

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris
CZU: 616.995.132 (043.2)

Plăcintă Gheorghe

**TOXOCAROZA: ASPECTE MEDICO-SOCIALE; MANIFESTĂRI
CLINICO-EVOLUTIVE;
CONDUITA MANAGERIALĂ ȘI TERAPEUTICĂ**

**321.09 – BOLI INFECȚIOASE, TROPICALE ȘI PARAZITOLOGIE MEDICALĂ
331.03 – MEDICINĂ SOCIALĂ ȘI MANAGEMENT**

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

CHIȘINĂU, 2019

Teza a fost realizată în cadrul Catedrei de boli infecțioase, Catedrei de boli infecțioase tropicale și parazitologie medicală în coordonare cu Catedra de sănătate publică, economie și management în medicină a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”; baza clinică – IMSP SCBI „Toma Ciorbă”, Centrul consultativ-diagnostic de parazitologie medicală și boli tropicale.

CONSULTANȚI ȘTIINȚIFICI:

ȚIBULEAC Sava, dr. hab. șt. med., prof. univ. (321.09)

EȚCO Constantin, dr. hab. șt. med., prof. univ. (331.03)

REFERENȚI OFICIALI:

STREINU-CERCEL Adrian, dr. șt. med., prof. univ., UMF ” Carol Davila” Bururești,
Membru titular al Academiei de Științe Medicale din România

ZANC Virginia-Lucia, dr. șt. med., prof. univ., UMF ”Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca,
România

GREJDEAN Fiodor, dr. hab. șt. med., prof. univ. (331.03)

DAMAȘCAN Ghenadie, dr., hab. șt. med. (331.03)

COMPONENȚA CONSILIULUI ȘTIINȚIFIC SPECIALIZAT:

HOLBAN Tiberiu, **președinte**, dr. hab. șt. med., prof. univ.

COJUHARI Lilia, **secretar științific**, dr. șt. med., conf. univ.

PÂNTEA Victor, dr. hab. șt. med., prof. univ.

SPÎNU Constantin, dr. hab. șt. med., prof. univ.

RUDIC Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ., academician

ERHAN Dumitru, dr. hab. șt. biol., prof. univ.

STARCIUC Nicolae, dr. hab. șt. med.vet., prof. univ.

LOZAN Oleg, dr. hab. șt. med., prof. univ.

CIOCANU Mihail, dr. hab. șt. med., prof. univ.

CIOBANU Gheorghe, dr. hab. șt. med., prof. univ.

MEREUȚĂ Ion, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Susținerea va avea loc la 08.02.2019, ora 14⁰⁰ în ședința Consiliului științific specializat **DH 321.09-05** din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, Chișinău, MD-2004).

Teza de doctor habilitat și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, Chișinău, MD-2004) și pe pagina web a ANACEC (www.anacec.md).

Autoreferatul a fost expediat la _____ 2019

Secretar științific al Consiliului științific specializat:

COJUHARI Lilia dr. șt. med., conf. univ. _____

Autor: **Plăcintă Gheorghe**, dr șt. med., conf. univ. _____

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Toxocaroză umană este o problemă medico-socială și economică de importanță majoră, cu răspândire globală, constituie o problemă de sănătate publică la nivel mondial [10]. Sondaje seroepidemiologice au indicat că prevalența este de 2-5% în zonele urbane și de 14-37% în cele rurale ale țărilor occidentale, pe când în țările în curs de dezvoltare și cele tropicale, seroprevalența poate ajunge la valori de 50-80% [17]. Frecvent se întâlnește și în zona nordică a lumii [16].

Există date că larva (larvele) migrans în organismul omului poate (pot) fi viabilă(e) mulți ani (10 și mai mult), în pofida răspunsului imun [22, 28]. Structura genomului *T. canis*, descrisă recent, este foarte complicată, codifică cel puțin 18,596 gene-codare, proteine ale căror produse cu precizie includ cel puțin 373 de peptidaze, 458 de kinaze, 408 de fosfataze, 273 de receptori și 530 de transportatori și canale. Secretoarele *T. canis* în special, care estimativ ajung până la 870 molecule, sunt bogate în peptidaze și contribuie la penetrarea și dezintegrarea țesuturilor-gazdă [27].

Parazitoza cauzată de larva S₂ de obicei se exprimă prin încetinirea creșterii indivizilor parazitați, prin tulburări generale, digestive, nervoase, oculare, respiratorii și multe alte afecțiuni ale organelor [23, 24, 26]. Persoanele infestate sunt mai receptive față de alți agenți virusali sau bacterieni și, deci, persoanele date mai frecvent fac maladii cauzate de acești agenți patogeni [3, 13, 19].

Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC), în an. 2014, a anunțat o inițiativă de a acorda prioritate pentru cinci infecții parazitare neglijate în SUA, inclusiv toxocaroză. Printre prioritățile majore prezentate de CDC se numără: eforturile de a defini mai bine factorii de risc; cercetarea pentru a elucida istoricul natural al toxocarozei și asocierilor cu diverse patologii neurologice și pulmonare; să se dezvolte teste diagnostice îmbunătățite și mai accesibile pentru detectarea infecțiilor active; să se studieze optimizarea regimurilor curente de tratament. Astfel, suntem încă în stadiile incipiente de înțelegere în deplină măsură a toxocarozei umane, sunt necesare eforturi concrete în reducerea acestei infecții emergente [15]

Descrierea situației în domeniu și identificarea problemelor de cercetare.

În timp ce parazitoza la om este puțin elucidată, morbiditatea este în creștere [5, 29]. Formele evolutive pot fi foarte diferite [9, 13], inclusiv prin afectări grave ale sistemului nervos, cardiovascular, pulmonar, care pun probleme de diagnostic, tratament, sechele [1, 12, 21]. Există o lipsă de conștientizare printre clinicieni în ceea ce privește manifestările clinice ale toxocarozei și în populație în ceea ce privește măsurile de prevenire [2, 7]. Este nevoie de o mai bună colaborare pentru a realiza o strategie de cercetare nouă referitoare la toxocaroză la nivel global din punctul de vedere al datelor epidemiologice, al aspectelor clinice, al ecologiei medicale, al aspectelor moleculare și al practicilor de tratament asociate cu toxocaroză [14]. Toxocaroză reprezintă una dintre cele mai importante boli parazitare, dar din cauza simptomatologiei nespecifice aceasta poate fi subdiagnosticată [25]. Se discută utilitatea folosirii tehnicii Western blot în confirmarea diagnosticului, limitele diagnosticului de laborator în toxocaroză umană. [6].

Patogenia toxocarozei este complicată și insuficient studiată [8].

Problema tratamentului toxocarozei este una extrem de controversată în ceea ce privește valoarea terapiei antihelmintice [17, 20].

În sursele bibliografice există unice lucrări consacrate asocierii toxocarozelor cu hepatitele cronice virale. Această asociere este foarte frecventă în Republica Moldova și, probabil, și în alte regiuni ale globului endemice pentru aceste două entități nosologice. Lipsesc studii referitoare la particularitățile evolutive în formele de toxocaroză asociate cu diverse alte invazii parazitare, care de asemenea sunt frecvent întâlnite în ariile geografice cu climă tropicală, subtropicală sau moderată [23].

Scopul cercetării: Evaluarea aspectelor epidemiologice de manifestare a invaziei toxocarice și ale altor parazitoze, determinarea seroprevalenței toxocarice, evidențierea particularităților clinico-evolutive și de tratament, elaborarea algoritmului de conduită pentru a micșora determinantele de infestare și morbiditatea populației.

Obiectivele cercetării:

1. Analiza comparativă a particularităților epidemiologice ale invaziei toxocarice și ale altor entități parazitare în R. Moldova (a. 2004-2016).
2. Identificarea factorilor de instalare a gradului înalt de invazie toxocarică.
3. Determinarea seroprevalenței toxocarice la persoanele aparent sănătoase și la cele cu caracter morbid.
4. Elucidarea variantelor clinico-evolutive ale invaziei toxocarice la maturi și la copii. Manifestările clinico-patogenice și paraclinice în funcție de durata invaziei toxocarice, evaluarea eficacității terapeutice.
5. Evidențierea diferențelor evolutive dintre monoinvazia toxocarică și asocierea cu alte entități parazitare și cu hepatitele virale cronice, identificarea prevalenței patologice.
6. Stabilirea caracterelor devierilor imune în funcție de forma de manifestare, determinarea influenței invaziei toxocarice asupra eficacității răspunsului postvaccinal la copii.
7. Rolul determinantelor clinice și cele de laborator în stabilirea evoluției diferite a toxocarozelor viscerale (vindecare, exacerbare, remisiune, evoluție latentă, în salturi, reinvazie).
8. Elaborarea unui algoritm de diminuare a determinantelor de infestare și morbidității populației, și de conduită a cazului distinct.

Metodologia cercetării

Realizarea cercetării a inclus mai multe tipuri de studii: prospectiv, deschis, descriptiv, de cohortă, ecologic, clinic, clinic controlat la maturi și copii, de confirmare molecular biologic, care au rezolvat identificarea cauzelor și ratelor de infestare, precizarea determinantelor în instalarea de diferită evoluție a bolii. Pentru analiza eficacității tratamentului larvicid și imunomodulator au fost realizate studii clinice controlate.

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute s-a efectuat computerizat, cu ajutorul pachetelor de programe statistice SPSS-22 și Medcalc. S-a efectuat analiză descriptivă, variațională, corelațională și multifactorială discriminantă. Pentru determinarea puterii relației dintre doi indicatori studiați, s-a calculat coeficientul de corelare Pearson. Valorile coeficientului de corelare (r) au fost evaluate după gradul de veridicitate conform scorului Chedoc: de la 0,1 până la 0,3 - o relație slabă, 0,31-0,5 - moderată, 0,51-0,7 - semnificativă, 0,71-0,9 - strânsă și mai mare de 0,91 - foarte strânsă.

Pentru a determina eficacitatea metodei modificate de tratament în baza „Tabelului de contingență 2x2” au fost calculați RR (riscul relativ), ÎÎ (intervalul de încredere), pragul de semnificație (p), χ^2 (chi-patrat), NNT (numărul necesar de tratați) și altele.

Noutatea si originalitatea științifică.

Studiul a demonstrat că, toxocaroză a devenit cea mai răspândită invazie parazitară în Republica Moldova, iar țara noastră deține printre primele locuri în lume privind incidența și prevalența invaziei toxocarice, patologia devenind astfel o problemă de interes național.

Au fost identificați factorii prioritari ce conduc la infestarea toxocarică în condițiile Republicii Moldova. A fost apreciat gradul de infestare toxocarică și implicarea patologică a invaziei toxocarice la pacienții cu hipereozinofilie sangvină, spitalizați în diverse instituții medicale republicane.

Au fost stabilite criteriile de diagnostic diferențiat pentru identificarea formelor de evoluție (acută, subacută, cronică) la copii și maturi prin studierea particularităților clinice și celor de laborator după intensitatea și durata manifestărilor; s-au identificat criteriile de diferențiere între acutizare și reinvazie.

S-au elucidat forma de toxocaroză ocultă, implicările patoinvazive, imunoalergice, necesitatea și eficacitatea tratamentului antilarvar.

Au fost analizate particularitățile de evoluție în funcție de variantele clinice, stabilite prin prisma prevalenței afectărilor din organe și sisteme. S-au identificat determinantele în stabilirea diferitelor evoluții în toxocaroză viscerală: vindecare timpurie, vindecare în timp, evoluție cronică în salturi, stagnantă.

Au fost elucidate cauzele de exacerbare și de instalare a remisiunii în toxocaroză viscerală cu evoluție cronică.

S-a studiat asocierea invaziei toxocarice cu alte entități parazitare și cu hepatitele virale cronice, cu identificarea ulterioară a particularităților de evoluție, a prevalenței patologice, eficacității terapeutice; ordonarea curelor de tratament.

A fost implementată metoda imunologică și apreciată valoarea ei de diagnostic, cu identificarea parametrilor imuni ce corelează cu valorile serologice (nivelul de anti-*Toxocara*) și intensitatea manifestărilor clinice și de laborator;

A fost determinată eficacitatea tratamentului de imunocorecție, inclusiv cu interleukina-5, la pacienții cu toxocaroză rebelă.

Studiul de supraveghere complexă de durată, cu analiza evoluției multifactoriale, a permis elaborarea unui algoritm de interpretare a testului seropozitiv antitoxocaric prin definiția de caz, cu trasarea măsurilor de conduită managerială și terapeutică.

Determinarea spectrului vast de manifestări, anterior inexplicabile, extinderea viziunii în cunoașterea patologiei de către medicii-clinicieni oferă posibilitatea unui management distinct, cu reduceri de costuri, individualizat pentru pacient în funcție de circumstanțele concrete.

Rezultatele principal noi de cercetare în știință și practică, obținute pot fi rezumate în elucidarea factorilor de instalare avansată, unul dintre cele mai înalte grade de seropozitivitate toxocarică la om din lume, elaborarea managementului de

servicii și activități în profilaxia, supravegherea și reducerea morbidității prin toxocaroză, argumentarea științifică de creare și dezvoltare a Centrului consultativ-diagnostic de parazitologie medicală și boli tropicale, identificarea legităților de evoluție diferită a toxocarozelor larvare, depistarea spectrului vast de manifestări, care anterior erau sub acoperirea diagnosticelor sindromale, extinderea viziunii în cunoașterea patologiei de către medicii-clinicieni, fapt care oferă posibilitatea unui management distinct, cu reduceri de costuri, individualizat pe pacient, în funcție de circumstanțele concrete, identificate în lucrare. Au fost stabilite diferențele monoinvaziei toxocarice față de comorbiditățile parazitare și HCV; a fost elaborat algoritmul de conduită, s-au oferit soluții noi terapeutice în cazurile de toxocaroză rebelă. Algoritmul elaborat permite interpretarea cazului seropozitiv și selectarea căilor de ameliorare sau de vindecare.

Elaborarea Ghidului Național, destinat reducerii infestării toxocarice cu recomandări adresate: ANSA (Direcția de Supraveghere Sanitar-Veterinară), ANSP (Direcția de Supraveghere epidemiologică), Autorităților publice teritoriale, Direcțiilor locativ-comunale, Serviciului Sanitar.

A fost pusă baza în crearea unei noi direcții științifice. Datele obținute prin seroprevalența foarte ridicată, manifestări diferite (peste 50 de semne), deseori discrete, inexplicabile, cu cheltuieli exagerate prin investigații costisitoare impun inițierea studiului privind determinarea impactului socio-economic al toxocarozelor.

Toxocaroză reduce substanțial din capacitatea de formare și menținere a răspunsului postvaccinal la copii. Sunt necesare studii în oferirea soluțiilor de rezolvare ale acestor stări.

Incidența de 16,7% în comorbiditate de toxocaroză și toxoplasmoză, ambele cu evoluție cronică, interrelația invaziv-parazitară, specificul afecțiunii duble și consecințele patologiei, rezultatele parțiale în terapia actuală impun efectuarea unui studiu separat al stărilor morbide cauzate de asocierea toxocarozelor și toxoplasmozei la om.

Datele epidemiologice obținute privitor la forma oculară în toxocaroză reclamă efectuarea unui studiu separat, împreună cu specialiștii din oftalmologie, în elucidarea particularităților de afecțiune, evoluție, prevenire și tratament cu scopul reducerii patologiei și complicațiilor care survin, inclusiv pierderea ireversibilă a vederii.

