibilizatori pot servi, pe lângă bacterii și virusuri, fungiile și diferiți paraziți, inclusiv *Toxocara canis* [111, 133, 145, 176, 182, 189].

Reacțiile de hipersensibilitate I, II, III sunt considerate reacții imediate, acute, în care manifestările clinice apar precoce, după contactul cu antigenul declanșator (în hipersensibilitatea de tipul I sunt necesare contacte repetitive cu antigenul sensibilizant pentru obținerea unui titru înalt de IgE, iar în hipersensibilitate de tipul III câteva inoculări succesive pentru apariția răspunsului imun aberant). Primele trei reacții de hipersensibilitate sunt mediate umoral. Reacția de hipersensibilitate de tipul IV este o reacție întârziată, cronică, mediată celular. De regulă, dezvoltarea patogenezei maladiilor alergice este determinată de asocierea diferitor tipuri de reacții de hipersensibilitate [4].

Un aspect mai puțin studiat sunt stările de hipersensibilizare prin asociațiile alergo-parazitare. Invazia parazitara induce o acțiune complexă asupra organismului omului (mecanică, toxică, inflamatoare, sensibilizantă etc). Helminții, ca urmare a variabilității antigenice și heterogenității proteinelor expuse, dezvoltă efectul de „lansare” a structurilor proteice superficiale, de asemenea produc proteaze care dereglează funcția diferitor componente ale sistemului imunitar. Fenomenul mimicii antigenice moleculare a parazitului prin reproducerea proteinelor imuno-regulatoare ale gazdei este substratul prin care se evită acțiunea factorilor de răspuns imun.

Afectarea plămânilor se atestă la 65 % dintre bolnavii cu toxocaroză viscerală, manifestările variind de la fenomene catarale până la stări astmoide [11, 64, 105, 142]. Se determină semne catarale recidivante, bronșite, bronhopneumonii, bolnavii acuzând tuse uscată, episoade frecvente de tuse nocturnă, în unele cazuri dispnee severă cu semne de respirație astmatică și cianoză. La auscultare se deslușesc frecvent crepitații uscate sau umede. [34, 38, 62, 69, 80, 94]. În toxocaroză au fost înregistrate cazuri de dezvoltare a formelor severe de pneumonii cu o evoluție complicată și efect letal. La bolnavii cu o evoluție de durată a astmului bronșic se depistează etiologia toxocarică a afecțiunii, identificându-se niveluri înalte de anticorpi specifici.

Curele repetate de terapie antiparazitară specifică duc la cuparea manifestărilor clinice specifice ale bolii și treptat la însănătoșirea totală. Conform datelor studiului rentghenologic, la 33,2 % din bolnavii cu astm bronșic se identifică infiltrate eozinofilice unitare sau multiple, accentuarea desenului pulmonar din contul infiltrării peribronhovasculare.

În condiții experimentale s-a demonstrat că la șoarecii infectați cu *Toxocara canis* în plămâni se determină o permeabilitate mărită a capilarelor pulmonare, infiltrate inflamatoare cu conținut preponderent de eozinofile care determină reactivitatea IL-5 și a limfocitelor CD4+. S-a demonstrat asemănarea acestor modificări pulmonare cu cele înregistrate în caz de astm bronșic [11, 74, 105, 124, 129, 190, 191].

Una dintre cele mai importante probleme clinice ale toxocarozii este corelația dintre invazia cu *Toxocara canis* și astmul bronșic. Investigațiile seroepidemiologice au stabilit că la aproape ¼ din bolnavii cu astm bronșic se determină anticorpi împotriva antigenei *Toxocara canis*, comparativ cu 8–9 % din persoanele sănătoase clinic. Investigațiile experimentale au confirmat influența invaziei cu *Toxocara canis* asupra sistemului bronhopulmonar. Clinic s-a demonstrat că aproape 40 % din bolnavii cu formă neinfecțioasă alergică a astmului bronșic, cu un conținut ridicat de eozinofile în sângele periferic, sunt sensibili la antigena toxocarelor (anticorpi IgE împotriva *Toxocara canis*). Observațiile clinice au demonstrat că sensibilitatea la antigena toxocarei determină caracterul mult mai grav al evoluției astmului bronșic [11, 64, 105, 124, 129, 191, 190].

Investigațiile realizate în Olanda [55, 110] au arătat că printre bolnavii cu astm bronșic sau bronșită recidivantă, toxocaroză se identifică cu o frecvență de 19,2 %, comparativ cu 9,9 % în grupa de control.

Toxocaroză viscerală în faza acută, cu o evoluție tipică, se caracterizează prin simptome clinice clare, specifice sensibilizării generale: afectarea organelor, conținut ridicat al eozinofililor, nivelul înalt al IgE totale, titre mărite ale anticorpilor specifici IgG și IgE împotriva antigenelor *Toxocara canis*.

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 eozinofililor în sânge, IgE totale), se accentuează anemia, iar nivelurile de anticorpi specifici IgG și IgE rămân înalte.

Evoluția atipică a toxocarozii se caracterizează printr-o durată scurtă a fazei acute, scăderea rapidă a eozinofiliei cu dezvoltarea leziunilor organice (parenchimul organelor interne,

mușchii, sistemul nervos central). Indicii imunologici mențin aceleași caracteristici ca și în evoluția tipică a bolii [150].

Cel mai constant caracter al toxocarozii este eozinofilia înaltă pînă la instalarea reacției leucemide de tip eozinofil. În cazuri aparte, nivelul relativ înalt al eozinofiliei poate atinge și 90%. Numărul absolut de eozinofile poate crește pînă la  $100 \times 10^9/l$ , iar numărul total de leucocite pînă la  $15-100 \times 10^9/l$ , VSH frecvent este accelerată. Este posibilă scăderea numărului de eritrocite și a nivelului de hemoglobină. Se determină hipergamaglobulinemie cu prevalarea în faza timpurie a IgM, iar în cea tardivă a IgG, asociindu-se hipoalbuminemia. În paralel cu creșterea intensității manifestărilor alergice, crește nivelul anticorpilor IgE specifici, IgE total, complexelor imune circulante [173].

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. Evaluarea integrală a acestor indici este un criteriu important în diagnosticul toxocarozii și a eficacității terapiei aplicate [198].

În organismul uman larva poate supraviețui pînă la 10 ani, contrar expresiei răspunsului imun al gazdei. Viabilitatea larvei este legată de secreția de către aceasta a unei substanțe de mascare, capabilă să protejeze larva de agresiunea eozinofilelor și anticorpilor gazdei cu ajutorul unei reacții complicate, care preîntâmpină contactul lor cu epicuticula larvei.

Dezvoltarea răspunsului imun este mekansimul de bază în patogeneza helminților, în general, și al *Toxocara canis*, în special. Reacțiile imunologice, trecînd de barierele răspunsului imun adecvat, devin imunopatologice și constituie cauza declanșării procesului patologic [81, 179]. Antigenele somatice și metabolice, pătrunzînd permanent în organism, cauzează reacții alergice de tip imediat și întîrziat. În afară de aceasta, există fenomenul mimicrii moleculare (antigenice), cînd gazda „nu recunoaște” antigenele helmintului ca „străine” și de aceea nu elaborează împotriva acestora anticorpi. Se instalează supresia răspunsului imun [164]. Indirect, influența parazitozelor asupra evoluției afecțiunilor alergice se confirmă în investigațiile, în care este demonstrat că dehelmintizarea duce la scăderea hiperactivității bronșice, la diminuarea inflamației alergice și a manifestărilor alergiei [9, 133, 193, 202].

Prin urmare, toate manifestările patologice în caz de toxocaroză sunt, în fond, cuplate cu reacțiile alergice de tip imediat și întîrziat. Însă în patogeneza toxocarozii rămîn încă foarte multe probleme neelucidate. Una din ipoteze, referitor la mecanismul apariției toxocarozii oculare, a fost emisă de către P.W. Schantz (1989). Conform acestei ipoteze, la o invazie moderată cu larve de *Toxocara canis*, acțiunea antigenică sumară asupra organismului este insuficientă pentru a induce sensibilizarea organismului cu dezvoltarea ulterioară a reacțiilor alergice,



procesului granulomatos, eozinofiliei, de aceea larvele migrează liber prin organe și țesuturi, ajungând și în ochi. La o infectare masivă, larvele nimeresc într-o "capcană" a reacțiilor imune și alergice pe al căror fundal se pot dezvolta nu numai forma viscerală a toxocarozii, ci și o patologie asociată sub formă de toxocaroză viscerală și oculară în același timp.

Astfel, imunitatea parazitară dobândită se deosebește prin multitudinea manifestărilor. Acestea pot fi determinate de polimorfismul sporit al proprietăților biologice și al compoziției antigenice a agentului cauzal, de mecanismul complex de evoluție a sistemului imunitar, dar și de "predispunerea" constantă a agentului cauzal de a evita acțiunea multiplilor factori de protecție a organismului-gazdă.

#### **1.4. Diagnosticul infecției cu *Toxocara canis* și al dereglărilor imune provocate**

Diagnosticul parazitologic intravital al toxocarozii este imposibil [110, 130, 142, 173, 188], deoarece depistarea larvelor migratoare este foarte dificilă, iar identificarea lor după secțiunile histologice deosebit de complicată. În pofida acestor inconveniente, diagnosticul parazitologic final al toxocarozii poate fi pus numai la depistarea larvelor în biopiate.

În legătură cu aceasta, un rol important în diagnosticul parazitologic al toxocarozii revine indicilor de laborator indirecti: eozinofilie sanguină persistentă de durată, creșterea concentrației IgE în sânge [153, 158, 165, 196].

**Tabelul 1.1**

Semnificația diagnostică a indicilor clinici ai toxocarozii viscerale, în scoruri  
[după L.T. Glickman, 1978]

Indicii	Semnificația diagnostică specifică, în scoruri
Eozinofilie în sângele periferic	5
Leucocitoză	4
Mărirea VSH	4
Hiperglobulinemie	3
Hipoalbuminemie	3
Anemie	2
Febră recidivantă	3,5
Sindrom pulmonar	3,5
Semne rentghenologice ale afectării plămânilor	2
Mărirea dimensiunilor ficatului	4
Dereglări neurologice	1,5
Leziuni cutanate	1
Limfadenopatie	1

Persoanele cu titre scăzute ale anticorpilor împotriva toxocarozii trebuie puși sub observație, iar la apariția semnelor clinice ale afecțiunii efectuarea terapiei specifice. Luând în

considerare faptul că toxocaroză poate evolua atât sub forme subclinice, cât și clinic complicate, este importantă aprecierea semnificației diagnostice specifice a fiecărui indice al toxocarozii în parte, în scoruri (tab. 1.1).

La asocierea simptomelor și caracterelor, care în sumă depășesc 12 scoruri, probabilitatea dezvoltării toxocarozii poate fi considerată clinic fundamentată pentru a examina bolnavul la toxocaroză prin metoda imunologică.

Întrucât diagnosticul parazitologic al toxocarozii este dificil, primordiale în depistarea acestuia sunt testele imunologice. Corelația stabilită între manifestările clinice, gravitatea procesului și titrurile de anticorpi a permis de a deduce că titrurile anticorpilor specifici 1:800 și mai mare demonstrează prezența afecțiunii, iar titrurile 1:200 și 1:400 sunt caracteristice cazurilor de purtători ai toxocarelor în toxocaroză viscerală și oculară.

Cea mai răspândită metodă de analiză imunoenzimatică constă în utilizarea în test-sistemul a antigenelor excretoare-secretoare a *Toxocara canis*, ceea ce permite determinarea indirectă la bolnavii cu toxocaroză a măririi nivelurilor diferitor clase de imunoglobuline specifice [5, 101, 104, 153, 170, 183]. La pacienții cu forme viscerale ale bolii conținutul anticorpilor subclaselor IgG se poate modifica considerabil [177], concentrația anticorpilor *anti-Toxocara canis* scade în șirul: IgG1 > IgG2 > IgG4 > IgG3 [37, 46, 167].

Aprecierea eficacității diagnostice a cinci test-sisteme de analiză imunoenzimatică cu antigenele echinococului hidatic, echinococului alveolar, toxocarelor, trichinelor, opistorhidelor a demonstrat că la unele din persoanele examinate nu sunt excluse infecții mixte, urmate de elaborarea anticorpilor specifici. Este posibilă, de asemenea, detectarea anticorpilor care reacționează încrucișat împotriva a cinci specii diferite de helminți în cazul monoinfecției la persoanele examinate. Acest rezultat limitează posibilitatea utilizării testsistemelor de analiză imunoenzimatică de destinație parazită în focarele infecțiilor tisulare mixte [175].

Antigenele, care reacționează încrucișat, sunt sintetizate de celulele microbiene, antigenele comune pentru micro și macroorganism, cu scopul de protecție în procesul de coabitare biologică cu macroorganismul. Împiedicând manifestarea reacțiilor imune ale macroorganismului, acestea creează pentru microorganisme avantaje selective în procesul evoluției [115, 155].

Detectarea nivelurilor subclaselor IgG în sânge permite diagnosticul diferențial între boli care derulează pe fondul infecției cu *Toxocara canis* și fără aceasta. Valorile negative ale IgG3 în sânge, comparativ cu valorile normale, pot servi în calitate de test pentru concretizarea diagnosticului de toxocaroză. Cu o probabilitate destul de înaltă ( $r = -0,8 \pm 0,16$ ;  $p < 0,001$ ), scăderea nivelului IgG4 sub normă permite de a exclude toxocaroză pe fondul astmului bronșic,

îndeosebi dacă acest rezultat se asociază cu mărirea relativ ne semnificativă în sânge a concentrației IgE (de 2–3 ori peste normă) în sindromul bronhoobstructiv [153].

Polimorfismul manifestărilor clinice ale toxocarozii ascunse poate fi atât de înalt, încât diagnosticul acestuia prezintă o problemă destul de complicată. Frecvent boala nu este diagnosticată sau diagnosticul se stabilește la dispariția simptomaticei după efectuarea terapiei cu preparate antiparazitare [50].

Metodele imunologice, în special cele de determinare a nivelurilor de anticorpi împotriva paraziților în serul sanguin, au o sensibilitate și specificitate înaltă. Detectarea prin metoda imunoenzimatică a IgM și IgG împotriva antigenelor paraziților este posibilă începând cu a 12–a–14–a zi de la debutul afecțiunii. După sanare, IgM dispar rapid, iar detectarea lor demonstrează instalarea bolii. IgG persistă după sanare pînă la 2 luni. Conform observațiilor, la pacienții cu giardioză, cu o evoluție severă și de durată, anticorpii în serul sangvin pot să nu fie detectați [109; 9]. Anticorpii se determină la mai puțin de jumătate dintre cei infectați, ceea ce poate demonstra ineficiența mecanismelor protecției umorale. De aceea, lipsa imunoglobulinelor specifice la pacienții cu detectare repetată a chisturilor reprezintă un indice de prognostic negativ și necesită aplicarea unor scheme individuale de tratament [121].

Invazia cu toxocară în fazele acută și cronică este însoțită de producerea anticorpilor specifici. Intensitatea procesului de formare a acestora este determinată de masivitatea invaziei și de particularitățile răspunsului imun al gazdei la invazie. În practica clinică se determină anticorpi specifici IgG împotriva antigenii *Toxocara canis*. Pentru detectarea anticorpilor împotriva antigenii toxocarelor s-au utilizat diverse metode, bazate pe fenomenele precipitării, aglutinării, legarea complementului, fortificarea imunochimică a reacției primare antigenă–anticorp. În prezent, reacția de analiză imunoenzimatică și imunoblottingul sunt considerate cele mai specifice și mai sensibile metode. Pentru aceste reacții, în calitate de antigenă se utilizează produsele excretoare–secretoare ale larvelor *Toxocara canis* din stadiul al doilea de dezvoltare. Experimental a demonstrat că anticorpii *anti-Toxocara canis* se detectează peste 4 zile – 4 săptămîni după invazie și se păstrează în decursul a multe luni și chiar ani. [54, 124, 129, 190, 191].

Toxocaroză face parte din helmintozele tisulare, de aceea pentru răspunsul imun de protecție este caracteristică, în primul rînd, activarea lanțului umoral al imunității. Un rol important în patogeneza toxocarozii îl joacă complexul de reacții imune cuplate cu sensibilizarea organismului–gazdei de către antigenii somatice și excretoare–secretoare ale toxocarelor [200].

Infecția cu *Toxocara canis* duce la mărirea frecvenței deplasamentelor imun–alergice în organismul pacienților seropozitivi: se accelerează manifestările respiratorii și cutanate ale

sensibilizării și sinteza de citokine specifice tipurilor Th1(IL -2) și Th2 (IL-4, IL-5) ale răspunsului imun, în comparație cu persoanele seronegative [200].

Infecțiile helmintice grăbesc alergizarea pacienților [106]. Un studiu comparativ, pe un lot de femei infectate și un lot neinfectate cu *Toxocara canis*, a demonstrat la cele infectate o simptomatologie alergică ( $22,4 \pm 1,3\%$  și  $8,6 \pm 1,0\%$ ,  $p < 0,05$ ), sensibilizare la alergeni alimentari ( $20,8 \pm 1,3\%$  și  $13,6 \pm 1,0\%$ ,  $p < 0,01$ ), eozinofilie ( $89,9 \pm 0,6\%$  și  $61,7 \pm 0,4\%$ ,  $p < 0,001$ ) și o elaborare mai intensă de imunoglobuline E totale ( $274,8 \pm 5,5$  UI/ml și  $176 \pm 4,6$  UI/ml;  $p < 0,001$ ). Invazia cu *Toxocara canis* duce la activarea atât a lanțului celular, cât și a celui umoral al imunității persoanelor infectate, ceea ce se exprimă prin mărirea profilului citokinic de ambele tipuri. 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 [200].

Conținutul IgE în sângele bolnavilor cu patologie bronhopulmonară în prezența invaziei de fond cu *Toxocara canis* depășește de 5–15 ori acest indice la persoanele sănătoase, iar la bolnavii cu infecție respiratorie virală acută și astm bronșic, neinfecțati cu *Toxocara canis*, de 2–5 ori [153].

Prezența infecțiilor helmintice influențează considerabil statutul imunologic al pacienților cu afecțiuni pulmonare [106; 100]. 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- $\gamma$  de 4 ori; TNF- $\alpha$  de 1,9 ori) și a tipului Th2 (IL-4 la persoanele infectate este 2,5 ori mai înalt, comparativ cu persoanele neinfestate, IL-5 de 1,5 ori, IL-10 de 1,4 ori).

Evoluția sindromului bronhoobstructiv, independent de prezența sau lipsa invaziei de fond cu *Toxocara canis*, este conjugată cu sporirea producerii de citokine proinflamatoare (TNF- $\alpha$ , IL-8, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) și antiinflamatoare (IL-4). La bolnavii cu sindrom bronhoobstructiv, instalat pe fondul invaziei cu *Toxocara canis*, domină indicii înalți ai TNF- $\alpha$ , IL-8 și IL-4. În același timp, la copiii cu sindrom bronhoobstructiv în lipsa toxocarozii se determină prevalarea IFN- $\alpha$  și IFN- $\gamma$ , deplasament adecvat al răspunsului imun, deoarece este însoțit de o însănătoșire mai rapidă [153].

Pentru evaluarea vechimii invaziei (faza acută sau cronică) este adecvată determinarea avidității (forțelor de legare a moleculelor antigenei cu centrele de conexiune a antigenelor moleculei întregi a anticorpului). Aviditatea scăzută (până la 35 %) a anticorpilor IgG împotriva antigenei *Toxocara canis* reprezintă un marker al fazei acute a invaziei, iar cea crescută (peste 40 %) – marker al fazei cronice [43, 44, 124, 129, 190, 191].

La pacienții cu toxocaroză, valoarea indicelui de aviditate a anticorpilor IgG împotriva antigenei *Toxocara canis* corelează cu durata invaziei ( $r=0,71$ ;  $p < 0,01$ ). Anticorpii IgG cu

aviditate scăzută împotriva antigenei *Toxocara canis* se identifică la pacienții la care durata invaziei nu depășește 3 luni [129].

Imunoglobulinele claselor A, M, G se investighează pentru evaluarea statutului imun al bolnavilor și aprecierea activității procesului. În toxocaroză manifestată clinic (forma viscerală) se determină creșterea nivelului imunoglobulinelor IgG, uneori IgM. În cazuri grave de invazie severă, imunogeneza activă determină stimularea policlonală a sistemului B al imunității, exprimată prin creșterea nivelurilor tuturor claselor de imunoglobuline [124, 129, 190, 191].

La bolnavii cu toxocaroză se observă mărirea nivelului IgE totale, valorile acestui indice pot depăși cu mult valorile normale, atingând până la 1000 KU/ml și mai mult. Există o anumită corelație între nivelul eozinofiliei, expresivitatea simptomelor alergiei și a conținutului IgE totale [122, 124, 129, 190, 191].

Polisensibilizarea se determină la 92 % dintre bolnavii cu toxocaroză, acest fapt demonstrează nivelul înalt al anticorpilor IgE specifici împotriva câtorva grupuri de alergeni nebacterieni (casnici, vegetali (polen), alimentari, epidermali, bacterieni) și antigenei *Toxocara canis*. La bolnavii cu astm bronșic în asociere cu *Toxocara canis* se determină scăderea capacității de fagocitare a neutrofilelor și a monocitelor sîngelui periferic pe fondul activării fagocitozei eozinofile [124, 147].

Diagnosticul diferențial al toxocarozei trebuie efectuat începînd cu faza timpurie a helmintozelor caracteristice omului (ascaridioza, strongiloidioza, schistosomoză, opistorhoza ș.a.), dar și la debutul multiplexelor afecțiuni însoțite de eozinofilie (sindromul Leffler, eozinofilia tropicală, poliartrita cronică nespecifică la copii, limfogranulomatoză, sensibilizarea medicamentoasă, endocardita fibroplastică parietală ș.a.).

Invazia cu *Toxocara canis* este însoțită de creșterea nivelului IgE totale și se depistează frecvent la bolnavii cu diverse stări alergice [12, 13, 146]. Similitudinea manifestărilor clinico-imunologice în toxocaroză și alergii explică încercările de a găsi legătura între afecțiunile alergice și invazia cu *Toxocara canis* [44, 59, 102, 103]. Relația cauză–efect între invazia helmintică (cu toxocara, în particular) și alergii este încă la etapa de studiu [53, 85]. Ascendența continuă a afecțiunilor alergice, soluționarea problemei diagnosticului diferențial poate contribui, într-o anumită măsură, și la soluționarea problemei diagnosticului alergiilor.

O importanță considerabilă în stabilirea diagnosticului de toxocaroză este atribuită anamnezei epidemiologice, prezența în familie a unui câine și a contactului strîns cu acest animal de companie prezintă un risc sporit de infectare cu *Toxocara canis*. Alergia la blana animalelor de asemenea se întâlnește frecvent în infectarea cu *Toxocara canis* [3, 10, 110].

### ***1.5. Imunocorecția dereglărilor imune în terapia specifică a toxocarozii***

Terapia specifică a toxocarozii la etapa contemporană nu poate fi considerată soluționată [67, 173, 70, 52]. Rezultate satisfăcătoare s-au obținut la administrarea mitezolului (tiabendazol), vermoxului (mebendazol), citratului de ditrazină (dietilcarbamazină) și albendazolului. Mai mulți autori au prezentat rezultatele tratamentului toxocarozii cu forme liposomice ale preparatelor imunotrope [42, 98, 99, 125, 195, 201] și cu preparate pe bază de interferoni [149].

Terapia helmintozelor tisulare este complicată, deoarece preparatele antiparazitare nu posedă capacitate înaltă de absorbție, iar invazia de durată duce la imunosupresie. În acest context, studierea indicilor imuni și perfecționarea continuă a schemelor terapeutice antiparazitare ale toxocarozii și ale astmului bronșic asociat cu *Toxocara canis* este oportună și de perspectivă [6, 124, 184].

Imunodeprecieri parazitogenă, acționând inhibitor asupra proceselor metabolice, activității enzimatică, face dificilă absorbția preparatelor antiparazitare, antibacteriene. Drept urmare, se dezvoltă un dezechilibru al indicilor imuni (modificări cantitative și funcționale ale limfocitelor sîngelui periferic, dereglarea raporturilor normale între subpopulațiile celulare, disgamma și disimunoglobulinemia), ceea ce servește drept bază pentru dereglarea reactivității imune integrale [157].

Influența parazitozelor asupra evoluției afecțiunilor alergice este confirmată, dehelmințizarea inducând scăderea hiperreactivității bronșice, reducerea inflamației alergice și a manifestărilor alergice [121, 132, 192, 202].

În eficacitate scăzută a chimioterapiei aplicate și dezvoltarea efectelor adverse, a complicațiilor tratamentului antiparazitar, agravarea parametrilor statutului imunologic este indicată efectuarea imunoterapiei patogenetice [190, 191].

- În febră înaltă sunt indicate remediile antipiretice.
- În obstrucție bronșică severă se prescriu preparate bronholitice.
- Pentru cuparea manifestărilor alergice sunt indicate preparatele antihistaminice.
- În evoluție severă a invaziei, însoțită de leziuni poliorganice, se prescriu glucocortico-steroizi în doze de 1–2 mg/kg pe zi, pînă la ameliorarea stării, cu anularea ulterioară treptată a preparatului.

- În schimbări funcționale severe ale ficatului, tratamentul se efectuează cu mebendazol și hepatoprotectoare. Administrarea albendazolului este posibilă numai după normalizarea stării funcționale a ficatului.

- La detectarea semnelor clinice și de laborator, a dereglărilor sistemului imunitar al bolnavului, înaintea prescrierii preparatelor antiparazitare este indicată efectuarea unei cure de

tratament cu imunomodulatori. Poate fi utilizat Polioxidoniu în doze a câte 5–10 injecții cu intervalul între injecții de 2 zile.

- La depistarea în ficat a abceselor piogene și altor complicații bacteriene, suplimentar la preparatele antiparazitare se prescriu remedii antibacteriene.

În prezent, la tratarea helmintozelor se utilizează preparatul antiparazitar cu spectru larg din grupa benzimidazolului – vormil (albendazol) [121]. Vormilul prezintă un spectru larg de activitate antihelmintică, fiind unicul preparat care influențează toate fazele de dezvoltare a helminților (ouă, larve, specimene mature).

Terapia combinată a toxocarozii cu albendazol și licopid frecvent asigură o dinamică pozitivă a indicilor clinici: regresul sindromului pulmonar, limfadenopatiei, dispariția completă a sindromului cutanat – în termeni mult mai reduși ( $p < 0,05$ ). Clinic s-a demonstrat că la tratarea numai cu albendazol, valoarea medie a IgE totale a constituit  $991 \pm 47$ , după tratament –  $748 \pm 22$ . În grupa de control (albendazol+licopid), valoarea medie a IgE totale a constituit  $1021 \pm 67$ , după tratament –  $540 \pm 49$  ( $p < 0,05$ ). Utilizarea licopidului și albendazolului a dus la normalizarea indicilor fagocitozei, pe când la copiii, care au administrat doar albendazol, ameliorarea acestor indici nu s-a produs. A fost înregistrată o diferență statistic veridică a indicilor CIC și a IgE totale în direcția scăderii la bolnavii, care au administrat terapia combinată – albendazol cu licopid [197, 198].

Bolnavilor cu toxocaroză și astm bronșic cu semne ale imunodeficienței secundare, manifestate prin afecțiuni bronhopulmonare și scăderea capacității de fagocitare a neutrofilelor sîngelui periferic, în schema specifică de tratament se include preparatul polioxidoniu. Astfel bolnavii suportă mai bine tratamentul antiparazitar, iar eficacitatea acestuia este mai mare, dovadă servind reducerea frecvenței reacțiilor adverse, regresia mai rapidă a manifestărilor clinice și de laborator ale invaziei și dispariția anticorpilor antiparazitari [124, 134, 140, 154, 172, 194].

Tratamentul de recuperare include preparate care normalizează microflora intestinală. Este obligatorie prescrierea hepatoprotectorilor, luînd în considerare afectarea frecventă a ficatului la bolnavii cu toxocaroză viscerală și prezența proprietăților hepatotoxice la preparatele antiparazitare de bază utilizate în patologia dată [198].

Cele mai importante caracteristici ale infecțiilor helmintice sunt imunosupresia dobîndită și defectele sistemului imunitar. Raportul populațiilor Th1 și Th2 în invaziile parazitare se modifică, caracterul acestor schimbări nefiind dezvăluit. La moment nu este elucidat nici raportul dintre diferite populații de limfocite T-helperi și răspunsul citokinic la bolnavii cu

invazie parazitară cronică. Complexitatea acestor modificări va favoriza efectuarea unui diagnostic diferențial mai amplu și va spori eficacitatea tratamentului specific.

### ***Concluzie la Capitolul 1***

Toxocaroză este o boală cosmopolită universal răspândită atât în zonele tropicale, cât și în cele temperate sau cu climă rece, oriunde există câini și pisici. În caz de infectare masivă cu *Toxocara canis* sau de infectări repetate, de dereglări ale sistemului imunitar al omului, sunt posibile leziuni viscerale cu dezvoltarea de patologii organice cronice, în primul rând a organelor respiratorii. În contextul dat, problematica toxocarozei devine deosebit de actuală pentru medicina practică, îndeosebi pentru pulmonologie [20, 55, 105, 110, 142, 191].

În Republica Moldova nu există date statistice privind infectarea cu *Toxocara canis*. Toxocaroză poate surveni sub formă de mici focare familiale sau în colectivități de copii, mai ales acolo unde condițiile socio-economice și igienico-sanitare sunt precare [97].

Sindromul afectării plămânilor se întâlnește la 65 % dintre bolnavii cu toxocaroză viscerală și variază de la fenomene catarale până la stări astmoide [11, 34, 38, 62, 69, 80, 94, 105, 142]. Bolnavii acuză tuse uscată, episoade frecvente de tuse nocturnă, în unele cazuri dispnee severă cu semne de respirație astmatică și cianoză. La bolnavii cu o evoluție persistentă a astmului bronșic se depistează frecvent infectarea cu toxocaroză, înregistrându-se niveluri înalte de anticorpi specifici. Vindecarea clinică și parazitologică se obține uneori doar după repetarea curei terapeutice, utilizând chimioterapice în doze mari și cure prelungite.

Conținutul IgE în sângele bolnavilor cu patologie bronhopulmonară în prezența invaziei cu *Toxocara canis* depășește de 5–15 ori norma. La bolnavii cu infecție respiratorie virală acută și astm bronșic, neinfecțati cu *Toxocara canis*, nivelul IgE întrece de 2–5 ori norma [153].

Invazia cu *Toxocara canis* duce atât la activarea lanțului celular, cât și a celui umoral al imunității pacienților, manifestată prin mărirea ambelor tipuri de profiluri citokinice [200]. Bolnavii cu toxocaroză în asocieră cu afectarea aparatului respirator au manifestări caracteristice de imunodeficiență secundară, manifestate prin afecțiuni bronhopulmonare și scăderea capacității de fagocitare a neutrofilelor sângelui periferic și necesită complementarea schemei specifice de tratament cu un preparat imunomodulator. La includerea în schema specifică de tratament antiparazitar a preparatului Polioxidoniu s-a constatat că bolnavii suportau mai bine tratamentul antiparazitar, eficacitatea acestuia fiind exprimată prin reducerea frecvenței reacțiilor adverse, regresia mai rapidă a manifestărilor clinice și de laborator, diminuarea nivelului anticorpilor antiparazitari [124, 134, 140, 154, 172, 194].



Instituirea tratamentului specific, etiotrop, cu chimioterapice cu acțiune antihelmintică sau antilarvară reclamă o supraveghere atentă și permanentă a pacienților, avându-se în vedere posibilele reacții adverse, uneori destul de grave.

Problema terapiei specifice a toxocarozii nu poate fi considerată soluționată [52, 70, 173]. Terapia helmintozelor tisulare este complicată, deoarece preparatele antiparazitare nu posedă capacitate înaltă de absorbție, iar invazia de durată duce la imunosupresie. În acest context, studierea indicilor imuni și perfecționarea continuă a schemelor terapeutice antiparazitare a toxocarozii în asocieră cu astmul bronșic este oportună și de perspectivă [6, 124, 184].

Cele mai importante caracteristici ale infecțiilor helmintice sunt imunosupresia dobândită și defectele sistemului imunitar. Raportul populațiilor Th1 și Th2 în invaziile parazitare se modifică, caracterul acestor schimbări nefiind elucidat. Cunoașterea acestor subtilități ale populațiilor T-helperi va duce la creșterea eficacității tratamentului specific antiparazitar și la un diagnostic oportun.

În contextul celor expuse prezintă interes studiile răspunsului citokinic în complex cu indicii standard ai reactivității imune a bolnavilor cu toxocaroză asociată cu boli pulmonare nespecifice și cu toxocaroză în calitate de monoinfecție cu scopul evidențierii metodelor noi de diferențiere a acestor patologii. Au fost efectuate și cercetări de stabilire a unor noi oportunități terapeutice în tratamentul patologiilor nominalizate folosind preparate autohtone cu proprietăți de modulare a reactivității imune dereglate și de dezintoxicare. Unul din aceste preparate – BioR conține microelementele vitale, aminoacizii imunogeni cu proprietăți adaptogene, antioxidante, imunoreglatoare, detoxifiante și cu efecte polifuncționale [27, 28, 82].

## CAPITOLUL 2.

### MATERIALE ȘI METODE DE INVESTIGARE

#### *2.1 Materialul supus investigării*

În corespundere cu scopul și obiectivele propuse spre realizare, în studiu au fost incluși 83 de bolnavi de sex masculin și feminin de vârste diferite. Bolnavii au fost divizați în două grupe: prima grupă: asocierea toxocarozăi cu boli ale organelor respiratorii (BOR+T) – 52 de bolnavi, și a doua grupă: monoinfecția cu toxocaroză (T) – 31 de bolnavi. Pentru analiza eficacității corecției dereglărilor imunologice, bolnavii (83) au fost divizați în trei subgrupe după metoda de alocare deschisă nerandomizată: 1 subgrupă – bolnavii care au primit tratament antiparazitar + preparatul BioR (33 de bolnavi); a 2 subgrupă – bolnavii cărora li s-a aplicat tratament antiparazitar + preparatul Polioxidoniu (28 de bolnavi); a 3 subgrupă – bolnavii supuși numai terapiei antiparazitare – T–AntiPr (22 de bolnavi). Grupa de control a inclus 50 de persoane sănătoase (conform examenelor de laborator).

#### *2.2. Contextul teoretic și ipoteza de lucru*

**Obiectul de studiu:** bolnavii cu toxocaroză asociată cu boli ale organelor respiratorii și bolnavii cu toxocaroză. Parametrii reactivității imune și rezistenței naturale ai organismului bolnavilor au fost cercetați detaliat pe modelul celulelor imunocompetente (limfocite, neutrofile) și în serul sîngelui periferic.

Cercetările au fost organizate și desfășurate în conformitate cu modelul liniar, incluzînd următoarele etape: studierea surselor bibliografice de specialitate > definirea problemelor și stabilirea obiectivelor > formarea eșantioanelor de studiu > organizarea și desfășurarea cercetării > colectarea datelor > prelucrarea statistică a datelor > analiza și descrierea datelor > validarea datelor > implementarea unor rezultate obținute în practică. În realizarea cercetărilor au fost respectate anumite etape (fig. 1.1).

*La prima etapă* a fost studiată literatura de specialitate la tema de cercetare cu listarea selectivă a acesteia 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, stabilite scopul, obiectivele și 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.

