

DIAGNOSTICUL ȘI CORECȚIA
TULBURĂRILOR REACTIVITĂȚII
IMUNOLOGICE ÎN INFECȚIA
CU TUBERCULOZĂ ȘI TOXOCAROZĂ

Angela GUILA

IMSP Institutul de Ftiziopulmologie Chiril Draganiuc,
Chișinău, Republica Moldova

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2\(95\).06](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2(95).06)

Rezumat

Articolul reprezintă o revizuire sistematică a literaturii de specialitate cu privire la toxocaroză și tuberculoză. Toxocaroză umană este o boală tropicală neglijată, cu o largă răspândire globală și un impact semnificativ asupra sănătății publice la nivel mondial. Infecția poate duce la o serie de afecțiuni grave la oameni, inclusiv în cazurile asociate cu alte infecții. Invasia cu *Toxocara canis* reprezintă un factor endogen puternic în formarea dezechilibrului regulator al sistemului imunitar care se manifestă prin scăderea indicilor fagocitozei, mărirea conținutului de complexe imune circulante și IgE totală. Evaluarea acestor indici reprezintă un criteriu important în diagnosticul toxocarozei și în monitorizarea eficacității terapiei aplicate. Imunosupresia cauzată de paraziți inhibă procesele metabolice din corpul uman și activitatea enzimatică, ceea ce face dificilă absorbția chimioterapeutică a preparatelor antiparazitare, antibacteriene și altor medicamente. Prin urmare, tratamentul helmintiazelor tisulare este dificil, deoarece larvele sunt localizate în țesuturi, în timp ce medicamentele antiparazitare nu au o capacitate mare de absorbție. Scăderea nivelului de eozinofile și IL-10 indică faptul că infecția asimptomatică cu helminți deprimă semnificativ imunitatea la pacienții cu tuberculoză. Asociația tuberculozei pulmonare cu toxocaroză este o combinație a două afecțiuni cu intoxicație endogenă severă, care este insuficient elucidată.

Cuvinte-cheie: *Toxocara canis*, toxocaroză, tuberculoză, imunitate, imunocorecție

Summary

Diagnosis and correction of immunological reactivity disorders in tuberculosis and toxocariasis infection

The article is a systematic review of the literature on toxocariasis and tuberculosis. Human toxocariasis is a neglected tropical disease that has a global distribution and a significant impact on global public health. The infection can lead to a number of serious conditions in humans, including in cases associated with other infections. Invasion with *Toxocara canis* represents a strong endogenous factor in the formation of the regulatory imbalance of the immune system, which is manifested by the decrease in phagocytosis indices, the increase in the content of circulating immune complexes, and total IgE. The integral evaluation of these indices serves as an important criterion in the diagnosis of toxocariasis and the effectiveness of the applied therapy. Immunosuppression caused by parasites inhibits metabolic processes in the human body, and enzyme activity, making it difficult to absorb antiparasitic, antibacterial, and other chemotherapeutic drugs. Therefore, the treatment of tissue helminthiasis is difficult, because the larvae are in the tissues, while antiparasitic drugs do not have a high absorption capacity. Decreased eosinophils and IL-10 indicate that asymptomatic helminth infection significantly suppresses immunity in tuberculosis patients. The association of pulmonary tuberculosis with

toxocariasis is a combination of two diseases with severe endogenous intoxication, which is insufficiently elucidated.

Keywords: *Toxocara canis*, toxocariasis, tuberculosis, immunity, immunocorrection

Резюме

Диагностика и коррекция нарушений иммунологической реактивности при туберкулезной и токсокарозной инфекции

Статья представляет собой систематический обзор литературы по токсокарозу и туберкулезу. Токсокароз человека — это забытая тропическая болезнь, которая имеет глобальное распространение и оказывает значительное влияние на мировое здравоохранение. Инфекция может привести к ряду серьезных состояний у человека, в том числе в случаях, связанных с другими инфекциями. Инвазия *Toxocara canis* представляет собой сильный эндогенный фактор формирования регуляторного дисбаланса иммунной системы, что проявляется снижением показателей фагоцитоза, повышением содержания циркулирующих иммунных комплексов и общего IgE. Интегральная оценка этих показателей служит важным критерием в диагностике токсокароза и эффективности применяемой терапии. Иммуносупрессия, вызванная паразитами, тормозит обменные процессы в организме человека, активность ферментов и затрудняет всасывание противопаразитарных, антибактериальных и других химиотерапевтических препаратов. В связи с этим, лечение тканевых гельминтозов осложнено, так как личинки располагаются в тканях, а противопаразитарные препараты не обладают высокой всасывающей способностью. Снижение числа эозинофилов и ИЛ-10 свидетельствует о том, что бессимптомная гельминтозная инфекция значительно подавляет иммунитет у больных туберкулезом. Ассоциация туберкулеза легких с токсокарозом представляет собой мало изученное сочетание двух заболеваний с выраженной эндогенной интоксикацией.

Ключевые слова: *Toxocara canis*, токсокароз, туберкулез, иммунитет, иммунокоррекция

Introducere

Helmintiaza reprezintă un grup extins de boli parazitare cauzate de helminți, care are un impact semnificativ asupra stării sănătății publice. Infecția poate fi provocată de mai multe tipuri de helminți în același timp, însă boala are o evoluție trenantă sau cronică și se caracterizează printr-o gamă largă de manifestări clinic, de la evoluție asimptomati-

că la forme extrem de severe, în funcție de tipul de helminți, numărul lor, sensibilitatea gazdei la produsele activității lor vitale și o serie de alți factori [38].

Helminții suprimă răspunsul imun al gazdei și, astfel, reduc eficacitatea vaccinului și pot crește severitatea altor boli infecțioase. Coinfecțiile cu helminți pot suprima răspunsul imunitar împotriva SARS-CoV-2 în stadiul incipient al infecției și pot crește morbiditatea și mortalitatea cauzate de infecția COVID-19 [3].