Semnificația teoretică

Au fost identificate determinantele pentru prognozarea exacerbarii și vindecării, s-a demonstrat corelația directă dintre nivelul valorilor de anticorpi toxocarici și intensitatea invaziv-parazitară, a fost elucidat rolul toxocarozelor în diminuarea răspunsului postvaccinal la copii. În cursul toxocarozelor cronice la maturi se instalează un grad avansat de imunodeficiență celulară, cu reducerea semnificativă a CD3, CD4, CD8 ($p < 0,001$) însă cu creșterea semnificativă a indicelui CD4/CD8 ($p < 0,01$ în monoinvazie și $p < 0,05$ pentru toxocaroză cu comorbidități), răspuns umoral exagerat, cu valori excesive ale CD19 ($p < 0,001$). În monoinvazia toxocarică, dereglările imunologice sunt mai pronunțate, comparativ cu comorbiditățile parazitare. Toxocaroză cronică doar în 10, 8% la maturi și - 13,5 % cazuri la copii sunt însoțite cu hipereozinofile sangvină; în 37,9% cazuri toxocaroză decurge în comorbidități cu alte parazitoze, care amplifică activitatea invaziv-parazitară ($p < 0,01$). Tendința spre/sau leucopenie/a și oscilațiile în creștere ale

ALAT și ASAT sunt datorate invaziei toxocarice ($p < 0,05$).

S-a demonstrat importanța metodei ELISA în diagnosticul toxocarozelor viscerale oculte, cu evoluție cronică, confirmat prin testul Western blot în 98,2%. S-au deschis noi direcții de cercetare

Valoarea aplicativă a lucrării

Rezultatele studiului servesc drept suport în dezvoltarea activităților de informare și educare cu tematica combaterea și profilaxia toxocarozelor și elaborarea Regulamentului privind întreținerea animalelor de companie în localitate de către Autoritățile publice locale în comun cu Organizațiile de protecție a animalelor.

S-a demonstrat necesitatea de abordare a toxocarozelor ca o boală cu evoluție cronică, ce îmbracă diferite variante clinice, oculte, care anterior erau sub acoperirea diagnosticelor sindromale; a fost elaborat algoritmul de conduită în funcție de fiecare caz.

Datele obținute prin seroprevalența foarte ridicată, manifestările diferite (peste 50 de semne), deseori discrete, inexplicabile, cu cheltuieli exagerate prin investigații costisitoare impun de la bun început screeningul serologic la toxocaroză al tuturor pacienților spitalizați în diferite secții medico-sanitare din republică. Aceasta va permite diagnosticarea la timp a bolii și reducerea costurilor.

Studiul a demonstrat reducerea capacității de formare și menținere de durată a răspunsului postvaccinal. Anti-HBsAg în ser a fost sub limita protecției în 58,8% cazuri la copiii cu toxocaroză, cu vârsta medie de $9,2 \pm 0,64$ ani (10 sau 33,3% din ei aveau vârsta de până la 7 ani), toți anterior vaccinați conform calendarului. Astfel, se impune revederea calendarului de vaccinare în astfel de situații.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere. 1) Toxocaroză a devenit cea mai răspândită invazie parazitară în Republica Moldova, iar țara noastră este printre primele în lume privind incidența și prevalența invaziei toxocarice, au fost stabiliți factorii de instalare a gradului înalt. 2) În ultimii 10 ani s-a stabilit o creștere de seroprevalență toxocarică la pacienții cu diferite manifestări clinice, iar ponderea persoanelor mature cu toxocaroză a crescut considerabil. 3) A fost elucidat managementul de servicii și activități în profilaxia, supravegherea și reducerea morbidității prin toxocaroză; argumentarea științifică de creare și dezvoltare a Centrului consultativ-diagnostic de parazitologie medicală și boli tropicale. 4) S-au identificat particularitățile manifestărilor în toxocaroză acută și subacută la maturi și copii; s-a demonstrat o corelare directă între activitatea procesului parazitar și prezența leziunii hepatice de geneză toxocarică. 5) Evoluția cronică a toxocarozelor la om este un proces patoinvaziv complex, cu perioade de remisiuni și exacerbări; se constată o legătură directă între valoarea titrului anti-*Toxocara*, semnelor clinice și imperativitatea asistenței medicale, ca urmare a agravării stării de sănătate. 6) Depistarea spectrului vast de manifestări, care anterior erau sub acoperirea diagnosticelor sindromale; extinderea viziunii în cunoașterea patologiei de către medicii-clinicieni, fapt care oferă posibilitatea unui management distinct, cu reduceri de costuri, individualizat pe pacient. 7) În cursul toxocarozelor cronice la maturi se instalează un grad avansat de imunodeficiență celulară, cu reducerea semnificativă a nivelului de CD3, CD4, CD8; în monoinvia toxocarică, dereglările imunologice sunt mai pronunțate, comparativ cu

comorbiditățile parazitare; toxocaroză reduce din capacitatea de formare și menținere a răspunsului postvaccinal la copii. 8) Terapia specifică în toxocaroză, ca monoinvazie sau în asociere cu alte parazitoze, a avut un randament clinic mult superior, comparativ cu celelalte medicații, inclusiv cu terapia de eradicare a parazitozelor comorbide. 9) Au fost identificați indicatorii de ansamblu în stabilirea vindecării, remisiei, evoluției cronice în salturi și persistentă. 10) S-a elaborat algoritmul de supraveghere și conduita a cazului seropozitiv.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele cercetării au argumentat elaborarea Ghidului Național și ordinul MS privitor la instruirea în teritorii a medicilor de familie privind combaterea toxocarozelor.

Rezultatele studiului au servit drept punct de reper în deschiderea Centrului de Parazitologie Medicală și Boli Tropicale în Cadrul IMSP, Spitalului Clinic de Boli Infecțioase “Toma Ciorbă”, unde anual se adresează până la 3000 de pacienți cu diverse parazitoze din toată țara.

Rezultatele științifice au fost implementate în practica medicală a instituțiilor medico-sanitare publice din Republica Moldova; în procesul de studii în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”; în elaborarea recomandărilor practice;

A fost implementată în țară metoda molecular biologică - Western blot de confirmare a toxocarozelor.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiilor cuprinse în această teză, au fost prezentate și discutate la următoarele foruri: Congresul II Național al Imunologilor, alergologilor și imunoreabilitologilor cu participare internațională (Chișinău, 2007); XVIIth National Congress of Hepatology. (București, 2007); Conferința științifico-practică IMSP Bălți 135 ani de activitate (Bălți, 2007); al X-lea Congres Național de Boli Infecțioase din România (Cluj-Napoca, 2008); al IV-lea Congres național de ftiziopneumologie din RM (cu participare internațională) (Chișinău, 2009); Zilele Științifice USMF “Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2010, 2013, 2018); Conferința Internațională a Medicilor Specialiști Homeopatie, Ucraina (Kiev, 2011); Conferința a VII-a a medicilor infecționiști din Republica Moldova. “Actualități în patologia infecțioasă și parazitară” (Chișinău, 2012); Zilele Științifice “Dr. Profesor Matei Balș”, (București, 2012, 2013); Congresul III Național de gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională (Chișinău, 2013); Primul Congres al Specialiștilor din Domeniul Sănătății Publice și Managementului Sanitar din R. Moldova. (Chișinău, 2013); Ședința Medicilor Specialiști Boli Infecțioase, (Chisinau 2013, 2017); International symposium “Actual problems of zoology and parasitology: achievements and prospects”. Academy of Sciences of Moldova, Institute of Zoology (Chisinau, 2017); Conferința Națională cu participare Internațională. Probleme actuale de patologie infecțioasă la frontiere. România, (Galați, 2018); Inventica 2018, România (Cluj-Napoca, 2018); Inventica 2018, România, (Iași, 2018).

Teza a fost discutată la: ședința comună a Catedrelor Boli Infecțioase și Management și Psihologie (procesul-verbal nr. 5 din 01 decembrie 2017); la Seminarul științific de profil 331. Sănătate Publică; 333. Sănătate ocupațională și biomedicină socială; Specialitatea: 331.02 Igienă; 331.04. Modul Sănătos de viață și educație pentru sănătate; 333.01. Igiena muncii: din cadrul Centrului Național de Sănătate Publică din

Republica Moldova și a membrilor cooptați conform Deciziei Consiliului de Conducere al Agenției Naționale de Asigurare a Calității în educație și Cercetare (Nr 16 din 23 martie 2018), proces verbal Nr 1 din 18.04.18; la Seminarul științifico-metodic de profil 321.09 – Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală (procesul-verbal nr. 3 din 25.05.2018); la Seminarul științifico-metodic de profil 331.03 – Medicină socială și management (procesul-verbal nr. 2 din 29.05.2018).

Publicații la tema tezei. Materialele de cercetare au fost expuse în paginile a 44 de publicații științifice, dintre care: 1 monografie, 29 de articole (inclusiv 12 în monoautorat), dintre care 6 în reviste internaționale (1 cu citație în scopus), 12 – citate în google scolar, 1 Ghid Național, 14 comunicări rezumative, dintre care 5 cu IF.

Volumul și structura tezei. Teza este scrisă în limba română, tehnoredactată la calculator, compartimentată tradițional și include: foaia de titlu, foaia privind dreptul de autor, rezumate în limbile română, engleză și rusă, lista abrevierilor, cuprins, introducere, 6 capitole, concluzii generale și recomandări, referințe bibliografice, anexe, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului. Teza este expusă pe 231 pagini text de bază, 47 de tabele, 44 de figuri, 12 cazuri clinice, 7 anexe, fundamentată pe 340 de referințe bibliografice.

Cuvinte-cheie: toxocaroză, epidemiologie, determinantele evoluției, comorbidități, randament terapeutic.

CONȚINUTUL TEZEI

1. VIZIUNEA COMPLEXĂ PRIVIND EVOLUȚIA TOXOCAROZEI

Sunt analizate publicațiile de specialitate, care însumă viziunea complexă privind evoluția toxocarozelor. Sunt elucidate aspectele și tendințele epidemiologice în lume, inclusiv în ultimele decenii, rolul factorilor de instalare a diferitelor grade de infestare. Se discută specificul patogeniei, completat prin explorări moderne, pluralitatea de manifestări clinice. Se evidențiază problemele de diagnostic, tratament și prevenție a maladiei, se argumentează necesitatea de continuare a studiilor privind toxocaroză și acumularea de noi date întru soluționarea acestor probleme [11].

Toxocaroză umană constituie o problemă medico-socială de importanță majoră cu răspândire globală, dar totodată rămâne a fi una dintre cele mai neînțelese invazii parazitare la om, cu complexe și dificile probleme pentru infectologia modernă și întregul serviciu de sănătate publică [10].

Distribuția geografică a toxocarozelor este foarte neuniformă. În ultimă perioadă de timp se constată extinderea continuă a maladiei în diferite regiuni ale globului, inclusiv în țările economic dezvoltate. Toxocaroză poate surveni sub formă de focare mici familiale sau în colectivități de copii, mai ales atunci când condițiile socioeconomice și igienico-sanitare sunt precare [4, 18,].

Toxocaroză aparține grupei de afecțiuni cu mecanisme patogenetice complexe elucidate incomplet, cu repercusiuni asupra diferitor organe și sisteme de diferit grad de severitate. Este necesară o mai bună colaborare, pentru a realiza o strategie de cercetare net superioară privind toxocaroză la nivel global din punctul de vedere al datelor epidemiologice, aspectelor clinice, ecologiei medicale, aspectelor moleculare, de diagnostic specific și practicilor de tratament asociate cu toxocaroză [11, 14].

În literatura de specialitate disponibilă există unice lucrări consacrate studiilor de supraveghere complexă, îndelungată a toxocarozii, cu analiza multifactorială a instalării diferitelor stări evolutive: remisiune, exacerbare, evoluție stagnantă, reinvasie, sechele, vindecare [21].

Studiile clinice în cele mai multe lucrări sunt expuse în formă de prezentări de cazuri sau analize bibliografice de sinteză, totodată studii consacrate variantelor clinice de toxocaroză ocultă, în funcție de prevalența de afectare a organelor și sistemelor, foarte necesare medicilor-practicieni, lipsesc în sursele bibliografice disponibile.

Tratamentul toxocarozii umane rămâne o chestiune controversată și nu există un consens unanim cu privire la tratamentul specific, retratament, rezistență, tratament naturist, imunomodulator. Totodată, simptomele de toxocaroză la om sunt adesea multiple și nespecifice – condiție care face dificilă evaluarea tratamentului. Criteriile de vindecare trebuie să fie stabilite în formă clară: clinice, de laborator, indicatorii de imagistică [20].

În sursele bibliografice se întâlnesc unice lucrări consacrate asocierii toxocarozii cu hepatitele cronice virale. Această asocierie este foarte frecventă în Republica Moldova și, probabil, și în alte regiuni ale globului endemice pentru aceste două entități nosologice.

Există unice studii referitoare la particularitățile evolutive în formele de toxocaroză asociate cu diverse alte invazii parazitare, care de asemenea sunt frecvent întâlnite în ariile geografice cu climă tropicală, subtropicală sau moderată [23].

Strategia optimă de management necesită elaborarea algoritmului de diagnostic, de tratament al toxocarozii, aplicat în funcție de activitatea procesului patoinvaziv .

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Teza a fost realizată în cadrul Catedrelor Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală în coordonare cu catedra Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”; baza clinică – Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, Centrul consultativ-diagnostic de parazitologie medicală și boli tropicale.

A fost efectuat screeningul serologic la 99 de persoane aparent sănătoase, donatori de sânge și premilitari din diferite localități ale țării, pentru efectuarea testului seroepidemiologic la toxocaroză.

Au fost examinați 12 637 adulți și copii, spitalizați pe parcursul anilor 2004-2006 în instituțiile medico-sanitare publice cu secții specializate: alergologie, pneumoftiziologie, psihiatrie, boli infecțioase; identificarea celor cu hipereozinofilie sangvină (1525 cazuri – 12,1%) și ulterioara examinare activă a acestora la toxocaroză.

Rezultatele examinărilor coproscop parazitologice la prezența ouălor de *Toxocara canis* la 1459 câini și căței. Studiul efectuat împreună cu Centrul Serviciului Sanitar Veterinar de Stat din municipiul Chișinău.

Gradul de poluare a solului din R. Moldova cu ouă de *T. canis* a fost determinat prin examinarea probelor de sol colectate din diverse teritorii urbane și rurale (944 de probe). Studiul a fost efectuat împreună cu Centrul Național de Sănătate Publică, secția de supraveghere a parazitozelor.

A fost efectuată analiza datelor statistice prezentate de Centrul Național de Sănătate Publică privind incidența celor mai răspândite helmintiaze în perioada 2006–2015.

Studiul prospectiv, cu acordul fiecărui subiect, s-a efectuat pe 1166 de pacienți cu examinare complexă, supravegheați pe o perioadă de 3–15 ani.

Pentru confirmarea diagnosticului de toxocaroză larvară, a fost utilizat testul ELISA cu antigen parazitar toxocarinic excretor-secretor prin prezența în sânge a antiS₂T. *canis* IgG cu grade de specificitate și sensibilitate > 98%, completat cu investigații clinice și paraclinice, rezultatele cărora identificau activitatea parazitară. La 106 pacienți, diagnosticul de toxocaroză a fost confirmat și prin metoda Western blot.

Fișa de evoluție a bolii a inclus: datele demografice; ocupațiile și factorii de risc pentru infestare; bolile suportate - analiza datelor din cartela medicală, extrasele din spitale; datele din anamneza bolii - debutul maladiei, vârsta bolnavului la debut, perioada anului, caracterul dezvoltării bolii, durata până la prima adresare la medic, severitatea, descrierea tuturor manifestărilor asociate cu toxocaroză, analiza diagnosticelor sindromale, rezultatelor investigațiilor; frecvența, durata și intensitatea tuturor manifestărilor analizate prin prisma formelor clinice ale toxocarozăi, durata și intensitatea manifestărilor până la stabilirea diagnosticului, evoluția datelor clinice și celor de laborator ca urmare a aplicării tratamentului specific, numărul de cure terapeutice larvicide, eficacitatea tratamentului prin analiza datelor clinice și celor de laborator; complicații, sechele, boli asociate.