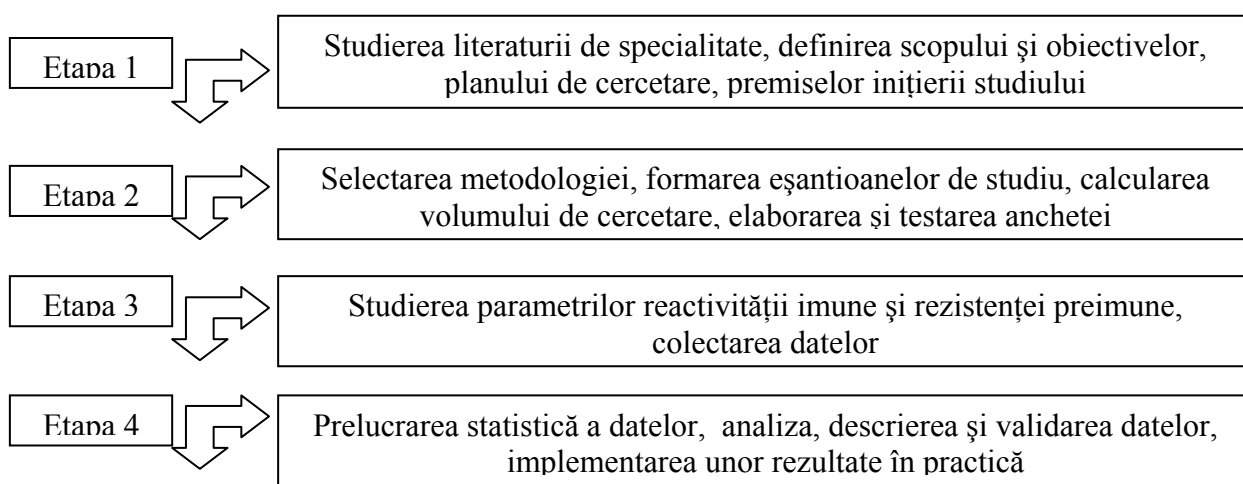


Fig. 1.1. Etapele realizării cercetării.

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

*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 inovaționale.

**Criteriile de includere în studiu:**

- vârsta mai mare de 18 ani;
- nivelul *anti-Toxocara IgG* pozitiv ( $> 12$ ) confirmat prin metoda ELISA;
- lipsa anticorpilor specifici altor parazitoze;
- nivelul *anti-Toxocara IgG* pozitiv cu clinică specifică patologiei aparatului respirator;
- prezența imunoglobulinei IgE totale ce depășește valorile normei;
- lipsa tratamentelor antiparazitare anterioare;

**Criteriile de excludere din studiu:**

- nivelul *anti-Toxocara IgG* pozitiv ( $< 12$ ) confirmat prin metoda ELISA;
- prezența anticorpilor specifici altor parazitoze;

– nivelul *anti-Toxocara IgG* pozitiv cu clinică specifică altor forme de toxocaroză (oculară, neurologică);

– prezența imunoglobulinei IgE totale ce nu depășește valorile normei;

– prezența multiplelor tratamente antiparazitare anterior;

### 2.3. Metodele de cercetare aplicate în studiu și volumul investigațiilor

Tabelul. 2.1. Metode de cercetare utilizate în studiu

Metoda	Materialul de examinat	Cercetările
Descriptivă	Surse bibliografice	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Studierea teoretică a surselor bibliografice, abordărilor teoretice, conceptelor, sinteza teoretică.</li> </ul>
Descriptiv–Analitică	Metodologii de diagnosticare	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aprecierea algoritmului de diagnostic existent.</li> <li>▪ Studierea metodelor de investigare a parametrilor reactivității imune și rezistenței preimune.</li> </ul>
Sociologică	Anchetarea progr. Excel 2003	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Evaluarea datelor demografice despre pacient (sex, vîrstă, ocupație) și clinice, evaluarea datelor despre probe (data colectării, examinării).</li> </ul>
Imunologică	Limfocite Ser	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reacția de transformare blastică a limfocitelor.</li> <li>▪ Determinarea conținutului de limfocite și subpopulații de limfocite.</li> <li>▪ Determinarea citokinelor în ser.</li> <li>▪ Determinarea conținutului imunoglobulinelor A, G, M, și al factorilor C3 și C4 ai complementului.</li> <li>▪ Determinarea nivelului de IgE totale.</li> <li>▪ Determinarea nivelului de anticorpi <i>anti-Toxocara IgG</i>.</li> <li>▪ Determinarea conținutului de complexe imune circulante.</li> </ul>
Rezistenței preimune	Neutrofile	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Determinarea capacității de fagocitare a neutrofilelor.</li> <li>▪ Determinarea activității fagocitare a neutrofilelor în testul NBT.</li> </ul>
Statistică	Rezultatele investigațiilor progr. Excel 2003 Statistica 6.1 Statgraphics 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analiza cantitativă și calitativă a datelor colectate în studiu.</li> <li>▪ Prelucrarea variațională statistică a rezultatelor.</li> <li>▪ Aprecierea veridicității datelor.</li> <li>▪ Criteriul Student.</li> <li>▪ Coeficientul de corelare (<math>r</math>) și al.</li> </ul>

**Riscuri și beneficii pentru participanții la studiu.** Persoanele implicate în studiu au beneficiat de un diagnostic de laborator performant al parametrilor reactivității imune și rezistenței preimune cu indicarea imunocorecției adecvate; participanții nu au fost supuși

riscurilor. Rezultatele investigațiilor și recomandările imunomodulatoare pe baza imunogramei au fost comunicate fiecărui subiect examinat.

Pentru realizarea scopului și obiectivelor trasate în studiu au fost aplicate metode de cercetare bine determinate, ajustate cercetării (tab. 2.1). Metodele de cercetare au fost selectate în conformitate cu metodologia adoptată în prezent.

*Metoda descriptivă.* Au fost studiate 204 surse bibliografice din revistele de specialitate din republică și de peste hotare cu referire la problemele actuale ale toxocarozii la bolnavii cu patologie a organelor respiratorii, cu dereglări imunologice și corecția lor.

O atenție deosebită s-a acordat determinării dereglărilor imunologice. Au fost evaluate metodele și tehnicile existente, avantajele și dezavantajele implementării lor.

*Metode descriptiv-analitice.* A fost studiată și analizată metodologia acceptată, evaluat algoritmul de diagnosticare a toxocarozii în republică. În consecință, s-a argumentat necesitatea suplinderii algoritmului existent cu tehnici de cercetare a citokinelor (IL2, IL4, IL5, IL8) și metode performante de detectare și de identificare a tipurilor Th1 și Th2 de răspuns imun selectate pentru studiu.

*Metode sociologice.* S-a întocmit ancheta bolnavului. Au fost anchetați și investigați 83 de bolnavi în Centrul de Boli Tropicale și Parazitologie Medicală al Spitalului de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”. Bolnavii au fost examinați în laboratorul de imunologie, pînă și după tratament. S-a determinat reactivitatea imună și rezistența naturală a organismului.

### **2.3.1. Reacția de transformare blastică a limfocitelor**

Reacția de transformare blastică a limfocitelor cu fitohemaglutinină (PHA), cu utilizarea antigenelor tuberculinei, stafilococului, streptococului, pneumococului, incluzînd recoltarea și cultivarea celulelor. Citirea rezultatelor a permis de a caracteriza activitatea funcțională și specifică a limfocitelor T [116].

**Recoltarea celulelor.** Într-o eprubetă sterilă s-a colectat sânge din vena cubitală, cîte 0,5 ml de sânge pentru o singură analiză. Preventiv în eprubetă s-a turnat o soluție heparinică pe mediul 199, cîte 25 UI pentru 1ml de sânge, și cîte 1,0 ml de amestec pentru sedimentarea eritrocitelor (3 părți de mediu 199 și 1 parte gelatină de 10 %). Eprubetele au fost introduse în termostat pentru 30 min, la temperatura de 37 °C în poziție verticală, pentru sedimentarea eritrocitelor. După expirarea timpului preconizat, din eprubetele pentru sedimentare s-a transferat în alte eprubete curate cîte 1,0 ml supernatant cu suspensie celulară la care s-au adăugat 2,0 ml mediu 199. În eprubetele experimentale s-au adăugat mitogene sau antigene. În calitate de mitogenă s-a utilizat PHA, produsă de firma „Difco”, cîte 0,01ml (în diluție de 1:10) la 1,0 ml mediu de cultură. În calitate de antigenă a micobacteriei tuberculoase s-a utilizat

tuberculina, praf purificat produs la ICȘ de vaccinuri și seruri din Sankt Petersburg (Rusia) în diluția de 1:10, câte 0,04 ml la 1,0 ml de lichid cultural. În calitate de antigene s-au utilizat alergenii concentrați ai stafilococului hemolitic, streptococului hemolitic și pneumococului (câte 0,04 ml în diluția de 1:7 la 1,0 ml lichid cultural) produs la ICȘ de Epidemiologie și Microbiologie din Kazan, Rusia.

**Cultivarea celulelor.** Eprubetele s-au instalat în termostat, sub un unghi de  $35^{\circ}$ , la  $37^{\circ}\text{C}$  timp de 96 ore pentru probele cu PHA și timp de 120 ore pentru probele cu antigene.

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

În soluția supernatantă se determină nivelul glucozei, activitatea lactatdehidrogenazei și a fructozo-1,6-difosfaldolazei.

Glucoza și lactatdehidrogenaza s-au estimat cu analizatorul biochimic (Spectrum) al firmei ABBOTT (USA) în conformitate cu recomandările firmei producătoare.

Activitatea fructozo-1,6-difosfaldolazei s-a apreciat după metoda lui В.Н.Товарницкий și В.Н. Валу́йская (В.Г.Колб, 1982) în varianta modificată de S.Ghindă (1997).

#### *Etape explorative.*

- Pentru efectuarea probei experimentale în godeurile planșetei se picură câte 50  $\mu\text{l}$  de mediu limfocitar (citolizat), 50  $\mu\text{l}$   $\text{NaHCO}_2$ , 12  $\mu\text{l}$  hidrazinsulfat și 12  $\mu\text{l}$  fructozo-1,6-difosfat. În probele de control se aplică aceiași reagenți, exceptând fructozo-1,6-difosfat.

- Planșeta se incubează pentru 1 oră în termostat la  $37^{\circ}\text{C}$ . După incubare în probele de control se adaugă 12  $\mu\text{l}$  fructozo-1,6-difosfat.

- Reacția se suprimă cu 150  $\mu\text{l}$  de 10% acid tricloracetic.

- După 10 min planșetele se centrifughează încă 10 min la 1500 rot./min.

- Pentru colorare 33  $\mu\text{l}$  de lichid supernatant se transferă în godeurile respective. Se adaugă în fiecare godeu câte 33  $\mu\text{l}$  hidroxid de natriu (NaOH) de 3% și se lasă 10 min la  $t^{\circ}$  camerei. Ulterior se picură 33  $\mu\text{l}$  soluție de dinitrofenilhidrazină (2,6-DNFH) și se incubează 10 min la  $37^{\circ}\text{C}$ . Se suplimentează câte 200  $\mu\text{l}$  de hidroxid de natriu (NaOH) de 3% și peste 2-3 min se determină caracteristicile supernatantului la colorimetrul «Multiscan» la o lungime de undă a filtrului de lumină de 490 nm. Activitatea aldolazei se exprimă în unități de densitate optică.

### **2.3.2. Determinarea conținutului de limfocite și subpopulații de limfocite**

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

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

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

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

3. Se incubează la întuneric la 4  $^{\circ}$ C timp de 30 min sau la temperatura camerei (20–25  $^{\circ}$ C) timp de 15–30 min.

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

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

6. Analizăm la citometru în flux sau depozităm la 2–8  $^{\circ}$ C la întuneric până la analiză. Probele pot fi citite timp de 24 de ore după liză.

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

### **2.3.3. Determinarea capacității de fagocitare a neutrofilelor**

Pentru determinarea celulelor fagocitate s-au utilizat indicii fagocitar și numărul fagocitar [169]. Pentru analiză s-au preluat într-o eprubetă 1,0 ml de sânge din vena cubitală, la care s-a adăugat 0,1 ml citrat de sodiu de 3,8 %. Pentru aprecierea activității fagocitare, la 200  $\mu$ l sânge integral s-au adăugat câte 80  $\mu$ l proteină stafilococică A în diluție 1:200. Eprubetele s-au incubat în termostat la 37  $^{\circ}$ C pentru 15 min. După expirarea timpului de incubare s-au preparat froiturile, s-au uscat și s-au fixat în alcool metilic timp de 5–7 min, după care s-au colorat după metoda Romanovski-Giemsă. Froiturile s-au examinat la microscopul cu emersie ob.x100, oc.x10. S-au numărat 100 celule, ținându-se cont de numărul de celule care au fagocitat particulele proteice și media numărului de particule digerate de un fagocit.

#### 2.3.4. Determinarea activității funcționale a neutrofilelor în testul NBT

Pentru aprecierea activității funcționale a neutrofilelor (AFN), în testul cu tetrazoliu–nitro–blue (NBT) s–a utilizat metoda propusă și modificată de B.H. Park [68].

##### Reactive și materiale pentru investigare

*Reactive.* Soluție fiziologică (0,9 %); tetrazoliu–nitro–blue uscat (NBT): 2 mg de NBT uscat s–a dizolvat în 1 ml de apă distilată pe baia de apă la 37 °C, timp de o oră.

*Materiale pentru investigare.* De la bolnavi s–a recoltat câte 3 ml de sânge. Anterior s–a pregătit heparina, reieșind din 100 μl heparină în diluție de 1:10 la 1ml de sânge.

**Separarea neutrofilelor.** În două eprubete din polietilenă s–au introdus câte 200 μl sânge heparinizat, la care s–au adăugat câte 50 μl NBT.

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

$$IAFN = \frac{(A \times 0) + (B \times 1) + (C \times 2) + (D \times 3)}{100} \quad (2.1)$$

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

S–au examinat unii indici metabolici ai neutrofilelor: activitatea fosfatazei acide, a fosfatazei alcaline, a lactatdehidrogenazei, evaluate prin analizatorul biochimic (Spectrum) al firmei ABBOTT (U.S.A.) în corespundere cu recomandările firmei producătoare.

##### *Etape explorative.*

Pentru aceasta în precipitatul celulelor se adăugau 480 μl de apă distilată. Celulele s–au expus citolizei triple prin congelare și decongelare în mediu apos. Apoi celulele lizate se aduceau la concentrația fiziologică, adăugând 120 μl de soluție fiziologică tamponată concentrată (de 5 ori). Stroma celulelor distruse s–a separat prin centrifugare timp de 10 min la 175 g.

#### 2.3.5. Determinarea conținutului de complexe imune circulante

Conținutul de complexe imune circulante s–a determinat conform procedurii descris de Гриневич И.А., Каменец Л.И., (1986) în varianta adaptată de Г.Мордвинов și coaut., [156].



**Desfășurarea reacției.** Pentru analiză s-a luat ser preparat din sângele periferic în volum de 25 μl la care s-au adăugat 50 μl soluție de tampon borat 0,1M (pH= 8,4). În două godeuri ale planșetei imunologice cu fundul plat s-au turnat câte 25 μl ser diluat. În godeul experimental s-au picurat 200 μl soluție de polietilenglicol-6000 de 25 %, iar în cel martor 200 μl soluție de tampon borat 0,1M (pH=8,4). Probele s-au incubat la temperatura camerei timp de o oră pentru formarea precipitatului din complexe imune circulante, după care s-au citit la spectrofotometrul „Multiscan” al firmei DIYNAETEC, la lungimea de undă 450 nm. Indicele de extincție s-a înmulțit la 1000, din extincția probei experimentale s-a scăzut valoarea probei martor și s-a obținut rezultatul în unități convenționale.

### 2.3.6. Determinarea indicelui leucocitar al alergiei

În organismul alergizat al bolnavului se modifică și formula leucocitară a sîngelui. În acest context poate fi apreciată predispoziția alergică a bolnavului prin determinarea devierilor în formula leucocitară a sîngelui [117]. Pentru început s-a determinat formula leucocitară a sîngelui, apoi s-a determinat indicele leucocitar al alergiei (ILA) după formula 2:

$$ILA = \frac{MIE+CP+NT+NN+NS}{(L + M) x (E + B + 1)}, \quad (2.2)$$

unde: MIE – mielocite, CP – celule plasmaticice, NT – neutrofile tinere, NN – neutrofile nesegmentate, NS – neutrofile segmentate, L – limfocite, M – monocite, E – eozinofile, B – bazofile.

Indicele mai mic de 0,5 indică prezența semnelor alergice. La persoanele sănătoase, ILA este, în medie, de 0,96, cu variații admisibile de la 0,55 pînă la 1,39 ( ±1S).

### 2.3.7. Determinarea indicelui leucocitar al alergiei simplificat

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

Aprecierea intensității reacțiilor alergice este mai precisă și constă în aprecierea indicelui leucocitar al alergiei simplificat (ILAS) conform formulei [29]:

$$ILAS = \frac{E}{S + 2N + 3T + 4MIE}, \quad (2.3)$$

unde: E – eozinofile, S – neutrofile segmentate, N – neutrofile nesegmentate, T – tinere, MIE – mielocite.

La persoanele sănătoase, ILAS este egal cu 0,043, oscilând între 0 și 0,077 ( $\pm 2S$ ). Indicele ILAS mai mare de 0,08 poate fi considerat ca semn al reacției alergice.

### 2.3.8. Determinarea indicelui leucocitar de imunoreactivitate

Indicele leucocitar de imunoreactivitate (ILI) s-a determinat după formula 4 propusă de S.Ghinda și coaut., (1996) [26].

$$ILI = \frac{L + CP + E + B}{MIE + NT + NN + NS + E}, \quad (2.4)$$

unde: MIE – mielocite, CP – celule plasmatiche, NT – neutrofile tinere, NN – neutrofile nesegmentate, NS – neutrofile segmentate, L – limfocite, M – monocite, E – eozinofile, B – bazofile.

La persoanele sănătoase, ILI este egal cu 0,46, cu variații între 0,35 și 0,58 ( $\pm 1S$ ). Indicele ILI sub 0,35 exprimă o reactivitate scăzută, confirmată și de reducerea altor indici imunoreactivi.

### 2.3.9. Determinarea stării reacției de adaptare a organismului

Procedeul [30] de determinare a stării reacției de adaptare este mai obiectiv și constă în determinarea indicelui de adaptare (IA) după formula 5:

$$IA = \frac{L}{S + 2N + 3T + 4MIE}, \quad (2.5)$$

**unde:** L – limfocite, S – neutrofile segmentate, N – neutrofile nesegmentate, T – neutrofile tinere, MIE – mielocite.

La persoanele sănătoase, IA are valoarea de 0,49, cu mici devieri cuprinse între 0,36 și 0,62 ( $\pm 1S$ ). IA mai mic de 0,36 s-a considerat scăzut (reacție la o iritare puternică), ceea ce corespunde modificării altor reacții imunologice [S.Ghinda și coaut., 1997].

### 2.3.10. Determinarea conținutului imunoglobulinelor A, G, M, factorilor C3 și C4 ai complementului, haptoglobinei, ceruloplasminei, properdinei.

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

### 2.3.11. Determinarea nivelului de IgE totale

IgE totale se estimează cu ajutorul analizei imunoenzimatică pe suport solid, utilizând reactivele firmei UBI, conform instrucțiunilor anexate. Valorile normative medii pentru maturi, conform firmei producătoare, constituie 14 IU/ml.

### 2.3.12. Determinarea nivelului de anticorpi anti *Toxocara* IgG

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

**Desfășurarea reacției.** Pentru analiză s-a luat ser preparat din sângele periferic în volum de 10 μl la care s-au adăugat 1000 μl de soluție diluent ( proporție 1+100). Se transferă 100 μl din probele diluate în prealabil și controalele existente în test. Se incubează timp de 1 oră ± 5 min la 37 ± 1 °C. La finalizarea incubării se aspiră conținutul godeurilor și se spală de cinci ori cu 300 μl de soluție de spălare. Se transferă 100 μl conjugat *Toxocara canis Protein A*. Se incubează timp de 30 min la temperatura camerei, protejat de expunerea directă la lumină. La finalizarea incubării se aspiră conținutul godeurilor și se spală de cinci ori cu 300 μl de soluție de spălare. Se transferă 100 μl soluție de substrat TMB. Se incubează timp de 15 min la temperatura camerei, protejat de expunerea directă la lumină. Se transferă 100 μl soluție Stop (soluție de acid sulfuric). Se măsoară absorbanta la 450/620 nm.

#### Interpretarea rezultatelor:

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

Rezultate în Unități NovaTec se calculează după formula:

$$\text{Rezultat} = \frac{\text{u.d.o specimenului} \times 10}{\text{Cut-off}} = \frac{1,216 \times 10}{0,38} = 32 \text{ NTU}, \quad (2.6)$$

**unde:**

u.d.o specimenului – 1,216 ,  
cut-off – 0,38

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

### **2.3.13. Determinarea citokinelor în ser**

Nivelul IL-5 și al serotoninei s-a determinat prin metoda de analiză imunoenzimatică pe suport solid, utilizând chiturile de reactivi ai firmei DIA Source (Belgia). Nivelul de histamină s-a determinat și prin metoda de analiză imunoenzimatică pe suport solid, utilizând chiturile de reactivi ai firmei BIO Source (Belgia). Nivelul IL-8 s-a determinat prin metoda de analiză imunoenzimatică pe suport solid, utilizând chiturile de reactivi ai firmei IMMUNOTECH SAS (Franca). Conținutul IL-2 și IL-4 s-a estimat cu ajutorul analizei imunoenzimatică pe suport solid, utilizând reactivele firmei OOO "Бектор-БЕКТ" (Rusia). Concomitent s-au efectuat și alte investigații biochimice și clinice de laborator, în dinamică, pînă și după tratament.

### **2.4. Metode de analiză a rezultatelor investigaționale**

Investigațiile s-au programat și efectuat conform conceptelor clasice precum și în baza datelor recente referitoare la metodele de cercetare, calitatea și sugestivitatea examenului de laborator ș.a. [72,127, 136, 138, 151, 160, 181].

Informațiile obținute din fișele de observație clinică ale pacienților selectați și rezultatele investigațiilor au fost introduse într-o bază de date, folosind programul de calcul tabelar *Microsoft Excel*, component al pachetului *Microsoft Office 2007*. Informațiile au fost prelucrate statistic prin intermediul programului *Statistica*, rezultatele fiind prezentate sub formă de tabele și teste statistice. Procesarea statistică a rezultatelor studiului imunologic a inclus metode operante de evaluare statistică, inclusiv criteriul Student [19, 45, 51, 58, 93, 95, 112, 139, 144, 178]. În tabele, cu scopul expunerii mai compacte a materialului, într-o serie de cazuri valorile semnificative sunt marcate prin semnele \*, • ș.a., fără a indica nivelul exact al concluziei statistice, care în toate situațiile descrise a fost  $p < 0,05$  și mai înalt.

### **Concluzie la Capitolul 2**

În Capitolul 2 sunt prezentate materialele și metodele selectate pentru realizarea scopului și obiectivelor lucrării: determinarea reactivității imune și a rezistenței naturale. S-au utilizat indici imunologici care au permis aprecierea adecvată a proprietăților imunotrope ale preparatelor studiate. Selectarea adecvată a sindroamelor clinice și a parametrilor imunologici au permis aprecierea eficacității preparatelor imunotrope în tratamentul complex al pacienților cu toxocaroză asociată cu boli ale aparatului respirator. Metode operante de evaluare statistică, inclusiv criteriul Student, varierea alternativă, și utilitățile programului computerizat Windows 2007 au permis de a realiza analiza statistică a datelor obținute, de a stabili nivelul de autenticitate și gradul de corelare a acestora.

### CAPITOLUL 3.

## REACTIVITATEA IMUNĂ ȘI REZISTENȚA NATURALĂ ÎN DIVERSE VARIANTE DE ASOCIERE A TOXOCAROZEI CU PATOLOGILE APARATULUI RESPIRATOR

La formarea granulomului parazitar participă astfel de citokine ca interleukina 4 (IL-4), iar pentru manifestarea reacției tisulare eozinofile depind în acest caz de IL-5, deoarece în granuloamele parazitare se identifică preponderent eozinofilele, limfocitele T CD4+ și IL-4, lipsind IL-2. Se presupune că dezvoltarea acestor procese patologice este mediată nu de reacția alergică de tip întârziat, ci de reacția de durată de fază tardivă [56, 65, 191].

Unii autori susțin că prezența infecțiilor helmintice în organismul pacienților influențează considerabil statutul lor imunologic [106; 100]. La acești pacienți se determină activarea concomitentă a tipului Th1 de răspuns imun (la pacienții cu invazii parazitare, IL-2 este de 1,4 mai înalt decât la pacienții fără infecții parazitare, IFN- $\gamma$  de 4 ori, iar TNF- $\alpha$  de 1,9 ori) și a tipului Th2 (la pacienții cu invazii parazitare, IL-4 este de 2,5 ori mai înalt decât la pacienții fără infecții parazitare, IL-5 de 1,5 ori, iar IL-10 de 1,4 ori).

Миропольская Н. Ю. (2008) consideră că evoluția sindromului bronhoobstructiv, independent de prezența sau lipsa infecției de fond cu *Toxocara canis*, este conjugată cu producerea intensă de citokine antiinflamatoare (TNF- $\alpha$ , IL-8, IFN- $\alpha$  și IFN- $\gamma$ ) și proinflamatoare (IL-4). Astfel, la pacienții cu sindrom bronhoobstructiv, dezvoltat pe fonul infecției cu *Toxocara canis*, domină niveluri înalte ale TNF- $\alpha$ , IL-8 și IL-4. În același timp, la copiii cu sindrom bronhoobstructiv, în lipsa infecției cu *Toxocara canis*, se identifică niveluri crescute de IFN- $\alpha$  și IFN- $\gamma$ , ceea ce din punct de vedere patogenetic reprezintă o comutare adecvată a răspunsului imun, însoțită de însănătoșirea relativ mai rapidă a bolnavilor [153].

Serotonina și histamina sunt mediatori importanți ai alergiei și inflamației care măresc permeabilitatea vaselor, hemotaxisul și migrarea leucocitelor în focarul inflamației, majorează conținutul eozinofilelor în sânge, intensifică degranularea mastocitelor și eliberarea altor mediatori ai alergiei și inflamației. Serotonina participă în reglarea reacțiilor imune, manifestând un efect de frînare a răspunsului imun determinat de redistribuirea celulelor imunocompetente, majorarea numărului și activarea T-supresorilor, precum și a limfocitelor B.

Astfel, datele despre reglarea citokinică și influența mediatorilor reacțiilor alergice în caz de infectare cu *Toxocara canis* sunt foarte controversate și neelucidate complet.

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

În compartiment sunt analizați indicii reactivității imune și cei ai rezistenței naturale în diverse variante de asociere a toxocarozii cu bolile organelor respiratorii. Grupa de bază I-a constituit 52 de pacienți cu asociere a bolilor organelor respiratorii (astm bronșic și bronșite) cu toxocaroză – **BOR+T**, iar grupa a doua – 31 de pacienți cu toxocaroză (monoinfecția cu toxocara) – **T**. Grupa de control a inclus 50 de persoane sănătoase (conform examenelor de laborator).

**Tabelul 3.1**

Caracteristica gupelor de bolnavi, luate în studiu și probabilitatea frecvenței patologiei concomitente (num. abs.,  $M \pm m$ ).

Indicii	BOR+T (n=52)	T (n=31)
Vârsta (ani)	37,4±1,88	34,6±2,02
Bărbați (prob.frecvenței)	0,38±0,069	0,32±0,087
Femei (prob.frecvenței)	0,62±0,069■	0,68±0,087■
Hepatită virală(prob.frecvenței)	0,25±0,061	0,65±0,089●
Tractul digestiv (prob.frecvenței)	0,44±0,070	0,61±0,090
Tractul urogenital (prob.frecvenței)	0,15±0,051	0,19±0,073
Sistemul nervos (prob.frecvenței)	0,25±0,061	0,19±0,073
Sistemul cardio–vascular (prob.frecvenței)	0,04±0,027	0,03±0,033
Sistemul endocrin (prob.frecvenței)	0,12±0,045	0,03±0,033
Patologie oftalmologică (prob.frecvenței)	0,08±0,038	0,03±0,033
Tuberculoză (prob.frecvenței)	0	0
Altele (prob.frecvenței)	0,37±0,068	0,39±0,090

Diferența semnificativă între indici: ■ – bărbați și femei; ● – grupa de bază (BOR+T) și grupa de control (T).

Distribuția pe sexe a arătat (tab. 3.1) preponderență semnificativă a femeilor în fiecare grup ( $p < 0,01$ ). Acest lucru se datorează, probabil, contactului mai frecvent cu animalele bolnave de toxocaroză. După vârstă grupurile nu diferă semnificativ. Conform comorbidităților semnificativ se depistează mai frecvent hepatita ( $p < 0,001$ ) în gupul cu Toxocaroză în comparație cu Toxocaroză asociată cu patologia organelor de respirație. Celelalte comorbidități se întâlnesc cu aceeași frecvență, însă predominant este: patologia gastro–intestinală, urogenitală, sistemului nervos și endocrin.

Numărul de leucocite (tab. 3.2) la bolnavii din ambele grupe investigate înainte de tratament a fost mai mic decât în grupul persoanelor sănătoase, însă doar în grupul 1 avem o veridicitate a acestui indice ( $p < 0,05$ ). După tratament numărul leucocitelor în primul și al doilea grup și-a menținut tendința de descreștere în comparație cu grupul persoanelor sănătoase respectiv ( $p < 0,001$ ) și ( $p < 0,01$ ).

Numărul de neutrofile segmentate la bolnavii din ambele grupe înainte de tratament a fost semnificativ mai mic decât în grupul persoanelor sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament numărul de neutrofile segmentate în grupul 1 a fost scăzut semnificativ ( $p < 0,05$ ), în timp ce în grupul 2 a rămas neschimbat.

Conținutul de neutrofile nesegmentate la bolnavii din ambele grupe, înainte de tratament a fost semnificativ mai mare decât în grupul persoanelor sănătoase ( $p < 0,01$ ). După tratament conținutul neutrofilelor nesegmentate în ambele grupuri a avut tendința de scădere.

**Tabelul 3.2**

Date privind formula leucocitară în diferite grupe investigate (în %).

Indicii	Persoanele sănătoase (n=50)	BOR+T (n=52)		T (n=31)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
Leucocite ( $\times 10^9/l$ )	6,0±0,12	5,4±0,25	5,0±0,23	5,2±0,46	5,0±0,28
N.segmentate (%)	65,3±0,33	50,5±1,58	45,3±1,47■	47,0±1,71	47,0±2,14
N.nesegmentate (%)	3,9±0,08	6,2±0,70	5,8±0,52	7,0±1,00	6,2±0,76
Eozinofile (%)	1,8±0,10	4,5±0,49	3,7±0,60	5,6±1,35	5,3±1,49
Limfocite (%)	25,6±0,39	32,1±1,34	38,4±1,20■	33,0±1,63	36,0±2,11
Monocite (%)	5,4±0,24	6,5±0,68	6,7±0,56	7,4±1,01	5,5±0,65

Diferența semnificativă între indici: ■ – pînă și după tratament

Nivelul de eozinofile investigate înainte de tratament la bolnavii din ambele grupe au fost semnificativ mai mari decât în grupul persoanelor sănătoase ( $p < 0,001$  în grupul 1 și  $p < 0,01$  în grupul 2). După tratament eozinofilele din ambele grupuri au avut tendință să scadă.

Reducerea lentă a leucocitelor, neutrofilelor și eozinofilelor după tratament este probabil, în concordanță cu numărul de larve *Toxocara canis* distruse, ce induce creșterea severității intoxicației endogene. Într-o anumită măsură acest lucru este demonstrat de mărirea numărului de monocite în ambele grupuri înainte de tratament, cu tendința de creștere în continuare în

ambelre grupuri după tratament, comparativ cu grupul persoanelor sănătoase. Monocitele, care fac parte din sistemul reticuloendotelial, concepute pentru a proteja organismul împotriva infecțiilor microbiene și eliminarea toxinelor și creșterea lor indică activarea sistemului reticuloendotelial.

Conținutul limfocitelor la bolnavii din ambele grupe înainte de tratament a fost semnificativ mai mare decât în grupul persoanelor sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament numărul de limfocite a crescut, dar numai în grupul 1, această creștere a fost semnificativă statistic ( $p < 0,001$ ), ceea ce indică o detresă imună la pacienții din acest grup.

În tabelul 3.3. este expusă caracteristica nivelurilor de citokine și de mediatori ai reacțiilor alergice la bolnavii din ambele grupe investigate.

**Tabelul 3.3**

Caracteristica conținutului de citokine și mediatori ai reacțiilor alergice în grupele investigate  
( $M \pm m$ )

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

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

Conform datelor obținute, la bolnavii cu toxocaroză asociată cu boli ale organelor respiratorii conținutul IL-2 pînă la tratament a fost statistic veridic mai înalt ( $p < 0,001$ ) față de persoanele sănătoase. După tratament acest indice a scăzut statistic veridic ( $p < 0,001$ ) comparativ cu valorile acestui indice pînă la tratament. Printre bolnavii cu monoinfecție (toxocaroză), nivelul IL-2 pînă la tratament a fost chiar mai scăzut decât la persoanele sănătoase, iar după tratament s-a majorat nesemnificativ.

Conținutul IL-4 la bolnavii din ambele grupe investigate a fost concludent mai înalt față de persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  pentru BOR+T și  $p < 0,01$  pentru T), însă pentru bolnavii cu



patologie combinată nivelul IL-4 a fost mai înalt nesemnificativ față de pacienții cu monoinfecție. După tratament, nivelul IL-4 la bolnavii cu patologie combinată a scăzut statistic veridic ( $p < 0,001$ ), iar la bolnavii cu monoinfecție a înregistrat doar o tendință de diminuare.

Rezultatele înregistrate demonstrează instalarea tipului combinat de răspuns imun (Th1 și Th2) la bolnavii cu patologie combinată care se menține pînă și după tratament. La bolnavii cu monoinfecție (cu toxocaroză), pînă și după tratament se determină tipul Th2 de răspuns imun. Datele obținute în studiu diferă de cele publicate de alți autori [100, 106] care afirmă că la bolnavii cu infecții parazitare se determină activarea simultană a tipurilor Th1 și Th2 de răspuns imun [89].

Pînă la tratament, conținutul IL-5, care joacă un rol important în reacția tisulară eozinofilă, la bolnavii din ambele grupe a fost concludent mai înalt decît la persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  pentru BOR+T și  $p < 0,05$  pentru T), la bolnavii cu patologie combinată fiind mai înalt decît la cei cu monoinfecție. După tratament, nivelul IL-5 a scăzut concludent în grupul BOR+T ( $p < 0,01$ ), la bolnavii cu monoinfecție determinându-se doar o tendință de scădere a acestui indice. Mărirea simultană a nivelurilor IL-4 și IL-5 la bolnavii din ambele grupe se explică prin rolul important al acestor citokine în formarea granulomului parazitar, fapt confirmat și de datele altor autori [56, 65, 191].

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. Pînă la tratament, conținutul IL-8 și IL-4 a fost concludent mai înalt în ambele grupe, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  pentru BOR+T și  $p < 0,01$  pentru T), la bolnavii cu patologie combinată fiind mai înalt comparativ cu monoinfecția. După tratament, conținutul IL-8 și IL-4 la pacienții 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 pînă la tratament de asemenea a fost mai înalt în ambele grupe de bolnavi comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  pentru BOR+T și  $p < 0,05$  pentru T), la bolnavii cu patologie combinată acest indice fiind mai înalt decît la bolnavii cu monoinfecție. La bolnavii cu patologie combinată, în dinamică conținutul de histamină a scăzut statistic veridic ( $p < 0,001$ ), pe cînd în grupul cu monoinfecție s-a înregistrat doar o tendință de diminuare a acestui indice.