Agentul cauzal al toxocarozii este un nematod din genul *Toxocara*. Cei mai cunoscuți sunt *Toxocara cati*, care parazitează organismul pisicilor, și *Toxocara canis*, care infectează câinii, lupii, vulpile, vulpile arctice și alte specii din familia canină. Paraziții adulți se localizează în stomacul și intestinul subțire al gazdelor definitive. Speranța medie de viață a indivizilor maturi sexual este de 4-6 luni, iar fiecare femelă *Toxocara canis* depune peste 200 de mii de ouă pe zi. Ouăle sunt eliminate imature și devin invasive după 5-8 zile de incubație în sol, păstrându-și viabilitatea și capacitatea de a infecta gazdele timp de până la 10 ani [6, 7, 8, 26, 27, 44].

În Republica Moldova nu există date statistice disponibile, deoarece infectarea este raportată sporadic. Toxocaroză poate surveni sub formă unor mici focare familiale sau în colectivități de copii, în special atunci când condițiile socioeconomice și igienico-sanitare sunt precare [22, 23, 24].

Toxocaroză are o evoluție trenantă și recidivantă. Manifestările clinice sunt determinate de intensitatea invaziei, de distribuția larvelor în organe și țesuturi, de frecvența reinfectării și de răspunsul imun al gazdei. În funcție de localizarea larvelor, se disting forme viscerale și oculare de toxocaroză [48]. Infectarea cu *Toxocara* poate avea și alte localizări, provocând afecțiuni cardiovasculare, boli respiratorii cronice, cancer, diabet și tulburări neuropsihiatrice [12, 15, 17, 19, 31]. Acțiunea negativă al ascaridelor și toxocarei asupra sănătății umane se datorează mai multor factori, inclusiv variabilitatea manifestărilor clinice, influența negativă asupra imunității postvaccinale, reacțiile imunopatologice ale organismului, capacitatea larvelor migrante de a transporta viruși patogeni și de a inhiba spermatogeneza. Aceste afecțiuni duc la un dezechilibru al indicilor imunologici, care reflectă scăderea rezistenței organismului și deficitul imun, fiind corelate cu dezvoltarea imunodepresiei în majoritatea parazitozelor. Imunodepresia parazitogenă, acționând inhibitor asupra proceselor metabolice și activității fermentative, scade absorbția medicamentelor antiparazitare, chimioterapeutice, antibacteriene și altor preparate [30, 44].

În contextul celor relatate, prezintă interes informațiile cu privire la diagnosticul și corectarea tulburărilor de reactivitate imunologică în infecțiile cu tuberculoză și toxocaroză.

Scopul publicației constă în sinteza și analiza literaturii de specialitate referitoare la infecțiile cu tuberculoză și toxocaroză pentru a evidenția particularitățile clinice, de diagnostic și de corecție a tulburărilor de reactivitate imunologică.

Materiale si metode

Pentru realizarea scopului trasat, au fost studiate publicațiile științifice cu referire la toxocaroză și tuberculoză, utilizând bazele de date Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, EMBASE, Global Health, Google Academic, HINARI și reviste științifice de specialitate cu factor de impact. Sursele au fost evaluate în funcție de semnificație și gradul de evidență [4], în rezultat, 51 de publicații au corespuns obiectivului stabilit, pe baza cărora s-a realizat sinteza literaturii.

Rezultate și discuții

Toxocaroză umană este o boală tropicală neglijată, cu o răspândire globală și un impact semnificativ asupra sănătății publice la nivel mondial. Oamenii se infectează accidental prin ingerarea ouălor sau larvelor de *Toxocara*. Ouăle acestor paraziți sunt eliminate în mediu de câini, pisici și vulpi infectate, contaminând solul, culturile, pășunile și, ulterior, animalele de hrană. Cu toate acestea, transmiterea *Toxocara canis* la om prin intermediul alimentelor este insuficient documentată în literatură [14].

Invazia cu *T. canis* reprezintă un factor endogen puternic în formarea dezechilibrului regulator al sistemului imunitar care se manifestă prin scăderea indicilor fagocitozei, mărirea conținutului de complexe imune circulante (CIC) și IgE totală. Evaluarea integrală a acestor indici reprezintă un criteriu important pentru diagnosticul toxocarozii și pentru monitorizarea eficacității terapiei aplicate [10, 20, 21, 45].

Într-un studiu s-a investigat profilul cinetic al datelor clinice și de laborator, precum și rezultatele tratamentului pentru pacienții cu toxocaroză din Vietnam. Au fost examinați 80 de pacienți, cu o vârstă medie de $41,6 \pm 15,2$ ani, dintre care 58,8% de gen feminin. La trei și șase luni după chimioterapie, majoritatea pacienților au avut rezoluția semnelor și simptomelor clinice, a numărului de eozinofile și a concentrațiilor de IgE totală, dar nu în proporție cu seropozitivitatea IgG. Leziunile cutanate și eozinofilia au prezentat o recuperare mai rapidă în comparație cu simptomele generale (la o lună după tratament). Aproximativ patru cincimi dintre pacienți s-au „vindecat” după trei și șase luni de urmărire. În 33,8% din cazuri s-au observat efecte secundare ale terapiei cu tiabendazol, dar nu au fost înregistrate evenimente adverse grave. Cea mai comună reacție adversă a fost reprezentată

de simptomele neurologice însoțite de manifestări gastrointestinale sau cutanate, care au avut o durată de până la patru zile. Autorii au concluzionat că, în cazul pacienților cu toxocaroză, manifestările cutanate și eozinofilia dispar mai repede decât alte semne clinice și de laborator, în timp ce titrul IgG are o cinetică foarte lentă după terapie. Ca alternativă potențială pentru tratamentul toxocarozei umane, autorii recomandă Tiabendazolul [21].