Caracteristica pe parcursul bolii: evoluția manifestărilor clinice și celor de laborator pe parcursul supravegheerii; particularitățile de evoluție în funcție de forma clinică și varianta de evoluție, maladii și parazitoze asociate, vârstă, sex, durata invaziei; aprecierea eficacității diferitelor scheme de tratament specific și cu imunomodulatoare.

A fost analizată eficacitatea diferitelor scheme de tratament specific cu durată de la 7 la 28 zile. Supravegherea clinică a pacienților incluși în studiu a fost realizată pe o perioadă de la 3 până la 15 ani, fiecare pacient fiind consultat de la 5 până la 25 de ori.

Pentru realizarea obiectivelor propuse, totalul de pacienți a fost repartizat în grupuri de studiu (Tabelul 2.1).

Tabelul 2.1. Repartizarea pacienților în grupuri de studiu

Număr total de pacienți cu toxocaroză larvarică – 1166				
Număr de pacienți cu toxocaroză viscerală – 999			Număr de pacienți cu toxocaroză oculară	Număr de pacienți cu toxocaroză confirmați și prin Western blot
Număr de pacienți cu toxocaroză viscerală – 508	Număr de pacienți cu toxocaroză viscerală asociată cu alte parazitoze – 333	Număr de pacienți cu toxocaroză viscerală și alte parazitoze asociate cu hepatite virale – 158	61	106

Utilizarea testului de confirmare Western blot *Toxocara spp* a fost efectuat la 108 pacienți, dintre care la 106 (98,15%) a fost pozitiv. Acest lot de pacienți a fost

analizat separat la etapa descriptivă. Repartizarea în funcție de vârstă la momentul încadrării pacienților în studiu este prezentată în tabelul 2.2

Tabelul. 2.2 Repartizarea pacienților cu toxocaroză în funcție de vârstă (abs.,%)

Vârsta,	1-6 ani	7-12 ani	13-18 ani	19-39 ani	40-59 ani	Peste 60 ani	Total
Abs.	44	81	97	435	413	96	1166
%	3,77	6,95	8,32	37,31	35,32	8,23	100

Întocmirea corectă a anamnezei până a fi incluși în studiu a fost făcută în baza cartelelor medicale impunătoare, uneori tocmai 2-4 la număr, de dimensiuni mari, încărcate cu foarte multe analize de laborator și instrumentale, care au facilitat cercetarea, axate pe identificarea cauzei afecțiunii sistemice, autoimune, alergologice, cutanate, bronhopulmonare, infecțioase, neurologice, tumorale, hematologice, oculare etc.

Evoluția îndelungată a acestei parazitoze, manifestată clinic foarte variat, cu perioade de remisiuni și acutizări sau prin reinvăzii, a necesitat evaluarea separată în funcție de durată (Tabelul 2.3).

Tabelul 2.3. Repartizarea numărului de cazuri și a valorilor procentuale la înrolare în studiu în funcție de durata invaziei toxocarice (abs.,%)

Durata în ani	Toxocaroză monoinvazie, 508 pacienți		Toxocaroză asociată cu parazitoze, 333 pacienți		Toxocaroză asociată cu HCV, 158 pacienți		Toxocaroză Westwren blot, 106 pacienți		Toxocaroză oculară, 61 pacienți		Total 1166 pacienți	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Până la 1 an	74	14,6	44	13,2	15	9,5	15	14,2	7	11,5	155	13,3
1-2 ani	73	14,4	74	22,2	13	8,2	28	26,4	11	18,0	199	17,1
2-5 ani	186	36,6	117	35,2	59	37,3	34	32,1	23	37,7	419	36,0
5-7 ani	130	25,6	62	18,6	42	26,6	15	14,2	11	18,0	260	22,2
Peste 7 ani	45	8,8	36	10,8	29	18,4	14	13,2	9	14,8	133	11,4

În funcție de prevalența manifestărilor clinice, la pacienții cu toxocaroză viscerală au fost determinate variantele clinice (Tabelul 2.4). Varianta clinică predominantă a fost identificată în funcție de prevalența și intensitatea semnelor clinice, celor de laborator și celor radioimagistice. 2/3 din pacienți aveau manifestări de afectare polisistemică, însă varianta identificată se caracteriza atât prin prevalența ca număr de acuze, cât și prin intensitatea acestor manifestări.

Tabelul 2.4. Repartizarea în grupurile de studiu a pacienților cu toxocaroză viscerală în funcție de varianta clinică predominantă

Varianta clinică	Toxocaroză monoinvazie, 508 pacienți		Toxocaroză asociată cu parazitoze, 333 pacienți		Toxocaroză asociată cu HCV, 158 pacienți		Toxocaroză Western blot, 106 pacienți		Total 1105 pacienți	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bronhopulmonară	153	30,1	87	26,1	20	12,7	8	7,5	268	24,3
Digestivă	131	25,8	90	27,0	83	52,5	22	20,8	326	29,5
Cutanată	90	17,7	64	19,2	28	17,7	37	34,9	219	19,8
Neurologică	76	15,0	64	19,2	17	10,8	21	19,9	178	16,1
Altele	58	11,4	28	8,4	10	6,3	18	16,9	114	10,3

Studiul a inclus examinări de laborator complexe (biologice, biochimice, imunologice, parazitologice, serologice, de biologie moleculară), aplicate repetat în evoluția de durată a bolii, în grupuri de cercetare uniformizate. Testele de laborator au fost efectuate în departamentele respective ale instituției medico-sanitare publice: Spitalul Clinic de Boli Infecțioase *Toma Ciorbă*, în laboratoarele *Synevo*, în Centrul Republican de Diagnostic Medical, Centrul de Diagnostic German. Examinarea de laborator a pacienților din lotul general a inclus: hemoleucograma, urograma, coprograma, metoda coproparazitologică, testele biochimice: ALT, AST, bilirubina totală, directă și indirectă, GGTP, proba cu timol, glucoza, amilaza pancreatică. Pentru efectuarea testelor enumerate au fost utilizate metode de laborator standardizate.

Nivelul de anticorpi anti-*Toxocara* IgG a fost determinat prin metoda de analiză imunoenzimatică pe suport solid, utilizând kiturile de reactivi ai Firmei *NovaTec* (Germania). Determinarea nivelurilor de anticorpi anti-*Ascaris* IgG, anti-*Trichinella*, anti-*Echinococcus*, anti-*Taenia solium*, anti-*Lambliia* IgM s-a efectuat prin metoda de analiză imunoenzimatică pe suport solid, utilizând kiturile de reactivi ale Firmei *NovaTec* (Germania). Analizele anti-toxoplasma IgM și IgG s-au efectuat prin metoda imunoenzimatică pe suport solid, utilizând kiturile de reactivi ale Firmei *Acon* (USA).

Western blot a fost efectuat cu kiturile producătorului *Test Line Clinical Diagnostics*, în laboratorul rețelei *Synevo* din or. Berlin, Germania.

Antigenul HBs, anticorpi sumari antigen nuclear virusul hepatic B IgM/G, anticorpi sumari s-antigen virusul hepatic B IgM/G, anticorpi sumari virusul hepatic C IgM/G, anticorpi sumari virusul hepatic D IgM/G prin metoda imunoenzimatică, cu kiturile de laborator ale Firmei *Dia.Pro*, Italia.

Nivelurile de subpopulații ale limfocitelor T și B (CD3, CD4, CD8, CD19) s-au determinat prin metoda FlowCytometrie (Partec PAS I) și s-au efectuat la 177 pacienți cu evoluție cronică de toxocaroză și la 50 de persoane sănătoase. Investigații efectuate în laboratorul de imunologie a Institutului de Ftiziopulmonologie.

Conținutul imunoglobulinelor A, G, M a fost determinat (metoda nefelometrică) prin intermediul Immunochemistry Systems ICS Analyzer II al Firmei *BECKMAN* (USA), utilizând seturile aceleiași firme conform procedurii recomandat de instrucțiunea atașată.

Datele primare au fost prelucrate cu ajutorul pachetelor de programul statistic SPSS-22 și Medcalc. S-a efectuat analiză descriptivă, variațională, corelațională și

multifactorială discriminantă. Eficacitatea tratamentului a fost determinată prin calcularea RR (risc relativ), ÎÎ (interval de încredere), pragul de semnificație (p), χ^2 (chi-patrat), NNT (numărul necesar de tratați) și altele.

3. INFESTAREA TOXOCARICĂ LA POPULAȚIA DIN REPUBLICA MOLDOVA

3.1. Seroprevalența invaziei toxocarice la populația practic sănătoasă

Studiul seroprevalenței în rândurile donatorilor de sânge și ale premilitarilor (populație practic sănătoasă), cu rezultate de $64\% \pm 6,8\%$ și, respectiv, $53\% \pm 7,1\%$, demonstrează un grad foarte înalt de infestare cu larva S₂ *T. canis* și plasează țara noastră printre primele în lume. astfel transformând patologia în problemă de ordin medico-social, de sănătate publică.

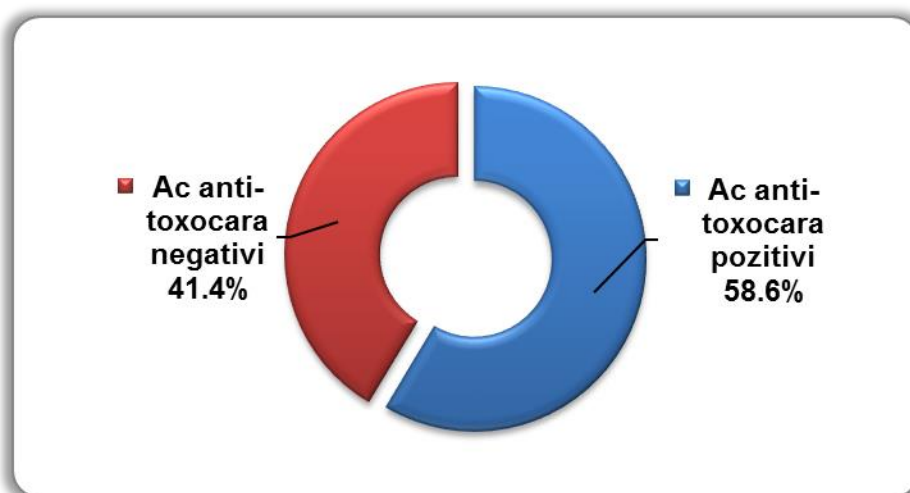


Fig. 3.1. Proporția anticorpilor anti-*Toxocara* la donatorii de sânge și premilitari

3.2. Seroprevalența invaziei toxocarice la pacienții spitalizați cu diverse patologii în diferite secții specializate ale instituțiilor medico-sanitare publice

Hipereozinofilia sangvină cu diferite valori supranormale a fost constatată în 1.525 cazuri (12,1%) dintre cei 12.637 pacienți examinați din diferite instituții și secții cu diverse profiluri patologice, iar la copii tocmai în 15,2% cazuri. Repartiția procentuală a copiilor și adolescenților cu eozinofilie după afecțiunile predominante este prezentată în figura 3.2.

Seroprevalența toxocarică la 535 de pacienți selectați aleatoriu din totalul celor depistați cu hipereozinofilie și ulterior investigați, a fost de 58,9%. În cazul patologiei neuropsihiatrice, seroprevalența toxocarică a fost de $61,0\% \pm 4,18\%$; la cei cu sindrom convulsiv – de $65,2\% \pm 5,86\%$, iar la copiii cu diagnostic de retard mintal – de $66,7\% \pm 6,41\%$. Rezultatele examinărilor serologice retrospective ale pacienților cu diferite afecțiuni însoțite de hipereozinofilie sangvină demonstrează un grad înalt de probabilitate toxocarică a acestor stări, forma *larva migrans viscerală*, însă la nimeni dintre ei în perioada spitalizării nu s-au efectuat teste specifice întru confirmarea sau infirmarea acestei invazii, ceea ce demonstrează o cunoaștere insuficientă a acestei patologii de către medicii de diferite specializări. Repartizarea spitalizării pacienților cu hipereozinofilie sangvină în funcție de lunile anului

(Figura 3.3), are tendințe similare cu adresabilitatea pacienților cu toxocaroză și corelația cu intensitatea parazitară (Figura 3.4)

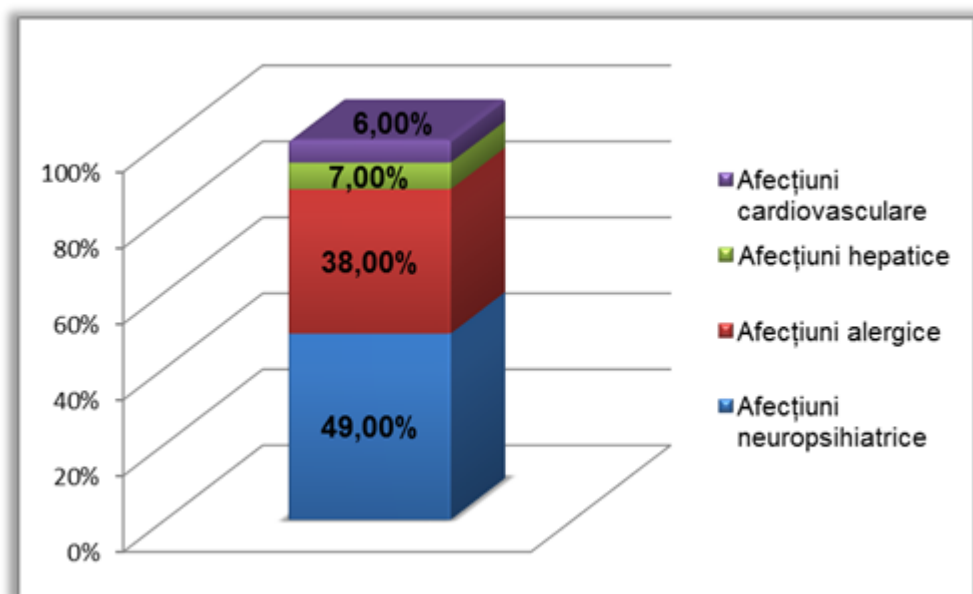


Fig. 3.2. Distribuția copiilor și adolescenților identificați cu eozinofilie sangvină în funcție de afecțiunile predominante (%)

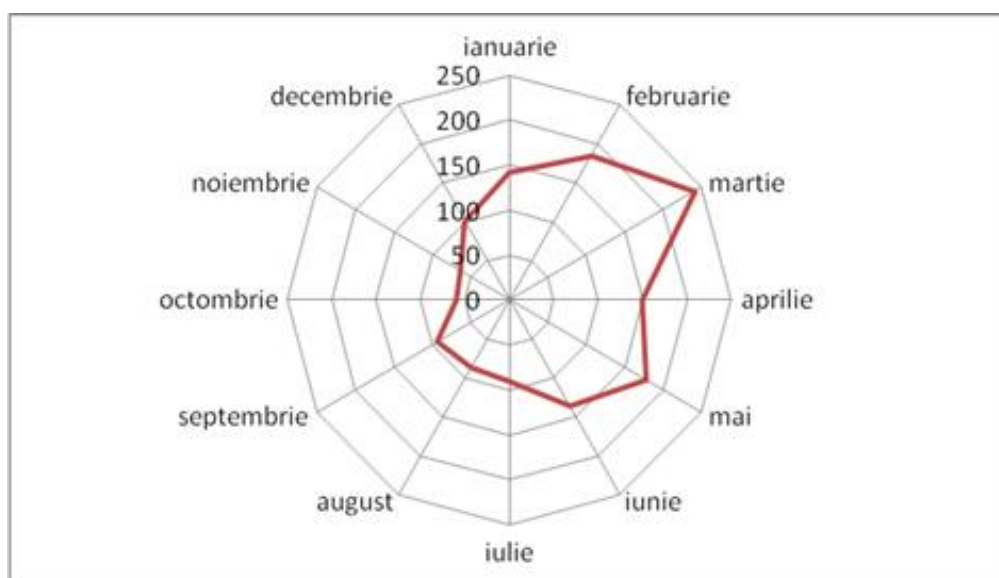


Fig. 3.3. Repartizarea spitalizării pacienților cu hipereozinofilie în IMSP pe luni ale anului (abs.)