Conținutul de serotonină, la fel ca și conținutul de histamină, pînă la tratament a prezentat un nivel statistic veridic mai înalt în ambele grupe comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ), fiind mai înalt la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,01$ ). După tratament, conținutul de serotonină în dinamică a scăzut statistic veridic ( $p < 0,001$ ) la bolnavii cu patologie

combinată, la bolnavii cu toxocaroză înregistrându-se doar o tendință de reducere a acestui indice.

Analiza unor indici ai expresivității reacțiilor alergice a arătat că pînă la tratament conținutul eozinofilelor la bolnavii cu patologie combinată (tab. 3.4) a fost statistic veridic 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 statistic ne semnificativă. În dinamică, atît la bolnavii cu patologie combinată, cît 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, decît la bolnavii cu monoinfecție. Pînă la tratament nu s-au semnalat diferențe statistic veridice în conținutul de bazofile între grupele implicate în studiu, comparativ cu persoanele sănătoase. Schimbări esențiale între grupele incluse în studiu după acest indice nu s-au determinat nici după tratament.

**Tabelul 3.4**

Caracteristica unor indici ai expresivității reacțiilor alergice în grupele investigate ( $M \pm m$ )

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

Indicile leucocitar al alergiei simplificat (ILAS) la bolnavii din grupă cu patologie combinată a fost statistic veridic mai înalt ( $p < 0,001$ ) comparativ cu persoanele sănătoase.

Diferența indicilor ILAS între bolnavii cu monoinfecție și persoanele sănătoase a fost la un nivel jos ( $p < 0,05$ ). Diferențele între indicii ILAS dintre grupa cu patologie combinată și grupa cu monoinfecție nu sunt statistic veridice. După tratament, în ambele grupe investigate nu a fost stabilită o tendință de reducere a ILAS.

Indicele imunoreglator (CD4/CD8) la bolnavii din ambele grupe investigate a fost statistic veridic 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 de diminuare a valorilor sale, iar la bolnavii cu toxocaroză – de creștere statistic veridică ( $p < 0,001$ ), ceea ce demonstrează accentuarea continuă a stării alergice la acești bolnavi.

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

Nivelul anticorpilor față de *Toxocara canis* (*anti-Toxocara canis IgG*) la bolnavii din ambele grupe pînă la tratament a fost statistic veridic mai înalt comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). În dinamică, după tratament, nivelul anticorpilor *anti Toxocara canis IgG* s-a redus mai evident la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,001$ ), decât la cei cu monoinfecție ( $p < 0,05$ ) [86].

**Tabelul 3.5**

Coeficientului de corelație (r) între indicii reacțiilor alergice  
la bolnavii din ambele grupe investigate

Citokinele și mediatorii	IgE		Anti-ToxoIgG		Eozinofilia	
	BOR+T	T	BOR+T	T	BOR+T	T
IL-2	0,229	0,131	0,262	0,105	0,186	0,014
IL-4	0,454	0,933	0,415	0,039	0,220	0,178
IL-5	0,379	0,217	0,291	0,164	0,841	0,808
IL-8	0,305	0,295	0,330	0,165	0,838	0,891
Histamina	0,365	0,290	0,323	0,235	0,656	0,857
Serotonina	0,163	0,378	0,307	0,147	0,625	0,742

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

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 (tab. 3.3) demonstrează prevalarea la bolnavii cu patologie combinată a tipului Th1 de răspuns imun, iar la bolnavii cu monoinfecție – a tipului Th2 [87].

Lipsa la bolnavii cu patologie combinată a corelației (tab. 3.5) între IL-2 și indicii reacțiilor alergice IgE, *anti Toxocara canis IgG*, eozinofilia, pe de o parte, și nivelurile înalte de IL-2, pe de altă parte, practic în lipsa IL-2 la bolnavii cu monoinfecție, demonstrează instalarea preponderent a tipului Th1 de răspuns imun la bolnavii cu patologie combinată. Corelația înaltă între nivelurile IL-4 și IgE ( $r = 0,933$ ) la bolnavii cu monoinfecție denotă prezența tipului Th-2 de răspuns imun la această categorie de bolnavi.

Prezența corelației de o expresivitate medie între nivelurile de IL-4 și de *anti Toxocara canis IgG* ( $r = 0,415$ ) la bolnavii cu patologie combinată indică la dezvoltarea tipului combinat de răspuns imun (Th1 și Th2), cu prevalarea tipului Th1. Acest tablou este confirmat de gradul înalt de corelație a IL-5 (markerul tipului Th2 de răspuns imun) și eozinofiliei la bolnavii cu patologie combinată ( $r=0,841$ ) și la bolnavii cu monoinfecție ( $r=0,808$ ). Serotonina și histamina, în calitate de mediatori ai reacțiilor alergice, de asemenea au prezentat un grad înalt de corelație cu eozinofilia. Corelația histamina–eozinofilie la bolnavii cu patologie combinată a constituit un nivel mediu (0,656), iar la bolnavii cu monoinfecție un nivel înalt (0,857). Coeficientul de corelație dintre nivelul de serotonină și eozinofilie la bolnavii cu patologie combinată a constituit 0,625, iar la bolnavii cu monoinfecție – 0,742. Aceste rezultate confirmă că la bolnavii cu monoinfecție predomină tipul Th2 de răspuns imun.

Prezintă un interes analiza activității proliferative a limfocitelor T și hipersensibilizării celulare la antigenele bacteriene și micobacteriene în contextul determinării predominării tipului Th1 sau Th2 de răspuns imun. Activitatea proliferativă a limfocitelor T (tab. 3.6) la bolnavii din ambele grupe a fost statistic veridic mai scăzută ( $p < 0,001$ ), comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament s-a observat creșterea veridică a activității proliferative a limfocitelor T în ambele grupe de bolnavi, mai exprimată la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,001$ ), în comparație cu monoinfecție ( $p < 0,05$ ). Acest indice corelează cu conținutul înalt de serotonină la bolnavii din ambele grupe și cu scăderea acestuia în dinamică datorită efectului de frînare a serotoninei, manifestat asupra reacțiilor imune.

Un nivel statistic veridic mai înalt de sensibilizare celulară ( $p <$  de la 0,05 până la 0,001, în funcție de antigen) față de antigenele bacteriene și micobacteriene la bolnavii cu patologie combinată și scăderea statistic veridică a acestuia după tratament ( $p <$  de la 0,05 până la 0,01 în funcție de antigen) de asemenea confirmă prevalarea tipului Th1 de răspuns imun la bolnavii din această grupă.

**Tabelul 3.6**

Caracteristica activității funcționale a limfocitelor T și nivelul de sensibilizare celulară la antigenele micobacteriene și bacteriene la bolnavii din grupele investigate ( $M \pm m$ )

Indicii	Persoane sănătoase (n-50)	BOR+T (n-52)		T (n-31)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
TTBL cu PHA (%)	79,9±1,16	58,2±0,57	62,5±0,66■	56,2±1,17	60,8±1,35■
Tuberculina (%)	4,13±0,093	3,3±0,17	2,7±0,16■	1,9±0,23●	1,8±0,20○
Stafilococul (%)	1,38±0,068	3,8±0,17	3,1±0,20■	2,2±0,28●	1,9±0,26○
Streptococul (%)	0,88±0,052	3,4±0,19	2,7±0,19■	2,2±0,25●	2,0±0,26○
Pneumococul (%)	0,34±0,026	1,0±0,07	0,7±0,08■	0,6±0,11●	0,5±0,08○

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

Pînă la tratament, conținutul limfocitelor T în expresie procentuală (CD3) a fost aproximativ la același nivel la bolnavii din ambele grupe (tab. 3.7), dar statistic veridic mai scăzut ( $p < 0,001$ ) decât la persoanele sănătoase. După tratament s-a determinat creșterea conținutului de limfocite T, la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,001$ ) mai evidentă decât la cei cu monoinfecție ( $p < 0,01$ ) [88].

Conținutul limfocitelor T în valoare absolută (CD3) pînă la tratament a fost aproximativ la același nivel în ambele grupuri de bolnavi, însă statistic veridic mai scăzut ( $p < 0,001$ ) decât la persoanele sănătoase. După tratament s-a determinat creșterea conținutului de limfocite T, la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,001$ ), la bolnavii cu monoinfecție înregistrîndu-se doar o tendință de majorare a acestui indice. [88].

Conținutul limfocitelor T-helper (CD4) în expresie procentuală la bolnavii din ambele grupe investigate a fost la același nivel, fiind mai scăzut comparative cu persoanele sănătoase

( $p < 0,001$ ). După tratament, conținutul limfocitelor T–helper s–a majorat mai evident la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,05$ ), la bolnavii cu monoinfecție înregistrându–se doar o tendință de majorare a acestui indice.

Conținutul limfocitelor T–helper (CD4) în valoare absolută în ambele grupe de bolnavi investigați pînă și după tratament au avut aceleași valori comune cu expresia procentuală.

**Tabelul 3.7**

Caracteristica subpopulațiilor de limfocite la bolnavii din grupele investigate ( $M \pm m$ )

Indicii	Persoanele sănătoase (n-50)	BOR+T (n-52)		T (n-31)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
CD3 (%)	67,4±0,53	47,1±0,83	53,9±0,75■	48,3±1,24	53,7±1,53■
abs.	1,26±0,047	0,79±0,041	1,01±0,044■	0,82±0,093	0,92±0,052
CD4 (%)	38,3±0,59	32,9±0,94	35,6±0,84■	33,6±1,24	36,5±1,25
abs.	0,72±0,024	0,55±0,031	0,66±0,029■	0,31±0,038	0,24±0,013
CD8 (%)	29,6±0,75	14,3±0,71	17,1±0,72■	18,1±0,97●	14,5±0,76■○
abs.	0,51±0,032	0,24±0,017	0,32±0,021■	0,31±0,038	0,24±0,013○
CD4/CD8 (u. c.)	1,3±0,04	2,8±0,29	2,3±0,12	2,0±0,12●○	2,7±0,15■○
CD19 (%)	9,8±0,51	15,4±0,44	12,5±0,45■	16,9±0,47	14,4±0,55■
abs.	0,18±0,010	0,26±0,016	0,23±0,012	0,29±0,032	0,25±0,017
CD16 (%)	12,1±0,51	13,5±0,29	15,4±0,32■	13,4±0,34	14,5±0,31■
abs.	0,24±0,021	0,23±0,013	0,28±0,012■	0,23±0,024	0,25±0,014

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

În ceea ce privește conținutul limfocitelor T–supresor (CD8) în expresie procentuală, la bolnavii cu patologie combinată conținutul lor a fost mai scăzut ( $p < 0,001$ ), comparativ cu persoanele sănătoase. Pînă la tratament, la bolnavii cu monoinfecție conținutul limfocitelor T–supresor a fost statistic veridic mai scăzut ( $p < 0,001$ ), comparativ cu persoanele sănătoase, dar mai mare ( $p < 0,01$ ) decît la bolnavii cu patologie combinată. După tratament s–a determinat creșterea conținutului de limfocite T–supresor la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,01$ ), iar

printre bolnavii cu monoinfecție, din contra, valorile acestui indice statistic veridic s-au micșorat ( $p < 0,01$ ).

Conținutul limfocitelor T-supresor (CD8) în valoare absolută, la bolnavii din grupele examinate a fost scăzut ( $p < 0,001$ ), comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament s-a determinat creșterea conținutului de limfocite T-supresor la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,01$ ), iar printre bolnavii cu monoinfecție, din contra, valorile acestui indice s-au micșorat, prin urmare conținutul limfocitelor T-supresor (CD8), după tratament la bolnavii cu patologie combinată a fost mai mare decât la bolnavii cu monoinfecție ( $p < 0,01$ ). Aceste rezultate demonstrează creșterea expresivității tipului Th2 de răspuns imun la bolnavii cu monoinfecție.

Indicele imunoreglator (CD4/CD8) la bolnavii din ambele grupe investigate a fost statistic veridic mai înalt comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). Indicele imunoreglator la bolnavii cu patologie ale organelor respiratorii asociate cu *Toxocara canis* a prezentat o tendință de diminuare a valorilor sale, iar la bolnavii cu toxocaroză – de creștere statistic veridică ( $p < 0,001$ ), ceea ce demonstrează accentuarea continuă a stării alergice la acești bolnavi.

Conținutul limfocitelor B (CD19) la bolnavii din ambele grupe investigate în expresie procentuală pînă la tratament a prezentat același nivel, fiind mai mare comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, conținutul limfocitelor B a scăzut mai evident la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,001$ ) în comparație cu cei cu monoinfecție ( $p < 0,01$ ).

Conținutul limfocitelor B (CD19) în valoare absolută pînă la tratament a prezentat același nivel, la bolnavii din ambele grupe investigate fiind mai mare comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, conținutul limfocitelor B a scăzut la bolnavii cu patologie combinată, iar la bolnavii cu monoinfecție se observă doar o tendință de micșorare a acestui indice. Aceste rezultate confirmă indirect prevalența printre bolnavii cu monoinfecție a tipului Th2 de răspuns imun.

Conținutul celulelor NK (CD16) în expresie procentuală a înregistrat același nivel valoric la bolnavii ambelor grupe și statistic veridic mai mare ( $p < 0,05$ ) decât la persoanele sănătoase și după tratament acest indice a fost veridic mai înalt atît la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,001$ ), cît și la cei cu monoinfecție ( $p < 0,05$ ), comparativ cu persoanele sănătoase.

Conținutul celulelor NK (CD16) exprimat în valori absolute a înregistrat același nivel valoric la bolnavii ambelor grupe și nu s-a diferențiat semnificativ comparative cu persoanele sănătoase. După tratament acest indice a continuat să fie veridic mai înalt la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,01$ ), iar la bolnavii cu monoinfecție înregistrîndu-se doar o tendință de majorare a acestui indice.

Datorită faptului că la bolnavii din ambele grupuri s-a determinat scăderea semnificativă a limfocitelor T (CD3) și activității funcționale a limfocitelor T în reacția de transformare blastică a limfocitelor cu PHA, am decis să analizăm unii parametri ai metabolismului limfocitelor T (tab. 3.8).

Consumul glucozei (CG) de către limfocitele T din supernatant la bolnavii din ambele grupe investigate, înainte de tratament a fost semnificativ redus ( $p < 0,001$ ), comparativ cu grupul persoanelor sănătoase. După tratament acest indice a continuat să crească la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,01$ ), la bolnavii cu monoinfecție, înregistrându-se doar o tendință de majorare a acestui indice.

**Tabelul 3.8**

Caracteristica indicilor de consumare a glucozei (CG), activității lactatdehidrogenazei (LDG) și aldolazei (ALD) a limfocitelor din mediul de cultivare a limfocitelor ( $M \pm m$ )

Indicii	Persoane sănătoase (n-50)	BOR+T (n-52)		T (n-31)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
CG (mmol/l)	4,7±0,20	2,12±0,044	2,34±0,053■	2,11±0,148	2,43±0,172
LDG (IU/l)	166±5,7	111±1,35	125±2,63■	110±3,24	121±4,11■
ALD (u.d.o.)	5,0±0,18	1,06±0,013	1,22±0,029■	1,04±0,044	1,18±0,061

*Diferența semnificativă între indicii: ■ – pînă și după tratament;*

Activitatea lactatdehidrogenazei (LDG) a limfocitelor T din supernatant la bolnavii din ambele grupe investigate, înainte de tratament a fost veridic redus ( $p < 0,001$ ), comparativ cu grupul persoanelor sănătoase. După tratament acest indice a continuat să crească veridic la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,001$ ) și la bolnavii cu monoinfecție ( $p < 0,05$ ).

Activitatea aldolazei (ALD) a limfocitelor T din supernatant la bolnavii din ambele grupe înainte de tratament a fost redusă ( $p < 0,001$ ), comparativ cu grupul persoanelor sănătoase. După tratament acest indice a continuat să arate valori veridic mai mari la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,001$ ), iar la bolnavii cu monoinfecție, înregistrându-se doar o tendință de majorare a acestui indice. S-a determinat o inhibare marcantă a metabolismului limfocitelor T în ambele grupuri examinate înainte de tratament, după tratament indicii modificați au crescut mai pronunțat la bolnavii cu patologie combinată, dar nu au atins limitele normei.



Activitatea funcțională a neutrofilelor, evaluată după testul NBT (tab. 3.9), pînă la tratament a fost mai redusă la bolnavii ambelor grupe, comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, activitatea neutrofilelor s-a intensificat 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, fără semnificație statistică. 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 indicii fagocitar (IF), pînă la tratament a fost puternic supresată la bolnavii ambelor 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.

**Tabelul 3.9**

Caracteristica neutrofilelor la bolnavii din grupele investigate ( $M\pm m$ )

Indicii	Persoane sănătoase (n=50)	BOR+T (n=52)		T (n=31)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
NBT (u. c.)	0,14±0,006	0,13±0,003	0,16±0,004■	0,12±0,007	0,15±0,009■
NF (%)	76,9±0,86	75,1±0,81	83,3±1,16■	74,2±1,27	80,5±1,95■
IF (%)	4,61±0,17	3,6±0,09	4,4±0,14■	3,6±0,18	4,2±0,23■

*Diferența semnificativă între indicii: ■ – pînă și după tratament;*

**Tabelul 3.10**

Caracteristica indicilor activității fosfatazei acide (Fac), fosfatazei alcaline (Fal) și lactatdehidrogenazei (LDG) a neutrofilelor ( $M\pm m$ )

Indicii	Persoane sănătoase	BOR+T (n=52)		T (n=31)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
Fac (mcg/ml/ora)	48,5±3,24	27,4±0,27	30,9±0,67■	26,4±0,82	29,6±1,22■
Fal (mcg/ml/ora)	35,2±2,86	28,2±0,31	31,9±0,59■	27,1±0,97	29,8±1,31
LDG (IU/l)	882±28,9	1356±15,2	1222±30,3■	1305±28,3	1207±35,7■

*Diferența semnificativă între indicii: ■ – pînă și după tratament;*

Datorită faptului că la pacienții ambelor grupuri s-a determinat inhibarea fagocitozei neutrofilelor, am decis să analizăm unii parametri ai metabolismului neutrofilelor (tab. 3.10).

Activitatea fosfatazei acide (Fac) pînă la tratament a înregistrat același nivel valoric la bolnavii ambelor grupe și statistic veridic mai mic ( $p < 0,001$ ) decît la persoanele sănătoase. După tratament acest indice a continuat semnificativ să crească atît la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,001$ ), cît și la cei cu monoinfecție ( $p < 0,05$ ).

Activitatea fosfatazei alcaline (Fal) pînă la tratament a înregistrat același nivel valoric la bolnavii ambelor grupe și statistic veridic mai mic ( $p < 0,05$  pentru grupa cu patologie combinată și  $p < 0,01$  pentru grupa cu monoinfecție) decît la persoanele sănătoase. După tratament acest indice a continuat să crească semnificativ la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,001$ ), la bolnavii cu monoinfecție, înregistrîndu-se doar o tendință de majorare a acestui indice.

Activitatea lactatdehidrogenazei (LDG) pînă la tratament a înregistrat aceleași valori la bolnavii ambelor grupe și statistic veridic mai mare ( $p < 0,001$ ) decît la persoanele sănătoase. După tratament acest indice a continuat semnificativ să se micșoreze atît la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,001$ ), cît și la cei cu monoinfecție ( $p < 0,01$ ).

S-a stabilit inhibarea metabolismului neutrofilelor în ambele grupuri, însă nu e la fel de pronunțată ca cea a metabolismului limfocitelor T. După tratament indicii modificați au crescut mai pronunțat la bolnavii cu patologie combinată, neajungînd la limitele normei.

Conținutul IgG, IgA, IgM pînă la tratament a fost la fel semnificativ de înalt ( $p < 0,001$ ) la bolnavii din ambele grupe comparativ cu persoanele sănătoase (tab. 3.11). După tratament, titrul celor trei clase de imunoglobuline a scăzut statistic veridic numai la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,001$ ), la cei cu monoinfecție prezentînd doar tendințe de diminuare. Astfel, și după tratament nivelurile IgG, IgA, IgM au continuat să rămînă statistic veridic mai înalte ( $p < 0,05$  pentru IgG, IgA și  $p < 0,01$  pentru IgM) la bolnavii cu monoinfecție, comparativ cu bolnavii cu patologie combinată.

Nivelurile componentelor C3 și C4 ale complementului pînă la tratament au fost la fel de scăzute la bolnavii ambelor grupe, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, conținutul acestor componente ale complementului s-a majorat statistic veridic la bolnavii cu patologie combinată:  $p < 0,01$  pentru C3 și  $p < 0,001$  pentru C4. Conținutul componentelor C3 și C4 ale complementului la bolnavii cu monoinfecție de asemenea s-a majorat statistic veridic, dar într-o măsură mai mică:  $p < 0,05$  pentru C3 și  $p < 0,01$  pentru C4.

Până la tratament, conținutul complexelor imune circulante (CIC) a fost crescut la bolnavii din ambele grupe ( $p < 0,001$ ). După tratament, acest indice a scăzut statistic veridic la

bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,01$ ), printre bolnavii cu monoinfecție, înregistrându-se doar o tendință de micșorare.

**Tabelul 3.11**

Caracteristica indicilor imunității umorale la bolnavii din grupele investigate ( $M \pm m$ )

Indicii	Persoane sănătoase (n-50)	BOR+T (n-52)		T (n-31)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
IgG (g/l)	12,3±0,27	16,4±0,23	15,0±0,23■	17,3±0,44	16,2±0,52 o
IgA (g/l)	2,6±0,10	3,3±0,06	2,8±0,09■	3,6±0,14	3,2±0,17 o
IgM (g/l)	1,4±0,06	2,1±0,08	1,7±0,07■	2,4±0,13	2,1±0,14 o
C3 (g/l)	1,2±0,06	0,73±0,018	0,84±0,026■	0,75±0,034	0,87±0,045■
C4 (g/l)	0,5±0,02	0,33±0,005	0,39±0,010■	0,31±0,009	0,36±0,014■
CIC (u.d.o.)	65,0±3,86	91,9±6,48	66,9±5,12■	89,3±8,14	69,4±8,22
PPD (g/l)	0,31±0,012	0,38±0,008	0,34±0,010■	0,41±0,013	0,38±0,014o

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

Properdină (PPD) – proteină din grupul globulinelor ce posedă acțiune antibacteriană și antivirală nespecifică, se referă la factorii (congenitali) a rezistenței preimune. Anterior tratamentului, conținutul properdinei a fost veridic mai înalt la bolnavii din ambele grupe, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, s-a determinat o scădere semnificativă la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,01$ ), la bolnavii cu monoinfecție doar o tendință de scădere a acestui indice. Prin urmare conținutul properdinei după tratament la bolnavii cu monoinfecție a fost semnificativ mai mare decât la bolnavii cu patologie combinata ( $p < 0,05$ ).

Conținutul de haptoglobină (HPT) înainte de tratament (tab.3.12) la bolnavii din ambele grupe nu s-a deosebit semnificativ comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, conținutul haptoglobinei a scăzut semnificativ în ambele grupuri, mai pronunțat la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,001$ ), decât la bolnavii cu monoinfecție ( $p < 0,01$ ). Ca urmare, conținutul de haptoglobină după tratament la bolnavii cu monoinfecție a fost semnificativ mai mic decât la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,01$ ).

Conținutul de ceruloplasmină (CER) înainte de tratament la bolnavii din ambele grupe a fost veridic mai mare în comparație cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament a scăzut în mod semnificativ conținutul ceruloplasminei la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,001$ ), printre bolnavii cu monoinfecție, înregistrându-se doar o tendință de micșorare.

Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) înainte de tratament la bolnavii din ambele grupe a fost semnificativ mai mare comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, VSH a fost redus semnificativ în ambele grupuri, mai pronunțat la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,01$ ), decât la bolnavii cu monoinfecție ( $p < 0,05$ ). Ca urmare, VSH după tratament la bolnavii cu monoinfecție a fost semnificativ mai mare decât la bolnavii cu patologie combinată ( $p < 0,01$ ).

**Tabelul 3.12**

Caracteristica unor indici inflamatori la bolnavii din grupele investigate ( $M \pm m$ )

Indicii	Persoane sănătoase (n-50)	BOR+T (n-52)		T (n-31)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
HPT (g/l)	1,08±0,056	0,99±0,021	0,86±0,023■	1,08±0,027	0,95±0,027■o
CER (g/l)	0,30±0,012	0,47±0,009	0,41±0,012■	0,47±0,019	0,42±0,019
VSH (mm/ora)	0,5±0,02	8,7±1,03	5,8±0,45■	12,4±1,55	8,8±0,87■ o

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

Așadar, factorii, care ghidează răspunsul imun după tipul Th2, se deosebesc de factorii care induc răspunsul imun de tipul Th1, iar atunci cînd citokinele tipului Th1 supresează producerea de citokine proprii tipului Th2, acestea au o direcție opusă [126].

Activarea limfocitelor T se poate finaliza atît prin proliferarea celulelor, cît și prin intrarea lor în apoptoză. Într-un final, raportul celulelor proliferante și apoptozice sub acțiunea activării determină performanțele răspunsului imun. Diferențele în expunerea apoptozei activaționale a subpopulațiilor de limfocite T duce la modificarea raportului în procesul formării răspunsului la stimulare, ceea ce, probabil, contribuie la manifestarea optimală a activității funcționale a acestor celulele imunocompetente în răspunsul imun. Atît la persoanele sănătoase, cît și la bolnavii cu patologie pulmonară se relevă o neregularitate slabă a intrării în apoptoză a limfocitelor CD4<sup>+</sup> și CD8<sup>+</sup>. Astfel de variații ale raportului proliferare/apoptoză a celulelor activate în normă și în caz de patologie sunt îndreptate spre atingerea echilibrului limfocitelor

CD4<sup>+</sup> și CD8<sup>+</sup>, ceea ce reprezintă o condiție optimă pentru realizarea funcțiilor efectoare ale limfocitelor T [118, 203, 204].

În prezent este stabilit că pe lângă calea clasică de dezvoltare a reacției alergice de tip imediat (tipul Th1) poate fi conectată încă una. Aceasta se datorează faptului că un șir de celule, printre care monocitele, eozinofilele și trombocitele, dotate cu receptori pentru fixarea reagenilor, la contactul cu antigena eliberează diverși mediatori (histamina, bradichinina, serotonina), care manifestă atât efect antiinflamator, cât și proinflamator [108, 153, 161, 180].

Probabil, prin aceasta și se explică activarea printre bolnavii cu boli ale organelor respiratorii asociate cu toxocaroză atât a tipului Th1 de răspuns imun, cât și a tipului Th2, ceea ce și condiționează o evoluție mai favorabilă a patologiei combinate comparativ cu monoinfecția, în care prevalează răspunsul imun de tipul Th2.

### ***3.2. Reactivitatea imună și rezistența naturală în asocierea toxocarozii cu astmul bronșic și cu bronșita cronică***

În acest subcompartiment investigațional sunt prezentate datele și analiza indicilor reactivității imune în diverse variante de asociere a toxocarozii cu patologia pulmonară sub formă de component alergic sever (astm bronșic) și de bronșită cronică.

În scopul elucidării caracterului modificărilor indicilor reactivității imune în variantele de patologiei nominalizate, bolnavii grupei de bază (52) au fost divizați în două subgrupe:

- prima subgrupă: 32 de bolnavi cu toxocaroză asociată cu patologie pulmonară cu componentă alergică (astm bronșic);
- a doua subgrupă: 20 de bolnavi cu toxocaroză asociată cu bronșită cronică;
- datele obținute au fost comparate cu rezultatele similare în grupul de persoane sănătoase (n=50).

Distribuția pe sexe a arătat (tab. 3.13) preponderență nesemnificativă a femeilor, în fiecare subgrup, din cauza numărului mic de observații. Conform vârstei subgrupurile nu se deosebesc. În concordanță cu frecvența comorbidităților întâlnite domină patologia tractului gastrointestinal și sistemul nervos.

**Tabel 3.13**

Caracteristica subgrupelor de bolnavi, luate în studiu și probabilitatea frecvenței patologiei concomitente (num. abs.,  $M \pm m$ ).

Indicii		Prima subgrupă (n=32)	A doua subgrupă (n=20)
Vârsta	(ani)	37,5±1,94	37,2±3,93
Bărbați	(prob.frecvenței)	0,44±0,091	0,35±0,112
Femei	(prob.frecvenței)	0,56±0,091	0,65±0,112
Hepatită virală	(prob.frecvenței)	0,28±0,082	0,20±0,094
Tractul digestiv	(prob.frecvenței)	0,41±0,090	0,50±0,118
Tractul urogenital	(prob.frecvenței)	0,09±0,053	0,25±0,102
Sistemul nervos	(prob.frecvenței)	0,16±0,066	0,35±0,135
Sistemul cardio–vascular	(prob.frecvenței)	0,06±0,044	0
Sistemul endocrin	(prob.frecvenței)	0,09±0,053	0,15±0,084
Patologie oftalmologică	(prob.frecvenței)	0,09±0,053	0,05±0,051
Tuberculoză	(prob.frecvenței)	0	0
Altele	(prob.frecvenței)	0,31±0,085	0,45±0,117

Numărul de leucocite (tab. 3.14) la bolnavii ambelor subgrupuri înainte de tratament a fost mai mic comparativ cu persoanele sănătoase, în subgrupa a 2 ( $p < 0,05$ ). După tratament numărul de leucocite a avut tendința să scadă și în continuare comparativ cu persoanele sănătoase ( pentru 1 subgrupă  $p < 0,05$  și 2 subgrupă  $p < 0,01$ ).

Conținutul de neutrofile segmentate la bolnavii din ambele subgrupe înainte de tratament a fost semnificativ mai mic decât la persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament conținutul de neutrofile segmentate în subgrupul 1 a fost scăzut semnificativ ( $p < 0,05$ ), în timp ce în al 2 subgrup a fost observată numai o tendință de reducere.

Conținutul de neutrofile nesegmentate la bolnavii din ambele subgrupe înainte de tratament a fost semnificativ mai mare comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,05$ ). După tratament conținutul neutrofilelor nesegmentate în 1 subgrup a avut tendința să scadă, iar în al 2 subgrup – o tendință de creștere.

**Tabelul 3.14**

Date privind formula leucocitară la bolnavii investigați (în %).

Indicii	Persoanele sănătoase (n=50)	Prima subgrupă (n=32)		A doua subgrupă (n=20)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
Leucocite (x10 <sup>9</sup> /l)	6,0±0,12	5,7±0,37	5,3±0,32	4,9±0,27	4,6±0,31
N.segmentate (%)	65,3±0,33	50,2±2,49	43,6±2,08■	47,7±3,15	43,6±3,29
N.nesegmentate (%)	3,9±0,08	7,1±1,39	6,5±1,38	8,2±2,37	9,1±2,92
Eozinofile (%)	1,8±0,10	4,3±0,61	3,9±0,78	4,9±0,87	3,3±0,99
Limfocite (%)	25,6±0,39	32,4±1,80	38,9±1,48■	31,8±2,07	37,5±2,11
Monocite (%)	5,4±0,24	6,1±0,89	6,9±0,70	7,2±1,07	6,4±0,99

*Diferența semnificativă între indici: ■ – pînă și după tratament;*

Eozinofilele la bolnavii din ambele subgrupe înainte de tratament au fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament eozinofilele în ambele subgrupuri au avut tendința să scadă. Reducerea lentă a leucocitelor, neutrofilelor și eozinofilelor după tratament, este consecința severității intoxicației endogene.

Conținutul limfocitelor la bolnavii din ambele subgrupe înainte de tratament a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament limfocitele au crescut în ambele subgrupuri, dar numai în 1 subgrup această creștere a fost semnificativă ( $p < 0,005$ ), indicând faptul intensității perturbărilor imunitare la bolnavii din primul subgrup.

În tabelul 3.15 sunt prezentate date privind modificările indicilor nivelului de expresivitate a reacțiilor alergice în subgrupele de bolnavi investigați. Astfel, nivelul IL-2 la toți bolnavii cu asociere a toxocarozii cu o patologie pulmonară a fost statistic veridic mai înalt ( $p < 0,001$ ), comparativ cu persoanele sănătoase. La bolnavii cu toxocaroză asociată cu bronșită cronică, nivelul IL-2 este statistic veridic mai înalt decât la bolnavii cu asocierea toxocarozii cu patologie pulmonară cu componentă alergică ( $p < 0,001$ ). După tratament, acest indice a scăzut statistic veridic 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 statistic veridic mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  pentru prima subgrupă 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 în ambele subgrupe de bolnavi a scăzut statistic veridic ( $p < 0,01$  pentru prima subgrupă și  $p < 0,05$  pentru a doua), în prima subgrupă continuând să rămână statistic veridic mai înalt.

**Tabelul 3.15**

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

Citokine și mediatori	Persoanele sănătoase (n-50)	Prima subgrupă (n-32)		A doua subgrupă (n-20)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
IL-2 (pg/ml)	3,9±0,18	7,0±0,45●	5,3±0,34■o	13,5±0,62	8,8±0,87■
IL-4 (pg/ml)	6,3±0,32	15,5±1,43●	9,4±1,08■ o	9,7±1,38	6,4±0,88■
IL-5 (pg/ml)	3,8±0,23	7,3±0,96	4,5±0,69■	7,9±1,44	4,6±1,03
IL-8 (pg/ml)	32,1±1,99	80±11,5	52±8,5	101±19,5	50±14,2■
Histamina (ng/ml)	0,34±0,033	0,66±0,049●	0,44±0,033■	0,49±0,059	0,34±0,057
Serotonina (ng/ml)	177±22,5	804±79,6●	491±42,3■o	513±43,6	360±46,6■

*Diferențe semnificative între indici: ■ – pînă și după tratament; ● – prima și a doua subgrupă pînă la tratament; o – prima și a doua subgrupă după tratament.*

Rezultatele obținute demonstrează prezența tipului combinat (Th1 și Th2) de răspuns imun la bolnavii ambelor subgrupe, cu prevalarea tipului Th2 la bolnavii cu asocierea toxocarozii cu patologie pulmonară sub formă de componentă alergică și a tipului Th1 la bolnavii la care toxocaroză se asociază cu bronșita cronică [33].

Conținutul IL-5 joacă un rol important în reacția eozinofilă tisulară. Pînă la tratament, la bolnavii din ambele subgrupe acest indice a fost concludent mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  pentru prima subgrupă,  $p < 0,01$  pentru a doua). După tratament, conținutul IL-5 în prima subgrupă a scăzut statistic veridic ( $p < 0,05$ ), în a doua înregistrându-se doar o tendință de scădere, ceea ce demonstrează prezența la bolnavii din această subgrupă a răspunsului imun de tipurile Th1 și Th2, cu prevalarea tipului Th1.

Conținutul IL-8 pînă la tratament la bolnavii din ambele subgrupe a fost statistic veridic mai înalt decît la persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, nivelul IL-8 în a doua subgrupă a scăzut statistic veridic ( $p < 0,05$ ), iar în prima a manifestat doar o tendință de



descreștere. Aceste rezultate demonstrează prevalarea la bolnavii din subgrupa a doua a răspunsului imun de tipul Th1.

Pînă la tratament, conținutul de histamină la bolnavii din ambele subgrupe a fost mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  pentru prima subgrupă și  $p < 0,05$  pentru a doua), la bolnavii din prima subgrupă acest indice fiind mai înalt ( $p < 0,01$ ). În dinamică s-a înregistrat o descreștere concludentă a nivelului de histamină ( $p < 0,001$ ) în prima subgrupă și doar o tendință de scădere a acestuia în cea de a doua.