În ultimul timp, tuberculoza se caracteristică prin creșterea prevalenței micobacteriilor rezistente la medicamentele antimicobacteriene, ceea ce conduce la o scădere a calității tratamentului, în special atunci când este asociată cu alte boli infecțioase și, ca urmare, contribuie la o creștere a ratei mortalității [49]. Unul dintre motivele tratamentului ineficient al tuberculozei și factorul care contribuie la recidiva acesteia pot fi bolile concomitente de etiologie infecțioasă [37].

Diagnosticul toxocarozei este complex din cauza dificultății de detectare a larvelor migratoare și este foarte complicată identificarea lor prin secțiuni histologice. În același timp, diagnosticul parazitologic final al toxocarozei este posibil atunci când larvele sunt identificate în specișenele de biopsie tisulară. Prin urmare, un rol important în diagnosticul toxocarozei le revine indicatorilor indirecti de laborator: eozinofilie sanguină persistentă pe termen lung, leucocitoză, creșterea concentrației de IgE în sânge [47].

Tabelul 1

Valoarea diagnostică a semnelor clinice și de laborator ale toxocarozei viscerale

Indice	Valoare diagnostică (puncte)
Eozinofilie	5
Leucocitoză	4
Creșterea VSH	4
Hepatomegalie	4
Febră recurentă	3,5
Sindrom pulmonar	3,5
Hiperglobulinemie	3
Hipoalbuminemie	3
Anemie	2
Semne radiologice de afectare pulmonară	2
Tulburări neurologice	1,5
Leziuni ale pielii	1
Limfadenopatie	1

Având în vedere că toxocaroză poate varia de la forme subclinice la forme severe, este important să se evalueze semnificația diagnostică specifică a fiecărui semn clinic și de laborator unii parametri individuali caracteristici toxocarozei în puncte (tabelul 1). Printre semnele clinice sunt caracteristice hepatomegalia, febră recurentă, sindromul pulmonar, inclusiv cu schimbări radiologice de afectare pulmonară, tulburările neurologice, leziuni ale pielii, limfadenopatia. În ceea ce privește semnele de laborator, acestea includ eozinofilia, leucocitoză, creșterea VSH, anemia, hiperglobulinemia și hipoalbuminemia. În cazul când totalizarea acestor semne depășește 12 puncte, ipoteza toxocarozei poate fi considerată suficient de justificată pentru a examina pacientul prin metode imunologice [43].

Studiul tulburărilor de reglare imunologică la pacienții cu tuberculoză și influența acestora asupra evoluției și rezultatul bolii, evaluarea eficacității unei abordări diferențiate pentru corectarea tulburărilor identificate a demonstrat că evoluția și rezultatul procesului specific în cazul tuberculozei infiltrative sunt determinate de severitatea proceselor de oxidare a radicalilor liberi, disfuncțiile autonome, dereglările activității adaptive și reactivitatea organismului. Abordarea diferențiată a corectării acestor devieri contribuie la îmbunătățirea semnificativă a rezultatelor tratamentului în aceste categorii de pacienți [18].

Metodele tradiționale indirecte de laborator utilizate pentru a diagnostica toxocaroză umană se bazează pe testul imunosorbent (ELISA) și pe Western Blot. Imunotestul enzimatic (ELISA) este una dintre cele mai răspândite metode de diagnostic de laborator a bolilor infecțioase. Detectarea anticorpilor specifici pentru paraziți în serul sanguin prezintă o sensibilitate și specificitate ridicate. Identificarea imunoglobulinelor specifice M (IgM) și a imunoglobulinelor G (IgG) la antigenele agenților patogeni este posibilă din a 12-14-a zi a bolii [6, 9, 25, 35, 49].

În diagnosticul infecției cu *Toxocara canis*, metoda ELISA se realizează în baza utilizării antigenelor *Toxocara canis* într-un sistem de testare, care permite cuantificarea conținutului de imunoglobuline din clasa IgG la pacienții cu toxocaroză. De exemplu, la pacienții cu forme viscerale de toxocaroză, nivelurile sanguine ale anticorpilor anumitor subclase de IgG se modifică semnificativ (concentrația de anticorpi la *Toxocara canis*) la pacienți scade în seria: IgG1>IgG2>IgG4>IgG3 [34].

Metoda Western Blot a fost utilizată pentru a identifica fracțiile antigenice ale antigenului excretor-secretor de *Toxocara canis*, recunoscute de anticorpii IgG în timpul infectării experimentale

a șoarecilor cu diferite doze de inocul. Frația de proteină de 30-35 kDa a fost cea mai frecvent recunoscută, indiferent de dimensiunea inoculului și stadiul infecției, așa cum este reprezentat de diferiți timpi de colectare, în timp ce recunoașterea antigenică a fost mai pronunțată în loturile infectate cu 50 și 500 de ouă [11].

Implementarea tehnologiilor moderne în diagnosticul de laborator, împreună cu diversele combinații și algoritmi de diagnostic care folosesc biomarkeri, permit clinicienilor să accelereze procesul de stabilire a diagnosticului și să recomande terapia adecvată [1, 34, 46].

Imunosupresia cauzată de paraziți inhibă procesele metabolice din corpul uman, inclusiv activitatea enzimatică, împiedicând absorbția chimioterapeutică a preparatelor antiparazitare, antibacteriene și altor medicamente. Prin urmare, tratamentul helmintiazelor tisulare este dificil, întrucât larvele se găsesc în țesuturi, iar medicamentele antiparazitare nu au o capacitate mare de absorbție [29].