3.3. Adresabilitatea pacienților cu toxocaroză și corelația cu intensitatea parazitară

În scopul identificării existenței legăturilor reciproce între adresabilitate și nivelurile maxime de anticorpi toxocarici, am analizat distribuția acestor indici pe lunile anului. Datele prezentate în figura 3.8, a celor 1060 de pacienți supravegheați pe o perioadă îndelungată (3-15 ani), cu număr de investigații serologice (de la 5 până la 28 per pacient), demonstrează că invazia parazitară cu larve de *T. canis* are o evoluție ondulatorie, cu perioade clare de acutizări și reinfectări.

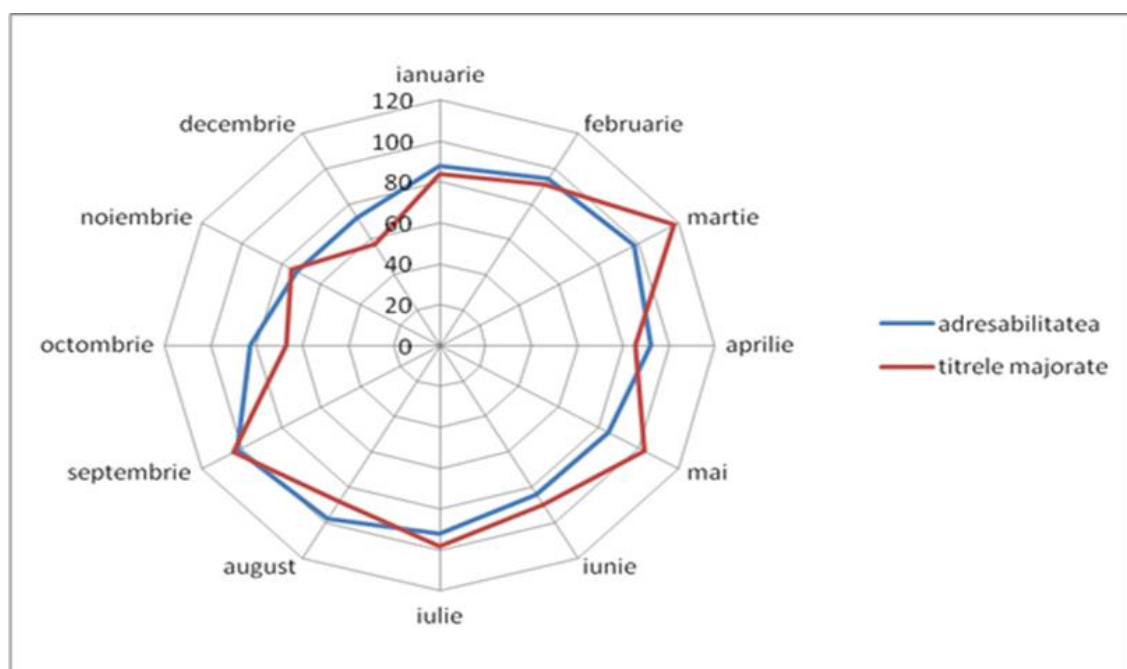


Fig. 3.4. Repartizarea cazurilor cu valori maxime înregistrate ale titrelor anti-*Toxocara* și de adresabilitate pe luni ale anului la pacienții cu toxocaroză (abs.)

3.4. Analiza evolutivă și comparativă a incidenței și a prevalenței celor mai răspândite parazitoze în Republica Moldova

În perioada 2006–2015, indicatorii de morbiditate prin unele nematodoze specifice doar omului – himenolepidoza, tricocefaloza, enterobiaza și ascaridioza (prin rezultate coproparazitologice) – s-au diminuat, având un ritm de scădere separat pe aceste forme etiologice de la 44,8% până la 87,5%. Totodată, toxocaroză a demonstrat cea mai înaltă creștere (de 37,2%) în anii 2000–2010 și cel mai mic ritm de descreștere dintre toate parazitozele în ultimii cinci ani (5,05%). Actualmente, invazia toxocarăică rămâne cea mai frecventă parazitoză întâlnită în Republica Moldova.

În ultimii cinci ani, ponderea persoanelor mature (cu vârsta de 19-59 ani) cu toxocaroză a crescut considerabil – de la 39,8% la 69,4%, iar ponderea copiilor s-a redus de la 60,2% la 30,6% ($p < 0,001$). Rezultatele studiului au demonstrat o corelație directă puternică ($r_{xy} = 0,779 \pm 0,015$) între vârstă și proporția rezultatelor seropozitive la *Toxocara canis*.

3.5. Factorii determinanți ai gradului înalt de invazie toxocarăică în Republica Moldova

3.5.1. Gradul de răspândire a toxocarozei intestinale la câini

Factorii de instalare a gradului înalt de invazie toxocarăică în condițiile Republicii Moldova sunt: câinii fără stăpân, cu ritmul sporului de 450% pentru anul 2005, comparativ cu 1985; intensificarea infestării câinilor cu *Toxocara canis* de la 19,4% până la 52,8%.

3.5.2. Poluarea solului cu ouă de *Toxocara canis*

Din cele 944 de probe de sol colectate în anii 2004-2005 din diverse teritorii ale or. Chișinău (de joacă, sport, odihnă pentru copii; parcuri, grădini publice etc.), prezența ouălor de *T. canis* a fost determinată în $25,6 \pm 1,42\%$, fiind de 2,4 ori mai mult comparativ cu 10,9% depistate în anii 1981-1982. Intensitatea poluării solului din or. Chișinău în probele pozitive varia de la 40 până la 1600 ouă în 100 g sol (în medie 820 ouă în 100 g sol). În ultimii ani gradul de poluare a solului cu ouă de *Toxocara canis* a sporit și mai mult.

3.6. Căile de transmitere și factorii de risc în infestarea toxocarică

După cum se observă în figura 3.5, există aceeași tendință comună în toate grupurile de pacienți privitor la factorii ce au condiționat infestarea toxocarică. Pentru toate grupurile este specific procentul foarte mare ce indică *aflarea pe teritoriul poluat* în proporție de 95-100% și *contactul cu solul*, care variază în limitele 90-94%. Un procent destul de ridicat (81-90%) s-a constatat în rândul persoanelor care au obiceiul de *a consuma fructe și legume nespălate*. Aici au fost incluse și sâmburoasele folosite direct din copac, care erau prăfuite. Totuși, printre pacienții din lotul confirmat și prin Western blot, acest procent a fost mai mic – $40,0 \pm 7,6\%$, fiind statistic mai mic față de toate loturile ($p < 0,001$).

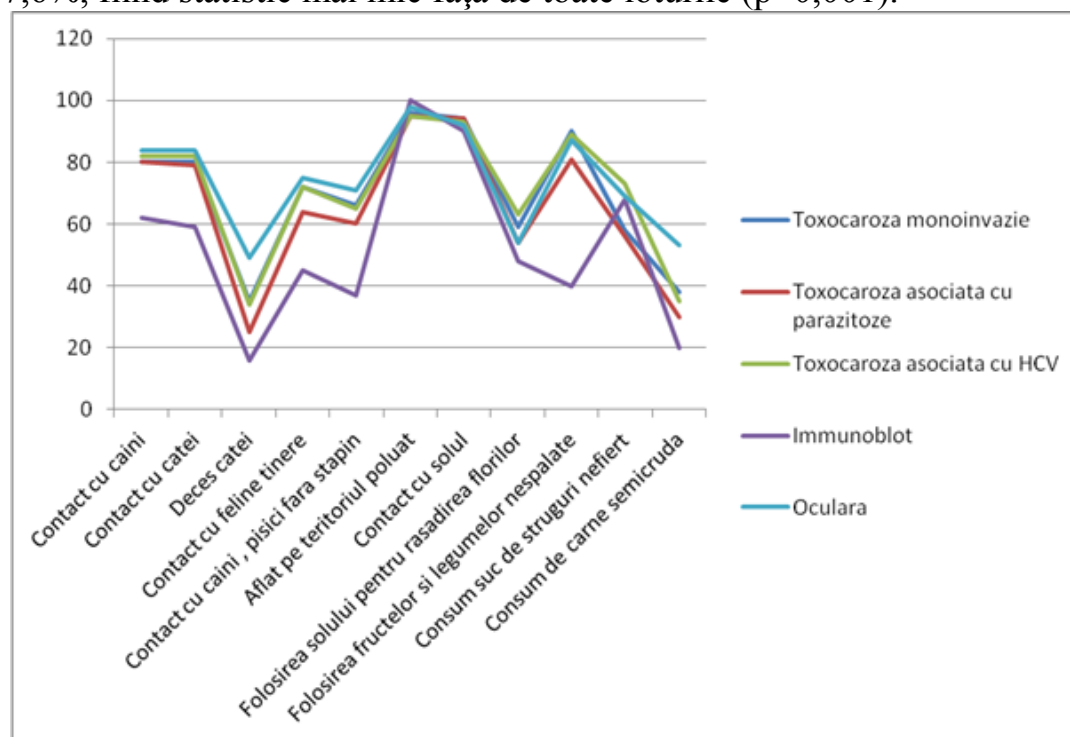


Fig. 3.5. Valoarea procentuală a factorilor care au condiționat infestarea cu *T. canis* în grupurile de pacienți

Rezultatele studiului epidemiologic impun o serie de măsuri stringente, care necesită eforturile întregii societăți întru diminuarea morbidității, cu implicare strategică, multisectorială, cu un program complex și de durată. Sunt necesare desfășurarea studiilor complexe privind identificarea cauzelor de instalare a bolii, cercetări clinice, de laborator, imunologice, cu elaborarea recomandărilor de conduită pentru soluționarea acestei probleme.

4. DURATA TOXOCAROZEI VISCERALE, PARTICULARITĂȚILE DE MANIFESTARE CLINICĂ ȘI DE LABORATOR LA MATURI ȘI LA COPII, INFLUENȚA COMORBIDITĂȚILOR, CONTRIBUȚIA TRATAMENTULUI SPECIFIC

4.1 Manifestările clinice, de laborator și contribuția tratamentului specific în cursul primului an de toxocaroză viscerală

Ponderea formelor acute (primele 6 luni de boală) și celor subacute (lunile 7-12) a fost de doar 6,6% și 7,0% respectiv, identificate în totalul celor 999 de subiecți cu toxocaroză viscerală aflați în studiu. Cercetarea îndeaproape a formelor acută și subacută a avut drept scop stabilirea particularităților clinice și de laborator în primele săptămâni și luni de boală, identificarea factorilor ce au condus la această instalare, relevanța tratamentului specific în evoluția ulterioară. A fost de asemenea studiată calea parcursă de acești pacienți până la stabilirea diagnosticului. Sindromul de *larva migrans visceralis* în evoluția acută a toxocarozei larvare este întâlnit în egală măsură printre copii și maturi ($p>0,05$), însă se înregistrează doar în 21,1% cazuri, pe când la absoluta majoritate (78,9%), chiar din debut, se instalează forma ocultă ($p<0,001$). Manifestările clinice în toxocaroză viscerală cu evoluție acută sunt foarte numeroase, diverse și de intensitate diferită. Mai frecvent a fost identificată la persoanele din localitățile rurale ($p<0,01$) de sex feminin. Manifestările din evoluția acută a toxocarozei sunt prea puțin cunoscute de clinicieni, fapt confirmat de stabilirea greșită a diagnosticelor inițiale. Necunoașterea patologiei a generat, pe de o parte, investigații și medicație costisitoare neîntemeiate, care au crescut brusc costurile; pe de altă parte, au diminuat șansa de vindecare, care și așa în perioada acută este foarte mică (2,3%).

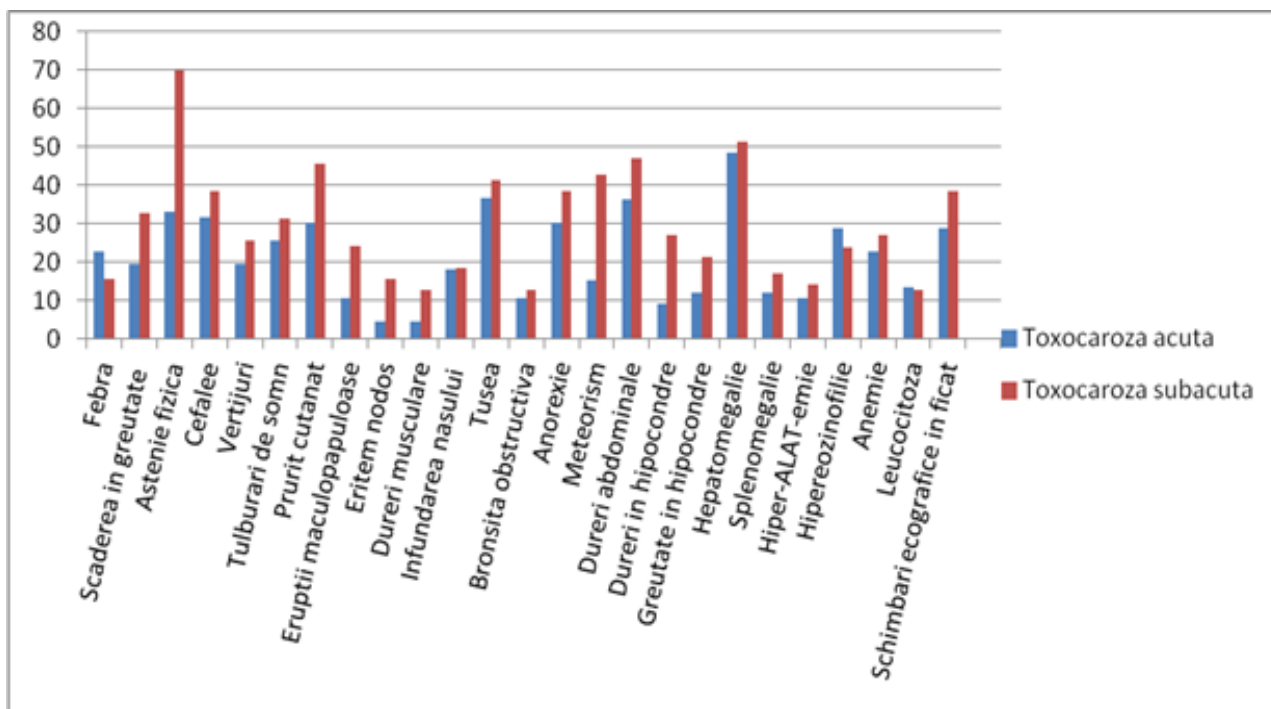


Fig. 4.1. Exprimarea procentuală a celor mai frecvente manifestări în cursul toxocarozei acute și celei subacute (%)

Exprimarea procentuală a celor mai frecvente manifestări în cursul toxocarozii acute și celei subacute sunt arătate în figura 4.1. Comparativ cu perioada acută, intensitatea semnelor clinice și celor de laborator în perioada subacută este mai redusă, însă amploarea manifestărilor clinice este mai extinsă, cu implicarea mai multor organe și sisteme, preponderent cu implicarea pielii și a țesuturilor moi în 32,9% cazuri, față de 18,2% în perioada acută a bolii ($p<0,05$). Rezultatele obținute au demonstrat corelarea directă dintre activitatea procesului parazitar și prezența leziunii hepatice de geneză toxocarică $r=0,75$, ($p<0,001$), precum și eficiența tratamentului antiparazitar în diminuarea procesului invaziv parazitar și în normalizarea indicilor de citoliză hepatică ($p<0,05$).