Un tablou similar s-a înregistrat și referitor la conținutul de serotonină pînă la tratament. Astfel, acest indice a prezentat un nivel statistic veridic mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ), la bolnavii cu asocierea toxocarozii cu o patologie pulmonară cu componentă alergică acesta fiind mai înalt decât la bolnavii cu asocierea toxocarozii și bronșita cronică ( $p < 0,01$ ). La bolnavii din ambele subgrupe, conținutul de serotonină a prezentat în dinamică o descreștere statistic veridică ( $p < 0,001$  pentru prima subgrupă și  $p < 0,05$  pentru a doua), în prima subgrupă acest indice continuînd să prezinte valori mai înalte, comparativ cu bolnavii din a doua ( $p < 0,01$ ).

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

Analiza unor indici ai expresivității reacțiilor alergice (tab. 3.16) a arătat conținutul mai înalt al eozinofilelor la bolnavii din ambele subgrupe ( $p < 0,001$ ), comparativ cu persoanele sănătoase, în dinamica tratamentului a prezentat doar o tendință de descreștere.

Conținutul bazofilelor la bolnavii din ambele subgrupe de bolnavi și la persoanele sănătoase nu a prezentat deosebiri statistic veridice nici pînă la tratament, nici după.

Indicele leucocitar al alergiei (ILAS) la bolnavii din ambele subgrupe a fost la fel de înalt și concludent mai mare ( $p < 0,001$ ) decât la persoanele sănătoase. În dinamică, după tratament, nu s-au stabilit schimbări clare ale acestui indice la bolnavii din subgrupele investigate.

Capacitatea de adaptare, apreciată după indicele de adaptare (IA), pînă la tratament la bolnavii din ambele subgrupe a fost ceva mai ridicată ( $p < 0,001$ ), comparativ cu persoanele sănătoase, iar în prima subgrupă ceva mai ridicată decât în a doua ( $p < 0,01$ ). După tratament, la bolnavii din prima subgrupă IA a crescut statistic veridic ( $p < 0,05$ ), pe când în a doua s-a semnalat doar o tendință de creștere a acesteia.

La fel și indicele imunoreglator (CD4/CD8) pînă la tratament a fost mai înalt în ambele subgrupe de bolnavi, comparativ cu persoanele sănătoase, iar la bolnavii din a doua subgrupă mai înalt ( $p < 0,001$ ) decât în prima ( $p < 0,01$ ). După tratament nu s-a stabilit nici o scădere

veridică a indicelui imunoreglator, la bolnavii din a doua subgrupă, acesta rămânând statistic veridic mai înalt ( $p < 0,05$ ), comparativ cu bolnavii din prima subgrupă.

**Tabelul 3.16**

Caracteristica unor indici ai expresivității reacțiilor alergice în subgrupele de bolnavi investigați  
( $M \pm m$ )

Indicii	Persoane sănătoase (n=50)	Prima subgrupă (n=32)		A doua subgrupă (n=20)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
Eozinofile (%)	1,7±0,10	4,3±0,61	3,9±0,78	4,9±0,87	3,3±0,99
Bazofile (%)	0,17±0,042	0,13±0,075	0,16±0,066	0,15±0,084	0,10±0,070
ILAS (u. c.)	0,04±0,002	0,09±0,012	0,10±0,017	0,10±0,015	0,09±0,026
IA (u. c.)	0,37±0,007	0,57±0,056	0,74±0,057■	0,53±0,054	0,69±0,085
CD4/CD8 (u. c.)	1,3±0,04	2,7±0,43	2,2±0,19	3,2±0,36	2,7±0,019
IgE (UI/ml)	9,3±0,37	173±18,7	106±16,3■	175±38,7	115±25,2
AntiToxoIgG (NTU)	4,4±0,43	35,9±2,58	25,0±2,96■	41,1±4,41	28,3±3,76■

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

Conținutul IgE a înregistrat pînă la tratament un nivel la fel de înalt în ambele subgrupe ( $p < 0,001$ ), iar după tratament a scăzut concludent doar la bolnavii din prima subgrupă ( $p < 0,01$ ), în cea de-a doua, semnalîndu-se doar o tendință de descreștere a acestuia.

Nivelul anticorpilor *anti-Toxocara canis IgG* pînă la tratament a fost statistic veridic mai înalt la bolnavii din ambele subgrupe ( $p < 0,001$ ), în comparație cu persoanele sănătoase. La bolnavii din a doua subgrupă a fost mai ridicat decît la cei din prima. În dinamică, după tratament, nivelurile de anticopri *anti-Toxocara canis IgG* la bolnavii din prima subgrupă au descrescut mai evident ( $p < 0,01$ ) decît la bolnavii din a doua ( $p < 0,05$ ).

Prin urmare, nivelul anticorpilor *anti Toxocara canis IgG* confirmă prevalarea la bolnavii cu asocierea toxocarozii cu patologie pulmonară cu componentă alergică a tipului Th2 de răspuns imun, care acționează pozitiv asupra dinamicii expresivității reacțiilor alergice.

Lipsa corelației (tab. 3.17) între IL-2 și astfel de indici ai reacțiilor alergice ca IgE, *anti Toxocara canis IgG* și eozinofilia, pe de o parte, și nivelurile înalte de IL-2 la bolnavii cu asocierea toxocarozii și patologia pulmonară cu componentă alergică demonstrează prezența

tipului Th1 de răspuns imun. Corelația între conținutul de IL-4 și IgE ( $r = 0,661$ ) la bolnavii din prima subgrupă indică prezența răspunsului imun de tipul Th2, confirmat prin gradul înalt de corelație între IL-5 (marker al răspunsului imun de tipul Th2) și eozinofilia în această subgrupă de bolnavi ( $r = 0,824$ ).

**Tabelul 3.17**

Coeficienții de corelație ( $r$ ) între indicii reacțiilor alergice la bolnavii din subgrupele investigate

Citokine și mediatori	IgE		AntiToxoIgG		Eozinofilia	
	Prima subgrupă	A doua subgrupă	Prima subgrupă	A doua subgrupă	Prima subgrupă	A doua subgrupă
IL-2	0,04	0,472	0,160	0,402	0,09	0,550
IL-4	0,661	0,286	0,332	0,546	0,025	0,462
IL-5	0,204	0,550	0,161	0,478	0,824	0,867
IL-8	0,216	0,620	0,149	0,532	0,816	0,881
Histamina	0,283	0,509	0,262	0,529	0,562	0,846
Serotonina	0,122	0,423	0,280	0,465	0,530	0,863

Serotonina și histamina, în calitate de mediatori ai reacțiilor alergice, de asemenea au prezentat un grad înalt de corelație cu eozinofilia histamină-eozinofilie la bolnavii cu asocierea toxocarozii cu patologia pulmonară cu componentă alergică a constituit 0,562, iar la bolnavii cu asocierea toxocarozii cu bronșită cronică – 0,846. Coeficientul de corelație între serotonină și eozinofilie a constituit la bolnavii de prima subgrupă 0,530, iar la cei din a doua – 0,863. Printre bolnavii din a doua subgrupă s-a determinat o corelație mai înaltă ( $r=0,867$ ) între eozinofilie, IL-5 (markerul tipului Th2 de răspuns imun) și IL-8 ( $r=0,881$ ).

Prin urmare, în ambele subgrupe de bolnavi se identifică tipul combinat al răspunsului imun – Th1 și Th2, printre bolnavii din prima subgrupă prevalând tipul Th2, iar printre cei din a doua tipul Th1. Activitatea funcțională a limfocitelor T (tab. 3.18) pînă la tratament în ambele subgrupe a fost statistic veridic mai scăzută ( $p<0,001$ ), comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament s-a stabilit o creștere statistic veridică a acestui indice în ambele subgrupe, mai accentuată la bolnavii cu patologie combinată ( $p<0,01$ ). Acest tablou al activității proliferative a limfocitelor T corelează cu nivelul înalt de serotonină în subgrupele de bolnavi investigați și cu scăderea lui în dinamică.

**Tabelul 3.18**

Caracteristica activității funcționale a limfocitelor T și a nivelului de sensibilizare celulară la antigenele micobacteriene și bacteriene la bolnavii din subgrupele investigate (M±m)

Indici	Persoane sănătoase (n=50)	Prima subgrupă (n=32)		A doua subgrupă (n=20)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
TTBL+PHA (%)	79,9±1,16	58,6±0,81	62,8±0,92■	57,6±0,78	62,1±0,95■
Tuberculina (%)	4,13±0,093	3,2±0,20	2,7±0,18	3,4±0,33	2,8±0,31
Stafilococul (%)	1,38±0,068	3,9±0,22	3,1±0,23■	3,8±0,31	3,0±0,39
Streptococul (%)	0,88±0,052	3,4±0,22	2,8±0,23	3,2±0,37	2,4±0,35
Pneumococul (%)	0,34±0,026	1,04±0,092	0,78±0,091	0,95±0,135	0,74±0,158

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

Nivelul de sensibilizare celulară față de antigenele bacteriene în ambele subgrupe de bolnavi a fost inițial mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase. În dinamica tratamentului aplicat acest indice a descrescut statistic veridic ( $p < 0,05$ ) numai la bolnavii din prima subgrupă și doar față de antigenele stafilococice.

Conținutul limfocitelor T(CD3), în expresie procentuală (tab. 3.19), pînă la tratament a fost la același nivel în ambele subgrupe de bolnavi și statistic veridic mai scăzut ( $p < 0,001$ ) decît la persoanele sănătoase. După tratament s-a determinat o creștere statistic veridică a conținutului de limfocite T, la bolnavii din primul și al doilea subgrup ( $p < 0,001$ ).

În urma interacțiunii (tab. 3.19) limfocitelor T(CD3) cu antigenul leucocitar uman de clasa I, realizate de celulele prezentatoare de antigen ce duc la activarea și inițierea expansiunii clonale a limfocitelor T(CD3), care în valoare absolută pînă la tratament a fost la același nivel în ambele subgrupe de bolnavi și statistic veridic mai scăzut ( $p < 0,001$ ) decît la persoanele sănătoase. După tratament s-a determinat o creștere statistic veridică a conținutului de limfocite T, la bolnavii din primul ( $p < 0,01$ ) și al doilea subgrup ( $p < 0,05$ ).

Limfocitele T-helperi (CD4), sunt limfocite Th1 activate prin interacțiunea receptorilor pentru antigen al limfocitelor T și antigen leucocitar uman de clasa II, produc și eliberează limfokine proinflamatorii care atrag limfocitele, monocitele, macrofagele, celulele NK și produc lezarea celulară. Expresia procentuală a limfocitelor T-helperi (CD4), înainte de tratament la persoanele sănatoase a fost semnificativ mai mare decît la bolnavii din ambele subgrupuri

( $p < 0,001$  în prima și  $p < 0,05$  în a doua). După tratament, conținutul limfocitelor CD4 a crescut, dar această tendință nu are validare statistică.

**Tabelul 3.19**

Caracteristica subpopulațiilor de limfocite la bolnavii din subgrupele investigate ( $M \pm m$ )

Indicii	Persoane sănătoase (n-50)	Prima subgrupă (n-32)		A doua subgrupă (n-20)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
CD3 (%)	67,4±0,53	46,9±1,05	53,5±1,03■	47,6±1,39	54,7±4,79■
(abs.)	1,26±0,047	0,82±0,054	1,07±0,060■	0,74±0,065	0,92±0,057■
CD4 (%)	38,3±0,59	31,6±1,26	34,4±1,14	34,9±1,36	37,6±1,15
(abs.)	0,72±0,024	0,55±0,039	0,68±0,039■	0,54±0,053	0,63±0,041
CD8 (%)	29,6±0,75	15,4±0,99●	18,5±1,02■○	12,4±0,85	14,9±0,73■
(abs.)	0,51±0,032	0,27±0,024●	0,37±0,030■○	0,19±0,018	0,25±0,020■
CD4/CD8 (u. c.)	1,3±0,04	2,6±0,42	2,1±0,14 ○	3,2±0,36	2,7±0,19
CD19 (%)	9,8±0,51	15,2±0,63	12,0±0,67■	15,7±0,57	13,3±0,45■
(abs.)	0,18±0,010	0,27±0,022	0,24±0,017	0,24±0,020	0,23±0,016
CD16 (%)	12,1±0,51	13,8±0,40	15,5±0,45■	13,1±0,38	15,2±0,44■
(abs.)	0,24±0,021	0,24±0,019	0,30±0,016■○	0,20±0,016	0,25±0,014■

*Diferența semnificativă între indicii: ■ – pînă și după tratament; ● – prima și a doua subgrupă pînă la tratament; ○ – prima și a doua subgrupă după tratament.*

În mod fiziologic aceste celule recunosc antigenele străine prezentate de moleculele proprii sub forma unor determinanți antigenici fixați în cavitățile acestor molecule. Conținutul limfocitelor T–helperei (CD4), în valoare absolută, înainte de tratament la persoanele sănatoase a fost semnificativ mai mare decât la bolnavii din ambele subgrupuri ( $p < 0,001$ ). După tratament, conținutul limfocitelor CD4 a crescut, dar semnificație statistică de creștere s-a determinat doar la pacienții primului subgrup ( $p < 0,05$ ), iar la pacienții subgrupului doi s-a marcat doar o tendință de creștere [90].

Limfocitele T – citotoxice interacționează cu celulele țintă prin intermediul legăturii receptorului antigen leucocitar umane de clasa I, producînd citoliza (liza osmotică). Conținutul limfocitelor T–supresor (CD8) în expresie procentuală a avut caracteristicile sale specifice. La bolnavii din a doua subgrupă acest indice a fost mai scăzut ( $p < 0,001$ ), comparativ cu persoanele

sănătoase. La bolnavii din prima subgrupă, conținutul limfocitelor T-supresor a fost statistic veridic mai scăzut comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ), dar concludent ( $p < 0,05$ ) mai înalt decât la bolnavii din a doua subgrupă. După tratament s-a determinat creșterea acestui indice la bolnavii din ambele subgrupe ( $p < 0,05$ ).

Conținutul limfocitelor T-supresor (CD8) în valoare absolută au avut aceleași caracteristici ca și valorile procentuale, însă trebuie remarcat faptul că după tratament conținutul limfocitelor T-supresor (CD8) a fost semnificativ mai mare la bolnavii subgrupului doi ( $p < 0,01$ ).

Indicile imunoregulator la bolnavii din ambele subgrupe înainte de tratament a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ( $p < 0,01$  pentru 1 și  $p < 0,001$  pentru 2). După tratament, la bolnavii din ambele subgrupuri indicile imunoregulator a avut tendința să scadă, dar la bolnavii primei subgrupe a fost semnificativ mai mare decât la bolnavii din a doua subgrupă.

Deficitul imun apare și se instalează atunci când una sau mai multe componente ale sistemului imun prezintă disfuncții fie morfologice, fie funcționale. Defectele imunitare celulare T se datorează unui defect primar al activării și funcției celulelor T ceea ce duce la deteriorarea puternică a reacțiilor imune mediate celular, având drept consecință susceptibilitatea crescută la infecția parazitară. Aceste date, împreună cu dinamica indicelui imunoregulator (CD4/CD8), care persista cu valori majorate la 1 subgrup, demonstrează instalarea tipului combinat de răspuns imun în ambele subgrupe, cu prevalarea tipului Th-2 la bolnavii din prima subgrupă și a tipului Th1 printre bolnavii din a doua.

Semnalele costimulatoare prin legarea moleculelor de adeziune celulară ale limfocitelor B de cele ale Th, respectiv complexul coreceptor B, pot să activeze preferențial subsetul Th2 pentru producerea de anticorpi de către limfocitele B. Observăm, conținutul limfocitelor B (CD19) în expresie procentuală pînă la tratament la bolnavii din ambele subgrupe aproximativ la același nivel și concludent mai înalt ( $p < 0,001$ ) comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament s-a înregistrat descreșterea conținutului de limfocite B, într-o măsură mai mare printre bolnavii din prima subgrupă ( $p < 0,001$ ), comparativ cu a doua ( $p < 0,01$ ).

Conținutul limfocitelor B (CD19) în valoare absolută păstrează aceleași modificări ca în expresia procentuală, dar această tendință nu este statistic veridică.

Limfocitele NK fac parte din a treia linie de diferențiere limfocitară, ce distrug celulele țintă lipsite de complexul major de histocompatibilitate de clasa I. S-a determinat, pînă la tratament, conținutul celulelor NK (CD16) în expresie procentuală la bolnavii din prima subgrupă a fost concludent mai înalt ( $p < 0,05$ ) decât la persoanele sănătoase, iar la bolnavii din a

doua subgrupă la același nivel cu persoanele sănătoase. După tratament conținutul de celule NK a continuat să crească, într-o măsură mai mică la bolnavii din prima subgrupă ( $p < 0,01$ ) și într-o măsură mai mare la cei din a 2 subgrupă ( $p < 0,001$ ).

Celulele NK nu au receptori specifici pentru antigene, însă posedă mai multe grade de selectivitate. Diferențierea din precursori și activarea funcțională eficientă se realizează de IL – 2, IFN, IL–12 și TNF. Conținutul celulelor NK (CD16) în valoare absolută la bolnavii examinați după tratament a continuat să crească ( $p < 0,05$ ), însă cu veridicitate crescută în a doua subgrupă.

Pe lângă scăderea progresivă și continuă a numărului de limfocite T(CD4) inversarea raportului CD4/CD8 datorită scăderii subpopulației CD4 și menținerii nealterate sau chiar creșterii subsetului CD8, dezechilibrul între subseturile limfocitelor T helperi, determinăm la ambele subgrupuri de pacienți o scădere semnificativă a limfocitelor T (CD3) și activitatea funcțională a limfocitelor T în reacția de blasttransformație cu PHA. Reezind din aceste date, am decis să analizăm unii parametri metabolici ai limfocitelor T.

Absorbția glucozei (CG) de limfocitele T din supernatant la bolnavii din ambele subgrupe înainte de tratament a fost veridic redusă ( $p < 0,001$  în ambele subgrupe) în comparație cu persoanele sănătoase. După tratament acest indice a continuat să crească veridic la bolnavii din prima subgrupă ( $p < 0,001$ ), iar la bolnavii din a doua subgrupă se determină doar o tendință de majorare a acestui indice (tab. 3.20).

**Tabelul 3.20**

Caracteristica indicilor de consumare a glucozei (CS), activității lactatdehidrogenazei (LDG) și aldolazei (ALD) a limfocitelor din mediul de cultivare a limfocitelor ( $M \pm m$ )

Indicii	Persoane sănătoase (n-50)	Prima subgrupă (n-32)		A doua subgrupă (n-20)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
CG (mmol/l)	4,7±0,20	2,12±0,029	2,36±0,056■	2,11±0,107	2,30±0,109
LDG (IU/l)	166±5,7	111±1,91	127±3,61■	110±1,85	122±3,80■
ALD (u.d.o.)	5,0±0,18	1,06±0,018	1,24±0,041■	1,05±0,018	1,20±0,038■

*Diferența semnificativă între indici: ■ – pînă și după tratament; ● – prima și a doua subgrupă pînă la tratament; ○ – prima și a doua subgrupă după tratament.*

Activitatea lactatdehidrogenazei (LDG) a limfocitelor T în supernatant la bolnavii din ambele subgrupe înainte de tratament a fost redusă semnificativ ( $p < 0,001$ ), comparativ cu

persoanele sănătoase. După tratament acest indice a continuat să crească veridic la bolnavii din prima subgrupă ( $p < 0,001$ ) și la bolnavii din a doua subgrupă ( $p < 0,01$ ).

Activitatea aldolazei (ALD) a limfocitelor T în supernatant la bolnavii din ambele subgrupe înainte de tratament a fost veridic scăzut ( $p < 0,001$ ), comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament acest indice a continuat să crească veridic la bolnavii din prima subgrupă ( $p < 0,001$ ), iar la a doua subgrupă ( $p < 0,01$ ).

Remarcăm o inhibare marcantă a metabolismului limfocitelor T din ambele subgrupuri înainte și după tratament observăm schimbări mai pronunțate la bolnavii din prima subgrupă, decât la bolnavii din subgrupa a doua, însă nu ating valorile normei.

**Tabelul 3.21**

Caracteristica neutrofilelor la bolnavii din subgrupele investigate ( $M \pm m$ )

Indicii	Persoane sănătoase (n-50)	Prima subgrupă (n-32)		A doua subgrupă (n-20)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
Testul NBT (u.c.)	0,14±0,006	0,13±0,005	0,17±0,006■	0,13±0,003	0,16±0,005■
NF (%)	76,9±0,86	74,4±1,09	83,0±1,58■	76,2±1,19	84,1±1,73■
IF (%)	4,61±0,17	3,6±0,13	4,5±0,19■	3,6±0,14	4,3±0,19■

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

Capacitatea de fagocitare a neutrofilelor (tab. 3.21), apreciată după numărul fagocitar (NF), pînă la tratament a fost mai scăzută, fără diferență semnificativă, la bolnavii din ambele subgrupe, comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, la bolnavii ambelor subgrupe s-a determinat o creștere statistic veridică a numărului de neutrofile capabile să fagociteze, cu o dinamică pozitivă mai evidentă la cei din prima subgrupă, comparativ cu a doua ( $p < 0,001$ ).

Activitatea fagocitară a neutrofilelor, apreciată după datele indicelui fagocitar (IF), pînă la tratament a fost înalt suprimată la bolnavii din ambele subgrupe ( $p < 0,001$ ). După tratament, activitatea fagocitară a neutrofilelor s-a intensificat la bolnavii cu asocierea toxocarozii și patologia pulmonară cu componentă alergică ( $p < 0,001$ ), comparativ cu bolnavii cu asocierea toxocarozii și bronșita cronică ( $p < 0,01$ ).

Activitatea de digerare a neutrofilelor, evaluată după testul NBT, pînă la tratament a fost mai scăzută la bolnavii din ambele subgrupe, comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, acest indice a crescut statistic veridic în ambele subgrupe ( $p < 0,001$ ).



Analiza rezultatelor obținute indică o dinamică mult mai favorabilă a bolii în prima subgrupă, unde prevalează tipul Th-2 de răspuns imun.

Datorită modificărilor în conformitate cu parametrii morfologici și funcționali, inhibarea fagocitozei neutrofilelor care se instalează în ambele subgrupuri am decis să analizăm unii parametri a metabolismului neutrofilelor (tab. 3.22).

**Tabelul 3.22**

Caracteristica indicilor activității fosfatazei acide (Fac), fosfatazei alcaline (Fal) și lactatdehidrogenazei (LDG) a neutrofilelor (M±m)

Indicii	Persoane sănătoase (n-50)	Prima subgrupă (n-32)		A doua subgrupă (n-20)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
Fac (mcg/ml/ora)	48,5±3,24	27,2±0,37	30,8±0,88■	27,6±0,48	31,1±1,08■
Fal (mcg/ml/ora)	35,2±2,86	28,2±0,33	32,0±0,72■	28,4±0,63	31,6±1,06■
LDG (IU/l)	882±28,9	1373±18,2	1223±46,1■	1328±26,4	1221±30,8■

*Diferența semnificativă între indici: ■ – pînă și după tratament;*

Activitatea fosfatazei acide (Fac) pînă la tratament a înregistrat același nivel valoric la bolnavii din ambelor subgrupe și statistic veridic mai mică ( $p < 0,001$ ) decît la persoanele sănătoase. După tratament acest indice a continuat veridic să crească atît la bolnavii din prima subgrupă ( $p < 0,001$ ), cît și la cea de-a doua subgrupă ( $p < 0,01$ ).

Activitatea fosfatazei alcaline (Fal) pînă la tratament a înregistrat același nivel valoric la bolnavii ambelor subgrupe și statistic veridic mai mică ( $p < 0,05$ ) decît la persoanele sănătoase. După tratament acest indice a continuat veridic să crească atît la bolnavii din prima subgrupă ( $p < 0,001$ ), cît și la a doua subgrupă ( $p < 0,05$ ).

Activitatea lactatdehidrogenazei (LDG) pînă la tratament a înregistrat același nivel valoric la bolnavii ambelor subgrupe și statistic veridic mai mare ( $p < 0,001$ ) decît la persoanele sănătoase. După tratament acest indice a continuat veridic să se micșoreze atît la bolnavii din prima subgrupă ( $p < 0,01$ ), cît și la bolnavii din a doua subgrupă ( $p < 0,05$ ).

Modificările parametrilor metabolismului neutrofilelor examinate în ambele subgrupuri, ne-au demonstrat inhibarea acestor procese, comparativ cu metabolismul limfocitelor T modificările înregistrate n-au fost la fel de pronunțate înainte de tratament. După tratament se

evidențiază modificări mai pronunțate la bolnavii din prima subgrupă, însă nu ating valorile normei.

**Tabelul 3.23**

Caracteristica indicilor imunității umorale la bolnavii din subgrupele investigate (M±m)

Indicii	Persoane sănătoase (n-50)	Prima subgrupa (n-32)		A doua subgrupă n-20)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
IgG (g/l)	12,3±0,27	16,3±0,31	14,9±0,29■	16,5±0,34	15,2±0,38■
IgA (g/l)	2,6±0,10	3,3±0,09	2,7±0,12■	3,3±0,10	2,9±0,13
IgM (g/l)	1,4±0,06	2,2±0,10●	1,7±0,11■	1,8±0,10	1,6±0,11
C3 (g/l)	1,2±0,06	0,73±0,022	0,85±0,033■	0,73±0,032	0,81±0,042
C4 (g/l)	0,5±0,02	0,33±0,007	0,40±0,012■	0,33±0,008	0,38±0,017■
CIC (u.d.o.)	65,0±3,86	94,6±8,15	64,5±6,67■	87,5±11,15	70,9±8,33
PPD (g/l)	0,31±0,012	0,38±0,009	0,35±0,010■	0,37±0,015	0,33±0,019●

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

Nivelurile IgG, IgA și IgM pînă la tratament (tab. 3.23) 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 statistic veridic doar conținutul IgG ( $p < 0,05$ ), valorile celorlalte clase de imunoglobuline înregistrînd doar tendințe de scădere.

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 statistic veridic 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 statistic veridic de asemenea în această subgrupă ( $p < 0,01$ ).

Anterior tratamentului conținutul properdinei a fost semnificativ mai mare la bolnavii din ambele subgrupe, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, a existat o scădere semnificativă la bolnavii din prima subgrupă ( $p < 0,05$ ), la subgrupa a doua se înregistrează doar o tendință de scădere a acestui indice.

**Tabelul 3.24**

Caracteristica unor indici inflamatori la bolnavii din subgrupele investigate (M±m)

Indicii	Persoane sănătoase (n-50)	Prima subgrupă (n=32)		A doua subgrupă n=20)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
HPT (g/l)	1,08±0,056	0,99±0,027	0,86±0,029■	0,99±0,034	0,86±0,039■
CER (g/l)	0,30±0,012	0,47±0,011	0,41±0,015■	0,47±0,014	0,41±0,022
VSH (mm/ora)	0,5±0,02	8,3±1,32	5,2±0,61■	9,3±1,73	6,6±0,65

*Diferența semnificativă între indici: ■ – pînă și după tratament;*

Conținutul de haptoglobină (HPT) înainte de tratament la bolnavii din ambele subgrupe nu a înregistrat modificări semnificative comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, conținutul de haptoglobină a scăzut semnificativ în ambele subgrupuri, mai pronunțat la bolnavii din prima subgrupă ( $p < 0,01$ ), comparativ cu subgrupa a doua ( $p < 0,05$ ).

Conținutul de ceruloplasmină (CER) înainte de tratament la bolnavii din ambele subgrupe a fost veridic mai mare în comparație cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, conținutul de ceruloplasmină a scăzut semnificativ în ambele subgrupuri, prima subgrupă ( $p < 0,01$ ) și a doua subgrupă ( $p < 0,05$ ).

Determinarea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) înainte de tratament la bolnavii din ambele subgrupe a fost semnificativ mai mare comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, VSH a fost redus semnificativ la bolnavii din prima subgrupă ( $p < 0,01$ ), iar la cei din a doua subgrupă observăm o tendință de scădere a acestui indice.

Conform datelor obținute, la bolnavii cu asocierea toxocarozii și patologia pulmonară cu componentă alergică a prevalat răspunsul imun de tipul Th2, care controlează reacțiile alergice prin mediatorii proinflamatori și prin implicarea sintezei de Ig, cât și a proliferării mastocitelor și eozinofilelor. Dinamica modificării indicilor investigați a fost una mai favorabilă, decât la bolnavii cu asocierea toxocarozii și bronșită cronică, la care a prevalat tipul Th1 de răspuns imun, favorizînd imunitatea mediată celular și procesele inflamatorii [91].

La bolnavii din primul subgrup, la care a prevalat tipul Th2 de răspuns imun, dinamica modificării indicilor studiați a fost mai favorabilă, comparativ cu cei din subgrupul doi, la care a prevalat tipul Th1 de răspuns imun. Prin urmare, în pofida gravității sporite a patologiei la bolnavii din primul subgrup (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 toxocarozei cu bronșita cronică), dar cu prevalarea tipului Th1 de răspuns imun.

### 3.3. Reactivitatea imună și rezistența naturală în asocierea toxocarozei 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 mai mult de 66,6% de la valorile inițiale;
- a doua subgrupă – 25 de bolnavi la care nivelul anticorpilor s-a micșorat cu mai puțin de 66,6% de la valorile inițiale;
- grupa de control a inclus 50 de persoane sănătoase (conform examenelor de laborator).

**Tabelul 3.25**

Sexul, vârsta bolnavilor și probabilitatea frecvenței patologiei concomitente (num. abs.,  $M \pm m$ ).

Indicii		Prima subgrupă (n=27)	A doua subgrupă (n=25)
Vârsta	(ani)	37,0±2,75	37,7±2,66
Bărbați	(prob.frecvenței)	0,48±0,100	0,32±0,097
Femei	(prob.frecvenței)	0,52±0,10	0,68±0,097■
Hepatită virală	(prob.frecvenței)	0,22±0,083	0,28±0,094
Tractul digestiv	(prob.frecvenței)	0,67±0,094	0,20±0,083●
Tractul urogenital	(prob.frecvenței)	0,11±0,063	0,20±0,083
Sistemul nervos	(prob.frecvenței)	0,33±0,109	0,12±0,068
Sistemul cardio-vascular	(prob.frecvenței)	0,07±0,052	0
Sistemul endocrin	(prob.frecvenței)	0,07±0,052	0,16±0,076
Patologie oftalmologică	(prob.frecvenței)	0,07±0,052	0,08±0,057
Tuberculoză	(prob.frecvenței)	0	0
Altele	(prob.frecvenței)	0,33±0,094	0,40±0,102

Diferența semnificativă între indici: ■ – bărbați și femei; ● – 1 subgrupa și 2 subgrupa

Distribuția pe sexe a arătat (tab. 3.25) preponderența femeilor, fără veredicitate statistică în subgrupul 1 și cu veridicitate statistică în subgrupul 2 ( $p < 0,05$ ). După indicile de vîrstă ambele subgrupuri nu diferă. Patologia tractului gastrointestinal a fost semnificativ mai frecventă în rîndul pacienților din prima subgrupă. Patologiile enumerate în tabelul comorbidităților au avut aceeași frecvență în ambele subgrupe.

Conținutul leucocitelor (tab. 3.26) la bolnavii din ambele subgrupe înainte de tratament a fost mai mic decât la persoanele sănătoase, însă doar în subgrupa a doua acest indice a avut o valoare statistică ( $p < 0,05$ ). După tratament conținutul leucocitelor a avut tendința să scadă în continuare în comparație cu persoanele sănătoase, s-au obținut valori statistice doar în a doua subgrupă ( $p < 0,001$ ).

Conținutul de neutrofile segmentate la bolnavii din ambele subgrupe înainte de tratament a fost semnificativ mai mic decât la persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament neutrofilele segmentate în ambele subgrupuri și-au păstrat tendința de scădere în continuare.

**Tabelul 3.26**

Date privind formula leucocitară la bolnavii investigați (în %).

Indicii	Persoanele sănătoase (n=50)	Prima subgrupă (n=27)		A doua subgrupă (n=25)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
Leucocite (x10 <sup>9</sup> /l)	6,0±0,12	5,7±0,32	5,3±0,37	5,0±0,40	4,7±0,27
N.segmentate (%)	65,3±0,33	51,2±2,20	45,6±2,50	47,1±3,26	41,4±2,50
N.nesegmentate (%)	3,9±0,08	8,1±1,62	6,7±1,62	6,8±1,92	8,3±2,35
Eozinofile (%)	1,8±0,10	4,7±0,75	4,4±1,04	4,2±0,66	3,0±0,57
Limfocite (%)	25,6±0,39	31,3±1,64	37,3±1,58■	33,0±2,22	39,5±1,87
Monocite (%)	5,4±0,24	4,5±0,66	5,9±0,76	8,7±1,08	7,6±0,83

*Diferența semnificativă între indici: ■ – pînă și după tratament;*

Conținutul neutrofilelor nesegmentate în subgrupul întâi înainte de tratament a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ( $p < 0,05$ ). După tratament conținutul neutrofilelor nesegmentate în primul subgrup a avut tendința să scadă, iar în al doilea subgrup – o tendință de creștere.

Eozinofilele sunt principalele celule atrase de factorii chemotactici mastocitari și menținute la locul producerii reacției alergice. Din punct de vedere funcțional ele intervin în fagocitoză, în endocitoza complementului și în mod particular în apărarea față de helminți. Valorile eozinofilelor la bolnavii din ambele subgrupe înainte de tratament au fost semnificativ mai mari decât la cei sănătoși ( $p < 0,001$ ). După tratament eozinofilele din ambele subgrupe au avut tendința să scadă.

Reducerea lentă a leucocitelor, neutrofilelor și eozinofilelor după tratament, ca urmare a creșterii metabolismului oxidativ și a citotoxicității, având ca efect eliberarea proteinelor bazice și cationice și a produșilor toxici rezultați din metabolismul oxigenului care concurează în acțiunea de lizare a larvei *Toxocara canis*. Specificitatea reacției este dată de legarea încrucișată a anticorpilor specifici de tip IgG și IgE, fixați de larvă prin receptorii Fc ai eozinofilelor. Efectul antiparazitar este amplificat de acțiunea mediatorilor mastocitari, monocite, neutrofile și IgE, IgG care favorizează expulzarea sau lizarea fizică a larvelor în faza tardivă a răspunsului imun. În concluzie sistemul IgE – mastocite/bazofile joacă un important rol fiziologic în asigurarea eficienței răspunsurilor imune normale antiparazitare.

Conținutul limfocitelor la bolnavii din ambele subgrupe înainte de tratament a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament conținutul limfocitelor din ambele subgrupuri a crescut semnificativ ( $p < 0,05$ ).

**Tabelul 3.27**

Dinamica anticorpilor *anti Toxocara canis IgG* la bolnavii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii ( $M \pm m$ )

Indicii	Prima subgrupă (n=27)		A doua subgrupă (n=25)	
	Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
Rezultatul (u.d.o.)	1,38±0,101	1,13±0,103	1,26±0,108	0,53±0,072■
Cut off (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 nivelul inițial		93,9±28,89●		45,3±4,04

Diferența semnificativă între indici: ■ – indicii pînă și după tratament în subgrupele investigate; ● – prima și a doua subgrupă după tratament.