Diagnosticul diferențial al toxocarozii trebuie de efectuat, în primul rând, cu stadiul incipient al helmintiazelor specifice omului (cum ar fi ascariada, strongiloidioza, schistosomiaza, opistorhiaza etc.), precum și cu numeroase boli însoțite de eozinofilie (sindromul Leffler, eozinofilia tropicală), poliartrita cronică nespecifică la copii, limfocitopenia, cancerul, sensibilizarea la medicamente, miocardita fibroplastică parietală [32]. În cazul tulburărilor de reglare imunologică la pacienții cu tuberculoză, un loc aparte îl ocupă celulele care duc la maturizarea predominantă a Th2 helper, în timp ce protecția împotriva micobacteriilor este realizată de celulele helper de tip Th1 [28, 36].

Cu toate că sunt limitate cunoștințele referitoare la răspunsul metabolic al gazdei la infecția cu *Toxocara canis*, cercetătorii care au investigat modificările metabolice din serul câinilor după infectarea cu *Toxocara canis* menționează că infecția cu *Toxocara canis* poate induce anumite modificări în metabolomul seric canin. Semnele metabolice asociate cu infecția cu *Toxocara canis* la câini pot fi utilizate pentru a diagnostica toxocaroză [32].

Cunoașterea mecanismului molecular al interacțiunii *Toxocara canis* cu gazda este deocamdată limitată. Proteinele plasmatică reprezintă markeri utili pentru monitorizarea debutului și progresiei bolilor. Modificările proteomice în plasma câinilor Beagle cauzate de infecția cu *Toxocara canis* au fost studiate utilizând achiziția de date independentă (DIA) pe baza spectrometriei de masă cantitativă. 418, 414 și 411 proteine plasmatică au fost identificate la 24 de ore după infecție, la 96 ore și 36 de zile după infecție, inclusiv 6, 5 și, respec-

tiv, 23 de proteine prezentau conținut diferit. După 24 de ore, proteinele modificate, proteina 2 de răspuns la receptorul acidului retinoic (RARRES2), proteina 1 care conține repetarea WD (WDR1), moesina și filamina-A pot fi implicate în răspunsul proinflamator sau pot promova migrarea larvelor. După 96 de zile, proteina C alterată și fibroleukina pot menține stabilitatea sistemului de coagulare a sângelui pentru a proteja plămâni. După 36 de zile, modificările proteinei C-reactive (CRP), ficolinei (FCN), proteinei 5 legate de factorul complement H (CFHR5) și alte componente pot afecta cele trei sisteme tradiționale ale complementului, inclusiv calea clasică, calea lectinei și calea alternativă. Aceste proteine pot juca un rol important în interacțiunea dintre *Toxocara canis* și gazdele sale definitive [33].

În ultimele decenii, cunoștințele despre toxocaroză umană cu privire la epidemiologie, patofiziologie, spectrul clinic și tehnicile imagistice sau de diagnostic de laborator s-au extins semnificativ, însă spectrul de medicamente antihelmintice specifice rămâne limitat. Până în prezent, doar patru medicamente au fost înregistrate pentru uz uman, printre care se numără albendazolul, disponibil pe larg și fără efecte adverse secundare severe.

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

Eficacitatea albendazolului (400 mg, doză unică), mebendazolului (100 mg, doză unică) și metronidazolului (0,5 g de trei ori pe zi timp de 7 zile) a fost studiată în tratamentul ascariadei, enterobiozei și blastocistozei la pacienții cu infecție HIV asociată cu tuberculoza pulmonară. Tratamentul antiparazitar a redus gradul de infecție în blastocistoză și

ameliorare clinică (dinamica pozitivă a simptomelor precum greață, slăbiciune, cefalee, scădere în greutate la toți pacienții cu ascariază concomitentă, enterobioză și lambliază). Terapia antiretrovirală și medicamentele antituberculoase au fost bine tolerate în toate cazurile [7].

Rolul agenților antihelmintici în tratamentul toxocarozelor neurologice sau oculare nu este încă pe deplin elucidat. Măsurile preventive la oameni sau animale domestice sunt eficiente și reprezintă prima linie de tratament pentru această afecțiune [16].

Chimioterapia și imunoterapia reprezintă două direcții principale în tratamentul tuberculozei cu evoluție trenantă. Pentru a elucidă rolul imunoterapiei în creșterea ratei de vindecare prin reducerea duratei tratamentului și a leziunilor tisulare, a fost realizat un studiu retrospectiv al datelor clinice și radiologice ale 14 pacienți rezistenți la tratament antituberculos. Acești pacienți au urmat un regim de imunoterapie, cu o medie de 10,3 luni, care a inclus o singură injecție intramusculară de vitamina D 600,0 UI, o cură de 3 zile de albendazol (200 mg pe zi pe cale orală), vaccinul împotriva salmonellei intramuscular în doză de 0,5 ml și vaccin antigripal intramuscular de 0,5 ml. După o lună de chimioterapie, vaccinurile și cursul cu albendazol au fost re-luate. Toți pacienții au prezentat un răspuns clinic pozitiv într-un interval de 2-6 săptămâni de la începerea imunoterapiei [13].