Contribuția terapiei specifice a fost una benefică, cu semnificație statistică demonstrată, oscilând între intervalele de încredere $p<0,05$ și $p<0,01$. Cu cât mai devreme se aplică terapia specifică, cu atât mai mare este eficiența serologică (antiparazitară), scade semnificativ intensitatea procesul parazitar, iar întârzierea de prescriere a acestei terapii reduce din randamentul ei etiotrop și patoinvaziv ($p<0,01$).

4.2. Manifestările clinice, de laborator și contribuția terapiei specifice în cursul toxocarozii viscerale cronice la copii

În studiu au participat 167 de copii cu toxocaroză viscerală cronică, 94 cu monoinvazie toxocarică și 73 în asociere cu diferite alte parazitoze. Durata invaziei toxocarice a variat de la 1 an până la 9 ani, majoritatea (117 sau 70,1%) cu durata între 2 și 7 ani.

Manifestările clinice în cursul toxocarozii cronice la copii sunt foarte numeroase (peste 40 de semne clinice), diverse ca intensitate și incidență, cele mai frecvente din ele fiind cefaleea, tusea seacă, durerile abdominale. În toxocaroză asociată cu parazitoze, comparativ cu monoinvazia, mult mai frecvent au fost prezente astenia, scăderea în greutate, anorexia, durerile și greutatea în hipocondrul drept ($p<0,05$). Hipereozinofilia sangvină se înregistrează doar la fiecare al 6-7-lea copil, în 13,5% de monoinvazie toxocarică și 15,1% cazuri asociate cu parazitoze (Figura 4.2).

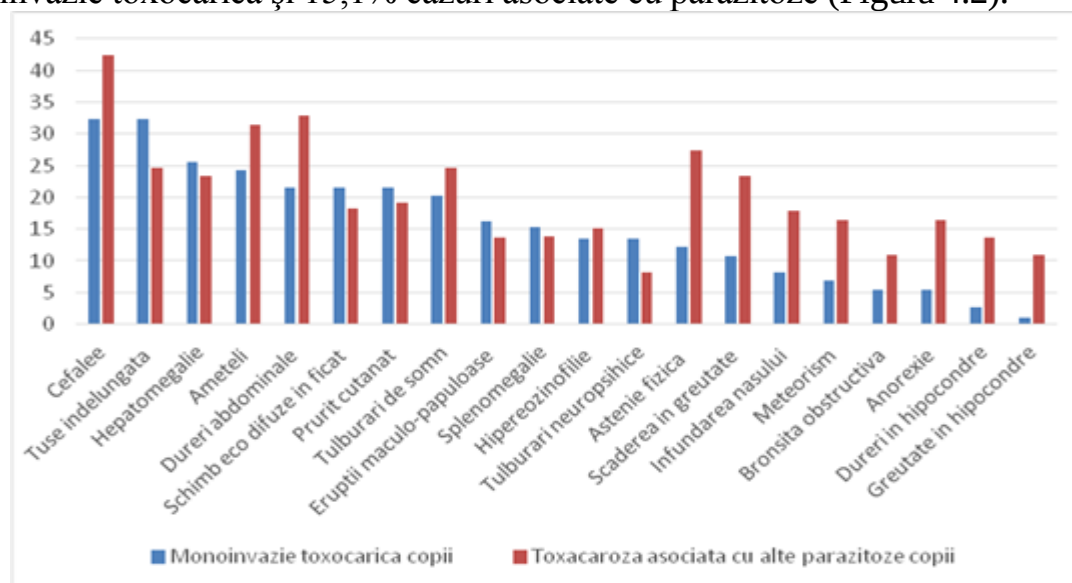


Fig. 4.2. Distribuția procentuală a celor mai frecvente semne întâlnite la copiii cu toxocaroză viscerală cronică, monoinvazie și în asociere cu alte parazitoze (%)

Acțiunea ofensivă parazitară a fost mai vădită în cazul monoinvaziei toxocarice la copii, demonstrând valori mult mai mari ale nivelului de IgE totală ($302,2 \pm 41,0$ comparativ cu toxocaroză asociată cu parazitoze – $187,6 \pm 31,9$; $p < 0,05$) și ale eozinofilelor ($6,27 \pm 0,61$ versus $4,92 \pm 0,67$; $p > 0,05$). Cu scopul de a identifica capacitatea acestor copii în formarea și menținerea răspunsului postvaccinal, am testat prezența de anti-HBsAg aleatoriu, la fiecare al 3-lea (51 investigați din 167), cu vârsta medie de $9,18 \pm 0,64$ ani, vaccinați în mod planic, conform Calendarului național de vaccinare, cu trei doze de vaccin împotriva hepatitei B. La 30 (58,8%) rezultatul a fost sub limita de detecție, din ei 10 (33,3%) aveau vârsta până la 7 ani.

Sporirea activității ALAT de la $23,77 \pm 2,4$ până la $62,8 \pm 14,2$ ($p < 0,01$) în lipsa tratamentului specific și menținerea acestei enzime în limita valorilor de referință pe fundalul terapiei specifice demonstrează implicarea nemijlocită a larvelor și a toxinelor toxocarice în instalarea și menținerea sindromului de citoliză hepatică și la copii. Comportarea principalilor indici de laborator în funcție de tratament și parazitoze asociate sunt redate în tabelul 4.1

Tabelul 4.1. Evoluția indicilor de laborator în cursul toxocarozii cronice la copii în funcție de comorbidități și tratament

Evoluția indicilor de laborator în cursul bolii		Toxocaroză viscerală cronică la copii, monoinvazie						Toxocaroză viscerală cronică la copii, asociată cu alte parazitoze					
		Total n=94		Cu tratament n=56		Fără tratament n=38		Total n=73		Cu tratament n=52		Fără tratament n=21	
		Nr	%	Nr	%	Nr	%	Nr	%	Nr	%	Nr	%
Nivelul de anticorpi către <i>Toxocara canis</i>	au scăzut	50	53,2	31	55,4	18	47,4	37	50,7	34	65,4	2	9,5
	au crescut	30	31,9	22	39,2	9	23,7	26	35,6	16	30,8	12	57,2
	fără schimbări	14	14,9	3	5,4	11	28,9	10	13,7	2	3,8	7	33,3
Valoarea procentuală a eozinofilelor	au scăzut	53	56,4	39	69,6	11	28,9	38	52,0	32	61,5	2	9,5
	au crescut	6	6,4	3	5,4	4	10,6	7	9,6	4	7,7	3	14,3
	fără schimbări	35	37,2	14	25,0	23	60,5	28	38,4	16	30,8	16	76,2
Concentrația IgE	a scăzut	32	34,0	19	33,9	10	26,3	24	32,9	17	32,7	1	4,8
	a crescut	19	20,3	10	17,9	10	26,3	18	24,6	13	25,0	4	19
	fără schimbări	43	45,7	27	48,2	18	47,4	31	42,5	22	42,3	16	76,2

Terapia specifică în toxocaroză cronică viscerală la copiii ca patologie unimorbidă sau în asociere cu alte parazitoze a avut randament clinic cu mult superior comparativ cu celelalte medicații, inclusiv cu terapia de eradicare a parazitozelor comorbide ($p < 0,05$).

Totuși, la aproximativ 1/3 din copiii cu tratament specific antitoxocaric, titrele de anticorpi au crescut (la 39,2% în monoinvazie toxocarică și 30,8% în cea asociată cu diverse parazitoze), iar IgE totală a rămas fără schimbări în 48,2% cazuri de

monoinvazie și în 42,3% în cea cu comorbidități, în pofida faptului că la marea majoritate din ei s-a produs o ameliorare clinică evidentă.

4.3 Manifestările clinice, de laborator și contribuția terapiei specifice în cursul toxocarozii viscerale cronice la maturi

Toxocaroză cronică la maturi în 37,9% cazuri este asociată cu alte parazitoze, cel mai frecvent din grupele nematodozelor, invaziei toxoplasmoze și lambliazei, și, paradoxal, dar cu prevalență semnificativă în zonele urbane – 124 (59,3%) pacienți versus 85 (40,7%) în localitățile rurale ($p < 0,01$).

Semnele clinice în cursul toxocarozii cronice la maturi au fost multiple – 52 în monoinvazia toxocarică, iar 44 (84,6%) din ele s-au regăsit și în toxocaroză asociată cu alte parazitoze, pe când în toxocaroză cu alte parazitoze nu a fost identificat niciun semn clinic care nu ar fi fost întâlnit în monoinvazie. În ambele loturi, cu incidența de la 38,5% până la 25,7%, în ordine descrescândă au fost atestate: cefaleea, durerile abdominale, vertijurile, astenia fizică, anorexia, tusea îndelungată, tulburările de somn, pruritul cutanat (Figura 4.3)

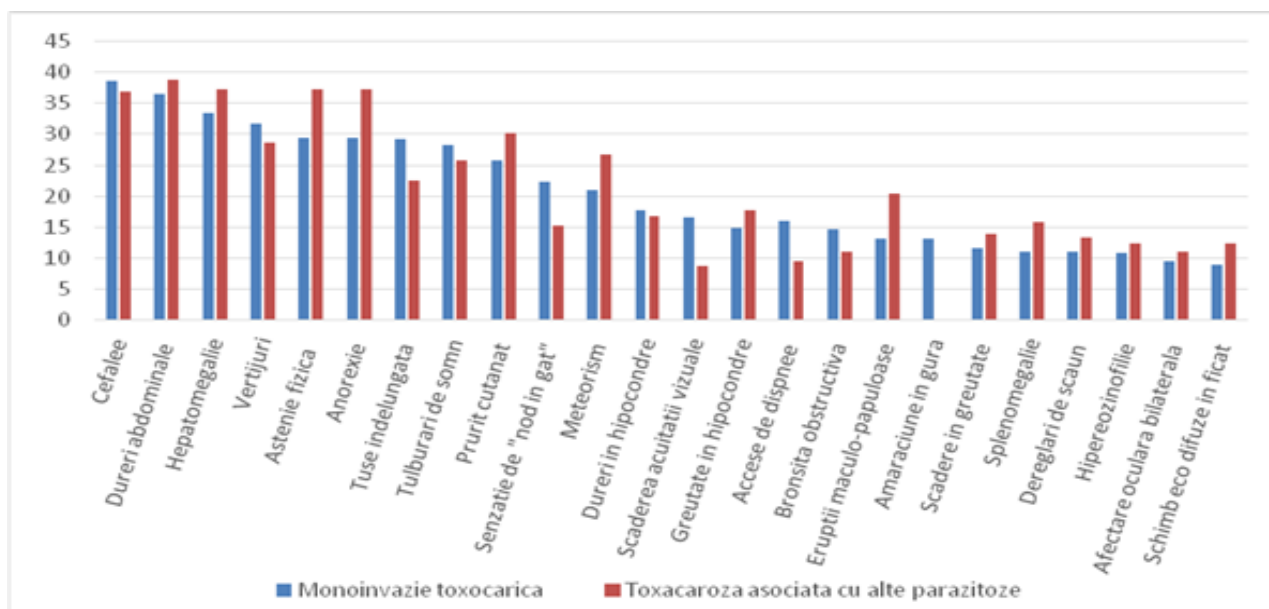


Fig. 4.3. Distribuția procentuală a celor mai frecvente semne întâlnite la maturi cu toxocaroză viscerală cronică, monoinvazie și în asociere cu alte parazitoze

Diferențe vădite apar între semnele clinice cu incidență mai mică. Astfel, în monoinvazia toxocarică s-au atestat mai frecvent semnele: faringită cu perceperea de corp străin în gât – 22,4% versus 15,3% în asociere cu parazitoze ($p < 0,05$), accese de dispnee în 16,0% față de 9,5 % ($p < 0,05$), scăderea acuității vederii în 16,7% cazuri versus 8,7% ($p < 0,01$). În formele asociate cu alte parazitoze, mai frecvent au fost înregistrate: erupțiile maculo-papuloase – 20,5%, comparativ cu monoinvazia – 13,1% ($p < 0,05$); hipereozinofilia sangvină în 12,4% cazuri versus 10,8% cazuri în monoinvazia toxocarică.

În cursul toxocarozii cronice, la maturi se instalează un grad înalt de imunodeficiență celulară, cu reducerea semnificativă, în egală măsură, a CD3, CD4, CD8 ($p < 0,001$) și creșterea evidentă a indicelui CD4/CD8, comparativ cu persoanele

sănătoase ($p < 0,01$ în monoinvazie și $p < 0,05$ în toxocaroza cu comorbidități), răspuns umoral exagerat, cu valori excesive ale CD19 ($p < 0,001$, comparativ cu valorile de referință). Asocierea altor parazitoze sporește activitatea procesului cronic toxocaric (invaziv-parazitar) prin mărirea concentrației de IgE totală, eozinofilelor și prin nivelul mediu de anticorpi către *T. canis* – $39,79 \pm 1,75$, comparativ cu monoinvazia – $33,17 \pm 1,28$ ($p < 0,01$). Eradicarea invaziilor asociate reduce semnificativ nivelul anticorpilor toxocarici, chiar și atunci când terapia antitoxocarică nu a fost prescrisă ($p < 0,01$). Tratamentul antitoxocaric cu derivați de benzimidazol în 92,3% cazuri a avut efect puternic și asupra lambliazei intestinale, cu dispariția anticorpilor antilambliatici din clasa IgM ($p < 0,001$).

Tratamentul specific antitoxocaric în monoinvazie și în coinvații a demonstrat o eficacitate clinică semnificativă, comparativ cu terapia fără preparate antilarvare ($p < 0,001$).

Tratamentul cu remedii antilarvarice este factor de protecție puternic cu valorile RR de la 0,03 până la 0,38 pentru principalele semne clinice la pacienți adulți cu toxocaroză monoinvazivă după 10 zile de tratament (Tabelul 4.2), precum și în cazul parazitozelor asociate (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.2. Eficacitatea tratamentului pacienților adulți cu toxocaroză monoinvazivă în primele 10 zile de tratament

Nr/o	Semnele clinice	L_1 $n_1=343$	L_0 $n_0=198$	RR	Î 95,0%, p	NNT
1.	Cefalee	5	30	0,05	0.0029 - 0.9461, $p = 0.0458$	38
2.	Dureri abdominale	10	34	0,17	0.0858 - 0.3362, $p < 0.0001$	7
3.	Astenie	14	21	0,38	0.2003 - 0.7396, $p = 0.0042$	15
4.	Vertijuri	1	21	0,03	0.0037 - 0.2028, $p = 0.0004$	10
5.	Prurit cutanat	18	31	0,34	0.1926 - 0.5832, $p = 0.0001$	10
6.	Tusa	11	23	0,28	0.1375 - 0.5542, $p = 0.0003$	12
7.	Tulburări de somn	7	29	0,14	0.0622 - 0.3122, $p < 0,0001$	8
8.	Subfebrilitate	0	5	0,05	0.0029 - 0.9461, $p = 0.0458$	38

RR - risc relativ; Î - interval de încredere; NNT - numărul necesar de tratați.