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. 3.27). Diferența dintre indici este statistic veridică ( $p < 0,001$ ). 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 statistic veridic ( $p < 0,001$ ). 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 pînă la tratament a fost concludent 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 statistic veridic ( $p < 0,05$ ), iar la bolnavii cu dinamica mai rapidă acest indice a scăzut și mai pronunțat ( $p < 0,01$ ) (tab. 3.28).

**Tabelul 3.28**

Date privind conținutul citokinelor și mediatorilor reacțiilor alergice în subgrupele investigate  
( $M \pm m$ )

Citokinele și mediatorii	Persoanele sănătoase (n-50)	Prima subgrupă (n-27)		A doua subgrupă (n-25)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă 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 pînă și după tratament în subgrupele investigate.

Conținutul IL-4 a fost statistic veridic mai înalt pînă la tratament în ambele subgrupe de bolnavi, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  pentru prima subgrupă 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 statistic veridic în ambele subgrupe de bolnavi ( $p < 0,01$  pentru prima subgrupă și  $p < 0,05$  pentru a doua), ceea ce demonstrează prezența la bolnavii din ambele subgrupe a tipului combinat (Th1/Th2) de răspuns imun atît 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 statistic veridic mai mare, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,01$  pentru prima subgrupă 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 neconcludent 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 statistic veridică ( $p < 0,01$  pentru a doua subgrupă). Majorarea concomitentă a nivelurilor IL-4 și IL-5 în ambele subgrupe se explică prin rolul acestor citokine în formarea granulomului parazitar, fapt confirmat și de alți autori. [56, 65, 191]. Totuși, dinamica micșorării conținutului acestor citokine în prima subgrupă, este foarte lentă.

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 concludent mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  pentru bolnavii din prima subgrupă și  $p < 0,001$  pentru cei din a doua). După tratament, conținutul IL-8 statistic veridic nu s-a modificat la bolnavii din prima subgrupă, pe cînd la bolnavii din a doua subgrupă a înregistrat o scădere statistic veridică ( $p < 0,01$ ), ceea ce demonstrează persistența reacției inflamatoare la bolnavii din prima subgrupă.

Conținutul de histamină pînă la tratament a fost mai înalt în ambele subgrupe, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  pentru prima subgrupă de bolnavi 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 statistic veridic la bolnavii din prima subgrupă ( $p < 0,05$ ), dar și mai concludent 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 subgrupă de bolnavi și  $p < 0,001$  pentru a doua). După tratament acest indice a scăzut statistic veridic la bolnavii din prima subgrupă ( $p < 0,05$ ), dar 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 statistic veridică 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 (la care s-a atestat o scădere pronunțată a nivelului anticorpilor *anti Toxocara canis IgG*).



Conținutul eozinofilelor în prima subgrupă de bolnavi pînă la tratament a fost statistic veridic mai înalt comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,05$ ). La bolnavii din a doua subgrupă, din contra, s-a înregistrat o tendință de creștere a acestui indice, comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, conținutul de eozinofile la bolnavii din prima subgrupă a manifestat doar o tendință de scădere, iar la bolnavii din a doua – de micșorare pronunțată (tab. 3.29).

Conținutul bazofilelor în prima subgrupă de bolnavi pînă la tratament a fost statistic veridic mai scăzut comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,05$ ). La bolnavii din a doua subgrupă, din contra, s-a înregistrat o tendință de mărire a acestui indice, comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, conținutul de bazofile la bolnavii din prima subgrupă a manifestat doar o tendință de mărire, iar la bolnavii din a doua – de micșorare.

**Tabelul 3.29**

Date privind unii indici ai expresivității reacțiilor alergice în subgrupele investigate ( $M \pm m$ )

Indicii	Persoanele sănătoase (n-50)	Prima subgrupă (n-27)		A doua subgrupă (n-25)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
Eozinofilele (%)	1,7±0,10	4,7±0,75	4,4±1,04	4,2±0,66	2,9±0,57
Bazofilele (%)	0,17±0,042	0,04±0,040	0,11±0,060	0,24±0,110	0,16±0,080
CD4/CD8 (u. c.)	1,32±0,038	2,4±0,22	2,3±0,20	3,3±0,56	2,3±0,13
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 pînă și după tratament în subgrupele investigate.*

Indicele imunoreglator (CD4/CD8) la bolnavii din ambele subgrupe a fost statistic veridic mai mare pînă la tratament, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  pentru prima și  $p < 0,01$  pentru a doua), la bolnavii din prima subgrupă fiind mai mare decît la cei din a doua. După tratament, în ambele subgrupe s-a înregistrat doar o tendință de scădere a indicelui imunoreglator, mai pronunțată la bolnavii din a doua subgrupă comparativ cu bolnavii din prima.

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

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 statistic veridic la bolnavii din a doua subgrupă ( $p < 0,001$ ), la bolnavii primei subgrupe, atestîndu-se doar o tendință 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 [92].

Activitatea proliferativă a limfocitelor T a fost statistic veridic mai scăzută pînă la tratament în ambele subgrupe de bolnavi ( $p < 0,001$ ), comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament s-a remarcat majorarea statistic veridică 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. Rezultatele obținute corelează cu conținutul înalt de serotonină și cu scăderea acestuia în dinamică, fiindcă serotonina manifestă acțiune de frînare asupra reacțiilor imune (tab. 3.30).

**Tabelul 3.30**

Caracteristica activității funcționale a limfocitelor T și a nivelului de sensibilizare celulară față de antigenele micobacteriene și bacteriene la bolnavii din subgrupele investigate ( $M \pm m$ )

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

*Diferența semnificativă între indici: ■ – indicii pînă și după tratament în subgrupele investigate.*

Nivelul de sensibilizare față de antigenele MBT (tuberculina) pînă la tratament a fost statistic veridic mai scăzut la bolnavii din ambele subgrupe, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  pentru prima și  $p < 0,05$  pentru a doua). În dinamică, nivelul de sensibilizare față de antigenele MBT (tuberculina) în ambele subgrupe a scăzut, însă numai la bolnavii din a doua subgrupă această scădere a fost statistic veridică ( $p < 0,05$ ).

Analizând rezultatele obținute constatăm pînă la tratament în ambele subgrupe de bolnavi un nivel statistic veridic mai înalt ( $p <$  de la 0,05 la 0,001, în funcție de antigenă) al sensibilizării celulare față de antigenele micobacteriene. După tratament se constată scăderea statistic veridică a acesteea ( $p <$  de la 0,05 la 0,01, în funcție de antigen) numai la bolnavii din a doua subgrupă și un nivel lent 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 atît la bolnavii cu afecțiuni alergice, cît 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 [119].

Conținutul limfocitelor T (CD3) în expresie procentuală pînă la tratament a fost concludent mai mic în ambele subgrupe (tab. 3.31), comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, în dinamică, conținutul celulelor CD3 a continuat să crească în ambele subgrupe de bolnavi ( $p < 0,001$ ) comparativ cu valorile inițiale.

**Tabelul 3.31**

Caracteristica subpopulațiilor de limfocite la bolnavii din subgrupele investigate ( $M \pm m$ )

Indicii	Persoanele sănătoase (n-50)	Prima subgrupă (n-27)		A doua subgrupă (n-25)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
CD3 (%)	67,4±0,53	46,5±1,11	52,9±1,14■	47,8±1,25	55,1±0,96■
(abs.)	1,26±0,047	0,82±0,059	1,02±0,064■	0,76±0,059	1,00±0,061■
CD4 (%)	38,3±0,59	32,0±1,41	35,0±1,24	33,8±1,27	36,3±1,17
(abs.)	0,72±0,024	0,56±0,047	0,67±0,041	0,54±0,043	0,66±0,041
CD8 (%)	29,6±0,75	15,1±1,04	17,3±1,19	13,4±0,98	17,0±0,82■
(abs.)	0,51±0,032	0,27±0,027	0,34±0,035	0,21±0,020	0,31±0,024■
CD4/CD8 (u. c.)	1,3±0,04	2,4±0,22	2,3±0,20	3,3±0,56	2,3±0,13
CD19 (%)	9,8±0,51	15,1±0,67	12,0±0,72■	15,8±0,57	13,2±0,52■
(abs.)	0,18±0,010	0,26±0,022	0,23±0,018	0,25±0,023	0,24±0,016
CD16 (%)	12,1±0,51	13,4±0,42	14,9±0,48■	13,6±0,39	15,9±0,42■
(abs.)	0,24±0,021	0,24±0,020	0,28±0,016	0,22±0,018	0,29±0,018■

*Diferența semnificativă între indici: ■ – indicii pînă și după tratament în subgrupele investigate.*

Conținutul limfocitelor T (CD3) în valoare absolută pînă la tratament a avut aceleași caracteristici ca și în expresia procentuale. După tratament acest indice s-a majorat statistic veridic la bolnavii din prima subgrupă ( $p < 0,05$ ), dar mai pronunțat la bolnavii din a doua subgrupă ( $p < 0,01$ ).

Conținutul limfocitelor T-helper (CD4) în expresie procentuală pînă la tratament a fost în ambele subgrupe concludent mai mic, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  pentru prima și  $p < 0,01$  pentru a doua). După tratament s-a înregistrat doar o tendință de majorare a acestui indice în ambele subgrupe de bolnavi.

Conținutul limfocitelor T-helper (CD4) în valoare absolută pînă la tratament cît și după tratament în ambele subgrupe a fost similar expresiei procentuale.

Conținutul limfocitelor T-supresor (CD8) în expresie procentuală pînă la tratament a fost statistic veridic mai mic în ambele subgrupe de bolnavi, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  pentru prima și  $p < 0,001$  pentru a doua). După tratament, conținutul de T-supresor (CD8) s-a majorat la bolnavii din ambele subgrupe, însă nivelul semnificativ a fost atins doar la bolnavii din a doua ( $p < 0,01$ ).

Conținutul limfocitelor T-supresor (CD8) în valoare absolută pînă la tratament cît și după tratament la bolnavii din ambele subgrupe a fost similar expresiei procentuale.

Indicele imunoreglator (CD4/CD8) pînă la tratament a fost statistic veridic mai înalt în ambele subgrupe de bolnavi, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  pentru prima și  $p < 0,01$  pentru a doua), bolnavii din prima subgrupă prezentînd niveluri mai înalte față de bolnavii din a doua. După tratament, în ambele subgrupe s-a înregistrat o tendință de micșorare a indicelui imunoreglator (CD4/CD8), mai pronunțată la bolnavii din a doua subgrupă.

Conținutul limfocitelor B (CD19) în expresie procentuală pînă la tratament a prezentat aproximativ același nivel, concludent mai mare decît la persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  pentru prima și  $p < 0,01$  pentru a doua). După tratament s-a remarcat micșorarea conținutului de limfocite B, în special la bolnavii din a doua subgrupă ( $p < 0,01$ ), comparativ cu bolnavii din prima subgrupă ( $p < 0,01$ ).

Conținutul limfocitelor B (CD19) în valoare absolută pînă la tratament a prezentat aproximativ același nivel, concludent mai mare decît la persoanele sănătoase ( $p < 0,01$  pentru prima și  $p < 0,01$  pentru a doua). După tratament, în ambele subgrupe s-a înregistrat o tendință de micșorare a conținutului limfocitelor B.

Conținutul celulelor NK (CD16) în expresie procentuală pînă la tratament a fost înalt la bolnavii din ambele subgrupe, cu valori statistic veridice numai la bolnavii din a doua subgrupă ( $p < 0,05$ ) referitor la nivelul lor inițial. În dinamică conținutul celulelor NK a continuat să crească

în ambele subgrupe, însă mai pronunțat la bolnavii din a doua subgrupă ( $p < 0,001$ ), comparativ cu bolnavii din prima ( $p < 0,05$ ). Și în cazul dat rezultatele obținute demonstrează o normalizare mult mai lentă a indicilor analizați la bolnavii din prima subgrupă.

Conținutul celulelor NK (CD16) în valoare absolută pînă la tratament a fost aproximativ în aceleași valori ca la persoanele sănătoase fără veridicitate statistică. În dinamică conținutul celulelor NK a continuat să crească în ambele subgrupe, însă veridic mai pronunțat la bolnavii din a doua subgrupă ( $p < 0,01$ ).

Ca urmare a scăderii semnificative a limfocitelor T (CD3) și a activității funcționale a limfocitelor prin reacția de blasttransformare cu PHA, în ambele subgrupuri am analizat unii parametri metabolici ai limfocitelor T (tab. 3.32).

**Tabelul 3.32**

Caracteristica indicilor de consumare a glucozei (CG), activității lactatdehidrogenazei (LDG) și aldolazei (ALD) a limfocitelor din mediul de cultivare a limfocitelor ( $M \pm m$ )

Indicii	Persoane sănătoase (n-50)	Prima subgrupă (n-27)		A doua subgrupă (n-25)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
CG (mmol/l)	4,7±0,20	2,11±0,031	2,27±0,054■	2,13±0,087	2,41±0,095■
LDG (IU/l)	166±5,7	110±1,93	122±3,91■	112±1,94	128±3,53■
ALD (u.d.o.)	5,0±0,18	1,05±0,020	1,17±0,033■	1,07±0,016	1,28±0,047■

*Diferența semnificativă între indici: ■ – pînă și după tratament;*

Absorbția glucozei (CG) din supernatant de către limfocitele T în ambele subgrupuri înainte de tratament a fost veridic redus ( $p < 0,001$ ) în comparație cu persoanele sănătoase. După tratament acest indice a continuat să crească veridic (în prima subgrupă ( $p < 0,01$ ), și în doua subgrupă ( $p < 0,01$ )).

Activitatea lactatdehidrogenazei (LDH) a limfocitelor T în supernatant, în ambele subgrupuri de pacienți, înainte de tratament a fost redus semnificativ ( $p < 0,001$ ), comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament acest indice a continuat să crească veridic, în prima subgrupă ( $p < 0,01$ ), în a doua subgrupă ( $p < 0,001$ ).

Activitatea aldolazei (ALD) a limfocitelor T în supernatant, în ambele subgrupuri, înainte de tratament a fost redus veridic ( $p < 0,001$ ), comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament

acest indice a continuat să crească veridic, în prima subgrupă ( $p < 0,01$ ) și în a doua subgrupă ( $p < 0,001$ ).

Astfel, se determină o inhibare marcantă a metabolismului limfocitelor T din ambele subgrupuri, înainte de tratament. După tratament indicii modificați au crescut mai pronunțat la bolnavii din subgrupa a doua comparativ cu prima subgrupă, dar nu ating valorile normei.

Capacitatea de digerare a neutrofilelor (tab. 3.33), evaluată după datele testului NBT, pînă la tratament a fost la același nivel la bolnavii din ambele subgrupe, comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, capacitatea de fagocitare a neutrofilelor s-a majorat la bolnavii din ambele subgrupe ( $p < 0,001$ ).

**Tabelul 3.33**

Caracteristica neutrofilelor la bolnavii din subgrupele investigate ( $M \pm m$ )

Indicii	Persoanele sănătoase (n-50)	Prima subgrupă (n-27)		A doua subgrupă (n-25)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
NBT (u. c.)	0,14±0,006	0,13±0,004	0,16±0,005■	0,14±0,005	0,17±0,006■
NF (%)	76,9±0,86	73,5±1,13	80,6±1,45■	76,8±1,10	86,4±1,69■
IF (%)	4,61±0,17	3,5±0,14	4,3±0,20■	3,7±0,13	4,6±0,19■

*Diferența semnificativă între indici: ■ – indicii pînă și după tratament în subgrupele investigate.*

Capacitatea de fagocitare a neutrofilelor evaluată după numărul fagocitar (NF) pînă la tratament a fost puternic supresată, comparativ cu persoanele sănătoase, numai la bolnavii din prima subgrupă ( $p < 0,05$ ). După tratament s-a remarcat creșterea veridică a numărului de neutrofile, mai pronunțată la bolnavii din a doua subgrupă ( $p < 0,001$ ), comparativ cu bolnavii din prima ( $p < 0,001$ ).

Activitatea fagocitară a neutrofilelor, evaluată după indicele fagocitar (IF), pînă la tratament la bolnavi a prezentat valori mai mici decît la persoanele sănătoase. La bolnavii din prima subgrupă activitatea fagocitară a fost supresată mai pronunțat ( $p < 0,001$ ), comparativ cu bolnavii din a doua ( $p < 0,001$ ). În dinamica tratamentului s-a înregistrat intensificarea activității fagocitare a neutrofilelor din ambele subgrupe de bolnavi, însă într-o măsură mai mare la bolnavii din cea de a doua ( $p < 0,001$ ) decît din prima ( $p < 0,01$ ).

Indicii, care reflectă procesele fagocitozei, pînă la tratament au fost puternic afectați, în principal la bolnavii din prima subgrupă. În dinamică indicii respectivi nu s-au modificat sau dacă s-au modificat, neesențial comparativ cu bolnavii din a doua subgrupă.

Dat fiind faptul că în ambele subgrupuri examinate s-a determinat inhibarea fagocitozei neutrofilelor s-au analizat unii parametri ai metabolismului neutrofilelor (tab. 3.34).

Activitatea fosfatazei acide (Fac) pînă la tratament a înregistrat același nivel valoric la bolnavii ambelor subgrupe și statistic veridic mai mic ( $p < 0,001$ ) decît la persoanele sănătoase. După tratament acest indice a continuat semnificativ să crească, în prima subgrupă ( $p < 0,05$ ), în a doua subgrupă ( $p < 0,001$ ).

**Tabelul 3.34**

Caracteristica indicilor activității fosfatazei acide (Fac), fosfatazei alcaline (Fal) și lactatdehidrogenazei (LDG) a neutrofilelor ( $M \pm m$ )

Indicii	Persoane sănătoase (n-50)	Prima subgrupă (n-27)		A doua subgrupă (n-25)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
Fac (mcg/ml/ora)	48,5±3,24	27,1±0,45	30,1±1,04■	27,7±0,35	31,7±0,84■
Fal (mcg/ml/ora)	35,2±2,86	28,1±0,47	30,9±0,80■	28,3±0,43	33,0±0,85■
LDG (IU/l)	882±28,9	1362±19,4	1246±53,6■	1349±24,4	1197±26,8■

*Diferența semnificativă între indici: ■ – pînă și după tratament;*

Activitatea fosfatazei alcaline (Fal) pînă la tratament a înregistrat același nivel valoric la bolnavii ambelor subgrupe și statistic veridic mai mic ( $p < 0,05$ ) decît la persoanele sănătoase. După tratament acest indice a continuat veridic să crească atît la bolnavii din prima subgrupă ( $p < 0,01$ ), cît și la cea de-a doua subgrupă ( $p < 0,001$ ).

Activitatea lactatdehidrogenazei (LDG) pînă la tratament a înregistrat același nivel valoric la bolnavii ambelor subgrupe și statistic veridic mai mare ( $p < 0,001$ ) decît la persoanele sănătoase. După tratament acest indice a continuat veridic să se micșoreze atît la bolnavii din prima subgrupă ( $p < 0,05$ ), cît și la bolnavii din cea de-a doua subgrupă ( $p < 0,001$ ).

Inhibarea metabolismului neutrofilelor, înainte de tratament, este caracteristică ambelor subgrupuri, însă cu manifestări mai neesențiale comparativ cu metabolismul limfocitelor T. După tratament indicii modificați au crescut mai semnificativ în subgrupul doi, dar nu au atins valorile normei.

Conținutul IgG pînă la tratament a fost la fel de înalt în ambele subgrupe ( $p < 0,001$ ), comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, în ambele subgrupe s-a înregistrat scăderea statistic veridică a conținutului IgG, conturată mai clar la bolnavii din a doua subgrupă ( $p < 0,01$ ), comparativ cu bolnavii din prima ( $p < 0,01$ ) (tab. 3.35).

Conținutul IgA pînă la tratament a fost mai înalt la bolnavii ambelor subgrupe ( $p < 0,001$  pentru prima și  $p < 0,01$  pentru a doua), comparativ cu persoanele sănătoase. În dinamica tratamentului, conținutul IgA a scăzut statistic veridic în ambele subgrupe de bolnavi, mai evident la cei din a doua subgrupă ( $p < 0,01$ ), de cît în prima ( $p < 0,01$ ).

**Tabelul 3.35**

Caracteristica indicilor imunității umorale la bolnavii din subgrupele investigate ( $M \pm m$ )

Indicii	Persoane sănătoase (n-50)	Prima subgrupă (n-27)		A doua subgrupă (n-25)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
IgG (g/l)	12,3±0,27	16,5±0,31	15,3±0,26■	16,3±0,35	14,7±0,39■
IgA (g/l)	2,6±0,10	3,4±0,08	3,0±0,12■	3,2±0,11	2,7±0,13■
IgM (g/l)	1,4±0,06	2,1±0,11	1,8±0,12	2,1±0,11	1,5±0,10■
C3 (g/l)	1,2±0,06	0,72±0,026	0,78±0,027	0,74±0,025	0,89±0,043■
C4 (g/l)	0,5±0,02	0,33±0,007	0,39±0,011■	0,33±0,008	0,40±0,016■
CIC (u.d.o.)	65,0±3,86	90,7±9,88	66,3±7,98	93,2±8,66	67,7±6,63■
PPD (g/l)	0,31±0,012	0,37±0,010	0,35±0,011	0,38±0,013	0,33±0,016■

*Diferența semnificativă între indici: ■ – indicii pînă și după tratament în subgrupele investigate.*

Conținutul IgM pînă la începerea tratamentului a fost concludent mai înalt la bolnavii din ambele subgrupe ( $p < 0,001$ ), comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, nivelul acestui indice s-a micșorat statistic veridic la bolnavii din a doua subgrupă ( $p < 0,01$ ).

Astfel, pînă la tratament nivelurile imunoglobulinelor celor trei clase au fost puternic afectate la bolnavii din prima subgrupă, iar în dinamică acestea s-au micșorat nesemnificativ sau au descrescut într-o măsură mai mică, comparativ cu bolnavii din a doua subgrupă. După tratament, la bolnavii din prima subgrupă conținutul imunoglobulinelor a continuat să rămână mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase.



Conținutul componentei C3 a complementului pînă la tratament a fost foarte scăzut la bolnavii din ambele subgrupe, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, acest indice a crescut concludent la bolnavii din a doua subgrupă ( $p < 0,01$ ), la bolnavii din prima, înregistrîndu-se doar o tendință de majorare a acestuia.

De aici concluzionăm că limfocitele T au un rol important în protecția antiparazitară. Macrofagele activate de către limfokinele produse de limfocitele T exprimă mai intens receptori pentru Fc sau componenta C3 a complementului și eliberează cantități mai mari de radicali de oxigen prin intermediul cărora distrug larvele sau celulele infectate de către aceștia, inducînd eliberarea factorilor fibrogenici locali, controlînd formele imunopatologice prin producerea citokinelor controlate de tipul Th 2 a răspunsului imun.

Conținutul componentei C4 a complementului pînă la tratament a prezentat un tablou similar cu cel al componentei C3. În dinamica tratamentului acest indice s-a majorat statistic veridic în ambele subgrupe de bolnavi ( $p < 0,001$ ).

Conținutul complexelor imune circulante (CIC) pînă la tratament a fost mărit în ambele subgrupe ( $p < 0,05$ ). După tratament acest indice s-a micșorat statistic veridic la bolnavii din a doua subgrupă ( $p < 0,05$ ), la bolnavii din prima subgrupă, determinîndu-se doar o tendință de descreștere a acestuia.

Properdina (PPD) – anterior tratamentului a fost semnificativ mai mare în ambele subgrupuri, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, a existat o scădere semnificativă în a doua subgrupă ( $p < 0,05$ ), iar în prima subgrupă doar tendință de scădere a acestui indice.

Prin urmare, nivelurile componentelor C3 și C4 ale complementului și al complexelor imune circulante, caracterizate prin valori înalte la începutul tratamentului în ambele subgrupe, în dinamică nu s-au micșorat statistic veridic la bolnavii din prima subgrupă și chiar dacă s-au micșorat, descreșterea nu a fost atît de semnificativă ca la bolnavii din a doua subgrupă. Chiar și după tratament, nivelurile indicilor analizați au continuat să rămână mai înalte, comparativ cu persoanele sănătoase, îndeosebi la bolnavii din prima subgrupă.

Conținutul haptoglobinei (HPT) înainte de tratament la bolnavii din ambele subgrupe nu s-a deferenciat semnificativ de persoanele sănătoase (tab. 3.36). După tratament, conținutul haptoglobinei a scăzut semnificativ în ambele subgrupuri ( $p < 0,01$ ).

Conținutul de ceruloplasmină (CER) înainte de tratament la bolnavii din ambele subgrupe a avut un caracter asemanator cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament a scăzut în mod semnificativ conținutul ceruloplasminei la bolnavii din al doilea subgrup ( $p < 0,001$ ), în primul subgrup remarcăm doar o tendință de scădere.

Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) înainte de tratament la bolnavii din ambele subgrupe a fost semnificativ mai mare comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, VSH a fost scăzut în mod semnificativ în al doilea subgrup ( $p < 0,05$ ), iar în primul subgrup remarcat doar o tendință de scădere.

**Tabelul 3.36**

Caracteristica unor indici inflamatori la bolnavii din subgrupele investigate ( $M \pm m$ )

Indicii	Persoane sănătoase (n-50)	Prima subgrupă (n-27)		A doua subgrupă (n-25)	
		Pînă la tratament	După tratament	Pînă la tratament	După tratament
HPT (g/l)	1,08±0,056	0,98±0,028	0,85±0,027■	1,00±0,031	0,85±0,039■
CER (g/l)	0,30±0,012	0,45±0,012	0,43±0,015	0,48±0,013	0,39±0,020■
VSH (mm/ora)	0,5±0,02	8,4±1,57	5,8±0,59	8,9±1,38	5,7±0,73■

*Diferența semnificativă între indici: ■ – pînă și după tratament;*

Pînă la tratament, indicii reactivității imune și ai rezistenței naturale au fost puternic dereglați la bolnavii primei subgrupe cu un nivel înalt al anticorpilor *anti Toxocara canis IgG*. În dinamică nu s-au produs modificări pozitive statistic veridice, chiar dacă în cazuri aparte se observă careva schimbări pozitive, acestea sunt nesemnificative, comparativ cu bolnavii cu un nivel scăzut al anticorpilor pînă la tratament. O mare parte din indicii reactivității imune și rezistenței naturale rămîn statistic veridici schimbați și după tratament, comparativ cu persoanele sănătoase, îndeosebi la bolnavii din prima subgrupă [31, 32].

### **Concluzii la Capitolul 3**

1. Citokinele secretate de Th1 (IL-2) stimulează răspunsul imun celular și hipersensibilitatea tardivă (activarea macrofagelor și stimularea funcțiilor microbicide ale fagocitelor, stimularea proliferării și diferențierii limfocitelor T citotoxice (Tc), activarea procesului inflamator). Th1 stimulează și producerea de Ac opsonizanți fixatori de complement IgG (anticorpi ce favorizează fagocitoza). Specific tipului Th2 de răspuns imun este recunoașterea Ag prezentate, în special, de limfocitele B, secreția de IL-4, IL-5. IL-4 stimulează producerea de Ig E, iar IL-5 de eozinofile (cu rol decisiv în reacțiile de hipersensibilitate imediată și în eliminarea helminților). Atît răspunsul de tip Th1, cît și cel de tip Th2 coabitează cu siguranță în astmul bronșic, avînd, probabil, o dinamică temporar diferită sau un

complementarism. Inhibitorii răspunsului imun de tipul Th2 determină inflamația alergică la pacienții astmatici prin eliberarea de citokine IL4, IL5.

2. La bolnavii cu toxocaroză asociată cu patologie pulmonară (astm bronșic), la care a prevalat tipul Th2 de răspuns imun, dinamica modificării indicilor studiați a fost mai favorabilă, comparativ cu bolnavii cu toxocaroză asociată cu bronșită cronică, la care a prevalat tipul Th1 de răspuns imun. Prin urmare, în pofida gravității sporite a patologiei la bolnavii din prima subgrupă (asocierea toxocarozei 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 la care a prevalat tipului Th1 de răspuns imun.

3. Până la tratament, indicii reactivității imune și ai rezistenței naturale au fost puternic dereglați la bolnavii primei subgrupe cu un nivel înalt al anticorpilor *anti Toxocara canis IgG*. În dinamică nu s-au produs modificări pozitive statistice veridice, chiar dacă în cazuri aparte se observă careva schimbări pozitive, acestea sunt ne semnificative, comparativ cu bolnavii cu un nivel scăzut al anticorpilor până la tratament. O mare parte din indicii reactivității imune și rezistenței naturale rămân statistic veridici schimbați și după tratament, comparativ cu persoanele sănătoase, îndeosebi la bolnavii din prima subgrupă.

4. Indicele *anti Toxocara canis IgG* poate fi aplicat pentru prognosticul atât a gravității nivelului de depreciere a reactivității imune și rezistenței naturale, cât și a dinamicii procesului de normalizare a dereglărilor reactivității imune și rezistenței naturale la bolnavii cu asocierea toxocarozei cu patologii ale organelor de respirație.

5. Deplasamentele pronunțate ale reactivității imune și rezistenței naturale la bolnavii cu nivelul înalt al anticorpilor *anti Toxocara canis IgG* până la tratament duc la o dinamică pozitivă încetinită a afecțiunii și necesită aplicarea unei terapii imunocorectoare suplimentare la această categorie de bolnavi.

## CAPITOLUL 4.

### ANALIZA COMPARATIVĂ A TERAPIEI IMUNOMODULATOARE LA BOLNAVII CU TOXOCAROZĂ ASOCIATĂ CU BOLILE ORGANELOR DE RESPIRAȚIE

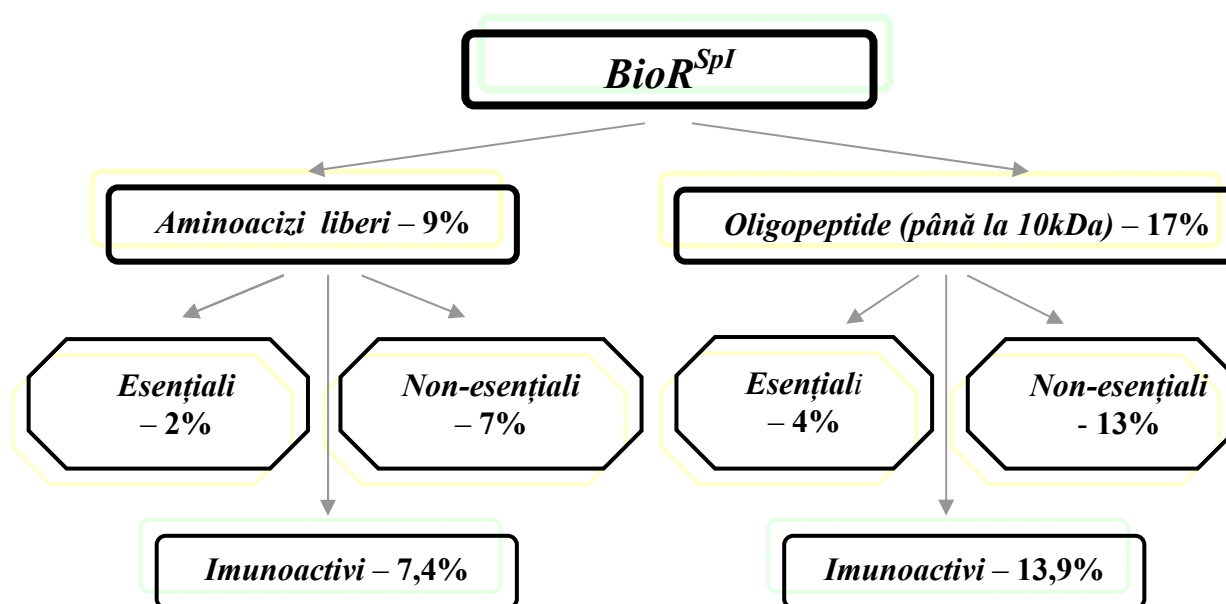
Terapia complexă adecvată a bolilor infecțioase continuă să evolueze în mod constant. Tratamentul eficient al acestor pacienți necesită abordarea unui algoritm ce ar influența funcțiile adaptive și protectoare ale microorganismului prin prisma îmbunătățirii răspunsului imun adecvat. Desigur, ca și în alte infecții microbiene, în infecțiile parazitare nu sînt implicați doar unul sau altul dintre mijloacele de apărare imună. De regulă intervin mai mulți factori, care pot sau nu pot neutraliza sau elimina parazitul. Aceștia dispun de numeroase posibilități de a evita atacurile gazdei și de a scăpa de sub controlul ei, cum ar fi alegerea locului optim de cantonare care sa-i izoleze de efectorii specifici și nespecifici ai mijloacelor de apărare, modulația antigenică prin care duce în eroare în permanență acești efectori și înhibează funcțiile de apărare prin eliberarea de diverși factori toxici sau superiori. Formele larvale ale Toxocarei eliberează factori limfotoxici care inhibă reacțiile imune, cantități masive de antigene care provoacă *toleranță imunologică de zonă înaltă* datorită cantităților excesive de stimuli antigenici. Infecția parazitara poate induce și o supresie specifică asupra imunității mediate celular sau umoral prin activarea funcțională a limfocitelor T supresoare. În multe cazuri această supresie este *salutară* pentru parazit dar și pentru gazdă, care nu mai este expusă unor reacții violente de apărare de genul celor de hipersensibilitate care-i pot perturba grav funcțiile biologice. Supresia indusă de antigenele parazitare duce la inhibarea, proliferarea și supresia limfocitelor T supresoare, astfel că întregul proces se autocontrolează, ajungîndu-se la anularea supresiei specifice.

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 sîngelui periferic, le este indicată includerea în schema specifică de tratament a preparatelor imunomodulatoare.

Administrarea concomitentă a Polioxidoniului cu preparate antiparazitare a demonstrat că bolnavii suportă mai bine tratamentul antiparazitar, iar eficacitatea preparatului antiparazitar crește, reduce frecvența reacțiilor adverse, regresia mai rapidă a manifestărilor clinice și de laborator ale invaziei și reducerea nivelurilor de anticorpi antiparazitari [124, 134, 140, 154, 172, 194].

Polioxidoniu este un preparat cu activitate imunomodulatoare semnificativă, acționează asupra factorilor rezistenței naturale: sistemul monocito–macrofagal, neutrofile și NK celule, provocând o creștere a activității lor funcționale. Influențează producerea de IL–1 $\beta$ , IL–6, TNF– $\alpha$  și IFN– $\alpha$ , citokine specifice sistemului monocito–macrofagal. Polioxidoniu activează sinteza acestor citokine numai atunci când ele sunt inițial cu niveluri scăzute sau medii. Dacă inițial nivelurile acestor citokine sînt ridicate nu produce nici un efect sau reduce producția de citokine. Posedă un polimorfism pozitiv asupra organismului uman (restabilește răspunsul imun în imunodeficiențele secundare, detoxifiere pronunțată, activitate antioxidantă, crește stabilitatea membranelor celulare la efectele citotoxice ale medicamentelor și substanțelor chimice, reducând toxicitatea lor).

În Institutul de Microbiologie al AȘM a fost proiectat și testat "in vitro" preparatul BioR și în laboratorul de Imunologie și Alergologie al IMSP IF "Chiril Draganiuc" a fost testate efectele imunomodulatorii și recomandat pacienților cu patologii pulmonare.