Tuberculoza pulmonară asociată cu toxocaroză este o combinație a două boli caracterizate prin intoxicație endogenă severă. Aceasta necesită administrarea unor medicamente polifuncționale cu activitate imunocorectivă, detoxifiantă, antioxidantă și protectoare membranară. Un loc important printre acestea deține preparatul autohton BioR care conține microelemente, aminoacizii, care posedă proprietăți adaptogene, antioxidante, imunoreglatoare, detoxifiante și capabile să realizeze efecte polifuncționale. Silimarina este un extract derivat din semințele de ciulin de lapte (*Silybum marianum*) care este utilizat încă de pe timpuri pentru tratarea bolilor hepatice cronice. Silimarina standardizată este un complex de flavonolignani izolat din ciulinul de lapte și conține mai multe molecule, inclusiv silibinina A, silibinina B, izosilibinina A, izosilibinina B, silicristina și silidianina. Administrarea intravenoasă de silibinină determină o scădere dependentă de doză a nivelurilor de ARN ale virusului hepatitei C (VHC). Efectul benefic al silimarinei standardizate asupra evoluției hepatitei C, pe lângă activitatea sa antivirală, antitumorală și detoxică descrisă anterior, se bazează, în mod evident, pe capacitatea sa de a suprima proliferarea limfocitelor T și secreția lor de citokine proinflamatorii [18].

Un alt preparat cu activitate imunomodulatoare pronunțată este Polioxidoniul, un compus activ din punct de vedere fiziologic cu greutate moleculară mare. În primul rând, acționează asupra factorilor naturali de rezistență: celulele ale sistemului monocite-macrofag, neutrofile și celule NK, determinând o creștere a activității lor funcționale la niveluri inițial reduse. Conduce la creșterea producției de IL-1 β , IL-6, TNF- α și IFN- α , citokine produse în principal de celulele sistemului monocite-macrofag. Este important de menționat că Polioxidoniul activează sinteza acestor citokine doar la nivelurile lor inițial scăzute sau moderate, în timp ce la niveluri inițial crescute fie nu are efect, fie reduce ușor producția de citokine. În plus față de efectul imunomodulator, Polioxidoniul are proprietăți detoxifiante, antioxidante și protectoare membranare, necesare în tratamentul bolilor asociate cu tulburări ale sistemului imunitar [5].

Pentru tratamentul parazitoei la pacienții cu tuberculoză, este utilizat medicamentul Ecdisten din clasa fitoecdisteroizilor cu o gamă variată de activități biologice (adaptogen, hepatoprotector și imunomodulator) [38].

S-a efectuat investigarea proprietăților antimicrobiene ale substanțelor biologice active de origine vegetală, care prezintă, de asemenea, capacități imunostimulatoare. Această combinație de efecte farmacologice este relevantă în tratamentul proceselor inflamatorii însoțite de stări de imunodeficiență. Substanțele extrase din rădăcini subterane și iarbă de Kolyuria gravilate (*Coluria geoides*) au demonstrat o puternică proprietate antimicrobiană într-un studiu realizat in vitro. De asemenea, s-a constatat că aceste substanțe stimulează activitatea producătoare de citokine și fagocitară a neutrofilelor de șoarece și a macrofagelor peritoneale [5].

Cercetarea sindromului de intoxicație endogenă la pacienții cu tuberculoză infiltrativă și evaluarea eficacității utilizării Polysorb pentru corectarea acestui aspect a demonstrat că, în cazul pacienților cu tuberculoză pulmonară infiltrativă, intoxicația endogenă pronunțată persistă pe durata chimioterapiei. Incluziunea Polysorb în terapia complexă a contribuit la scăderea gradului de intoxicație endogenă și normalizarea reactivității organismului [40].

Studiul efectelor antibacteriene, imunotrope și reparatorii ale peptidelor sintetice ale centrului activ GM-CSM (factor de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage ale celulelor stem din măduva osoasă) și ale supernatanților celulelor progenitoare CD34+45 ale hematopoiezei a demonstrat că peptidele sintetice obținute ZP1 și ZP2, pe lângă efectul lor principal de stimulare a hematopoiezei măduvei

osoase, prezintă o serie de proprietăți suplimentare pronunțate. Acestea includ activitate antibacteriană împotriva bacteriilor gram-negative și gram-pozitive, comparabilă cu defensinele standard cunoscute și alte substanțe cu proprietăți similare. Este important de menționat că, atunci când peptida din centrul activ GM-CSM este combinată cu substanțe obținute din supernatantele celulelor progenitoare CD34+45-hematopoietice, activitatea lor antibacteriană crește semnificativ (de peste 100 de ori). Aceleași medicamente și combinațiile lor în doze, de asemenea, au demonstrat un efect reparator pronunțat și au stimulat limfocitele în RBTL in vitro. Defensinele și analogii sintetici substituiți cu alanină (înlocuirea unuia dintre aminoacizii din structura peptidului ZP2 cu alanină) nu au prezentat activitate reparatorie și imunotropă. Acest lucru confirmă necesitatea dezvoltării unor antibiotice naturale active cu activitate imunotropă [39].

De asemenea, s-a demonstrat că peptida sintetică a centrului activ GM-CSM și supernatanții celulelor cu fenotipul CD34+CD45dim au capacitatea de a induce diferențierea celulelor stem, în timp ce peptida GM-CSM stimulează diferențierea granulocitelor și inhibă diferențierea celulelor TNK, iar substanțele provenite de la celulele stem anulează acest efect. Această observație sugerează că aceste substanțe pot influența nu numai procesele de diferențiere, ci și autoreglarea acestor procese [42].

În prezent, noile preparate imunobiologice de origine naturală reprezintă unul dintre instrumentele de gestionare a sistemului imunitar înăscut. Studiul mecanismului lor de acțiune asupra celulelor efectoare cheie, mai ales asupra celulelor dendritice (DC), va permite determinarea intervalului rațional de utilizare a acestor preparate. Un interes deosebit prezintă polizaharidele sulfatate - fucoide din algele brune, care au o gamă largă de activitate biologică. Unele rezultate demonstrează că fucoidianii pot induce maturizarea DC, conducând la creșterea markerilor de diferențiere asociați cu maturarea celulară (CD83). La rândul său, o creștere a moleculelor de adeziune (CD11c), prezentarea antigenului (HLA-DR) și costimularea (CD86) sub influența fucoidianilor poate fi o dovadă a formării unei sinapse între DC și limfocitele T, sugerând că fucoidianii ar putea facilita prezentarea directă a peptidelor antigene la celulele T CD4+ de către DC, care contribuie la activarea acestora, diferențierea în celule T efectoare și polarizarea răspunsului imun conform tipului Th 1 [1]. Astfel, rezultatele cercetărilor demonstrează că fucoidianii din algele brune, diferite ca structură chimică, sunt activatori ai sistemului imunitar înăscut [39] și necesită studii ulterioare pentru a înțelege pe deplin mecanismele implicate.