Tot odată studiul a demonstrat un impact parțial al tratamentului specific asupra principalilor indicatori de laborator. Terapia specifică antitoxocarică a contribuit la descreșterea titrului de anticorpi toxocarici în proporție de 57,6% în monoinvazia toxocarică și de 56,1% în asocierea cu alte parazitoze. Frecvența de reducere a concentrației serice de IgE totală a fost mai mare la pacienții cu coinvație după tratamentul antitoxocaric – 57,6%, comparativ cu monoinvazia – 41,4% ($p < 0,01$).

Tabelul 4.3. Eficacitatea tratamentului pacienților adulți cu toxocaroză asociată cu alte parazitoze în primele 10 zile de tratament

Nr/o	Semnele clinice	L ₁ n ₁ =132	L ₀ n ₀ =77	RR	Î 95,0%, p	NNT
1.	Cefalee	2	33	0,04	0.0087 - 0.1433, p< 0.0001	2
2.	Dureri abdominale	6	18	0,19	0.0806 - 0.4689, p= 0.0003	5
3.	Astenie	10	18	0,32	0.1577 - 0.6659, p = 0.0022	6
4.	Vertijuri	2	18	0,06	0.0155 - 0.2718, p= 0.0002	5
5.	Prurit cutanat	6	17	0,21	0.0848 - 0.5000, p= 0.0005	6
6.	Tusa	2	10	0,12	0.0262 - 0.5187, p= 0.0048	9
7.	Tulburări de somn	3	15	0,12	0.0349 - 0.3902, p= 0.0005	6
8.	Subfebrilitate	0	2	0,12	0.0057 - 2.4120, p= 0.1648	35

RR - risc relativ; Î -interval de încredere;NNT - numărul necesar de tratați.

5. DETERMINANTELE CLINICE ȘI CELE DE LABORATOR ALE EVOLUȚIEI DIFERITE A TOXOCAROEI VISCERALE

Pentru a identifica împrejurările care au determinat evoluția diferită a toxocaroei ca durată, eficiență terapeutică, tempou de regresare a manifestărilor clinice și celor de laborator, factorii care au condiționat exacerbarea procesului patologic etc., au fost studiați indicatorii clinici și cei de laborator în funcție de rezultatele obținute la monitorizarea de durată pe fundalul diferitor scheme de tratament. Eficiența clinică a fost determinată în funcție de diminuarea sau dispariția semnelor clinice: *foarte pronunțată* – eficacitate 100%, *pronunțată* – 75%, *moderat pronunțată* – 50%, *slab pronunțată* – 25% și *absentă*, iar în cazurile de intensificare a semnelor prezente și/sau apariție a altor manifestări, s-a specificat ca *agravare*.

Rezultatele clinice, cele de laborator și cele instrumentale au fost analizate comparativ pe durata perioadei de supraveghere la intervale de 3 luni în primul an după înrolare în studiu, apoi o dată la 3-6 luni (în funcție de evoluția bolii).

Statutul de *pacient vindecat* a fost confirmat clinic și prin teste de laborator, atât la momentul stabilirii vindecării, cât și la supravegherea pe o perioadă de trei ani. Criteriile de vindecare au fost: dispariția tuturor semnelor clinice inexplicabile existente până la includerea în studiu, revenirea la normal a indicilor hematopoietici, precum și obținerea și menținerea rezultatului serologic negativ la anti-*Toxocara* pe o perioadă de trei ani. Stare de *exacerbare* s-a constatat în cazurile agravării semnelor clinice și a celor de laborator, *ameliorarea* a fost stabilită la pacienții cu diminuare din intensitate și ca frecvență a manifestărilor clinice, însoțite, de regulă, și de îmbunătățirea rezultatelor de laborator, iar statutul de *status-quo* li s-a atribuit pacienților la care indicatorii clinici și cei de laborator au rămas fără schimbări. Distribuția indicatorilor de bază în funcție de evoluția ulterioară a toxocaroei sunt prezentați în tabelul 5.1.

5.1 Evoluția determinantelor clinice și de laborator în vindecarea timpurie a pacienților cu toxocaroză viscerală

Din totalul celor 999 de pacienți cu toxocaroză larvarică viscerală, la 55 (5,5%) vindecarea clinică și de laborator s-a instalat în decurs de jumătate de an,

Tabelul 5.1. Distribuția indicatorilor în funcție de evoluția ulterioară a toxocarozei viscerale

Indicatori	Vindecare (n=55)		Exacerbare (n=51)		Ameliorare (n=500)		Status quo (n=393)		Total (n=999)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Rural	40	72,7	22	43,1	296	59,2	140	35,6	498	49,8
Urban	15	27,3	29	56,9	204	40,8	253	64,4	501	50,2
p	p<0,01		p>0,05		p<0,001		p<0,001		p>0,05	
Feminin	26	42,3	32	62,7	294	58,8	230	58,5	582	58,3
Masculin	29	52,3	19	27,3	206	41,2	163	41,5	417	41,7
p	p>0,05		p<0,01		p<0,001		p<0,001		p<0,001	
Copii	9	16,4	9	17,6	77	15,4	110	28,0	205	20,5
Maturi	46	83,6	42	82,4	423	84,6	283	72,0	794	79,5
p	p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	
Monoinvazie	32	58,2	27	52,9	269	53,8	180	45,8	508	50,9
Asociată cu parazitoze	16	29,1	15	29,4	164	32,8	138	35,1	333	33,3
Asociată cu HCV	7	12,7	9	17,7	67	13,4	75	19,1	158	15,8
p										
Durata până la 1 an	6	10,9	9	17,6	65	13,0	56	14,2	136	13,6
Durata 1-2 ani	12	21,8	6	11,8	69	13,7	73	18,6	160	16,0
Durata 2-5 ani	19	34,5	17	33,3	189	37,8	136	34,4	360	36,1
Durata 5-7 ani	13	23,6	19	37,3	149	29,7	52	13,4	233	23,3
Durata peste 7 ani	5	9,1	0	0	29	5,8	76	19,4	110	11,0
p										
Acută	2	3,6	3	5,9	32	6,4	29	7,4	66	6,6
Subacută	3	5,5	2	3,9	26	5,2	39	9,9	70	7,0
Cronică	50	90,1	46	90,2	442	88,4	325	82,7	863	86,3
p										
Ușoară	30	54,5	29	56,7	295	59,0	260	66,2	614	61,5
Gravitate medie	23	41,8	21	41,3	182	36,4	127	32,3	353	35,3
Gravă	2	3,7	1	2,0	23	4,6	6	1,5	32	3,2
p										
Afectare 1 sistem	22	40,0	23	45,1	165	33,0	129	32,8	339	34,9
Afectare 2 sisteme	20	36,4	15	29,4	148	29,6	174	44,3	357	35,8
Afectare 3 sisteme	13	23,6	13	25,5	187	37,4	90	22,9	303	30,3
p										
Bronhopulmonară	12	21,8	7	13,7	145	29,0	96	24,4	260	26,0
Digestivă	18	32,7	21	41,2	125	25,0	140	35,6	304	30,5
Cutanată	15	27,3	12	23,5	95	19,0	60	15,3	182	18,2
Neurologică	10	18,2	10	19,6	85	17,0	52	13,2	157	15,7
Altele	0	0	1	2,0	50	10,0	45	11,5	96	9,6
p										
Cu tratament specific	39	70,9	20	39,2	407	81,4	177	45,0	643	64,4
Fără tratament specific	16	29,1	31	60,8	93	18,6	216	55,0	356	35,6
p	p<0,01		p>0,05		p<0,001		p<0,05		p<0,001	

fiind mult mai timpurie față de ceilalți pacienți. Din acest punct de vedere, ne-am propus să analizăm acest lot de bolnavi în vederea stabilirii circumstanțelor întrunite de aceștia. Astfel, determinantele de vindecare au fost: bolnavi din localitățile rurale ($p<0,001$), cu monoinvazie, cu forma medie sau gravă, cu implicarea unui singur sistem, cu prevalența afecțiunii pielii și a țesuturilor moi, cu durata de boală între 1 și 2 ani (Tabelul 5.1), tendință de creștere a numărului de leucocite, cu revenirea la normal a componentelor CD3 ($p<0,05$), IgE totale ($p<0,05$), nivelului de CIC ($p<0,05$), cu hipereozinofilie neînsemnată și revenirea la normal după o cură prescurtată de tratament specific ($p<0,05$), cu valori inițial moderate de anti-*Toxocara* și descreșterea semnificativă ale lor după o cură prescurtată de tratament specific ($p<0,001$), dispariția tuturor manifestărilor clinice inexplicabile de durată ($p<0,001$). Rezultatele investigațiilor imunologice au constatat reducerea expresivă față de normal a numărului de celule T totale ($p<0,001$), care au crescut semnificativ de la $0,701\pm0,095$ până la $0,985\pm0,109$ ($p<0,05$), însă totuși la acel moment au rămas sub limita valorilor normale ($p<0,05$). Pe toată această perioadă de supraveghere a fost observată o distribuție uniformizată între subpopulațiile de celule CD4 și CD8, raportul dintre aceste două subpopulații menținându-se aproximativ în aceeași proporție ($1,61\pm0,68$ versus $1,56\pm0,38$), fiind puțin peste valorile normale (Tabelul 5.2).

Tabelul 5.2. Modificările indicatorilor imunologici în instalarea vindecării timpurii la pacienții cu toxocaroză viscerală

Indicii	Valori de referință la persoanele sănătoase (n=50)	Total pacienți (n=25)		p
		Până la tratament	După tratament	
CD3 ($10^9/l$)	$1,26\pm0,047$	$0,701\pm0,095^{nnn}$	$0,985\pm0,109^n$	$p<0,05$
CD4 ($10^9/l$)	$0,72\pm0,024$	$0,431\pm0,14^n$	$0,514\pm0,090^n$	$p>0,05$
CD8 ($10^9/l$)	$0,51\pm0,032$	$0,267\pm0,181$	$0,394\pm0,072$	$p>0,05$
CD4/CD8	$1,32\pm0,038$	$1,61\pm0,068^{nnn}$	$1,56\pm0,388$	$p>0,05$
CD19 ($10^9/l$)	$0,18\pm0,010$	$0,38\pm0,12^n$	$0,408\pm0,116$	$p>0,05$
IgE (UI/ml)	$95,3\pm7,6$	$276,04\pm56,57^{nnn}$	$98,04\pm38,29$	$p<0,05$

Notă. Diferență semnificativă între indici: ⁿ – cu valoarea la persoanele sănătoase.

5.2. Evoluția determinantelor clinice și de laborator în starea de exacerbare a toxocarozei viscerale

Distribuția indicatorilor de bază în instalarea ulterioară a exacerbarii sunt prezentați în tabelul 5.1. Modificările indicatorilor de laborator la instalarea exacerbarii clinice la pacienții cu toxocaroză viscerală sunt reflectați în tabelul 5.3

Factorii de stabilire a stării de exacerbare în toxocaroză viscerală pot fi: sexul feminin ($p<0,01$), durată maladii între 5 și 7 ani, monoinvazia toxocară, cu manifestări de implicare a unui singur sistem, cu prevalența afecțiunii tractului digestiv, precum și neaplicarea tratamentului specific la timpul oportun ($p<0,05$) (Tabelul 5.1). Investigațiile de laborator care însumă instalarea exacerbarii sunt considerați: scăderea semnificativă față de normă ($p<0,05$) a numărului de leucocite, sporirea numărului de eozinofile ($p<0,05$) și a concentrației de IgE totală,

Tabelul 5.3. Modificările indicatorilor de laborator la instalarea exacerbării clinice la pacienții cu toxocaroză viscerală

Indicii	persoane sănătoase (n=50) și P între ele și loturi	Total pacienți (n=51)		Fără tratament specific (n=31)		Cu tratament specific (n=20)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Leucocite (10 ⁹ /l)	6,2±0,2 p	6,2±1,5	5,5±0,3 p <0,05	6,3±0,39	5,3±0,43 ⁿ	6,0±0,69	5,7±0,42
p		p >0,05		p >0,05		p >0,05	
Eozinofile (%)	1,8±0,10 p	4,7±0,81 p <0,001	5,8±1,05 p <0,001	5,0±1,01 p <0,01	4,3±0,92 p <0,01	4,3±0,76 p <0,01	7,7±1,89 p <0,01
p		p >0,05		p >0,05		p <0,05	
ALAT (u/l)	28,0±1,3 p	33,2±5,8	80,6±19, p <0,001	35,7±5,0	78,4±6,64 p <0,001	20,6±4,45	48,8±12,13
p		p <0,05		p <0,05		p >0,05	
ASAT (u/l)	27,7±1,2 p	33,9±4,1	53,3±9,1 p <0,01	36,1±9,3	48,7±9,61 p <0,05	26,4±3,45	43,3±10,36
P		p >0,05		p >0,05		p <0,05	
Proba cu timol (un)	3,0±0,41 p	2,8±0,30	5,0±1,06	3,5±0,60	5,0±1,4	2,1±0,26	4,9±1,66
p		p <0,05		p >0,05		p <0,05	
AntiToxo IgG (NTU)	4,4±0,43 p	36,2±3,3	45,8±2,8	39,7±4,8	45,1±3,01	29,7±4,07	48,1±5,52
p		p <0,05		p >0,05		p <0,05	

amplificarea implicării afectării hepatice de geneză invaziv-parazitar-alergică, cu creșterea concentrației ALAT și a probei cu timol ($p < 0,05$) (Tabelul 5.3), care au fost în corelare cu agravarea imunodeficienței componente mediate celulare ($p < 0,001$), însoțite de sporirea indicelui de imunoreglare ($p < 0,01$), și nivel exagerat de limfocite CD19 ($p < 0,001$).

5.3. Evoluția determinantelor clinice și de laborator în instalarea remisiunii la pacienții cu toxocaroză larvară

Din totalul celor 999 de bolnavi cu forma viscerală, la 500 (50,05%) s-a constatat ameliorarea clinică și a indicatorilor de laborator (Tabelul 5.1). S-a înregistrat descreșterea semnificativă a eozinofilelor și a nivelului de anti-*Toxocara* ($p < 0,001$), cu normalizarea activității ALAT și ASAT ($P < 0,001$) (Tabelul 5.4).