**Fig. 1 Compoziția preparatului BioR<sup>SpI</sup>**

Preparatul BioR reprezintă un complex de principii bioactive reprezentat prin circa 26% aminoacizi, din care, circa 9% fac parte din fracția aminoacizilor liberi și circa 17% sunt incluși în fracția oligopeptidelor (pînă la 10 kDa). Frația aminoacizilor liberi este reprezentată prin circa 2% aminoacizi esențiali și circa 7% non–esențiali. Frația peptidică conține 13% aminoacizi non–esențiali și circa 4% esențiali (Fig. 1). Compoziția imunoactivă a preparatului

elaborat reprezentată prin circa 82% din conținutul total al aminoacizilor imunoactivi – glicina, valina, alanina, acidul glutamic, acidul asparagic, serina și treonina, triptofanul, arginina și cisteina, derulează perspectiva valorificării lui în calitate de remediu imunocorector în profilaxia și tratamentul complex al patologiilor pulmonare și al unor maladii asociate cu alte dereglări ale reactivității imunologice și rezistenței naturale [27, 82].

Rezumând cele relatate mai sus, putem concluziona că efectul imunostimulator al preparatelor BioR și Polioxidoniu [24, 159] se datorează capacității acestora de activare a celulelor sistemului monocito–macrofagal. Activarea acestui sistem determină creșterea activității funcționale a tuturor sistemelor de apărare ale organismului împotriva infecțiilor:

- factorilor rezistenței naturale;
- neutrofilelor, monocitelor, macrofagelor, celulelor NK;
- factorilor imunității dobândite (umorală și celulară).

Concomitent cu efectul imunomodulator, ambele preparate (BioR și Polioxidoniu) exercită acțiuni detoxifiante și antioxidante. Ele sporesc rezistența membranelor celulare la efectele citotoxice ale preparatelor medicamentoase și substanțelor chimice, reducând toxicitatea lor [159, 171].

Agresiunea parazitară și incapacitatea organismului de a reglementa expresia sistemului imunitar duce la dezvoltarea sindromului inflamator sistemic. Mecanismele de inducere a sindromului inflamator sistemic este cauzat de activarea neutrofilelor, monocitelor ce induc eliberarea mediatorilor proinflamatori.

Imunodeprecierea parazitogenă, acționând inhibitor asupra proceselor metabolice ale activității enzimatice, 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 integre [157].

În acest context o importanță deosebită în tratamentul modern al pacienților este utilizarea preparatelor imunotrope pentru a stimula protecția organismului și normalizarea statutului imunitar modificat. Prezintă un deosebit interes de a studia influența generațiilor noi de imunomodulatoare: BioR în comparație cu Polioxidoniu asupra reactivității imunologice și rezistenței naturale în tratamentul complex al pacienților cu boli respiratorii și toxocarioză.

Concomitent se efectuează un complex de măsuri terapeutice în concordanță cu particularitățile procesului patologic și evoluția helmintozei. Terapia helmintozelor tisulare este complicată, deoarece preparatele antiparazitare nu posedă o capacitate înaltă de absorbție, iar

invazia de durată duce la imunosupresie. Complexitatea, deseori și imposibilitatea de confirmare directă a diagnosticului parazitologic, impune studierea indicilor imuni și perfecționarea continuă a schemelor terapeutice antiparazitare în toxocaroză asociată cu patologii pulmonare [6, 124, 184]. La moment, terapia specifică a toxocarozii nu este elaborată definitiv [52, 67, 70, 173], deoarece larvele, aflându-se în țesuturi, sunt inaccesibile pentru preparatele antiparazitare. În acest context, studierea indicilor imuni și perfecționarea continuă a schemelor terapeutice este oportună și de perspectivă [6, 124, 184].

Întrucât ambele preparate imunotrope, BioR și Polioxidoniu, conform datelor din literatură, au acțiune steriotipică asupra sistemului imunitar, am decis efectuarea unui studiu comparativ al activității lor la bolnavii din studiul nostru.

#### ***4.1. Analiza comparativă a terapiei imunomodulatoare la bolnavii cu toxocaroză asociată cu bolile organelor respiratorii***

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 (Ficotehfarm, Moldova) și Polioxidoniu (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 mîncare, 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 Polioxidoniu, 6 mg în fiole, o dată pe zi seara, timp de 10 zile (28 de pacienți) – *anti Toxocara*+Polioxidoniu
- 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 hepatice. În studiu au fost selectați doar bolnavii ce au avut valori în limetele 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) [6].

Divizarea după sex a arătat (tab. 4.1) predominanța femeilor în a treia grupă fără diferența semnificativă și cu diferența semnificativă în prima și al doua grupă ( $p < 0,05$ ).

Divizarea după vîrstă în grupele examinate nu au înregistrat diferențe semnificative.

Comorbiditățile persistente în toate grupurile de bolnavi aproximativ au înregistrat aceeași frecvență, fără diferență semnificativă. Patologiile comune mai frecvent întîlnite au fost: hepatita virală, tulburări ale tractului gastrointestinal, ale sistemului nervos, ale tractului urogenital, ale sistemul endocrin.

**Tabelul 4.1**

Date privind sexul, vîrsta bolnavilor și probabilitatea frecvenței patologiei concomitente (num. abs.,  $M \pm m$ ).

Indicii	Prima grupă (n=33)	A doua grupă (n=28)	A treia grupă (n=22)
Vîrsta (ani)	36,3±2,15	39,4±2,59	32,4±2,52
Bărbați (prob. frecvenței)	0,36±0,086	0,36±0,094	0,41±0,110
Femei (prob. frecvenței)	0,64±0,086■	0,64±0,094■	0,59±0,110
Hepatită virală (prob. frecvenței)	0,52±0,089	0,32±0,092	0,32±0,104
Tractul digestiv (prob. frecvenței)	0,45±0,089	0,46±0,098	0,64±0,107
Tractul urogenital (prob. frecvenței)	0,15±0,064	0,18±0,075	0,18±0,086
Sistemul nervos (prob. frecvenței)	0,21±0,073	0,21±0,080	0,23±0,115
Sistemul cardio–vascular (prob. frecvenței)	0,06±0,043	0,04±0,036	0
Sistemul endocrin (prob. frecvenței)	0,12±0,059	0,07±0,050	0,05±0,047
Patologie oftalmologică (prob. frecvenței)	0,09±0,052	0,04±0,036	0,05±0,047
Tuberculoză (prob. frecvenței)	0	0	0
Altele (prob. frecvenței)	0,36±0,086	0,32±0,092	0,46±0,111

*Diferența semnificativă între indici: ■ – bărbați și femei*

**Tabel 4.2**

Date privind probabilitatea frecvenței factorilor de risc ( $M \pm m$ ).

Indicii	Prima grupă (n=33)	A doua grupă (n=28)	A treia grupă (n=22)
Fumatul (prob. frecvenței)	0,21±0,070	0,36±0,120	0,41±0,129
Alcool (prob. frecvenței)	0,30±0,104	0,36±0,108	0,46±0,111



Astfel de factori ce pot agrava evoluția bolii (tab. 4.2) cum ar fi fumatul și consumul de alcool în toate grupele investigate s-a întâlnit cu aproximativ aceeași frecvență fără diferență semnificativă.

**Tabel 4.3**

Date privind indicii hemogramei la bolnavii investigați (în %).

Indicii		Persoanele sănătoase (n-50)	Prima grupă (n-33)	A doua grupă (n-28)	A treia grupă (n-22)
Eritrocite ( $\times 10^{12}/l$ )	pînă	4,9±0,1	4,2±0,07	4,3±0,08	4,2±0,10
	după		4,2±0,07	4,4±0,09	4,2±0,09
Hemoglobina (g/l)	pînă	144±3,3	132±2,4	135±2,9	135±2,9
	după		133±2,4	134±3,2	134±3,1
Indice de culoare (u.c.)	pînă	1,1±0,09	0,9±0,01	0,9±0,02	0,9±0,01
	după		1,0±0,02	1,0±0,02	0,9±0,01

Înainte de tratament conținutul eritrocitelor în toate grupele a fost semnificativ mai mic decât la persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament modificări esențiale a acestui indice nu se observă.

Nivelul hemoglobinei înainte de tratament în toate grupele de bolnavi a fost semnificativ mai mic comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,05$ ). După tratament modificări esențiale a acestui indice nu se observă.

Indicele de culoare înainte de tratament în toate grupele examinate a fost semnificativ mai mic decât la persoanele sănătoase ( $p < 0,05$ ). După tratament modificări esențiale a acestui indice nu se observă.

Scăderea numărului de hematii, conținutul hemoglobinei și valoarea indicelui de culoare indică intoxicație endogenă severă în toate grupele din studiu. Acest lucru este în concordanță cu datele altor autori [173].

Conținutul leucocitelor (tab. 4.4) la bolnavii din studiu înainte de tratament a fost aproximativ cu aceleași valori în toate grupele și mai mică decât la persoanele sănătoase. După tratament numărul leucocitelor a avut tendința de reducere și mult mai pronunțat această tendință a fost printre bolnavii din al treilea grup.

Conținutul de neutrofile segmentate din toate grupele înainte de tratament a fost semnificativ mai mic decât la persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament neutrofilele segmentate în grupele examinate și-au păstrat tendința de scădere în continuare.

**Tabel 4.4**

Date privind formula leucocitară la bolnavii investigați (în %).

Indicii	Persoanele sănătoase (n-50)	Prima grupă (n-33)	A doua grupă (n-28)	A treia grupă (n-22)
Leucocite (x10 <sup>9</sup> /l)	pînă	6,0±0,12	5,0±0,27	5,5±0,37
	după		4,8±0,24	5,6±0,37
N.segmentate (%)	pînă	65,3±0,33	50,6±2,04	48,5±2,29
	după		44,7±1,80	45,1±2,34
N.nesegmentate (%)	pînă	3,9±0,08	5,5±0,73	8,8±1,67
	după		5,7±0,63	7,1±1,60
Eozinofile (%)	pînă	1,8±0,10	5,3±1,24	4,6±0,78
	după		3,9±0,87	4,6±1,50
Limfocite (%)	pînă	25,6±0,39	31,8±1,54	29,8±1,76
	după		39,3±1,47■	35,5±1,81■
Monocite (%)	pînă	5,4±0,24	6,6±0,94	8,1±0,87
	după		6,2±0,71	7,6±0,70

*Diferență semnificativă între indicii: ■ – pînă și după tratament*

Conținutul neutrofilelor nesegmentate în toate grupele înainte de tratament a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase. După tratament conținutul neutrofilelor nesegmentate în primele două grupe au avut tendința de scădere, iar în a treia grupă – o tendință de creștere.

Nivelul eozinofilelor în toate cele trei grupuri înainte de tratament a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ( $p < 0,05$ ). După tratament nivelul de eozinofile în primul și al treilea grup au avut tendința de scădere, în timp ce în grupul doi nu se determină modificări.

Normalizarea lentă a leucocitelor, neutrofilelor și eozinofilelor după tratament în prima și a doua grupă de bolnavi, precum și deteriorarea continuă a acestor parametri în grupa a treia de bolnavi (fără imunocorecție), prezintă o exprimare crescută a receptorilor pentru complement și

IgG, un chemotactism sporit, o creștere a metabolismului oxidativ și a citotoxicității. Limfocitele T sunt responsabile de secreția și antrenarea eozinofilelor în infecțiile parazitare, care reacționează la factorul ESP (Eosinophil Stimulated Promotor), eliberează limfokine care activează macrofagele, mastocitele, factorii nespecifici. Larvele de *Toxocara canis* trec prin cicluri complicate de viață cu diferite stadii de dezvoltare în timpul cărora exprimă antigene diferite, ce posedă strategii de adaptare și de evitare a atacurilor gazdei, eliberează factori limfotoxici care inhibă reacțiile imune, de unde și evoluția cronică a infecției.

Numărul limfocitelor în toate grupele examinate înainte de tratament a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament numărul de limfocite la bolnavii din prima și a doua grupă a crescut semnificativ ( $p < 0,05$ ), iar în grupa a treia (fără imunocorecție) a marcat doar o tendință de ascensiune. Toate acestea sugerează o evoluție mai favorabilă a bolii la bolnavii din grupele 1 și 2, comparativ cu grupul 3.

Nivelul IL-2 în toate grupele (tabelul 4.5.) de bolnavi pînă la tratament a fost statistic veridic mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  pentru bolnavii primelor două grupe și  $p < 0,05$  pentru a treia). Conținutul IL-2 la bolnavii din prima și în a doua grupă a fost puțin mai înalt, fără diferență semnificativă, 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, nivelul de IL-2 a manifestat o tendință de diminuare, însă și după tratament acesta a continuat să rămână mai înalt semnificativ, comparativ cu bolnavii supuși tratamentului antiparazitar+preparatul BioR.

Pînă la tratament, nivelul IL-4 la bolnavii din toate grupele a fost statistic veridic mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). Nivelul IL-4 la bolnavii din primele două grupe a fost, deși statistic neveridic, mai mare comparativ cu bolnavii din a treia grupă. 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 Polioxidoniu, această diminuare de nivel a fost concludentă ( $p < 0,05$  pentru prima grupă și  $p < 0,01$  pentru a doua).

Analiza primilor doi indici investigați demonstrează că cele două preparate imunotrope, BioR și Polioxidoniu, 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, continuînd 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. 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- $\gamma$  de 4 ori; TNF- $\alpha$  de 1,9 ori) și a

tipului Th2 (IL-4 la persoanele infectate este de 2,5 ori mai înalt, comparativ cu persoanele neinfectate, IL-5 de 1,5 ori, IL-10 de 1,4 ori) [100,106].

Conținutul IL-5 pînă la tratament a fost statistic veridic mai înalt în primele două grupe, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,01$ ). După tratament acest indice s-a micșorat valoric și concludent în primele două grupe de bolnavi ( $p < 0,05$ ), pe când în cea de-a treia s-a determinat doar o tendință 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.

**Tabelul 4.5**

Date privind nivelurile de citokine și de mediatori ai reacțiilor alergice pînă și după tratament la bolnavii din grupele investigate ( $M \pm m$ )

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

*Difirența semnificativă între indicii: ■ – pînă și după tratament*

Pînă la tratament, nivelul IL-8 în toate grupele a fost statistic veridic 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 statistic veridic ( $p < 0,01$ )

și  $p < 0,05$ , corespunzător), în a treia grupă înregistrându-se doar o tendință 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 statistic veridică 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 statistic veridic 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 de micșorare a acestui indice.

Asocierea imunocorectorilor cu tratamentul antiparazitar de bază duce la o dinamică pozitivă a procesului patologic, iar administrarea numai a tratamentului antiparazitar nu asigură ameliorarea dereglărilor imune, iar într-un șir de cazuri induce intensificarea răspunsului imun de tipul Th2.

Prin urmare, ambele preparate imunotrope studiate (BioR și Polioxidoniu) prezintă aproximativ aceeași acțiune asupra dinamicii conținutului de citokine și de mediatori ai reacțiilor alergice la bolnavii din primele două grupe (supuși tratamentului antiparazitar cu asociere de preparate imunotrope).

Rezultatele noastre sunt în concordanță cu cele ale altor autori, care cred că evoluția sindromului bronhoobstructiv, independent de prezența sau lipsa invaziei cu *Toxocara canis*, este conjugată cu sporirea producerii de citokine proinflamatoare (TNF- $\alpha$ , IL-8, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) și antiinflamatoare (IL-4). La bolnavii cu sindrom bronhoobstructiv, instalat pe fondul invaziei cu *Toxocara canis*, domină indicii înalți ai TNF- $\alpha$ , IL-8 și IL-4 [153].

Caracteristica unor indici ai expresivității reacțiilor alergice la bolnavii incluși în studiu este prezentată în tabelul 4.6. Pînă la tratament, conținutul eozinofilelor la bolnavii antrenați în studiu a fost aproximativ la același nivel, fiind mai înalt comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). În dinamica tratamentelor aplicate, acest indice a prezentat o tendință de diminuare, mai accentuată printre bolnavii supuși tratamentului antiparazitar+preparatul BioR.

Indicele imunoreglator (CD4/CD8), mai înalt pînă la tratament la bolnavii din studiu comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  în toate cazurile), după tratament a prezentat

tendințe de micșorare la bolnavii primelor două grupe, iar la bolnavii din cea de-a treia grupă, din contra, tendință de majorare, dovadă a activării răspunsului imun de tipul Th2 la bolnavii care au administrat numai tratament antiparazitar.

**Tabelul 4.6**

Caracteristica unor indici ai expresivității reacțiilor alergice la bolnavii din grupele investigate pînă și după tratament ( $M \pm m$ )

Indicii	Persoane sănătoase (n-50)	Prima grupă (n-32)	A doua grupă (n-28)	A treia grupă (n-22)	
Eozinofilele (%)	pînă	1,7±0,10	5,3±1,24	4,6±0,78	4,6±0,80
	după		3,9±0,87	4,6±1,50	4,3±1,15
CD4/CD8	pînă	1,32±0,038	2,7±0,41	2,5±0,28	2,3±0,21
	după		2,4±0,14	2,4±0,15	2,6±0,23
IgE (UI/ml)	pînă	9,3±0,37	180±30,0	157±24,7	195±35,9
	după		85±16,2■	87±14,5■	152±25,5♦
AntiToxoIgG (NTU)	pînă	4,4±0,43	40,7±3,52	40,9±3,57	41,2±4,59
	după		25,2±2,94■	27,9±2,62■	36,2±4,40○

Diferența semnificativă între indici: ■ – pînă și după tratament

Pînă la tratament, conținutul IgE a fost la un nivel înalt în toate grupele de bolnavi, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament acest indice s-a micșorat statistic veridic la bolnavii supuși tratamentelor antiparazitare asociate cu preparate imunotrope ( $p < 0,01$  și  $p < 0,05$  corespunzător), în timp ce la bolnavii care au administrat numai tratament antiparazitar s-au înregistrat doar tendințe de micșorare a nivelului acestui indice.

Nivelul anticorpilor *anti Toxocara canis IgG* pînă la tratament a fost statistic veridic mai înalt la bolnavii implicați în studiu, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ), aceasta corespunde cu datele altor autori care consideră că conținutul IgE în sângele bolnavilor cu patologie bronhopulmonară în prezența invaziei cu *Toxocara canis* depășește de 5–15 ori acest indice la persoanele sănătoase, iar la bolnavii cu infecție respiratorie virală acută și astm bronșic, neinfecțați cu *Toxocara canis*, de 2–5 ori [153].

În dinamica tratamentelor antiparazitare complementate cu remedii imunotrope, nivelurile de anticorpi *anti Toxocara canis IgG* s-au diminuat statistic veridic ( $p < 0,01$  în ambele cazuri de

utilizare a imunomodulatorilor). La bolnavii, care au administrat numai preparate antiparazitare, nivelul de anticorpi *anti Toxocara canis IgG* nu a suferit schimbări pozitive majore.

În baza datelor din tabelul 4.6 putem deduce că aplicarea tratamentului antiparazitar fără utilizarea remediilor imunotrope induce dezvoltarea răspunsului imun de tipul Th2, care influențează negativ dinamica expresivității reacțiilor alergice la bolnavii infectați cu *Toxocara canis*.

Activitatea proliferativă a limfocitelor T (tab. 4.7) la bolnavii investigați a fost statistic veridic mai joasă, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, activitatea proliferativă a limfocitelor T s-a intensificat la bolnavii primelor două grupe ( $p < 0,001$ ), iar printre bolnavii din grupa a treia s-a remarcat doar o tendință de atenuare a indicelui studiat. Rezultatele înregistrate corelează cu conținutul înalt de serotonină în aceste grupe și cu scăderea lui în dinamică, datorită acțiunii de frânare a serotoninei asupra reacțiilor imune.

Nivelul sensibilizării celulare față de tuberculină în toate cele trei grupe de bolnavi a fost mai scăzut comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ), în dinamică, reducându-se statistic veridic numai la bolnavii din prima grupă.

Nivelul de sensibilizare față de antigenele bacteriene este mai înalt în grupele examinate, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  pentru stafilococ și streptococ și  $p < 0,01$  pentru pneumococ). În dinamică acest indice s-a micșorat statistic veridic numai la bolnavii din prima grupă ( $p < 0,01$  pentru stafilococ și streptococ și  $p < 0,001$  pentru pneumococ). Aceste rezultate demonstrează că infectarea cu *Toxocara canis* duce la mărirea frecvenței deplasamentelor imunoalergice în organismul pacienților seropozitivi: se accelerează manifestările sensibilizării și sinteza de citokine specifice tipurilor Th1(IL -2) și Th2 (IL-4, IL-5) ale răspunsului imun, în comparație cu persoanele seronegative.

Datele obținute din studiu sunt în concordanță cu rezultatele altor autori ce evidențiază că polisensibilizarea se determină la 92 % dintre bolnavii cu toxocaroză, acest fapt demonstrează nivelul înalt al anticorpilor IgE specifici împotriva câtorva grupuri de alergeni nebacterieni (casnici, vegetali (polen), alimentari, epidermali, bacterieni) și antigenii *Toxocara canis*. La bolnavii cu patologii pulmonare în asociere cu *Toxocara canis* se determină scăderea capacității de fagocitare a neutrofilelor și a monocitelor sîngelui periferic pe fondul activării fagocitozei eozinofile [124; 147;200].

În baza datelor obținute putem concluziona că dinamica sensibilizării față de antigenele bacteriene (stafilococ, streptococ, pneumococ) este influențată pozitiv de preparatul BioR.

**Tabelul 4.7**

Caracteristica activității funcționale a limfocitelor T și a nivelului de sensibilizare celulară față de antigenele micobacteriene și bacteriene la bolnavii din grupele investigate pînă și după tratament (M±m)

Indicii	Persoanele sănătoase (n-50)	Prima grupă (n-32)	A doua grupă (n-28)	A treia grupă (n-22)
TTBL+PHA (%)				
pînă	79,9±1,16	57,6±1,01	58,1±0,84	56,5±1,13
după		62,3±1,02■	63,2±1,01■	59,0±1,33♦
Tuberculina (%)				
pînă	4,13±0,093	2,8±0,24	3,0±0,26	2,4±0,32
după		2,0±0,17■	2,4±0,21	2,8±0,33
Stafilococul (%)				
pînă	1,38±0,068	3,2±0,27	3,5±0,33	3,0±0,32
după		2,2±0,23■	2,8±0,30	3,2±0,36○
Streptococul (%)				
pînă	0,88±0,052	3,0±0,27	3,0±0,29	2,8±0,32
după		1,9±0,17■	2,4±0,27	3,1±0,39○
Pnumococcul (%)				
pînă	0,34±0,026	0,9±0,08	0,9±0,11	0,8±0,16
după		0,5±0,05■	0,7±0,09	0,8±0,18

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

Conținutul procentual al limfocitelor T (CD3) pînă la tratament în toate grupele de bolnavi a fost mai scăzut, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, conținutul limfocitelor T s-a majorat statistic veridic 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 (tab. 4.8).

Conținutul absolut al limfocitelor T (CD3) pînă la tratament în toate grupele de bolnavi a fost mai scăzut, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,01$ ). După tratament, conținutul limfocitelor T s-a majorat statistic veridic la bolnavii care au asociat tratamentul antiparazitar cu imunomodulatori ( $p < 0,01$ ), iar la bolnavii, care au administrat numai tratament antiparazitar, acest indice are tendință de scădere.

Conținutul procentual de subpopulații de T– helperi (CD4) pînă la tratament la bolnavii investigați a fost statistic veridic mai scăzut, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, acest indice s-a majorat la bolnavii supuși tratamentelor antiparazitare asociate



cu imunotrope, pe când la bolnavii, care au administrat numai tratament antiparazitar, nu s-au înregistrat schimbări majore ale nivelului subpopulațiilor de T- helperi.

**Tabelul 4.8**

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

Conținutul absolut de subpopulații de T– helperi (CD4) pînă la tratament la bolnavii investigați a fost statistic veridic mai scăzut la bolnavii primelor două grupe, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,01$ ). 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, din potrivă se determină o tendință de scădere.

Conținutul procentual al limfocitelor T supresoare (CD8) la bolnavii investigați pînă la tratament a fost statistic veridic 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, nilelul acestui indice a continuat să diminueze, ceea ce de rînd cu dinamica indicelui imunoreglator (CD4/CD8) confirmă creșterea în intensitate la acești bolnavi a răspunsului imun de tipul Th2.

Conținutul absolut al limfocitelor T supresoare (CD8) la bolnavii investigați pînă la tratament a fost statistic veridic mai scăzut, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, conținutul limfocitelor T supresoare a avut caractere comune valorilor obținute procentual.

Indicele imunoreglator (CD4/CD8) pînă la tratament a fost statistic veridic mai înalt în toate grupele de bolnavi, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,01$  pentru prima grupă și pentru a doua, pentru a treia  $p < 0,05$ ). După tratament, în prima și a doua grupă s–a înregistrat o tendință de micșorare a indicelui imunoreglator (CD4/CD8), iar la grupa a treia din potrivă se determină o tendință de creștere.

Conținutul procentual al limfocitelor B (CD19) pînă la tratament în toate grupele a fost statistic veridic mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, acest indice s–a micșorat într–o măsură semnificativ 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 absolut al limfocitelor B (CD19) pînă la tratament în toate grupele a fost statistic veridic mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,05$ ). După tratament, acest indice s–a micșorat (nesemnificativ) atît la bolnavii supuși tratamentelor antiparazitare asociate cu imunotrope cît și la bolnavii, care au administrat numai tratament antiparazitar.

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 de majorare a acestuia.

Conținutul absolut al celulelor NK (CD16) pînă la tratament în toate grupele nu a fost statistic veridic mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, acest indice a continuat să crească la bolnavii care au asociat tratamentele antiparazitare cu imunomodulatoare ( $p < 0,001$  în prima grupa și  $p < 0,01$  în a doua grupa), iar la bolnavii, care au urmat numai tratament antiparazitar, din potrivă se determină o tendință de scădere.

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.

Datorită faptului că la bolnavii examinați am determinat o scădere semnificativă a limfocitelor T (CD3) și a activității funcționale a limfocitelor T prin reacție de blastransformare cu PHA, am decis să analizăm parametri metabolici ai limfocitelor T (tab. 4.9).

Consumul glucozei (CG) de către limfocitele T din supernatant în toate grupurile de pacienți înainte de tratament a fost veridic scăzut ( $p < 0,001$ ), comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament acest indice a continuat să crească veridic numai la bolnavii din prima grupă ( $p < 0,001$ ), la bolnavii din cea de-a doua grupă și a treia s-a înregistrat doar o tendință de majorare a acestuia. Ca urmare, consumul glucozei în a treia grupă după tratament a fost veridic mai redus comparative cu grupul doi de bolnavi ( $p < 0,05$ ).

Activitatea lactatdehidrogenazei (LDG) a limfocitelor T în supernatant la toate grupele de bolnavi înainte de tratament a fost redusă semnificativ ( $p < 0,001$ ), comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament acest indice a continuat să crească mai intensiv la bolnavii din prima și a doua grupă ( $p < 0,01$ ), iar la bolnavii, care au urmat numai tratament antiparazitar, s-a înregistrat doar o tendință de majorare a acestuia. Ca rezultat al activității Lactatdehidrogenazei în al treilea grup după tratament a fost veridic mai scăzut comparative cu primele două grupe ( $p < 0,05$ ).

Activitatea aldolazei (ALD) a limfocitelor T în supernatant la toate grupele de bolnavi înainte de tratament a fost redusă ( $p < 0,001$ ), comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament acest indice a continuat să crească veridic la bolnavii din prima și a doua grupă ( $p < 0,001$ ), iar la bolnavii, care au urmat numai tratament antiparazitar, s-a înregistrat doar o tendință de majorare a acestuia. Ca urmare, consumul Aldolazei în a treia grupă după tratament a fost veridic mai redus comparative cu grupul doi de bolnavi ( $p < 0,05$ ).

**Tabelul 4.9**

Caracteristica indicilor de consumare a glucozei (CS), activității lactatdehidrogenazei (LDG) și aldolazei (ALD) a limfocitelor din mediul de cultivare a limfocitelor (M±m)

Indicii		Persoane sănătoase (n-50)	Prima grupă (n-32)	A doua grupă (n-28)	A treia grupă (n-22)
CG (mmol/l)	până	4,7±0,20	2,12±0,081	2,22±0,108	1,98±0,143
	după		2,42±0,107■	2,51±0,0113	2,10±0,157
LDG (IU/l)	până	166±5,7	111±2,6	112±2,1	108±2,9
	după		126±3,4■	129±4,5■	114±3,3
ALD (u.d.o.)	până	5,0±0,18	1,05±0,024	1,08±0,020	1,02±0,053
	după		1,23±0,044■	1,27±0,045■	1,09±0,063

*Diferența semnificativă între indicii: ■ – până și după tratament*

S-a determinat o inhibare marcantă a metabolismului limfocitelor T în toate grupurile investigate înainte de tratament, după tratament indicii modificați au crescut mai pronunțat la bolnavii din prima și a doua grupă, însă nu au atins valorile normei.

**Tabelul 4.10**

Caracteristica neutrofilelor la bolnavii din grupele investigate până și după tratament (M±m)

Indicii		Persoane sănătoase (n-50)	Prima grupă (n-32)	A doua grupă (n-28)	A treia grupă (n-22)
Testul NBT (u. c.)	până	0,14±0,006	0,13±0,005	0,13±0,004	0,12±0,008
	după		0,16±0,007■	0,16±0,006■	0,14±0,009
NF (%)	până	76,9±0,86	74,4±0,99	75,8±0,90	73,8±1,85
	după		83,7±1,75■	83,8±1,51■	78,4±2,01◆
IF (%)	până	4,61±0,17	3,6±0,12	3,7±0,14	3,5±0,23
	după		4,5±0,18■	4,4±0,19■	4,0±0,28

*Diferența semnificativă între indici: ■ – până și după tratament; ◆ – a doua și a treia grupă după tratament.*

Capacitatea de fagocitare a neutrofilelor (tab. 4.10.), evaluată după numărul fagocitar (NF), pînă la tratament în toate grupele investigate a fost, deși neconcludent, 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 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 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, statistic veridică numai la bolnavii din a treiagrupă ( $p < 0,05$ ). După tratament acest indice a crescut statistic veridic la bolnavii din primele două grupe ( $p < 0,001$ ), la bolnavii din a treia grupă, înregistrîndu-se doar o tendință de creștere.

Rezultatele studiului sînt similare cu datele obținute de alți autori care au observat că bolnavilor cu toxocaroză și astm bronșic cu semne ale imunodeficienței secundare, manifestate prin afecțiuni bronhopulmonare și scăderea capacității de fagocitare a neutrofilelor sîngelui periferic este necesar includerea în schema specifică de tratament a preparatului Polioxidoniu. Astfel bolnavii suportă mai bine tratamentul antiparazitar, iar eficacitatea acestuia este mai mare, dovadă servind reducerea frecvenței reacțiilor adverse, regresia mai rapidă a manifestărilor clinice și de laborator ale invaziei și dispariția anticorpilor antiparazitari [124, 194, 134, 140, 154, 172].

Datorită modificărilor de inhibare a fagocitozei neutrofilelor înregistrate, am decis să analizăm unii parametri ai metabolismului neutrofilelor (tab. 4.11).

Activitatea fosfatazei acide (Fac) pînă la tratament a înregistrat același nivel valoric la bolnavii din toate grupele și statistic veridic mai mică ( $p < 0,001$ ) decît la persoanele sănătoase. După tratament acest indice a continuat veridic să crească la bolnavii din prima și a doua grupă ( $p < 0,001$  pentru prima și  $p < 0,01$  a doua grupa), iar la bolnavii din a treia doar o tendință de

creștere. Ca rezultat al activității fosfatazei acide în a treia grupă după tratament a fost statistic veridic mai mică decât în rândul bolnavilor din prima și a doua grupă ( $p < 0,05$ ).

**Tabelul 4.11**

Caracteristica indicilor activității fosfatazei acide (Fac), fosfatazei alcaline (Fal) și lactatdehidrogenazei (LDG) a neutrofilelor ( $M \pm m$ )

Indicii		Persoane sănătoase (n-50)	Prima grupă (n-21)	A doua grupă (n-21)	A treia grupă (n-10)
Fac (mcg/ml/ora)	pînă	48,5±3,24	26,9±0,52	27,6±0,44	26,5±0,95
	după		31,2±1,07■	31,3±0,99■	28,0±1,04
Fal (mcg/ml/ora)	pînă	35,2±2,86	27,6±0,56	28,5±0,66	27,2±1,03
	după		31,6±0,94■	32,7±1,04■	28,4±1,17
LDG (IU/l)	pînă	882±28,9	1366±17,9	1329±22,1	1366±37,2
	după		1169±45,2■	1178±26,9■	1337±33,0

*Diferența semnificativă între indicii: ■ – pînă și după tratament*

Activitatea fosfatazei alcaline (Fal) pînă la tratament a înregistrat același nivel valoric la bolnavii tuturor grupelor și mai mică (nesemnificativă) decât la persoanele sănătoase. După tratament acest indice a continuat veridic să crească atît la bolnavii din prima grupă ( $p < 0,001$ ), cît și la cea de-a doua grupă ( $p < 0,01$ ), iar la bolnavii din a treia s-a înregistrat doar o tendință de creștere. Ca rezultat al activității fosfatazei alcaline în a treia grupă după tratament a fost veridic mai mic decât în primul și al doilea grup ( $p < 0,05$  prima și  $p < 0,01$  doua).

Activitatea Lactatdehidrogenazei (LDG) pînă la tratament a înregistrat același nivel valoric la bolnavii tuturor grupelor și statistic veridic mai mare ( $p < 0,001$ ) decât la persoanele sănătoase. După tratament acest indice a continuat veridic să se micșoreze atît la bolnavii din prima și a doua grupă ( $p < 0,001$ ), iar la bolnavii din a treia se observă doar o tendință de creștere. Ca rezultat al activității Lactatdehidrogenazei în al treia grupă după tratament a fost veridic mai mare decât în prima și a doua grupă ( $p < 0,01$  prima și  $p < 0,001$  doua).

Astfel, modificările sesizate ale metabolismului neutrofilelor în grupurile examinate, nu au fost similare cu modificările metabolismului limfocitelor T. După tratament indicii modificați s-au majorat mai pronunțat la bolnavii din prima și a doua grupă, însă nu au atins limitele normei.

Conținutul imunoglobulinelor IgG (tab. 4.12) pînă la tratament a fost înalt la toți bolnavii investigați, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament s-a determinat o

scădere statistic veridică a conținutului IgG ( $p < 0,01$ ) la bolnavii care au administrat tratament antiparazitar și remedii imunomodulatoare. Printre bolnavii, care au administrat doar tratament antiparazitar, nivelul imunoglobulinelor IgG a manifestat doar o tendință de descreștere.

Conținutul imunoglobulinelor IgA, pînă la tratament a fost înalt la toți bolnavii investigați, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament s-a determinat o scădere statistic veridică a conținutului IgA ( $p < 0,01$ ) la bolnavii care au administrat tratament antiparazitar și remedii imunomodulatoare. Printre bolnavii, care au administrat doar tratament antiparazitar, nivelul imunoglobulinelor IgA, a manifestat doar o tendință de descreștere.

Conținutul imunoglobulinelor IgM pînă la tratament a fost înalt la toți bolnavii investigați, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament s-a determinat o scădere statistic veridică a conținutului de imunoglobuline ( $p < 0,01$ ) la bolnavii care au administrat tratament antiparazitar și remedii imunomodulatoare. Printre bolnavii, care au administrat doar tratament antiparazitar, nivelul imunoglobulinelor IgM a manifestat doar o tendință de descreștere.

Din literatura de specialitate am sesizat că unii autori consideră că imunoglobulinele claselor A, M, G se investighează pentru evaluarea statutului imun al bolnavilor și aprecierea activității procesului morbid. În toxocaroză manifestată clinic (forma viscerală) se determină creșterea nivelului imunoglobulinelor IgG, uneori IgM. În cazuri grave de invazie severă, imunogeneza activă determină stimularea policlonală a sistemului B al imunității, exprimată prin creșterea nivelurilor tuturor claselor de imunoglobuline [124, 129, 190, 191].