Concluzii

Diagnosticarea parazitologiei intestinale la pacienții cu tuberculoză pulmonară poate fi dificilă din cauza simptomelor comune de parazitoză cu *Toxocara canis* și tuberculoză, precum și a efectelor secundare ale medicamentelor antituberculoase. Anumite semne clinice - hepatomegalia, febra recurentă, sindromul pulmonar, inclusiv cu schimbări radiologice de afectare pulmonară, tulburările neurologice, leziunile cutanate și limfadenopatia, în asociere cu cele de laborator - eozinofilia, leucocitoza, creșterea VSH, anemia, hiperglobulinemia și hipoalbuminemia reprezintă o valoare diagnostică sugestivă toxocarozelor viscerale.

Este important să se țină cont de faptul că toxocaroză poate decurge sub formă subclinică sau severă, ceea ce necesită o evaluare atentă a semnificației diagnostice specifice fiecărui semn clinic și de laborator cu atribuirea de punctaj pentru unii parametri individuali caracteristici toxocarozelor (tabelul 1). Dacă suma acestora depășește 12 puncte, atunci suspiciunea de toxocaroză poate fi considerată suficient de justificată pentru a iniția examinarea pacientului pentru toxocaroză prin metode imunologice.

Inviaza cu *Toxocara canis* reprezintă un factor endogen puternic în formarea dezechilibrului regulator al sistemului imunitar care se manifestă prin scăderea indicilor fagocitozei, creșterea conținutului de CIC și IgE totală. Evaluarea integrală a acestor indicatori servește drept un criteriu important în diagnosticul toxocarozelor și în evaluarea eficacității terapiei aplicate. Printre metodele de diagnosticare de laborator a bolilor infecțioase, testul imunosorbent legat de enzime (ELISA) ocupă un loc semnificativ. În cazurile severe, cu risc crescut de dezvoltare a infecțiilor și a afecțiunilor multiple ale organelor, este util de a utiliza, pentru diagnostic, biomarkerii ai infecțiilor bacteriene în rutina zilnică. Introducerea tehnologiilor moderne în diagnosticul de laborator și utilizarea diverselor combinații și algoritmi de diagnosticare care utilizează biomarkerii, permit medicilor să accelereze procesul de diagnostic și să administreze tratamentul într-un mod eficient. Imunosupresia cauzată de paraziți inhibă procesele metabolice din organismul uman, afectează activitatea enzimatică și face dificilă absorbția chimioterapeutică a preparatelor antiparazitare, antibacteriene și altor medicamente. Prin urmare, tratamentul helmintiazelor tisulare este dificil, deoarece larvele parazitului se găsesc adânc în țesuturi, iar medicamentele antiparazitare au o capacitate limitată de absorbție. Scăderea nivelului de eozinofile și IL-10 indică faptul că infecția asimptomatică cu helminți deprimă semnificativ imunitatea la pacienții cu tuberculoză. Aceasta subliniază necesitatea tratamentului anti-helmintic și imunomodulator în astfel de cazuri. Tu-

berculoza pulmonară asociată cu toxocaroză reprezintă o combinație a două afecțiuni cu intoxicație endogenă severă, însă mecanismele exacte ale acestei interacțiuni sunt încă insuficient elucidate.