Rezumând asupra rezultatelor obținute, constatăm că ameliorarea clinică și de laborator în toxocaroză mai frecvent se instalează la pacienții maturi ($p < 0,05$), din localități rurale ($p < 0,001$), de sex feminin ($p < 0,001$), cu varianta clinică bronhopulmonară, cu tratament specific ($p < 0,001$), cu descreșterea semnificativă a eozinofilelor și a nivelului de anti-*Toxocara* ($p < 0,001$), cu normalizarea ALAT și ASAT ($p < 0,001$). Ameliorarea clinică s-a instalat totuși pe fundalul stimulării în permanență a verigii umorale, menținerii stării de imunodeficiență mediată celulară cu disproporționalitatea între componentele celulare, conducând la sporirea indicelui de imunoreglare. (Tabelul 5.5)

Tabelul 5.4 Modificările indicatorilor de laborator în instalarea remisiunii clinice la pacienții cu toxocaroză viscerală

Indicii	Valori medii persoane sănătoase (n=50) p pe loturi	Total pacienți (n=500)		Cu tratament specific (n=407)		Fără tratament specific (n=93)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Leucocite (10 ⁹ /l)	6,2±0,12 p	6,4±0,21	5,2±0,12 p <0,001	6,2±0,22	4,9±0,31 p <0,001	7,4±1,02	5,0±0,29 p <0,001
p		p <0,001		p <0,001		p <0,001	
Eozinofile (%)	1,8±0,10 p	5,1±0,21 p <0,001	3,8±0,19 p <0,001	4,4 ±0,22 p <0,001	3,9±0,18 p <0,001	5,1±0,63 p <0,001	2,8±0,36 p <0,01
p		p <0,001		p >0,05		p <0,01	
ALAT (u/l)	28,0±1,3 p	49,0±1,8 p <0,001	24,9±1,4	52,7±1,5 p <0,001	25,2±1,2	50,3±4,20 p <0,001	28,7±4,75
p		p <0,001		p <0,001		p <0,001	
ASAT (u/l)	27,7 ±1,2 p	33,9±1,6 p <0,01	29,3±1,4	50,3±1,7 p <0,001	29,4±1,4	24,7±2,61	37,8±5,43
p		p <0,05		p <0,001		p <0,05	
Proba cu timol (un)	3,0±0,41	3,1±0,3	2,9±0,25	3,0±0,3	2,8±0,28	2,4±0,42	3,3±0,61
p		p >0,05		p >0,05		p >0,05	
Anti-Toxo IgG (NTU)	4,4±0,43	34,9±1,1 9	30,9±1,0 8	36,6±1,2 3	32,5±1,1	33,6±2,64	22,2±2,15
p		p <0,05		p <0,05		p <0,01	

Tabelul 5.5. Modificările indicatorilor imunologici în instalarea remisiunii clinice la pacienții cu toxocaroză viscerală

Indicii	Valori de referință la persoanele sănătoase (n=50)	Total pacienți (n=53)		p
		Până la tratament	După tratament	
CD3 (10 ⁹ /l)	1,26±0,047	0,70±0,06 ⁿⁿⁿ	0,78±0,07 ⁿⁿⁿ	p>0,05
CD4 (10 ⁹ /l)	0,72±0,024	0,47±0,03 ⁿⁿⁿ	0,49 ±0,03 ⁿⁿⁿ	p>0,05
CD8 (10 ⁹ /l)	0,51±0,032	0,29±0,03 ⁿⁿⁿ	0,30±0,03 ⁿⁿⁿ	p>0,05
CD4/CD8 (un. conv.)	1,32±0,038	1,91±0,18 ⁿⁿ	2,19 ±0,31 ⁿⁿ	p>0,05
CD19 (10 ⁹ /l)	0,18±0,010	0,40±0,04 ⁿⁿⁿ	0,39±0,04 ⁿⁿⁿ	p>0,05
IgE (UI/ml)	95,3±7,6	231,96±18,2 ⁿⁿⁿ	159,13±17,21 ⁿⁿⁿ	p<0,01

Notă. Diferență semnificativă între indici: ⁿ – cu valoarea la persoanele sănătoase

Studiul a demonstrat posibila ameliorare și în lipsa aplicării tratamentului specific la pacienții cu toxocaroză la care numărul de leucocite și cel de eozinofile au fost ușor peste valorile medii normale, cu un nivel de anticorpi moderat crescut și scăderea semnificativă a acestor indici într-o perioadă de până la trei luni (p<0,001; p<0,01; p<0,01 respectiv pe indici). Indicatorii ce reprezintă activitatea parazitară – titrul de anti-*Toxocara* și eozinofilele – au rămas cele mai ridicate în lotul asociat cu HCV. Astfel, HCV exercită o acțiune negativă asupra evoluției toxocarozei, ceea ce nu se poate afirma (cel puțin reieșind din rezultatele acestui studiu privind evoluția

prin ameliorare) și despre acțiunea altor parazitoze asupra procesului de ameliorare în toxocaroză.

5.4 Caracteristica generală și evoluția determinantelor de laborator la pacienții cu toxocaroză larvară stagnantă

Acest lot a cuprins 393 (39,3%) de pacienți, majoritatea fiind din localități urbane – 253 (64,4%), comparativ cu cele rurale – 140 (35,6%), ($P < 0,001$). Au fost 110 (28%) copii, având un procentaj mult mai mare față de distribuția lor în celelalte loturi. De asemenea, ca și în celelalte loturi de studiu, au predominat pacienții cu monoinvazie toxocară – 180 (45,8%), însă procentajul lor a fost cel mai mic comparativ cu celelalte loturi și cu totalitatea. Totodată, toxocaroză asociată cu alte parazitoze, îndeosebi cea în asociere cu HCV, a avut în acest lot cele mai mari valori procentuale comparativ cu celelalte loturi, inclusiv cu cel general. Medicația specifică antilarvară a fost aplicată în 177 (45,0%) cazuri. Este de remarcat faptul că din 110 pacienți cu durată bolii de peste 7 ani, la 76 (69,1%) din ei evoluția bolii nu a înregistrat oarecare schimbări, demonstrând lipsa eficienței tratamentului aplicat (Tabelul 5.1). De altfel, marea majoritate a acestor pacienți au urmat anterior cure repetate cu diferite scheme de medicație antiparazitară, obținând un efect modest, tot mai redus după fiecare cură, probabil ca urmare a apariției rezistenței medicamentoase.

6. MANAGEMENTUL SERVICIILOR DE PREVENIRE, SUPRAVEGHERE ȘI DE REDUCERE A MORBIDITĂȚII PRIN TOXOCAROZĂ

6.1 Identificarea serviciilor și activităților în profilaxia toxocarozelor

Profilaxia toxocarozelor necesită o abordare și soluționare complexă cu implicarea: ANSA (Direcția de Supraveghere Sanitar-Veterinară), ANSP (Direcția de supraveghere epidemiologică, și Laboratorul supravegherea parazitozelor), Autorităților publice teritoriale, Direcțiilor locativ-comunale, Serviciului sanitar, Organizațiilor de Protecția a Animalelor. Autorităților publice locale, direcțiilor locativ-comunale și amenajare, organizațiilor de protecție a animalelor le revine rolul principal în efectuarea acestor activități, controlul efectuării fiind o atribuție a serviciului de sănătate publică. Un rol primordial revine educației populației, din care considerente se impune mediatizarea cu titlu gratuit a campaniilor sociale, activităților de informare și educare cu tematica combaterea și profilaxia toxocarozelor și altor Boli infecțioase și parazitare.

Astfel, numai prin eforturi comune, orchestrate armonios cu bună voință, sincronizate între serviciile enumerate, educația permanentă a populației, e.t.c., putem semnificativ să reducem infestarea populației de oameni și animale cu diferite specii de agenți patogeni și în primul rând prin toxocaroză.

6.2 Argumentarea științifică în instituirea și dezvoltarea Centrului de Parazitologie Medicală și Boli Tropicale

Premizele creării Centrului au servit rezultatele obținute prin identificarea unui procentaj avansat de seroprevalență toxocară, prezența unui număr în creștere de pacienți cu diverse manifestări clinice, la care prin testări serologice, de rând cu o

mulțime de investigații, se depista prezența de anticorpi către *Toxocara canis*, și/sau a altor markeri. De regulă, majoritatea acestor persoane nu aveau un răspuns medical univoc și se adresau încontinuu, ani în șir, la diferiți specialiști. Nici medicii specialiști în patologia infecțioasă nu aveau suficiente deprinderi în soluționarea acestor cazuri la nivel local. De asemenea, au crescut numărul de laboratoare cu prestare a serviciilor de diagnostic parazitar și serologic, a sporit cantitatea și îndeosebi calitatea investigațiilor imagistice cu depistarea a diferitelor formațiuni chistice, nodulare, petrificate, care la rândul lor impun consultul și concluziile specialiștilor în parazitologie clinică.

De rând cu cele menționate s-a creat și un gol privitor la oferirea serviciului de management în menținerea sănătății a persoanelor care călătoresc în zonele cu climă tropicală, unde diversitatea invaziilor parazitare este și mai mare.

Având la bază datele constatate, prezentate și aprobate în Ședințele Asociației de Boli Infecțioase, Consiliul de Administrare a IMSP SCBI ”Toma Ciorbă”, urmare adresărilor, după avizarea MS, în anul 2010 a fost instituit Centrul consultativ diagnostic de parazitologie medicală și boli tropicale. În comun acord cu administrația a fost întocmită structura, elaborat regulamentul de activitate, stipulate direcțiile de activitate, inclusiv prin elaborarea politicilor în fortificarea serviciului de Parazitologie clinică și Boli tropicale.

Indicatorii de baza în activitatea Centrului în perioada anilor 2013-2017 sunt prezentați în tabelul 6.1. După cum se observă, există tendință clară de creștere a numărului de pacienți care se adresează după consultul medical, iar numărul anual al celor îndrumați (asigurați) de către medicii specialiști tocmai a crescut de la 454 la 800 (tabelul 6.1). Marea majoritate a acestor pacienți în trecut au fost cu diagnosticuri sindromale, cu diverse manifestări clinice de durată, cu multiple investigații anterioare efectuate, inclusiv sero-parazitare. Urmare conlucrării eficiente între medicii specialiști cu participarea nemijlocită a specialistului din Centrul de parazitologie medicală la marea majoritate dintre acești pacienți a fost, în consiliu, stabilit diagnosticul etiologic al manifestărilor de durată. Actualmente la evidență în cadrul Centrului sunt 1350 pacienți cu toxocaroză larvarică viscerală, evoluție cronică, 89 - cu forma oculară de toxocaroză, care sunt supravegheați în comun cu specialiștii din oftalmologie, toxocaroză în asociere cu lambliaza – 276, cu ascaridiaza- 276, cu toxoplasmoza - 98.

De rând cu invaziile descrise, au fost diagnosticate și stabilită conduita terapeutică cu monitorizarea activă a pacienților cu echinococoza hidatică: hepatică, pulmonară, renală, peritoneală, cerebrală, vertebrală, cardiacă. Total, actualmente stau la evidență 18 pacienți, marea majoritate cu echinococectomii repetate pe ficat, pulmon, cord, coloană vertebrală, creier, etc.

Tabelul 6.1. Indicatorii de baza în activitatea Centrului Consultativ-Diagnostic de Parazitologie Medicală și Boli Tropicale în perioada anilor 2013-2017

Repartizarea pe ani	2013	2014	2015	2016	2017
Număr total de pacienți consultați	1481	1527	1759	1807	1740
Număr total de pacienți asigurați	454	501	592	611	800
Total nr. de probe efectuate copii/maturi	3284 978/2306	3038 853/2185	3009 786/2223	3256 1015/2241	3100 993/2107
Total nr. probe Anti Toxocara canis IgG	1816	1787	1869	2220	2241
Total nr. probe Anti Ascaris lumbricoides IgG	1110	1205	1492	1921	1969
Total nr. probe Anti Giardia-Lambliia IgM	1350	1405	1453	1824	1771
Total nr. probe Anti Taenia solium IgG	43	97	154	568	485
Total nr. probe Anti Trichinella spiralis IgG	121	240	378	551	444
Total nr. probe Anti Echinococcus IgG	79	197	377	550	482

În premieră au fost diagnosticați și tratați pacienți, cetățeni ai Republicii Moldova cu forme rar întâlnite de parazitoze: leishmanioza cutanată, formă gravă; dirofilarioze subcutanate; sparganoză; clonorchoză; blastocitoză.

Astfel, Centrul consultativ diagnostic de parazitologie medicală și boli tropicale din cadrul IMSP „Toma Ciorbă” reprezintă un pilon de reper în diagnosticul și managementul diferitelor invazii parazitare din țară și acelor de import, acordă asistență consultativă și de conduită pentru întregul sistem sanitar din țară, contribuind la reducerea morbidității prin aceste entități nozologice.

6.3 Algoritm de management în supravegherea cazului clinic, instalarea vindecării în timp în toxocaroză viscerală

În scopul identificării trăsăturilor distinctive de evoluție în timp a toxocarozelor larvare viscerale, 643 (64,4% din totalul celor 999 aflați inițial în studiu) de pacienți au fost supravegheați pe o durată de 10 ani din momentul stabilirii diagnosticului. Repartizare în funcție de evoluția ulterioară este prezentată în tabelul 6.2

Pe o perioadă de supraveghere de 10 ani s-a constatat că vindecarea în timp în toxocaroză se instalează doar în 9,3% cazuri, în 6,1% cazuri printre maturi și 22,1% printre copii ($p < 0,001$). Vindecarea clinică apare în medie după $1,7 \pm 0,1$ ani și o precede pe cea serologică – $3,41 \pm 0,17$ ani. Indicatorii de ansamblu în stabilirea vindecării sunt: absența recăderilor ($p < 0,001$), absența comorbidității cu HCV ($p < 0,001$), aplicarea tratamentului etiologic ($p < 0,001$), durata toxocarozelor până la cinci ani ($p < 0,001$), vârsta tânără, cu media de $32,87 \pm 2,06$ ani.

Vindecarea clinică cu sechelă serologică survine în 25,3%, la copii – în 31,3% și în 23,8% cazuri la maturi ($t = 1,68$, $p > 0,05$), iar media de vârstă a maturilor a fost semnificativ mai mare – $38,83 \pm 1,18$ ani, comparativ cu $32,87 \pm 2,06$ ani înregistrați în lotul cu vindecare și sechelă serologică ($p < 0,05$). Dispariția semnelor clinice s-a atestat în medie la $2,07 \pm 0,07$ ani, comparativ cu $1,7 \pm 0,1$ ani înregistrați în lotul cu vindecare clinico-serologică ($p < 0,01$).

**Tabelul 6.2 Indicatorii de bază în funcție de evoluția în timp a toxocarozii
viscerale (10 ani de supraveghere)**

Indicatori	Vindecare clinică și serologică (n=60) 9,3%		Vindecare clinică, sechelă serologică (n=163) (25,3%)		Evoluție cronică stabilă (n=156) (24,3%)		Evoluție cronică în salturi (n=264) (41,1%)		Total (n=643)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Rural	30	50	75	46,0	79	50,6	137	51,9	321	49,9
Urban	30	50	88	54,0	77	49,4	127	48,1	322	50,1
p	p>0,05		p>0,05		p>0,05		p>0,05		p>0,05	
Feminin	35	58,3	83	50,1	88	56,4	163	61,7	369	57,4
Masculin	25	41,7	80	49,9	68	43,6	101	38,3	274	42,6
p	p>0,05		p>0,05		p<0,05		p<0,001		p<0,001	
Copii	29	48,3	41	25,2	22	14,1	39	14,8	131	20,4
Maturi	31	51,7	122	74,8	134	85,9	225	85,2	512	79,6
p	p>0,05		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	
Monoinvazie	31	51,7	74	45,4	66	42,3	131	49,6	302	47,0
Asociată cu parazitoze	28	46,7	80	49,1	78	50,0	81	30,7	267	41,5
Asociată cu HCV	1	1,6	9	5,5	12	7,7	52	19,7	74	11,5
p										
Durata până la 1 an	12	20,0	37	22,7	18	11,5	13	4,9	80	12,4
Durata 1-2 ani	13	21,7	37	22,7	33	21,2	35	13,3	118	18,4
Durata 2-5 ani	27	45,0	44	27,0	54	34,6	111	42,0	236	36,7
Durata 5-7 ani	5	8,3	32	19,6	28	17,9	72	27,3	137	21,3
Durata peste 7 ani	3	5,0	13	8,0	23	14,8	33	12,5	72	11,2
p										
Acută	5	8,3	17	10,4	10	6,4	6	2,3	38	5,9
Subacută	8	13,3	22	13,5	18	11,5	10	3,8	58	9,0
Cronică	47	78,3	124	76,1	128	82,1	248	93,9	547	85,1
p										
Ușoară	30	50,0	90	55,2	91	58,3	152	57,6	363	56,5
Gravitate medie	25	41,7	63	38,7	58	37,2	108	40,9	254	39,5
Gravă	5	8,3	10	6,1	7	4,5	4	1,5	26	4,0
p										
Afectare 1 sistem	21	35,0	51	31,3	37	23,7	81	30,7	190	29,5
Afectare 2 sisteme	26	43,3	69	42,3	59	37,8	89	33,7	243	37,8
Afectare 3 sisteme	13	21,7	43	26,4	60	38,5	94	35,6	210	32,7
p										
Bronhopulmonară	19	31,7	54	33,1	46	29,5	61	23,1	180	28,0
Digestivă	14	23,3	41	25,2	53	34,0	86	32,6	194	30,2
Cutanată	17	28,3	42	25,7	26	16,7	44	16,7	129	20,1
Neurologică	7	11,7	20	12,3	18	11,5	51	19,3	96	14,9
Altele	3	5,0	6	3,7	13	8,3	22	8,3	44	6,8
p										
Cu tratament specific	56	93,3	156	95,7	140	89,7	162	61,4	514	79,9
Fără tratament specific	4	6,7	7	4,3	16	10,3	102	38,6	129	20,1
p	p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

HVC semnificativ reduce rata de vindecare în toxocaroză, fiind de 1,6% comparativ cu cele 11,5% ce reprezintă cota-parte a acestei comorbidități în general (p<0,001). Comorbiditățile parazitare nu au influențat rata vindecării clinice și

serologice în toxocaroza viscerală ($p > 0,05$). Vindecarea apare mai frecvent în varianta respiratorie – 31,7% cazuri, urmată de varianta prin afectarea preponderentă a pielii și țesuturilor moi – 28,3% (Tabelul 6.2).