Conținutul componentelor C3 ale complementului pînă la tratament la bolnavii investigați a fost foarte scăzut, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, nivelurile componentelor C3 ale complementului au crescut la bolnavii supuși tratamentului antiparazitar asociat cu preparatul BioR sau Polioxidoniu (de la  $p < 0,001$  la  $p < 0,05$  în funcție de indice). La bolnavii, care au administrat doar tratament antiparazitar, acești indici nu au înregistrat schimbări pozitive.

Conținutul componentelor C4 ale complementului pînă la tratament la bolnavii investigați a fost foarte scăzut, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, nivelurile componentelor C4 ale complementului au crescut la bolnavii supuși tratamentului antiparazitar asociat cu preparatul BioR sau Polioxidoniu (de la  $p < 0,001$  la  $p < 0,05$  în funcție de indice). La bolnavii, care au administrat doar tratament antiparazitar, acești indici nu au înregistrat schimbări pozitive.

**Tabelul 4.12**

Caracteristica indicilor imunității umorale la bolnavii din grupele investigate pînă și după tratament ( $M \pm m$ )

Indicii			Persoane sănătoase (n-50)	Prima grupă (n-32)	A doua grupă (n-28)	A treia grupă (n-22)
IgG	(g/l)	pînă	12,3±0,27	16,8±0,36	16,3±0,32	17,1±0,50
		după		15,2±0,42■	15,0±0,34■	16,4±0,50◆
IgA	(g/l)	pînă	2,6±0,10	3,4±0,11	3,3±0,09	3,5±0,17
		după		2,9±0,14■	2,9±0,12■	3,2±0,19
IgM	(g/l)	pînă	1,4±0,06	2,2±0,08	2,0±0,09	2,4±0,20
		după		1,7±0,10■	1,6±0,09■	2,3±0,17o◆
C3	(g/l)	pînă	1,2±0,06	0,71±0,021	0,76±0,028	0,73±0,043
		după		0,87±0,038■	0,89±0,037■	0,75±0,040o◆
C4	(g/l)	pînă	0,5±0,02	0,32±0,006	0,33±0,010	0,32±0,010
		după		0,39±0,011■	0,41±0,015■	0,34±0,013o◆
CIC	(u.d.o.)	pînă	65,0±3,86	94,0±8,40	88,6±8,36	89,2±10,13
		după		62,5±5,93■	54,0±6,46■	93,7±9,74o◆
PPD	(g/l)	pînă	0,31±0,012	0,39±0,011	0,37±0,011	0,39±0,018
		după		0,35±0,012■	0,33±0,013	0,40±0,015

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

Conținutul complexelor imune circulante (CIC) pînă la tratament la bolnavii investigați a fost înalt, comparativ cu persoanele sănătoase (de la  $p < 0,001$  la  $p < 0,05$ ). După tratament, acest indice s-a micșorat ( $p < 0,01$  în ambele cazuri) la bolnavii din primele două grupe, iar la cei din a treia grupă nu a suferit schimbări majore.

Înainte de tratament, conținutul properdinei a fost semnificativ mai mare la pacienții din toate grupurile, comparativ cu persoanele sănătoase (de la  $p < 0,05$  pînă la  $p < 0,01$ ). După tratament, a existat o scădere semnificativă a properdinei la bolnavii supuși tratamentului antiparazitar asociat cu preparatul BioR sau Polioxidoniu, iar la bolnavii din a treia grupă dimpotrivă, a arătat o tendință de creștere.



Haptoglobina este o proteină serică, care are capacitatea de crește în sindroamele inflamatorii, acute sau cronice. Conținutul haptoglobinei (HPT) înainte de tratament în toate grupurile n-a înregistrat modificări semnificative comparativ cu persoanele sănătoase (tab. 4.11). După tratament, acest indice s-a micșorat ( $p < 0,001$  pentru prima și  $p < 0,01$  pentru a doua) la bolnavii din primele două grupe, iar la cei din a treia grupă nu a suferit schimbări majore. Ca urmare, conținutul haptoglobinei în al treilea grup după tratament a fost veridic mai mare decât în primul și al doilea grup ( $p < 0,05$ ).

**Tabelul 4.13**

Caracteristica indicilor inflamatori la bolnavii din grupele investigate ( $M \pm m$ )

Indicii	Persoane sănătoase (n-50)	Prima grupă (n-21)	A doua grupă (n-21)	A treia grupă (n-10)
HPT (g/l)				
pînă	1,08±0,056	1,02±0,023	1,01±0,033	1,04±0,036
după		0,88±0,023■	0,86±0,040■	0,96±0,028
CER (g/l)				
pînă	0,30±0,012	0,48±0,013	0,46±0,013	0,48±0,022
după		0,40±0,015■	0,40±0,017■	0,46±0,020
VSH (mm/ora)				
pînă	0,5±0,02	11,1±1,47	10,9±1,84	7,5±0,87
după		7,6±0,79■	6,8±0,87■	6,1±0,64

*Diferența semnificativă între indicii: ■ – pînă și după tratament*

Concentrația ceruloplasminei crescută se înregistrează de asemenea în procesele inflamatorii și traumatisme. Conținutul de ceruloplasmina (CER) înainte de tratament în toate grupurile a fost veridic mai mare în comparație cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, acest indice s-a micșorat la bolnavii din primele două grupe ( $p < 0,001$  – 1 și  $p < 0,05$  – 2), iar la cei din a treia grupă nu a suferit schimbări esențiale. Ca urmare, conținutul ceruloplasminei în al treilea grup după tratament a fost veridic mai mare decât în primul și al doilea grup ( $p < 0,05$ ).

Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) înainte de tratament în toate grupurile a fost semnificativ mai mare comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, VSH a fost scăzut în mod semnificativ la bolnavii din a doua grupă ( $p < 0,05$ ), la pacienții din prima și a treia grupă se determină doar o tendință de scădere.

Astfel, proteinele ce reflectează faza acută a procesului inflamator (haptoglobina, ceruloplasmina, VSH) au avut modificări mai semnificative în cazul bolnavilor ce au primit tratament combinat în comparație cu bolnavii din al treilea grup.

Indicele leucocitar al imunoreactivității (ILI), calculat pe baza indicatorilor din sângele periferic, care reflectă starea indicativă a reactivității imunologice, la începerea tratamentului a avut aproximativ același nivel în primul și al doilea grup comparativ cu persoanele sănătoase și semnificativ mai mare decât la bolnavii din al treilea grup ( $p < 0,05$ ). După tratament ILI în primul și al doilea grup a crescut semnificativ ( $p < 0,01$  primul grup și  $p < 0,05$  al doilea grup). În grupa a treia de bolnavi marcăm doar o tendință de creștere a acestui indice (tab. 4.14.). Acest fenomen ne indică o creștere a reactivității imunologice la bolnavii tratați cu preparate imunotrope (Tabelul 4.14).

Indicele leucocitar al alergiei (ILA), calculat pe baza unor indici ai leucoformulei ce reflectă starea reactivității imunologice, înainte de tratament a fost aproximativ la același nivel în a doua grupă și la persoanele sănătoase. În primul și al treilea grup se determină valori semnificativ mai mari ( $p < 0,001$ ), în comparație cu persoanelor sănătoase. După tratament, valoarea acestui indice în primul grup a scăzut semnificativ ( $p < 0,05$ ), în timp ce la al doilea grup marcăm doar o tendință de descreștere a acestui indice. În a treia grupă de bolnavi dimpotrivă, observăm o tendință de creștere. Aceasta indică faptul că severitatea reacțiilor alergice la bolnavii din prima și a doua grupă scade, iar în grupa a treia are tendință de creștere a reacțiilor alergice.

**Tabelul 4.14**

Date privind unii indici ai reactivității imunologice în grupurile examinate de bolnavi ( $M \pm m$ )

Indicii			Persoane sănătoase (n-50)	Prima grupă (n-21)	A doua grupă (n-21)	A treia grupă (n-10)
ILI (u.c.)	pînă		0,61±0,008	0,63±0,045	0,56±0,043	0,75±0,057
	după			0,80±0,048■	0,74±0,076■	0,86±0,121
ILA (u.c.)	pînă		0,88±0,047	0,47±0,085	0,62±0,154	0,34±0,043
	după			0,25±0,040■	0,42±0,073	0,55±0,142
IA (u.c.)	pînă		0,64±0,009	0,55±0,041	0,50±0,050	0,68±0,060
	după			0,75±0,059■	0,66±0,061	0,75±0,087

*Diferența semnificativă între indicii: ■ – pînă și după tratament*

Indicele de adaptare (IA), calculat în baza indicilor leucoformulei ce reflectă aproximativ starea capacității adaptogene și desigur indice a reactivității imunologice, înainte de tratament a avut valori asemănătoare în a treia grupă și la persoanelor sănătoase, însă în prima și a doua grupă se determină valori semnificativ mai mici în comparație cu persoanele sănătoase ( $p < 0,05$ ). După tratament, în prima grupă se determină o creștere semnificativ veridică a acestui indice ( $p < 0,01$ ), iar în grupa a doua și a treia s-a marcat doar o tendință de creștere a acestui parametru, care indică o capacitate mai pronunțată adaptogenă în prima și doua grupă comparativ cu bolnavii din a treia grupă.

Indicii ILI, ILA și IA în corelație cu alți indici a reactivității imune, sunt simpli în execuție, disponibili în instituții medicale în cazul în care există posibilitatea de numărare a leucoformulei și pot fi utilizați pentru evaluarea rapidă a reactivității imune și a capacității de adaptare a organismului.

#### ***Concluzii la Capitolul 4***

1. 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, într-un șir de cazuri, înregistrându-se creșterea în intensitate a răspunsului imun de tipul Th2.

2. Nivelul IL-2 în toate grupele de bolnavi pînă la tratament a fost statistic veridic mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  pentru bolnavii primelor două grupe investigate și  $p < 0,05$  pentru grupa a treia), în prima și în a doua grupă puțin mai înalt, fără autenticitate statistică, comparativ cu a treia. După tratament acest indice a scăzut concludent la bolnavii supuși tratamentului antiparazitar+preparate imunomodulatoare (BioR sau Polioxidoni) ( $p < 0,01$ ). La bolnavii supuși numai tratamentului antiparazitar nivelul IL-2 a manifestat o tendință de creștere și după tratament, rămînînd mai înalt.

3. Nivelul IL-4 pînă la tratament a fost în toate grupele statistic veridic mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). La bolnavii din primele două grupe, nivelul IL-4 a fost, deși neveridic statistic, mai înalt, comparativ cu bolnavii din a treia grupă. După tratament, nivelul IL-4 în toate grupele s-a redus, însă numai la bolnavii care au administrat tratament antiparazitar+preparate imunomodulatoare (BioR sau Polioxidoni) această diminuare de nivel a fost concludentă ( $p < 0,05$  pentru prima grupă și  $p < 0,01$  pentru a doua).

4. La bolnavii cu patologie pulmonară asociată cu toxocaroză, la care se determină activarea atît a tipului Th1 de răspuns imun, cît și a tipului Th2, s-au înregistrat rezultate mai

eficiente a modificărilor imune după terapia combinată comparativ cu bolnavii ce au primit doar tratament specific, în evoluția căruia, se instalează răspunsul imun de tipul Th2.

5. S-a determinat o inhibare marcantă a metabolismului limfocitelor T și neutrofilelor în toate grupurile investigate înainte de tratament, după tratament indicii modificați au crescut mai pronunțat la bolnavii din prima și a doua grupă, însă nu au atins valorile normei. Proteinele ce reflectă faza acută a procesului inflamator (haptoglobina, ceruloplasmina, VSH) au avut modificări mai semnificative în cazul bolnavilor ce au primit tratament combinat în comparație cu bolnavii din al treilea grup.

6. 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.



Invazia parazitara se manifesta prin reducerea continutului de proteine in ficat, perturbarea metabolismului lipidelor si glucidelor, scaderea concentratiei de vitamine, microelemente, acid folic etc.

Un rol important in patogenia toxocarozii il au fenomenele imunopatologice care prin mecanismul toxicoalergic determina manifestari generale (oboseala, astenie, cefalee, subfebrilitate, insomnii, alterarea starii generale), respiratorii alergice (tuse, rinite, bronșite spastice, astm bronșic, edem Quincke), cutanate alergice (prurit nazal si cutanat, eruptii urticariene, eritem nodos), tulburari neuropsihice (modificari de comportament, convulsii, meningism, crize epileptiforme)[53].

Larva, in migrarea ei prin tesutul parazitat, determina mici hemoragii, necroze si aparitia celulelor inflamatorii. In infectiile precoce (in primele 2 saptamini), raspunsul initial al gazdei la prezenta larvei consta intr-o reactie inflamatorie acuta cu aglomerari de eozinofile, neutrofile si monocite. După o luna larva si traiectul larvar sunt inconjurate de o capsula colagenoasa, formata din fibre de colagen dispuse concentric. In infectiile cronice cele mai multe larve sunt incapsulate de un granulom matur in centrul caruia se gasesc celule multinucleate si leucocite. O zona ingusta de tesut fibroblastic delimiteaza granulomul de parenchimul pulmonar (sau al altor organe) adiacent. In aceasta retea de tesut fibros se aduna leucocite, eozinofile si histiocyte inconjurate de histiocyte mai mari cu nucleu palid vacuolizat si de celule epitelioide. In aceste leziuni granulomatoase se gasesc larve de stadiul II care si dupa incapsulare traiesc pina la 2 ani, dar nu-si pot continua dezvoltarea si nu devin niciodata viermi adulti [10, 53, 173]. Deși apar raspunsuri imunologice active din partea gazdei, larvele de *Toxocara canis* continua sa migreze in tesuturile gazdei datorita capacitatii lor de a se masca fata de anticorpii gazdei si fata de celulele inflamatorii produse de gazda cu ajutorul substantelor eliberate din invelisul larvar. In cele din urma larvele mor si sunt dezintegrate si resorbite de macrofage sau se calcifica.

Astfel, histomorfologic, toxocaroză prezintă o granulomatoză eozinofilă diseminată ca manifestare a reacției alergice de tip întârziat.

Afectarea plămânilor se întâlnește la 65 % dintre bolnavii cu toxocaroză viscerală și evoluează cu manifestări clinice care pot evoca un sindrom astmatiform: tuse, expectorație bogată în eozinofile, dispnee astmatiformă, raluri bronșice, rareori apar semne de detresă respiratorie, iar în forme severe radiografia pulmonară evidențiază infiltrate pulmonare multiple fugace sau persistente, infiltrate eozinofilice unitare sau multiple, accentuarea desenului pulmonar din contul infiltrării peribronhovasculare [11, 105, 142].

La bolnavii cu o evoluție de lungă durată a astmului bronșic se depistează frecvent etiologia toxocarozică a afecțiunii, identificându-se niveluri înalte de anticorpi specifici. Inflamația

cronică, caracteristică astmului bronșic asociat cu toxocaroză, implică multiple componente și este orchestrată de numeroase tipuri de celule, în mod particular de mastocite, eozinofile și limfocitele CD4+, dar și de celulele structurale ale căilor respiratorii. Activarea acestor celule duce la eliberarea a peste 100 de mediatori proinflamatori și citokine, care determină edem, bronhoconstricție, infiltrare celulară, hipersecreție de mucus, hiperreactivitate bronșică și remodelare bronșică. Aceste modificări se exprimă clinic prin wheezing, dispnee și tuse asociată cu obstrucția reversibilă a căilor respiratorii. Curele repetate de terapie antiparazitara specifică duc la cuparea manifestărilor clinice ale bolii și treptat la însănătoșire [8, 179].

Diagnosticul pozitiv de toxocaroză se stabilește numai la depistarea larvelor în biotatate. Diagnosticarea intravitală a toxocarozei practic este imposibilă [110, 130, 142, 173, 188], deoarece depistarea larvelor migratoare este foarte dificilă, iar identificarea lor după secțiunile histologice foarte complicată. Diagnosticul parazitologic final al toxocarozei este pus doar în prezența datelor epidemiologice, clinice și indicilor de laborator indirecti: eozinofilia sanguină persistentă de durată, mărirea concentrației IgE în sânge, *anti Toxocara canis IgG* [153, 158, 165, 196].

Răspunsul imun al gazdei în cursul evoluției infecției este mai eficient în faza de migrare tisulară a larvelor, acestea fiind mai sensibile la reacțiile imune de apărare ale organismului în care parazitează. Anticorpul specific față de *anti Toxocara canis IgG* nu garantează organismului-gazdă un anumit grad de imunitate, care ar menține numărul de paraziți la un nivel scăzut în condiții de expunere continuă.

Sistemul imunitar al gazdei întotdeauna reacționează la acțiunea antigenului paraziților, iar evoluția cronică de lungă durată a invaziei parazitare duce la epuizarea acestuia. Scăderea numărului de limfocite T determină dezvoltarea stărilor imunodeficitare pe al căror fundal apar complicații. Antigenele parazitare conțin epitopi care induc sinteza IgE, IgG, proliferarea și diferențierea eozinofilelor, producerea de celule CD8+, IL-4, IL-5, IL-13, TNF- $\alpha$ , care stimulează populația limfocitelor Th2. Concomitent, antigenele parazitare generează producerea IFN- $\gamma$ , adică activează și populația limfocitelor Th1. La persoanele infectate se determină activarea concomitentă atât a tipului Th1 de răspuns imun (IL-2 de 1,4 ori mai înalt comparativ cu persoanele sănătoase, IFN- $\gamma$  de 4 ori; TNF- $\alpha$  de 1,9 ori), cât și a tipului Th2 (IL-4 la persoanele infectate este de 2,5 ori mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase, IL-5 de 1,5 ori, IL-10 de 1,4 ori).

Reieșind din răspândirea largă a invaziilor parazitare, din complexitatea diagnosticului infecției parazitare la bolnavii cu patologie pulmonară asociată cu toxocaroză, concomitent cu terapia standard se recomandă administrarea remediilor terapeutice antiparazitare. Terapia

helminzozelor tisulare este complicată, deoarece preparatele antiparazitare nu posedă capacitate înaltă de absorbție, iar invazia de durată duce la imunosupresie. În acest context, studierea indicilor imuni și perfecționarea continuă a schemelor terapeutice antiparazitare a toxocarozii asociate cu patologia pulmonară este oportună și de perspectivă [6, 184, 124].

Bolnavii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni ale aparatului respirator prezintă simptome caracteristice de imunodeficiență secundară, manifestate prin afecțiuni bronhopulmonare și scăderea capacității de fagocitare a neutrofilelor sîngelui periferic. De aceea, este indicată includerea în schema specifică de tratament la astfel de pacienți a unui preparat imunomodulator [124, 134, 140, 154, 172, 194].

Preparatul imunomodulator autohton BioR conține microelemente de importanță vitală, aminoacizi imunogeni cu proprietăți adaptogene, antioxidante, imunoreglatoare, detoxifiante și cu efecte polifuncționale [27, 28, 82].

Factorii, care ghidează diferențierea tipului Th2 de răspuns imun se deosebesc de factorii inducerii răspunsului imun de tipul Th1, iar în unele cazuri acționează în direcții opuse: citokinele răspunsului imun de tipul Th1 supresează producerea de citokine caracteristice răspunsului imun de tipul Th2 [126].

Explicația imunologică se bazează pe existența celor două subpopulații de limfocite T helper (Th1 și Th2) care stimulează preferențial eliberarea anumitor citokine. Teoria igienei, bine cunoscută la nivel mondial, explică relația dintre infecțiile parazitare și numărul scăzut de boli alergice în țările în curs de dezvoltare. Răspunsul imun de tipul Th2, stimulat de alergeni și de helminți, are caracteristici comune. Totuși, IgE alergenspecifice pot fi detectate aproape constant la pacienții atopici, în timp ce IgE helmintspecifice sunt foarte rar decelabile. O altă explicație ar fi saturarea situsurilor de legare a IgE cu IgE nespecifice produse de către helminți, împiedicînd astfel degranularea mastocitelor și bazofilelor. Helminții sunt capabili să moduleze răspunsul imun al gazdei pentru a-și asigura supraviețuirea. Această abilitate de a altera răspunsul imun în detrimentul gazdei poate interfera cu dezvoltarea imunității protective în fața altor infecții. Predispoziția genetică, statutul nutrițional și statutul psihosocial ale gazdei, precum și momentul sau gradul de expunere la alergen ar putea avea un rol important. Printre bolnavii cu asocierea toxocarozii cu patologii pulmonare se determină activarea atât a răspunsului imun de tipul Th1, cât și a răspunsului imun de tipul Th2, ceea ce determină o dinamică favorabilă a patologiei combinate, comparativ cu monoinfecția, în care se determină activarea răspunsului imun de tipul Th2.

Diferența în expunerea apoptozei activaționale a subpopulațiilor limfocitelor T duce la modificarea raportului lor în procesul formării răspunsului la stimulare, ceea ce probabil



contribuie la manifestarea optimală a activității funcționale a acestor celule imunocompetente în răspunsul imun. Atît la persoanele sănătoase, cît și la bolnavii cu patologie pulmonară se atestă o neregularitate slabă a intrării în apoptoză a limfocitelor CD4<sup>+</sup> și CD8<sup>+</sup>. Probabil, astfel de variații ale raportului proliferare/apoptoză a celulelor activate în normă și în caz de patologie sunt îndreptate spre atingerea echilibrului limfocitelor CD4<sup>+</sup> și CD8<sup>+</sup>, ceea ce reprezintă o condiție optimă pentru realizarea funcțiilor efectoare ale limfocitelor T [118, 203, 204].

La divizarea bolnavilor cu patologie combinată în două subgrupe (1 – bolnavi cu toxocaroză asociată cu patologie pulmonară (cu astm bronșic); 2 – bolnavi cu toxocaroză asociată cu bronșita cronică) s-au obținut următoarele rezultate: la bolnavii din prima subgrupă, la care a prevalat tipul Th2 de răspuns imun, dinamica modificării indicilor studiați a fost mai favorabilă, comparativ cu bolnavii din a doua subgrupă, la care a prevalat tipul Th1 de răspuns imun.

În pofida faptului că bolnavii cu toxocaroză asociată cu patologii pulmonare, la care se determină atît tipul Th1 de răspuns imun, cît și tipul Th2, prezintă o dinamică mult mai pozitivă a indicilor studiați, comparativ cu bolnavii cu monoinfecție (numai cu toxocaroză), după tratament majoritatea indicilor nu ating nivelurile valorilor normei. Prin urmare, pentru ambele subgrupe de bolnavi se impune elaborarea unui complex de măsuri de imunoreabilitare în vederea normalizării complete a indicilor reactivității imune și ai rezistenței naturale.

Studierea indicilor reactivității imune și ai rezistenței naturale în funcție de nivelul anticorpilor anti *Toxocara canis* IgG pînă la tratament a demonstrat că indicii studiați sunt puternic dereglați la bolnavii din prima subgrupă (cu nivelul înalt al anticorpilor pînă la tratament). În dinamică nu s-au determinat modificări pozitive statistic veridice. Chiar dacă în cazuri aparte s-au observat careva schimbări pozitive, acestea au fost mai neînsemnate, comparativ cu bolnavii din subgrupa a doua (cu un nivel mic al anticorpilor pînă la tratament). O mare parte din indicii studiați ai reactivității imune și ai rezistenței naturale, chiar și după tratament au fost statistic veridic schimbați față de nivelurile persoanelor sănătoase, îndeosebi la bolnavii din prima subgrupă.

Nivelul anticorpilor poate servi în calitate de indice prognostic atît al gravității nivelului de depreciere a reactivității imune și rezistenței naturale pînă la tratament, cît și a dinamicii procesului de normalizare a dereglărilor reactivității imune și a rezistenței naturale la bolnavii cu asocierea toxocarozei cu patologii ale organelor respiratorii.

Deplasamentele pronunțate ale reactivității imune și ale rezistenței naturale la bolnavii cu un nivel înalt al anticorpilor anti *Toxocara canis* IgG pînă la tratament duc la o dinamică pozitivă încetinită a afecțiunii și necesită aplicarea unei terapii imunocorectoare suplimentare la această categorie de bolnavi.

Analiza comparată a acțiunii imunocorectorilor în terapia complexă a bolnavilor cu toxocaroză asociată cu patologii nespecifice ale organelor respiratorii a demonstrat că:

– 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;

– ambele preparate imunomodulatoare studiate (BioR și Polioxidoniu) prezintă aceeași acțiune asupra dinamicii conținutului de citokine și de mediatori ai reacțiilor alergice la bolnavii supuși tratamentelor antiparazitare cu asociere de preparate imunotrope.

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

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 toxocarozei și patologii 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 Polioxidoniu) 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 Polioxidoniu), 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. **Se recomandă** elaborarea unui complex de măsuri de imunoreabilitare în vederea normalizării complete a indicilor dereglați ai reactivității imune și ai rezistenței naturale la bolnavii cu toxocaroză asociată cu patologii pulmonare și la bolnavii cu monoinfecție, care și după tratament prezintă semne ale imunodeficienței.

2. **Se recomandă** prescrierea nu numai a tratamentului antiparazitar, dar și a imunocorectorilor (BioR sau Polioxidoniu) sub controlul indicilor reactivității imune și ai rezistenței naturale a organismului în toate grupele de bolnavi.

3. **Se recomandă** utilizarea determinării citokinelor (IL-2, IL-4, IL-5, IL-8) în serul sanguin pentru diagnosticul diferențial al tipurilor Th1 și Th2 de răspuns imun la bolnavii cu patologie pulmonară asociată cu toxocaroză.

## 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. Akdemir C. Visceral larva migrans among children in Kütahya (Turkey) and an evaluation of playgrounds for *T. canis* eggs. *Turk J Pediatr*. Mar–Apr 2010;52(2):158–62.
3. Amin H.I., McDonald H.R., Han D.P. et al. Vitrectomy update for macular traction in ocular toxocariasis Retina. – 2000. – V.20 (1). – P.80–85.
4. Andrieși L., Raba T., Țurcan A. și al., Toxocaroză. Materiale metodice. Chișinău. 2003, 19 p.
5. Bahnea R.–G., Ivan A., Cardei E. și al. Studiu clinic și de laborator, retrospectiv, asupra cazurilor de toxocaroză la copiii spitalizați în perioada 2005–2008. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat.*, Iași, 2008, 112 (4), 938–941.
6. Bahnea R.–G., Mariana Luca M., Tarțău L. și al. Farmacoterapia toxocarozăi– posibile efecte adverse. In: Liliana Tarțău, Cătălina Elena Lupușoru, editors. Farmacoterapia efectelor adverse în medicină. Iași, Ed. Junimea, 2009, 96–102.
7. Băra C. Imunologie fundamentală. Editura medicală, S.A., București, 1996, 295 p.
8. Behrman R. E., Kliegman R. M., Jenson H. B. Textbook of Pediatrics –16 th Edition, 2001.
9. Bell R.G. IgE, allergies and helminth parasites: a new perspective on an old conundrum *Immunol. Cell. Biol.* – 2003. – Vol. 74. – P. 337–345.
10. Brasseur G., Charlin J.F., Brasseur P., Langlois J. Toxocarose oculaire. Acquisitions diagnostiques et thérapeutiques *J. Fr. Ophtalmol.* – 1984. – V.7. – P.221–226.
11. Buijs J. Toxocara infection and airway function: an experimental and epidemiological study. Utrecht, – 1993. –190 P.
12. Buijs J., Borsboom G., Renting M., Hilgersom W.H.H. et al. Relationship between allergic manifestations and Toxocara seropositivity: a cross–sectional study among elementary school children. *Europ. Respiratory J.* 1997. – 10. – p. 1467–1475.
13. Buijs J., Egbers M.W. E.C., Lokhorst W.H., Savelkou H.F.J, et al. Toxocara–induced eosinophilic inflammation. *Am. J. Respiratory and Critical Care Medicine.* 1995. – 151. – p. 873–878.1.
14. Carvalho E.A., Rocha R.L. Toxocariasis: visceral larva migrans in children. *J Pediatr (Rio J)*. Mar–Apr 2011;87(2):100–10.

15. 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.
16. Coati N., Schnieder T., Epe C. Vertical transmission of *Toxocara cati* Schrank 1788 (Anisakidae) in the cat. *Parasitological Researches.* 2004. – Vol. 92. – № 2. – P. 142–146.
17. Cohen J., Powderly W.G. *Infectious diseases.* London: Elsevier Mosby, 2010.
18. 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.
19. Comes Cristian Andrei, Popescu-Spinei Sabina. *Metodologia cercetării științifice.* București: editura Cermaprint, 2005.
20. Cretu C.–M. *Toxocara Spp și toxocaroză umană.* Ed. Carol Davil – 2002.
21. 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.
22. Devouassoux G. Polynuclear basophils, the key to allergic reactions. Modulations by chemokines. *Rev. Mai. Respir.* 2000. – Vol. 17, № 3. –P. 629–640.
23. Ecevit Ç, Bag Ö, Vergin C, Öztürk A. Visceral larva migrans presenting with hypereosinophilia. *Turkiye Parazitoloj Derg.* 2013;37(1):58–60.
24. Feodorova V.A., Lyapina A.M., Ulianova O.V., Polyania T.I., Eliseev Yu.Yu. High Potency of Novel Polymeric Adjuvant in Eliciting of the Immune Response in Mice to Major Antigens of *Chlamydia* and *Yersinia*. *Procedia in Vaccinology.* 2012. № 6. P. 93–97.
25. Fillaux J., Magnaval J.F. Laboratory diagnosis of human toxocariasis. *Vet Parasitol.* Apr 15 2013;193(4):327–36.
26. Ghinda S., Brumari A., Donica A., Iaschina V., Chirița A. Metoda determinării stării reactivității imunologice a organismului. Certificat de inovator Nr. 398, a fost înregistrată la ICMP și C la data de 10 noiembrie 1996.
27. 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.
28. Ghinda S., Rudic V., Brumar A. Influența preparatului BioR asupra activității funcționale a limfocitelor. Al III-lea Congres Național de Ftiziopneumologie din RM. Articole, teze. Chișinău 2005, p. 329–334.

29. Ghinda S., Calenda O., Popa M., Smeșnoi V., Lucian A., Gribineț L., Rotaru N., Iaconi L., Rotaru–Lungu C. Metoda simplificată de apreciere a indexului leucocitar al alergiei. Certificat de inovator N. 50, a fost înregistrată la institutul de Ftiziopneumologie la data de 4 august 2009.
30. Ghinda S., Frunze N., Chiroșca V., Brumari A., Chirița A., Iaschina V., Donica A. Metoda de determinare a reacțiilor de adaptare a organismului după leucoformulă. Certificat de inovator N. 3, a fost înregistrată la institutul de Ftiziopneumologie la data de 20 noiembrie 1997.
31. 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.
32. Ghinda S., Rudic V., Popa M., Chroșca V., Privalov E., Tudor E., Brumaru 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.
33. 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.
34. Gonzalez M.T., Ibanez O., Balcarce N., Nanfeto G. et al. Toxocariasis with liver involvement. *Acta Gastroenterol. Latin.* 2000. – 30(3). –p. 187–190.
35. Gotlib J. World Health Organization–defined eosinophilic disorders: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2011; 86 (8) 677–688
36. Haralambidou S., Vlachaki E., Ivannidon E. et al. Pulmonary and myocardial manifestation due to *Toxocara canis* infection. *Eur. F. Intern. Med.* 2005. v. 16. N 8, p. 601–602.
37. Hardy R. R., Hayakawa K. B cell development pathways. *Annual Review of Immunology.* 2001. – № 19. – P. 595–621.
38. Hartleb M., Januszewski K. Severe hepatic involvement in visceral larva migrans. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001. – 13(10) – p. 1245–1249.
39. Hodrea R., Stoica O., Stelescu și al., Toxocaroză umană – aspecte clinico–epidemiologice. *Materialele conferinței a VI–a a infecționiștilor din Republica Moldova.* 2006. p. 231–235.
40. Horak P., Tummeleht L., Talvik H. Predictors and markers of resistance to neurotropic nematode infection in rodent host. *Parasitol. Res.* 2006, v. 98, N. 5, p. 396–402.

41. 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.
42. Hrckova G., Velebny S. Treatment of *Toxocara canis* infections in mice with liposome–incorporated benzimidazole carbamates and immunomodulator glucan. *J. Helminthology.* 2001. – 75. – p.141–146.
43. Htibner J., Uhlikova M., Leissova M. Diagnoza casne faze larvalni toxokarozy s pouzitim avidity IgG. *Epid. Mikrobiol. Immunol.* 2001. –50. –p.67–70.
44. Humbert P., Niezborala M., Salembier R., Aubin F. et al. Skin manifestations associated with toxocariasis: a case–control study. *Dermatology.* 2000. – 201(3). – p. 230–234.
45. Isaic–Maniu A., Mitruț C., Voineagu V. Statistica generală. <http://www.biblioteca-digitală.ase.ro/biblioteca/model/index2.asp> (citată martie 2011).
46. Kawano Y., Nomo T, Yato I. Regulation of human Jg G subclass production by cytokines. *Jounal Immunol.* 1994. – Vol. 153, № 11. – P. 4948–4958.
47. Kim J.H., Chung W.B., Chang K.Y., Ko S.Y., Park M.H., Sa Y.K., et al. Eosinophilic myocarditis associated with visceral larva migrans caused by *Toxocara canis* infection. *J Cardiovasc Ultrasound.* Sep 2012;20(3):150–3.
48. 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.
49. Luca M. Parazitologie și micologie medicală. Iași, 2005, Editura „Gr.T.Popa”, 206–209.
50. Luzna–Lyskov A., Andrzejewska I., Lesicka U. et al. Clinical interpretation of eosinophilia and ELISA values (OD) in toxocarosis. *Acta Parasitologica.* 2000. – 45. – p.35–39.
51. Machin David, Campbell Michael J. Desigh of studies for medical research. John Wilei & Sons, Chichester, 2005.
52. Magnaval J.F., Charlet J.P., de Larrard B. Etude double aveugle de Tefficacite du mebendazole dans les formes mineures de la toxocarose humaine. *Therapie.* 1992. – 47. – p. 145–148.
53. Magnaval J.F., Duffy D. Genetic studies on atopy and helminthiasis. *Allergy.* 1999. – 54. – p. 1114–1122.
54. Magnaval J.F., Fabre R., Maurieres P., Charlet J.P. et al. Application of the Western–blotting procedure for the immunodiagnosis of human toxocariasis. *Parasitol. Res.* 1991. – 77. – p.697–702.



55. Magnaval J.F., Michault A., Calon N., Charlet J.P. Epidemiology of human toxocariasis in La Reunion Laboratoire de Parasitologie, CHU Purpan, Toulouse, France *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 1994. – V.88 (5). – P.531–533.
56. Martin C., Le Goff L., Ungeheuer M.N., Vuong P.N., Bainl O. Drastic reduction of a filarial infection in eosinophilic interleukin-5 transgenic mice. *Infection and Immunity*, 2000, June, vol. 68(6), p. 3651–3656.
57. Matei D. Forma larva migrans visceralis a infecției cu *Toxocara canis*, asociată cu reacție pseudoleucemică la copil. *Medicina Modernă*, 2002, vol. IX, nr. 2, 88–90.
58. Mărușteri M. Noțiuni fundamentale de biostatistica: note de curs. Târgu Mureș, 2006.
59. Menvielle M.C., Niedfeld G., Ciarmela M.L., De Falco A. et al. Asthma and covert toxocariasis. *Medicina (B. Aires)*. 1999. – 59 (3). – p. 243–248.
60. Mitrea I.L. Boli parazitare la animale cu noțiuni de parazitologie generală. Editura Ceres, București, 2002, 355–368.
61. 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.
62. Moreira-Silva S.F., Pereira F.E. Intestinal nematodes, *Toxocara* infestation and pyogenic liver abscess in children: a possible association. *J. Trop. Pediatr.* 2000. – 46(3). – p. 167–172.
63. Mukund A., Arora A., Patidar Y., Mangla V., Bihari C., Rastogi A., et al. Eosinophilic abscesses: a new facet of hepatic visceral larva migrans. *Abdom Imaging.* Jul 17 2012.
64. 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.
65. Nishimura H., Mochizuki H., Tokuyama K., Morikawa A. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in children with chronic cough. *Pediatr. Pulmonol.*, 2001, Jun, vol. 31(6), p. 412–418.
66. Nițulescu V., Gherman I. Parazitologie medicală. București. 1986. p. 580–592.
67. Othman A. A. Therapeutic battle against larval toxocariasis: are we still far behind?. *Acta Trop.* Dec 2012;124(3):171–8.