Bibliografie

- Abanda N. N., Djiengoue J., Lim E. et al. Diagnostic accuracy and usefulness of the Genotype MTBDR plus assay in diagnosing multidrug-resistant tuberculosis Cameroon. Cross-sectional study. *BMC infectious diseases*. 2017, vol. 17, p. 379. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2489-3>.
- Abate E., Elias D., Getachew A., Alemu S., Diro E. et al. Effects of albendazole on the clinical outcome and immunological responses in helminth co-infected tuberculosis patients: a double-blind randomized clinical trial. *Int J Parasitol*. 2015Feb;45(2-3):133-40. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2014.09.006>.
- Abdoli A. Helminths and COVID-19 Co-Infections: A Neglected Critical Challenge. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2020 Oct 9; 3(5): 1039–1041. <https://doi.org/10.1021/acscptsci.0c00141>.
- Atkins D., Best D., Briss P. A. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490. doi:10.1136/bmj.328.7454.1490.
- Chen J., Zhou D. H., Nisbet A. J., Xu M. J., Huang S. Y., Li M. W., Wang C. R., Zhu X. Q. Advances in molecular identification, taxonomy, genetic variation and diagnosis of *Toxocara* spp. *Infect Genet Evol*. 2012 Oct;12(7):1344-8. doi: 10.1016/j.meegid.2012.04.019.
- Chieffi P. P., Zevallos, Lescano S. A., Rodrigues E., Fonseca G., Santos S. V. Human Toxocariasis: 2010 to 2020 Contributions from Brazilian Researchers. *Research and Reports in Tropical Medicine*. 2021, vol. 2021:12 p.81-91. <https://doi.org/10.2147/RRTM.S274733>.
- Davis N. A., Giiasov Kh. Z., Islamova Zh. I. et al. Evaluation of the efficacy of antiparasitic drugs in the treatment of concurrent parasitic diseases in patients with HIV infection and in those with pulmonary tuberculosis. *Med Parazitol (Mosk)*. 2013 Oct-Dec;(4):24-7.
- Durant J. F., Ireng L. M., Fogt-Wyrwas R., Dumont C., Doucet J. P., Mignon B., Losson B., Gala J. L. Duplex quantitative real-time PCR assay for the detection and discrimination of the eggs of *Toxocara canis* and *Toxocara cati* (Nematoda, Ascaridoidea) in soil and fecal samples. *Parasit Vectors*. 2012 Dec 7;5:288. doi: 10.1186/1756-3305-5-288.
- Felicetti C. P. D., Sinnott F., Monte L. G. et al. Diagnostic potential of AntiRTE30 polyclonal antibodies in a blocking Elisa for *Toxocara canis* detection. *J Parasitol*. 2019;105:64–68. <https://doi.org/10.1645/17-59>.
- Fillaux J., Magnaval J. F. Laboratory diagnosis of human toxocariasis. *Vet Parasitol*. Apr 15 2013;193(4):327-36. doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.12.028.
- Fonseca Gr. E., Corral M. A., Paula F. M., Meisel D. M. C. L., Gryscek R. C. B., Lescano S. A. Z. *Toxocara canis* 30-35 kDa excretory-secretory antigen is an important marker in mice challenged by inocula containing different parasite load levels. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2022, Feb 2;64:e9. doi: 10.1590/S1678-9946202264009.
- Gale S. D., Hedges D. W. Neurocognitive and neuropsychiatric effects of toxocariasis. *Adv Parasitol*. 2020;109:261-272. doi: 10.1016/bs.apar.2020.01.009.
- Gupta A., Gupta A., Kumar A., Arora S. Immunotherapy for non-responders among patients of spinal tuberculosis. 2016 Apr;63(2):79-85. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2015.07.006>.
- Healy S.R., Morgan E.R., Prada J.M., Betson M. Brain food: rethinking food-borne toxocariasis. *Parasitology*. 2022, 149(1), 1–9. <https://doi.org/10.1017/S0031182021001591>.
- Luna J., Cicero C. E., Rateau G., Quattrocchi G., Marin B., Bruno E. et al. Updated evidence of the association between toxocariasis and epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018,12(7): <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006665>.
- Magnaval J. F., Bouhsira E., Fillaux J. Therapy and Prevention for Human Toxocariasis. *Microorganisms*. 2022, Jan 22;10(2):241. doi: 10.3390/microorganisms10020241.
- Mazur-Melewska K., Mania A., Sluzewski W., Figlerowicz M. Chapter Eight - Clinical pathology of larval toxocariasis. *Advances in Parasitology*. Volume 109, 2020, p. 153-163. <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2020.01.004>.
- Morishima C., Shuhart M. C., Wang C. C., Paschal D. M., Apodaca M. C., Liu Y., Sloan D.D., Graf T. N., Oberlies N. H., Lee D. Y., Jerome K. R., Polyak S. J. Silymarin inhibits in vitro T-cell proliferation and cytokine production in hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):671-81, 681.e1-2. doi: 10.1053/j.gastro.2009.09.021.
- Nicoletti A. Neurotoxocariasis. *Adv Parasitol*. 2020;109:219-231. <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2020.01.007>.
- Othman A. A. Therapeutic battle against larval toxocariasis: are we still far behind?. *Acta Trop*. Dec 2012;124(3):171–8. doi.org/10.1016/j.actatropica.2012.08.003
- Phuc L. D. V., Hai T. X., Loi C. B., Quang H. H., Vinh L. D., Le T. A. The kinetic profile of clinical and laboratory findings and treatment outcome of patients with toxocariasis. *Trop Med Int Health*. 2021 Nov;26(11):1419-1426. doi: 10.1111/tmi.13665.
- Plăcintă G. H. Toxocaroză: aspecte medico-sociale; manifestări clinico-evolutive; conduită managerială și terapeutică. Autoref. tezei d.șm. Chișinău, 2019. 45 p.
- Plăcintă G. H. Toxocaroză – problemă actuală a serviciului medical și sanitar public. Chișinău, 2017 (tipogr. „Sirius”), 111 p.
- PRISĂCARU, V. Epidemiologie specială (manual). Chișinău, 2015, p. 323-326.
- Recuero J. K., Binda G., Kiszewski A. E. Eosinophilic panniculitis associated with toxocariasis in a child. *An Bras Dermatol*. 2019;94:243–254. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20198172>.
- Rostamia A., Seyed M. R. et al. Chapter Twenty-Eight - Global prevalence of *Toxocara* infection in dogs. *Advances in Parasitology* Volume 109, 2020, p. 561-583. <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2020.01.017>.
- Rostami A., Sepidarkish M., Ma G., Wang T., Ebrahimi M., Fakhri Y., Mirjalali H., Hofmann A., Macpherson CNL., Hotez P. J., Gasser R. B. Global prevalence of *Toxocara* infection in cats. *Adv Parasitol*. 2020;109:615-639. doi: 10.1016/bs.apar.2020.01.025. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32381220.

28. Ruiz-Manzano R. A., Hernández-Cervantes R., Del Río-Araiza V. H., Palacios-Arreola M. I., Nava-Castro K. E., Morales-Montor J. Immune response to chronic *Toxocara canis* infection in a mice model. *Parasite Immunol.* 2019 Dec;41(12):e12672. doi: 10.1111/pim.12672.
29. Smeșnoi V. Caracterul devierilor immune la pacienții cu toxocara asociată cu afectarea aparatului respirator. *Tz. de doct. în medicale. Chișinău*, 2015, 156 p.
30. Syal A., Arya Y., Hapani N.N. et al. Helminthic Infection in the Background of Active Pulmonary Tuberculosis: An Underreported Co-infection. *Cureus.* 2021, 13(3): doi:10.7759/cureus.13741.
31. Wu Y., Duffey M., Alex S. E., Suarez-Reyes C., Clark E. H., Weatherhead J. E. The role of helminths in the development of non-communicable diseases. *Front Immunol.* 2022 Aug 31;13:941977. doi: 10.3389/fimmu.2022.941977.
32. Zheng W. B., Zou Y., Elsheikha H. M., Liu G. H., Hu M. H., Wang S. L., Zhu X. Q.. Serum metabolomic alterations in Beagle dogs experimentally infected with *Toxocara canis*. *Parasit Vectors.* 2019 Sep 11;12(1):447. doi: 10.1186/s13071-019-3703-5.
33. Zheng W. B., Zou Y., He J. J., Liu G. H., Hu M. H., Zhu X. Q. Proteomic alterations in the plasma of Beagle dogs induced by *Toxocara canis* infection. *J Proteomics.* 2021 Feb 10;232:104049. doi: 10.1016/j.jprot.2020.104049.
34. Аляпкина Ю. С., Елов А. А., Шипина Л. К., Владимирский М. А. Эффективность применения технологии ПЦР в реальном времени для экспресс-анализа лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к препаратам 1-го ряда в клинических образцах мокроты и биоптата ткани легких, полученных во время операции. *Туберкулез и болезни легких*, том 96, 2018, № 12, с. 18-24. doi 10.21292/2075-1230-2018-96-12-18-24.
35. Головченко Н. В., Костенич О. Б., Ширинян А. А. и др. Оценка значимости иммуноферментного анализа при диагностике паразитарных болезней с позиций доказательной медицины. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии.* 2018. № 35 с. 64-71.
36. Давис Н. А., Исламова Ж. И., Парпиева Н. Н., Белоцерковец В. Г., Осипова С.О. Влияние сопутствующих кишечных паразитов на некоторые показатели иммунного статуса у больных туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких.* 2012, № 2, с. 47-50.
37. Давис Н. А., Исламова Ж. И., Парпиева Н. Н., Белоцерковец В. Г., Осипова С. О. Влияние сопутствующих кишечных паразитов на симптоматику и переносимость противотуберкулезной терапии у больных туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких.* 2013, № 11, с. 36-40.
38. Дутова С. В., Саранчина Ю. В., Карпова М.Р. Влияние фитопрепаратов из сырья *Coluria geoides* (Rosaceae) на цитокинпродуцирующую способность лейкоцитов периферической крови. *Инфекция и иммунитет* 2012(a), 1–2, 563.
39. Зурочка А. В., Зурочка В. А., Костоломова Е. Г., Добрынина М. А., Суховой Ю. Г., Гриценко В.А. Антибактериальные, иммуноотропные и репаративные свойства синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ, различных дефининов и веществ, полученных из супернатантов CD34+45-клеток предшественников гемопоэза. *Российский иммунологический журнал*, 2012, том 6(14), № 3(1), с. 78-79.
40. Зурочка В. А., Зурочка А. В., Костоломова Е. Г., Суховой Ю. Г. Влияние клеток фенотипа CD34+CD45dim и синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ на дифференцировку стволовых клеток in vitro. *Российский иммунологический журнал*, 2012(a), том 6(14), № 3(1), с. 80-81.
41. Колхир П. В. Доказательная аллергология–иммунология. М.: Практическая медицина, 2010. 528 с.
42. Лебедев В. А., Пашков В. М., Клиндухов И. А. Современные принципы лечения больных с абсцедирующими формами воспалительных заболеваний придатков матки. *Трудный пациент*, 2010, Том 8, № 8, с. 4-8.
43. Лысенко А. Я., Константинова Т. Н., Авдюхина Т. И. Тохокароз. М., 1999. 35 р. Печатается по решению редакционно-издательского совета Российской медицинской академии последипломного образования. ISBN 5-7249-0368-7. <http://biometrika.tomsk.ru/ftp/medicine/toxocar.htm>.
44. Макаренкова И. Д., Ахматова Н. К., Семенова И. Б., Звягинцева Т. Н., Беседнова Н.Н. Влияние фукоиданов из бурых водорослей на созревание дендритных клеток, генерированных из моноцитов периферической крови in vitro. *Российский иммунологический журнал*, 2012, том 6(14), № 3(1) с. 105-106.
45. Морозова Т. В. Учебно-методическое пособие для самоподготовки студентов «Гельминтоза». Братск, 2015 г.
46. Москвичов Э. П. Вплив імунокоригуючих засобів на зміни цитокинового профілю в умовах курсового введення доксорубіцину. *Запорозький медичинський журнал.* 2013, №2(77). с. 32–35.
47. Павлушкина Л. В., Черневская Е. А., Дмитриева И. Б., Бедлбородова Н. Б. Биомаркеры в клинической практике. № 3, 2013, с. 10-14.
48. Постаногова Н. О., Рысинская Т. К., Самойлова А. А. Клинико-лабораторная характеристика токсокароза у детей. Актуальные вопросы педиатр. *Материалы краевой научно-практической конференции.* 2019. с. 142-146.
49. Ратникова Л. И., Козочкина К. К., Лаврентьева Н. Н. Клинические и лабораторные проявления токсокароза. *Российский медицинский журнал.* 2012. № 1. с. 29-30.
50. Тодорико Л. Д., Еремчук И. В., Батрановская С. А., Шаповалов В. П. Динамика показателей эндогенной интоксикации при мультирезистентном туберкулезе легких с деструктивными изменениями. *Актуальна інфектологія*, 2014, 4(5), с. 55-58.

Angela Guila, doctorandă
 IMSP Institutul de Ftiziopulmologie
 Chiril Draganiuc
 tel: 079558733 _
 e-mail: angelus.spital@gmail.com
 ORCID ID: 0000-0002-7789-7405