68. Park B.H. et al. Infection and Nitroblue–tetrazolium Reduction by Neutrophils The Lancet, vol 11, 1968, N 7567, p. 532–534.
69. Park S.P., Park I., Park H.Y. et al. Five cases of ocular toxocariasis confirmed by serology. Korean J. Parasitol. 2000. – 38(4). – p.267–273.
70. Pawlowski Z. Toxocariasis in humans: clinical expression and treatment dilemma. J. Helminthology. 2001. – 75. – p.299–305.
71. Pawlowski Z.S. Toxocariasis in Poznan region, Poland, in years 19902000 Epidemiological journal. 2002. – Vol. 56. – №4. – P. 559–565.
72. Păunescu V., Tatu C., Stănescu D., Medrea D. Imunologie. Concepte fundamentale și aplicative. 1996. Helicon. Timișoara. 718 c.
73. 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.
74. Pinelli E., Dormans J, Fonville M, van der Giessen J. A comparative study of toxocariasis and allergic asthma in murine models. *J. Helminthol.*, 2001, Jun, vol. 75(2), p. 137–140.
75. Plăcintă Gh. Larva S2 a genului Toxocara la gazda naturală și accidentală. *Curierul medical*, 2006, 6 (294), 24–27.
76. Plăcintă Gh., Țibuleac S., Conovali C. Unele caracteristici epidemiologice ale hipereozinofiliei sangvine la pacienți cu leziuni pulmonare. Materialele congresului II național al imunologilor, alergologilor și imunoreabilitologilor cu participare internațională, Ghișinău, 2007b, p. 167–172.
77. Plăcintă Gh., Țibuleac S., Onu V. și al. Unele particularități ale hipereozinofiliei sangvine la pacienții din Republica Moldova. *Curierul medical*, 2007a, 1(295), 41–43.
78. Prussin C., Metcalfe D. E Jg mast cells, basophiles, and eosinophils. *J. of Allergy and Clinical Immunology*. 2003. – № 111. – P. 486–494.
79. Radulescu S. Parazitologie medicală. București. 2000, p. 330–333.
80. Rayes A.A., Nobre V., Teixeira D. Et al. Tropical Pyomyositis and Human Toxocariasis: A Clinical and Experimental Study. *Am.J.Med.* –2000.– 109(5).–p.422–425.
81. Reiterova K., Tomasovicova O., Dubinsky P. Influence of maternal infection on offspring immune response in murine larval toxocariasis. *Parasite Immunol*. 2003, Jul. – Vol. 25. – № 7. – P. 361–368
82. 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.

83. Salvador S., Ribeiro R., Winckler M.I., Ohlweiler L., Riesgo R. Pediatric neurotoxicity with concomitant cerebral, cerebellar, and peripheral nervous system involvement: case report and review of the literature. *J Pediatr (Rio J)*. Nov–Dec 2010;86(6):531–4.

84. Schantz P.M. *Toxocara larva migrans* now. *Am.J.Trop. Med. Hyg.*, 1989, 4, p.21–34.

85. Sharghi N., Schantz P.M., Caramico L., Ballas K. et al. Environmental exposure to *Toxocara* as a possible risk factor for asthma: a clinic-based case-control study. *Clin. Infect. Dis.* 2001. – 32 (1). – p.111–116.

86. 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.

87. 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.

88. 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.

89. 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.

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

91. 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.

92. 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, Chișinău, 2010, 200–204.*

93. Spinei L., Lozan O., Badan V. Biostatistica. Chilinău. 2009. 186 p.
94. Taylor M.R.H. The epidemiology of ocular toxocariasis. *J. Helminthology*. 2001. – 75. – p. 109–118.
95. Tintiuc D., Badan V., Raevschi E. et al. Biostatistica și metodologia științifice. Chișinău. Medicina, 2011, – 344 p.
96. Tobin E.H., Zhang J., Maton B. Meningoencephalitis and visceral larva migrans in a woman with intense exposure to cats. *Infect Dis Clin Pract*. May, 2011;19(3):221–2.
97. Țibuleac S., Plăcintă Gh., Mudreac K. et al. Ascaridoza cânelui și toxocaroză omului în orașul Chișinău. *Gurierul medical*, 2006, N. 6, p. 13–15.
98. Velebny S., Hrcikova G., Tomasovicova O. Toxocara canis in mice: effect of stabilised liposomes on the larvicidal efficacy of fenbendazole and albendazole. *Helminthologia*. 2000a. – 37 (4). – p. 195–198.
99. Velebny S., Hrcikova G., Tomasovicova O., Dubinsky P. Treatment of larval toxocarosis in mice with fenbendazole entrapped in neutral and negatively charged liposomes. *Helminthologia*. 2000b. – 37 (4). – p. 119–125.
100. Waage A., Halstensen A., Shalaby R. Local production of tumour necrosis factor. *J. Exp. Med*. 2005. – Vol. 170. – P. 185–189.
101. Weiss A., Cambies J.C. Section on lymphocyte activation. *Current Opinion in Immunology*. 2004. – № 16. – P. 285–387.
102. Wolfrom E., Chene G., Boisseau H., Beylot C., Geniaux M. et al. Chronic Urticaria and Toxocara canis. *Lancet*. 1995. – 1(345). – p. 196.
103. Yazdanbakhsh M., Kremsner P.G., van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science*, 2002, Apr, vol. 296(5567), p. 490–494.
104. Zang V. Parazitologie clinică. Nematodoze de larva migrans. Cluj–Napoca. 2001. p. 378–396.
105. Адаменко Г.П., Никулин Ю.Т. Токсокароз – актуальная проблема здравоохранения. *Медицинские новости*. №2, 2004.
106. Азамова З. Ш. Течение беременности, родов и иммунологический статус у женщин, инвазированных нематодами и лямблиями. Автореф. дис. . канд. мед. наук. СПб, 2008. – 23 с.
107. Бабак О.Я. Роль и место тканевых гельминтозов в патологии человека. *Медгазета «Здоровье Украины»*. 2007. – № 8. – С. 60–65.
108. Балаболкин И. И. Бронхиальная астма у детей. М. : Медицина, 2003. – 320 с.

109. Бандурина Т.Ю., Кнорринг Г.Ю. Применение препарата Вобэнзим для лечения лямблиоза у детей Росс. журн. гастроэнт., гепатол., колопрокт. – 2002. – Т. 12, № 5. – Приложение 17. – С. 111.
110. Бодня Е.И., Замазий Т.Н. Токсокароз – паразитарное заболевание животных и человека. Мистецтво лікування, 2006, № 6(32).
111. Васильева Г. И., Иванова И.А., С. Ю. Тюкавкина С.Ю. Цитокины – общая сис–тема гомеостатической регуляции клеточных функций. Цитология.–2001.–№ 2.–С. 1101–1109.
112. Власов В.В. Введение в доказательную медицину.–М.:Медиа Сфера,2001.– 392 с.
113. Гасанова Т.А. Микробиоценозы при воспалительных заболеваниях репродуктив–ных органов женщин и перинатальной патологии: Автореф. дис. докт. мед. наук. – Саратов, 2006. – 47 с.
114. Генис Д. Е. Медицинская паразитология. – М. : Медицина, 2000. 240 с.
115. Гинда С.С. Клинико–иммунологическая характеристика туберкулеза легких, протекающего на фоне различных сочетаний бактериальной, вирусной и лекарственной сенсibilизации. Дисс. д.м.н., Кишинев, 1992, 270 с.
116. Гинда С.С. Модификация микрометода реакции бласттрансформации лимфо–цитов Лабораторное дело. – 1982. – № 8. – С. 23–25.
117. Гинда С.С. Способ диагностики лекарственной аллергии. Удостоверение на рационализаторское предложение № 336 от 16 апреля 1986 г., выданное Молдавским НИИ профилактической и клинической медицины МЗ РМ.
118. Григорьева Т.Ю., Никонова М.Ф., Варфоломеева М.И. и др. Неравномерное Вовлечение в активационный апоптоз Т–лимфоцитов субклассов CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> и высокая чувствительность к нему CD30<sup>+</sup>–клеток крови здоровых лиц и больных с иммунопато–логией. Иммунология. Москва, «Медицина», 2002, № 5, с. 262–267.
119. Гурьева О.Ю., Гуськова О.А., Рупасова Т.Р. и др. Частота выявления гиперчув–ствительности замедленного типа к пиогенному стрептококку. Вестник РГМУ, 2008, №2, том 61, с. 280
120. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология. Киев, 2010, 552 с.
121. Ершова И.Б., Мочалова А.А. Черкасова С.Н. и др. Паразитарные инвазии в практике врача–педиатра. Здоровье ребенка. – 2(5) 2007.
122. Железникова, Г. Ф. Иммуноглобулин Е: биологическая роль при инфекционных заболеваниях . Мед. иммунология. 2002. – Т. 4, № 4–5.–С. 515–534.

123. Зайцева, О. В. Бронхообструктивный синдром у детей. Педиатрия. 2007. – № 4–5. – С. 94–104.
124. Золотова И.А. Бронхиальная астма и токсокароз (клиническое, иммунологическое и функциональное исследование) Автореф. дисс. к.м.н. – М., 2003.
125. Ильина Н.И. Вторичные иммунодефицитные состояния. Протоколы диагностики и лечения. Аллергия, астма и клиническая иммунология, 2000, № 1, с. 31–33.
126. Кетлинский С.А. Роль Т–хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета. Иммунология, Москва, «Медицина», 2002, том 23, № 2, с. 77–79.
127. Кишкун А.А., Гузовский А.А. Лабораторные информационные системы и экономические аспекты деятельности лаборатории. М.: Лабора, 2007. – 254с.
128. Колхир П.В. Доказательная аллергология–иммунология. – М.: Практическая медицина, 2010. – 528 с.
129. Конаныхина С. Ю. Клинико–иммунологические аспекты диагностики токсокароза у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва., 2004.
130. Коноплина Л. М., Кулыгина Е.Н., Текутьева Е.П. Протокол обследования детей, больных токсокарозом. Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей: материалы конгр. – СПб, 2006.–С. 152.
131. Кузнецова В.Д., Азеева Л.Н., Ренов С.Г. и соавт. О случаях заболевания токсокарозом на Свердловской железной дороге. Медицинская паразитология.– 2002. 1. – с.52–53.
132. Куропатенко М. В. Влияние паразитов на течение бронхиальной астмы у детей. Автореф. дис. . канд. мед. наук. СПб., 2003. –23 с.
133. Куропатенко М.В., Бандурина Т.Ю., Безушкина Н.А. Паразитозы, лямблиоз и аллергические заболевания в детском возрасте РМЖ. – 2003. – № 3. – С. 3–6.
134. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х. Эффективность полиоксидония при некоторых формах первичных и при вторичных иммунодефицитных состояниях. Аллергия, астма и клиническая иммунология, 2000, № 1, с. 41–43.
135. Лебедева О.В. Эпидемиология токсокароза в Санкт–Петербурге: Автореф. дис. . канд. мед. наук. СПб, 2006. – 23 с.
136. Литвинов А.В. Норма в медицинской практике. Справочное пособие. – М.: МЕДпресс–информ, 2004, 144 с.

137. Литвинов В.И. Лабораторная диагностика туберкулеза. Научные труды к 75-летию ведущего противотуберкулезного учреждения г. Москвы. – 2001. – Москва, с. 216–219.
138. Лобзин Ю.В. Практика лабораторных исследований при инфекционных заболеваниях Ю.В. Лобзин, Ю.П. Финогеев, В.Ф. Крумгольц и др. Ред. Ю.В. Лобзина СПб.: ЭЛБИ–СПб. – 2005. –276 с.
139. Лопач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – 2-е изд., перераб. и доп. – К: МОРИОН, 2001. – 408 с.
140. Лусс Л.В. Полиоксидоний в общеклинической практике. Аллергия, астма и клиническая иммунология, 2000, № 1, с. 33–41.
141. Лысенко А.Я., Константинова Т.Н., Авдюхина Т.Н. Токсокароз. Мед. паразитол. М., 2000. – С.78–80.
142. Лысенко А.Я., Константинова Т.Н., Авдюхина Т.И. Токсокароз. Учебное пособие. Российская медицинская академия последипломного образования. М., 2004. 40 с.
143. Лысенко А.Я., Фельдман Э.В., Рыбак Е.А. Влияние инвазированности детей нематодами на поствакцинальный иммунитет. Мед. паразитол., 1991, 5, с. 34–36.
144. 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.
145. Мазманян М. В. Токсокароз. Паразитарные болезни.– 2005. № 1.–С. 5–9.
146. Мазманян М.В., Червинская Т.А., Тумольская Н.И., Шустова В.И., Полетаева О.Г. Экскреторно–секреторный антиген *Toxosaga canis* как фактор сенсibilизации при бронхиальной астме. Иммунология. 1998.–3.–с. 40–44.
147. Мазуров Д.В. Разработка методов оценки поглотительной и бактерицидной функций фагоцитов периферической крови человека с использованием проточной цитофлюориметрии. Дисс. канд. мед. наук, М., 2000.
148. Малышев А.П., Сергиев Е.П., Дрынов И.Д. Медицинская паразитология. – 2000. – № 3. – С. 3–7.
149. Малышева Н.С., Шуйкина Э.Е., Лебедева М.Н. и др. Влияние лейкинферона на инвазионный процесс при экспериментальных гельминтозах. Мед. паразитология. 2001. – № 3. – С. 31–35.

150. Мельникова Л.И. Клинические варианты течения токсокароза. «Актуальные проблемы инфектологии и паразитологии», посвященной 110-летию со дня открытия проф. К.Н.Виноградовым сибирской двуустки у человека, Томск, 2001.
151. Меньшиков В.В. Стандартизация в клинической лабораторной медицине. Организационные и методические аспекты. – М.: Наука, 2005. – 250 с.
152. Мерзлова Н.Б., Лагвилава Э.А., Горбань Л.Я. Особенности течения токсокароза у детей Пермского региона. Актуальные проблемы инфектологии и паразитологии. Материалы 1-ой межд. юбил. конф.– Томск, 2001. с. 105–106.
153. Миропольская Н. Ю. Научное обоснование профилактики бронхообструктивных состояний у детей, инвазированных токсокарами. Автореф. дис. . канд. мед. наук. Хабаровск, 2008. – 23 с.
154. Михеева Г.Н. Полиоксидоний при специфической иммунотерапии atopических заболеваний, осложненных вторичной иммунной недостаточностью. Аллергия, астма и клиническая иммунология, 2000, № 1, с. 43–44.
155. Мордвинов Г.В., Гинда С.С. Об общих антигенах некоторых микроорганизмов и тканей органов человека. Эпидемиология, диагностика, клиника и лечение туберкулеза и неспецифических заболеваний легких (материалы II съезда фтизиатров и пульмонологов ССР Молдова). – Кишинев. – 1991. – С. 109–110.
156. Мордвинов Г.В., Саин Д.О., Гинда С.С. и др. Экономичный способ определения циркулирующих в сыворотке иммунных комплексов. Удостоверение на рационализаторское предложение № 356 от 13 октября 1992 г., выданное Молдавским НИИ профи-лактической и клинической медицины МЗ РМ.
157. Москалец О.В., Палеев Ф.Н., Котова А.А., Наумова Т.Е. и др. Патогенез синдрома вторичной иммунной недостаточности и подходы к его лечению Клиническая медицина. – 2002. – Т. 80, № 11. – С. 18–23.
158. Московкина Е. Д. Дифференциальная диагностика эозинофилии в практике врача-инфекциониста. Нижне-новгород. мед. журн.– 2002. № 4. – С. 84–85.
159. Москвичов Э.П. Вплив імунокоригуючих засобів на зміни цитокінового профілю в умовах курсового введення доксорубіцину. Запорозький медичинський журнал. 2013, №2 (77). С. 32–35.
160. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. 2 – е издание. – М.: Медицина, 2002. 544 с.
161. Новиков Д. К., Фрейдлин И.С. Медицинская иммунология. Минск : Высш. шк., 2005. – 301 с.



162. Озерецковская Н.Н. Органная патология в острой стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии E, G4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2000а. – № 3. – С. 3–8.
163. Озерецковская Н.Н. Органная патология в хронической стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии E, G4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2000б. – № 4. – С. 9–14.
164. Озерецковская Н.Н. Подходы отечественной школы паразитологов–иммунологов к терапии паразитарных болезней. Медицинская паразитология. – 2001. – № 2. – С. 12–15.
165. Онищенко Г.Г. Заболеваемость паразитарными болезнями в Российской Федерации и основные направления деятельности по ее стабилизации. Мед. паразитология и параз. болезни. – 2002. – №4. – С. 3–10.
166. Онищенко Г.Г. Основные направления деятельности по стабилизации заболеваемости паразитарными болезнями в Российской Федерации. Мед. паразитология и параз. болезни. 2000. – № 1. – С. 3–7.
167. Офицеров В. И. Подклассы иммуноглобулина G: возможности использования в диагностической практике. Метод, рекомендации – Новосибирск, 2004. 46 с.
168. Ошевская З.А., Державина Т.Ю., Терина Г.П., и др. Токсокароз в Тульской области. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2003. – №1. – С. 30–33.
169. Павлович С.А. Основы иммунологии. Минск. –Высшая школа. –1998. – 114 с.
170. Палеев Н. Р., Палеев Ф.Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца. Клиническая медицина. 2004. – № 5. – С. 4–6.
171. Петрушенко Д.А. Морфологические изменения в сетчатке под влиянием полиоксидония при экспериментальной хронической алкогольной интоксикацией. Таврический мед.–биол. вестник. 2011. – Т. 14, №4. – с. 315–317.
172. Пинегин Б.В. Полиоксидоний новое поколение иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия. Аллергия, астма и клиническая иммунология, 2000, № 1, с. 27–28.
173. Пискун Т., Якимович Н., Мирутко Д. Токсокароз у детей. Медицинский вестник, №16(850), 2008.

174. Пішак В.П., Бажора Ю.І., Бойчук Т.М. Сучасні аспекти імунопаразитології Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 8–19.
175. Полетаева О.Г., Старкова Т.В., Красовская Н.Н. и др. Серологическая диагнос–тика тканевых гельминтозов при смешанных инвазиях. «Актуальные проблемы инфек–тологии и паразитологии», посвященной 110–летию со дня открытия проф. К.Н.Виноградовым сибирской двуустки у человека, Томск , 2001.
176. Поляков В.Е., Лысенко А.Я., Константинова Т.Н. и др. Токсокароз у детей и подростков. Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. № 6. – С. 43–46.
177. Рабсон А., Ройт А., Дельз П. Основы медицинской иммунологии. М. : Мир, 2006. – С. 118–138.
178. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA. М.: МедиаСфера. 2003. – 312 с.
179. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунитет к паразитарным инвазиям. Иммунология, М., «Мир», 2000, с. 335–361.
180. Романова Л. К. Лёгкие иммунный орган. Клеточная биология лёгких в норме и при патологии: руководство для врачей. – М., 2000. – С. 253–290.
181. Рябичева Т.Г., Вараксин Н.А., Тимофеева Н.В. и др. Определение цитокинов методом иммуноферментного анализа. Новости «Вектор–Бест». –2004. – №4 . – С.34.
182. Самсыгина Г.А. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. М.: Миклош, 2006. – 279 с.
183. Свищева Т. Я. Атлас клеток крови паразитов и человека. М.: Издательство, 2003. – 342 с.
184. Семенов В.М., Бекиш В.Я., Бекиш Л.Э. и др. Способ комбинированного лечения токсокароза, включающий специфическую, патогенетическую и антиоксидант–ную терапию. Инструкция по применению. Витебский гос. мед. универ. Витебск, 2004. – 18с.
185. Сергиев В.П., Лобзин Ю.В., Козлов С.С. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы). Руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2006. – 586с.
186. Субботин А.М. Гельминтозы собак Беларуси и меры борьбы с ними. Автореф. дис. ... канд. ветерин. наук. – Мн., 2002.
187. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М.: Издательство РАМН. 2003. – 398 с.

188. Твердохлебова Т.И., Васерин Ю.И. и др. Иммунодиагностические и серозепиде–миологические аспекты токсокароза. Матер. VIII съезда эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. М, 2001. – Т. 1. – С. 411–412.
189. Токмалаев А. К. Гельминтозы человека. Рос. мед. журнал. –2001. Т. 9, № 16–17. – С. 690–693.
190. Токсокароз. med39.ru. Медицинский портал г. Калининград, 2011, <http://www.med39.ru/article/infect/toksokaroz.html>
191. Токсокароз. Клиника. Диагностика. Лечение. Профилактика. – Новосибирск, 2004. 48 с.
192. Тотолян А. А. Клетки иммунной системы. СПб. : Наука, 2000. – 231 с.
193. Тотолян А.А. Иммуноглобулин Е: структура, биологические эффекты и диагностическое использование. Аллергология. – 2001. – № 2. – С. 4–7.
194. Тумольская Н.И., Мазманян М.В., Золотова И.А. и др. Опыт лечения больных висцеральной формой токсокароза альбендазолом в сочетании с иммуномодулятором полиоксидонием. «Актуальные проблемы инфектологии и паразитологии», посвященной 110–летию со дня открытия проф. К.Н.Виноградовым сибирской двуустки у человека, Томск, 2001.
195. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии. Аллергия, астма и клиническая иммунология, 2000, № 1, с. 9–16.
196. Хаитов В. А., Гусев Е.Ю. Иммунология локального и системного воспаления. Аллергология и иммунология. 2001. – № 5. – С. 6–7.
197. Холодняк Г.Е. Клинико–лабораторные проявления токсокароза у детей в условиях комплексной терапии. Вестник новых медицинских технологий, Тула, 2008. Т.XV.– №2.– С.61–63.
198. Холодняк Г.Е. Клинико–эпидемиологические особенности, диагностика и новые подходы к терапии токсокароза у детей. Автореф. дисс. к.м.н., Москва, 2009, 26 с.
199. Чернушенко Е.Ф. Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии. Український пульмонологічний журнал. – 2003. – №2. – с. 94–96.
200. Шпилевская Т. И. Клинические особенности течения беременности и алерго–иммунологический статус беременных женщин, серопозитивных по токсокарозу. Автореф. дис. канд. мед. наук. – Санкт–Петербург, 2009.
201. Шульженко А.Е. Иммунофармакологическая и клиническая эффективность применения полиоксидония у больных HSV–2, резистентных к противовирусной монотерапии. Аллергия, астма и клиническая иммунология, 2000, № 1, с. 44–45.

202. Щенников Э.Л., Отцова А.Г. Паразитарные инвазии и бронхообструктивный синдром. Клин. мед. – 2002. – № 7. – С. 48–50.

203. Ярилин А.А. Апоптоз: природа феномена и его роль в норме и при патологии. Актуальные проблемы патофизиологии (избранные лекции). – Москва, 2001, с. 13–56.

204. Ярилин А.А., Никонова М.Ф., Ярилина А.А. и др. Апоптоз, роль в патологии, значимость его оценки при клинико–иммунологическом обследовании больных. Мед. иммунол. – 2000, том 2. с. 7–16.



**REPUBLICA MOLDOVA**  
**MINISTERUL SANATATII**

**CERTIFICAT DE INOVATOR**

Nr. 46

Pentru inovația cu titlul: Metoda concomitentă de  
detreminare a CIC cu masa moleculară joasă, medie și  
înaltă

Inovația a fost înregistrată la data de 12.05.08

Se recunoaște calitatea de autor (i) d.: Smeșnoi V.,  
Ghinda S., și al

Data eliberării 15.05.08

  
(semnatura autorizată)







REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SANATATII

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 47


Pentru inovația cu titlul: Procedeu de efectuarea reacției  
imunodifuzierală

Inovația a fost înregistrată la data de 12.05.08

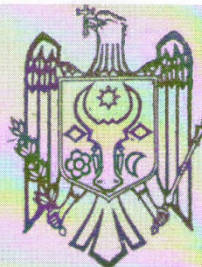
Se recunoaște calitatea de autor (i) d.: Smeșnoi V.,  
Ghinda S., și al



Data eliberării 15.05.08

  
(semnatura autorizată)





REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SANATATII

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 48

Pentru inovația cu titlul: Dispozitiv pentru efectuarea  
reacției de imunodifuzie radială

---

---

---

Inovația a fost înregistrată la data de 12.05.08


Se recunoaște calitatea de autor (i) d.: Smeșnoi V.,  
Ghinda S., și al

---

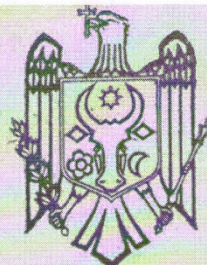
---



Data eliberării 15.05.08

  
(semnatura autorizata)





REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SANATATII

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 49


Pentru inovația cu titlul: Metoda de determinare  
a reacțiilor de adaptare a organismului după  
leucoformulă.

Inovația a fost înregistrată la data de 04.08.09

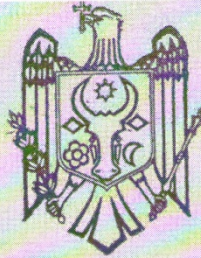
Se recunoaște calitatea de autor (i) d.:  
Smeșnoi Valentina și alții

L.S

Data eliberării 03.09.09

  
(semnatura autorizata)





REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SANATATII

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 50

Pentru inovația cu titlul: Metoda simplificată  
de apreciere a indexului leucocitar al alergiei

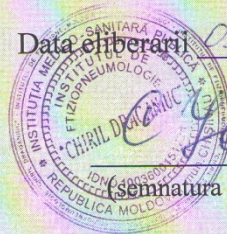
Inovația a fost înregistrată la data de 04.08.09

Se recunoaște calitatea de autor (i) d.:  
Smeșnoi Valentina și alții

L.S

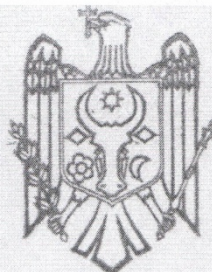
Data emiterii

03.09.09



(semnatura autorizata)





REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SANATATII

**CERTIFICAT DE INOVATOR**

Nr. 51

Pentru inovația cu titlul:

**Metoda de apreciere a calității reacțiilor de adaptare**

Inovația a fost înregistrată la data de 3/12-12

Se recunoaste calitatea de autor (i) d.d:

**Ghinda S., Calenda O., Chiroșca V., Privalov E.  
Smeșnoi V., Gribineț L., Rotaru N.**



Data eliberării 6/12-12

*(Signature)*  
(semnatura autorizata)





IMSP Institutul de Ftziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”

APROB

12 decembrie 2013

Director-adjunct pe știință și inovare,  
de habilitat, profesor cercetător  
Constantin Iavorschi



ACTUL PRIVIND IMPLIMENTAREA INOVAȚIEI

**Denumirea propunerii de implementare:**

Metoda concomitentă de determinare a CIC cu masa moleculară joasă, medie și înaltă,  
nr. 46 Data eliberării 15.05.08

**Autor (ii):** Ghinda S., Sofronie S., Chiroșca V., Privalova E., Calenda O., Smeșnoi V., Lesnic E.,  
Barbuța A., Rotaru N., Iaconi L.

este implementată de la data 15.05.08 la în pactică Laboratorului de imunologie și alergologie  
IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

**Rezultatele folosirii inovației.** Metoda permite în cursul unui singur proces tehnologic  
determinarea a trei indicatori, în locul unui singur indicator.

**Eficacitatea implementării.** Metoda permite obținerea informației complementare, ceea ce mărește  
eficacitatea diagnosticului.

**Este recomandată.** Recomandat pentru utilizare în activitatea laboratoarelor.

Conducătorul unității  
unde a fost efectuată implementarea

Semnatura

Ghinda Serghei

Numele si prenumele



IMSP Institutul de Ftziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”

APROB  
12 decembrie 2013



Director adjunct pe știință și inovare,  
de habilitat, profesor cercetător  
Constantin Iavorschi

ACTUL PRIVIND IMPLIMENTAREA INOVAȚIEI

**Denumirea propunerii de implementare:**

Procedeu de efectuarea a reacției de imunodifuzie radială,  
nr. 47 Data eliberării 15.05.08

**Autor (ii):** Ghinda S., Sofronie S., Chiroșca V., Privalova E., Calenda O., Smeșnoi V., Lesnic E.,  
Barbuța A., Rotaru N., Iaconi L.

**este implementată** de la data 15.05.08 la în pactică Laboratorului de imunologie și alergologie  
IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

**Rezultatele folosirii inovației.** Metoda permite creșterea sensibilității și calitatea efectuării  
reacției.

**Eficacitatea implementării.** Metoda permite reducerea volumului reactivelor utilizate de 3 ori.

**Este recomandată.** Recomandat pentru utilizare în activitatea laboratoarelor.

Conducătorul unității  
unde a fost efectuată implementarea

Semnatura

Ghinda Serghei

Numele și prenumele



IMSP Institutul de Ftiziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”



APROB  
decembrie 2013

Director-adjunct pe știință și inovare,  
dr. habilitat, profesor cercetător  
Constantin Iavorschi

ACTUL PRIVIND IMPLIMENTAREA INOVAȚIEI

**Denumirea propunerii de implementare:**

Dispozitiv pentru efectuarea a reacției de imunodifuzie radială.  
nr. 48 Data eliberării 15.05.08

**Autor (ii):** Ghinda S., Sofronie S., Chiroșca V., Privalova E., Calenda O., Smeșnoi V., Lesnic E.,  
Barbuța A., Rotaru N., Iaconi L.

**este implementată** de la data 15.05.08 la în pactică Laboratorului de imunologie și alergologie  
IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

**Rezultatele folosirii inovației.** Dispozitivul permite simplificarea procesului de efectuare a reacției.

**Eficacitatea implementării.** Dispozitivul permite reducerea volumului reactivelor utilizate de 3 ori.

**Este recomandată.** Recomandat pentru utilizare în activitatea laboratoarelor.

Conducătorul unității  
unde a fost efectuată implementarea

Semnatura

Ghinda Serghei

Numele și prenumele



IMSP Institutul de Ftziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”



APROB  
27 decembrie 2013

Director-adjunct pe știință și inovare,  
dr. habilitat, profesor cercetător  
Constantin Iavorschi

ACTUL PRIVIND IMPLIMENTAREA INOVAȚIEI

**Denumirea propunerii de implementare:**

Metoda de determinare a reacțiilor de adaptare a organismului după leucoformulă.  
nr. 49 Data eliberării 03.09.09

**Autor (ii):** Ghinda S., Calenda O., Popa M., Smeșnoi V., Lucian A., Gribineț L., Rotaru N., Iaconi L., Cula E.

**este implementată** de la data 03.09.09 la în pactică Laboratorului de imunologie și alergologie IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

**Rezultatele folosirii inovației.** Metoda propusă e simplă, permită de a obține o informație prețioasă din datele numai leucoformulei. După această informație se poate judeca despre starea reacțiilor de adaptare imune a organismului.

**Eficacitatea implementării.** Metoda propusă permite de a selecta bolnavii cu reactivitatea imună dereglată.

**Este recomandată.** Recomandat pentru utilizare în activitatea laboratoarelor.

Conducătorul unității  
unde a fost efectuată implementarea

Semnatura

Ghinda Serghei

Numele si prenumele





IMSP Institutul de Ftiziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”



APROB  
12 decembrie 2013

Director-adjunct pe știință și inovare,  
dr. habilitat, profesor cercetător  
Constantin Iavorschi

ACTUL PRIVIND IMPLIMENTAREA INOVAȚIEI

**Denumirea propunerii de implementare:**

Metoda simplificată de apreciere a indexului leucocitar al alergiei.  
nr. 50 Data eliberării 04.08.09

**Autor (ii):** Ghinda S., Calenda O., Popa M., **Smeșnoi V.**, Lucian A., Gribineț L., Rotaru N., Iaconi  
L., Rotaru-Lungu C.

**este implementată** de la data 04.08.09 la în pactică Laboratorului de imunologie și alergologie  
IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

**Rezultatele folosirii inovației.** Metoda propusă permite de a determina simplu și rapid stasrea  
alergică presupusă a organismului.

**Eficacitatea implimentării.** Metoda propusă permite de a selecta bolnavii cu starea alergică  
presupusă.

**Este recomandată.** Recomandat pentru utilizare în activitatea laboratoarelor.

Conducătorul unității  
unde a fost efectuată implimentarea

Semnatura

Ghinda Serghei

Numele si prenumele



IMSP Institutul de Ftiziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”



APROB  
12 Decembrie 2013

Director-adjunct pe știință și inovare,  
dr. habilitat. profesor cercetător  
Constantin Iavorschi

ACTUL PRIVIND IMPLIMENTAREA INOVAȚIEI

**Denumirea propunerii de implementare:**

Metoda de apreciere a calității reacțiilor de adaptare.  
nr. 51 Data eliberării 03.12.12

**Autor (ii):** Ghinda S., Calenda O., Chiroșca V., Privalov E., **Smeșnoi V.**, Gribineț L., Rotaru N.  
**este implementată** de la data 03.12.12 la în practica Laboratorului de imunologie și alergologie  
IMSP IFP „Chiril-Draganiuc”

**Rezultatele folosirii inovației.** Metoda propusă mărește obiectivitatea diagnosticării și micșorează timpul de analiza statistică.

**Eficacitatea implementării.** Metoda propusă permite de a trage concluzie orientativ despre starea imunologică a organismului după datele leucoformulei.

**Este recomandată.** Recomandat pentru utilizare în activitatea laboratoarelor.

Conducătorul unității  
unde a fost efectuată implementarea

Semnatura

Ghinda Serghei

Numele și prenumele



## **DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII**

Subsemnatul, declar pe propria mea răspundere că materialele prezentate în teza de doctor se referă la propriile activități și realizări, în cazul contrar urmând să suport consecințele, în conformitate cu legea în vigoare.

Numele, Prenumele

Valentina Smeșnoi

Semnatura

Data



martie, 2008 Chişinău.

Probleme actuale ale diagnosticului de laborator în hematologie și clinica generală. 25 martie – 17 aprilie 2008 Chişinău.

Curs practic de perfecționare în biologie moleculară–metodologia de extracție ADN/ARN tehnologia PCR,RT–PCR, Real Time PCR. România, or. Bucureşti, lab.genetică umană 16/10–19/10/ 2007

Program avansat în imunologie a școlii de vara „Imunologie și infecțiile virale” 10 – 14 septembrie 2007 Rusia,or.Mosova.

Foreing Languages Cours, the Cork Languages College, Ireland, Cork 1/09/2003– 17/12/2003.

**Limbi străine** Engleza nivel C1, Franceza nivel C1, Rusa nivel C1

**Lucrări**

**științifice** Au fost publicate 28 lucrări științifice, inclusiv la tema tezei 19 lucrări științifice  
**publicate**