6.4. Determinantele de recădere și randamentul curelor repetate de tratament în toxocaroză

Evoluția cronică, stabilă, latentă are o rată de 24,3%, mai frecvent se înregistrează la maturi, comparativ cu copiii ($p < 0,001$), iar vârsta medie a maturilor este de $40,66 \pm 1,18$ ani și e cu mult mai mare comparativ loturile în care s-a înregistrat vindecarea – $32,87 \pm 2,06$ ani în lotul cu vindecare clinică și de laborator ($p < 0,01$) și $38,83 \pm 1,18$ în cel cu vindecare clinică și sechelă serologică ($p > 0,05$). Instalarea evoluției cronice latente în toxocaroză a fost influențată de următorii factori: asocierea comorbidităților ($p < 0,05$), extinderea prin afectare sistemică (trei și mai multe organe și sisteme), ($p < 0,05$); durata peste cinci ani ($p < 0,001$), varianta clinică digestivă ($t = 1,8$; $p > 0,05$). Tratamentul antilarvar a avut semnificație statistică de durată, reducând treptat valorile medii de anticorpi înregistrați la 10 ani de supraveghere până la $17,21 \pm 2,32$, față de $25,15 \pm 3,12$ înregistrați la persoanele fără tratament ($p < 0,05$).

Evoluția cronică în salturi are cea mai mare cotă – 41,1%, apare mai frecvent la maturi, comparativ cu copiii ($p < 0,05$), cu media de vârstă cea mai mare – $43,11 \pm 0,94$ ani, comparativ cu persoanele vindecate – $32,87 \pm 2,06$ ani ($p < 0,001$), în vindecarea clinică cu sechelă serologică – $38,83 \pm 1,18$ ($p < 0,01$), evoluția cronică cu exacerbări – $40,66 \pm 1,18$ ($p > 0,05$, $t = 1,62$). Vârsta medie a copiilor a fost cea mai mare în acest lot – $12,24 \pm 0,8$ ani, comparativ cu vindecarea clinică – $9,71 \pm 0,71$ ani ($p < 0,05$). Din totalitatea circumstanțelor de instalare a evoluției cronice în salturi în toxocaroză, de rând cu vârsta, au contribuit: comorbiditatea cu HCV ($p < 0,001$), cu extinderea afecțiunii la trei și mai multe sisteme ($p < 0,05$), variantele clinice predominante – digestivă și neurologică ($p < 0,05$). Cu probabilitate statistică înaltă ($p < 0,001$), obținută într-o perioadă de supraveghere de 10 ani, s-a constatat că forma gravă, varianta clinică predominantă bronhopulmonară și prin afectarea țesuturilor moi și a pielii, comorbiditatea cu invazii parazitare, utilizarea oportună a tratamentului specific, dimpotrivă, reduc probabilitatea de instalare a evoluției cronice a toxocarozelor în salturi.

Instalarea stărilor de exacerbare este în corelație cu durata invaziei: cu cât durata este mai îndelungată, iar supravegherea și implicarea medicală întârzie, cu atât mai frecvent apar exacerbările clinice și cele de laborator ($p < 0,001$). Durata perioadei de exacerbare clinică este mult mai scurtă în cazul terapiei specifice și se reduce la $12,25 \pm 1,2$ zile din momentul aplicării medicației, comparativ cu $28,24 \pm 3,2$ zile la pacienții fără tratament specific ($p < 0,001$). Datele obținute impun elaborarea unor criterii de diagnosticare cât mai timpurie a acestor pacienți și înrolarea lor într-un management eficient de conduită terapeutică rațională.

6.5. Algoritm de conduită a cazului seropozitiv

Având în vedere rezultatele actualului studiu și faptul că țara noastră ocupă unul dintre primele locuri în lume privind infestarea cu *Toxocara canis* a gazdei naturale (până la 52,8% din câini), poluarea solului până la 86,0%, în unele zone

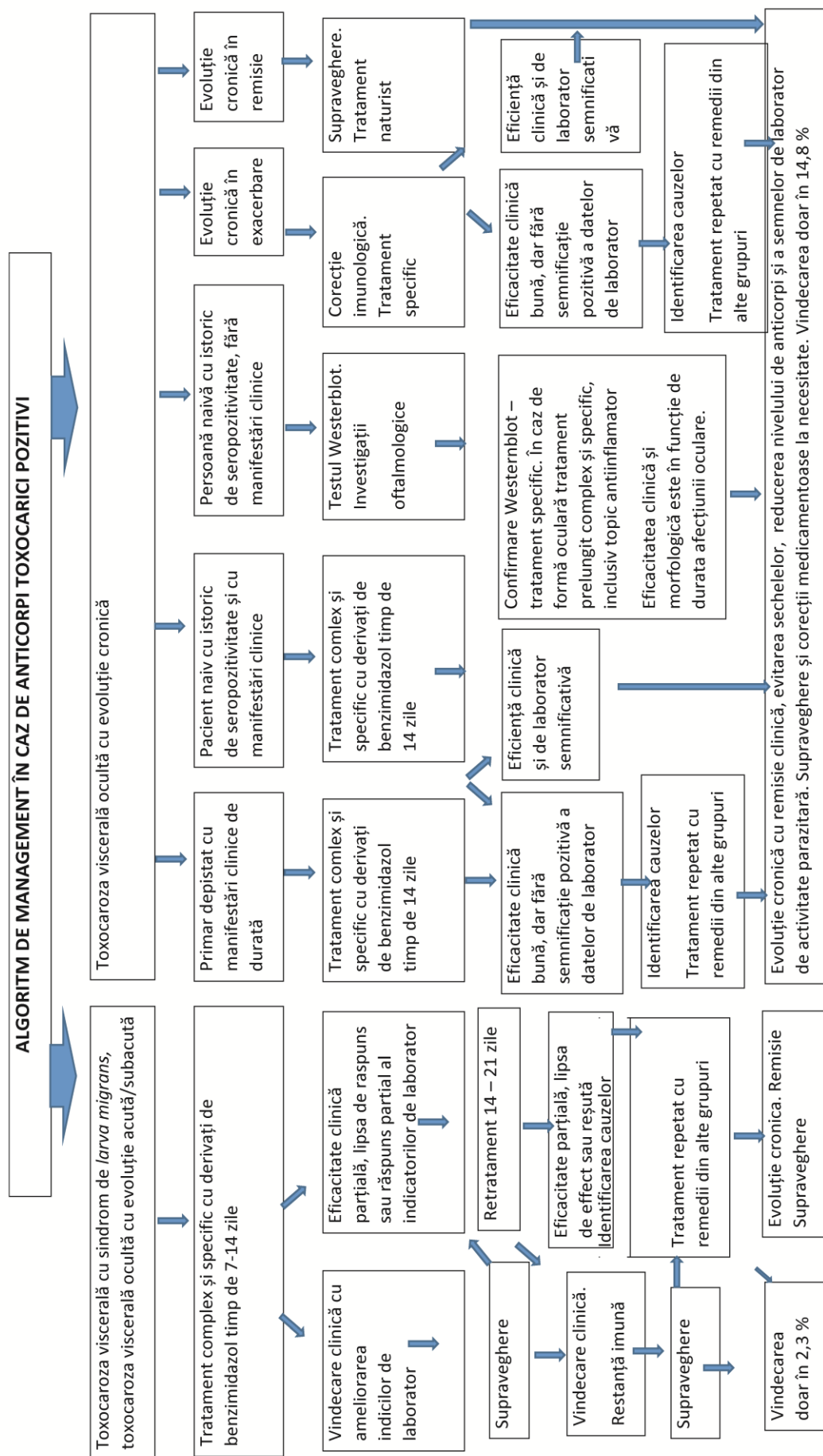


Fig. 6.1

chiar până la 100,0% din probe; cu intensitate de poluare a solului din or. Chișinău de câteva ori mai mare comparativ cu alte capitale; seroprevalența foarte ridicată printre persoanele sănătoase sau cu diverse patologii (până la 65%); evoluția preponderent cronică, cu manifestări foarte diverse (peste 40 de semne clinice), deseori discrete, inexplicabile, dar și a formelor acute, uneori foarte grave, cu implicări de costuri exagerate prin excluderea altor etiologii; întârzierea prescrierii la necesitate a tratamentului specific – toate acestea scad semnificativ eficiența clinică și cea de laborator, impun screeningul general al populației prin testarea serologică la toxocaroză, care poate fi efectuată în mod planic concomitent cu prelevarea altor probe sangvine, precum și screeningul tuturor pacienților spitalizați în diferite secții din diferite instituții medico-sanitare din Republica Moldova (de altfel, cum se efectuează obligatoriu și testarea coproparazitară). Este de competența medicului-specialist să interpreteze și să atribuie rezultatul obținut la prezența anticorpilor toxocarici. Amintim de asemenea că toxocaroză, ca și alte helmintiaze, de rând cu manifestările sale foarte diverse, poate influența mult mai nociv evoluția altor boli, comparativ cu helmintiazele intestinale. Rezultatele obținute cât și experiența practică acumulată pe parcursul a 15 ani de activitate în domeniu au permis întocmirea algoritmului de conduită a cazului seropozitiv la anticorpi toxocarici, prezentat în figura 6.1.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

CONCLUZII

1. Toxocaroză a devenit cea mai răspândită invazie parazitară în Republica Moldova, iar țara noastră este printre primele în lume privind incidența și prevalența invaziei toxocarice, care este de $64,0 \pm 6,8\%$ printre donatorii de sânge, $53,0 \pm 7,1\%$ la premilitari și de $58,9\% \pm 7,0\%$ la pacienții cu diferite stări morbide, astfel transformând patologia în problemă de interes național. Ritmul de creștere a invaziei toxocarice a sporit, în ultimii 10 ani, cu 37,2%, pe când helminto-antropozoză și alte parazitoze, dimpotrivă, au înregistrat un ritm de scădere între 44,8% și 87,5 %, separat pe forme nosologice. Rezultatele obținute sunt în conexiune cu creșterea numărului de maidanezi, infestarea lor și intensitatea de poluare a solului cu ouă de *T. Canis*, și justifică suplimentar cauzele întâietății invaziei toxocarice, comparativ cu alte entități parazitare, în populație

2. Profilaxia toxocarozăi necesită o abordare și soluționare complexă cu implicarea: ANSA (Direcția de Supraveghere Sanitar-Veterinară), ANSP (Direcția de supraveghere epidemiologică, și Laboratorul supravegherea parazitozelor), Autorităților publice teritoriale, Direcțiilor locativ-comunale, Serviciului sanitar, Organizațiilor de Protecția a Animalelor. Autorităților publice locale, direcțiilor locativ-comunale și amenajare, organizațiilor de protecție a animalelor le revine rolul principal în efectuarea acestor activități, controlul efectuării fiind o atribuție a serviciului de sănătate publică. Un rol primordial revine educației populației prin mediatizarea campaniilor sociale, activităților de informare și educare.

3. Manifestările clinice în toxocaroză acută sunt foarte numeroase, diverse, de intensitate diferită, puțin cunoscute de clinicieni, ducând la investigații și medicație

costisitoare neîntemeiate și la reducerea șansei de vindecare, prin întârzierea medicației specifice, care și așa este foarte mică (2,3%). În evoluția acută de toxocaroză, sindromul de *larva migrans visceralis* se atestă în doar 21,1% cazuri, pe când la marea majoritate (78,9%) din debut se instalează forma ocultă. În perioada subacută a maladiei, comparativ cu cea acută, intensitatea semnelor clinice și celor de laborator este mai redusă, însă amploarea lor este mai extinsă, cu implicarea mai multor organe și sisteme, cu afectare predominantă a pielii și a țesuturilor moi în 32,9% cazuri, față de 18,2% cazuri în perioada acută ($p < 0,05$). Există o corelare directă între activitatea procesului parazitar și prezența leziunii hepatice de geneză toxocarică ($r = 0,75$ $p < 0,001$), precum și eficiența tratamentului antiparazitar în diminuarea procesului invaziv parazitar și normalizarea indicilor de citoliză hepatică ($p < 0,05$).

4. În ultimii 10 ani s-a stabilit o creștere de seroprevalență de la 37,0 % la 58,9%, la pacienții cu diferite manifestări clinice, iar ponderea persoanelor mature (cu vârsta 19-59 ani) cu toxocaroză a crescut considerabil de la 39,8% la 69,4%. Rezultatele studiului au demonstrat o corelație directă puternică ($r_{xy} = 0,779 \pm 0,015$) între vârstă și proporția rezultatelor seropozitive la *T. canis*. Evoluția cronică a toxocarozii la om este un proces patoinvaziv complex, cu perioade de remisiuni și exacerbari, atingând valori maxime de manifestări clinico-serologice în perioadele calde, comparativ cu cele reci ($p < 0,01$); se constată o legătură directă între valoarea titrului anti-*Toxocara*, semnele clinice și imperativitatea asistenței medicale, ca urmare a agravării stării de sănătate ($r = 0,75$, $p < 0,001$).

5. Semnele clinice în cursul toxocarozii cronice sunt multiple (peste 50), cele mai frecvente cu incidența în ordinea de descreștere 38,5-25,7% sunt: cefaleea, durerile abdominale, vertijurile, astenia fizică, anorexia, tusea îndelungată, tulburările de somn, pruritul cutanat; și doar în 10, 8% la maturi și - 13,5 % cazuri la copii sunt însoțite cu hipereozinofile sangvină; în 37,9% cazuri toxocaroză decurge în comorbidități cu alte parazitoze, care amplifică activitatea invaziv-parazitară ($p < 0,01$). Tendința spre/sau leucopenie/a și oscilațiile în creștere ale ALAT și ASAT sunt datorate lezării hepatice toxocarice ($p < 0,05$). Sporirea activității de ALAT de la $23,8 \pm 2,4$ până la $62,8 \pm 14,2$ ($p < 0,01$), în lipsa tratamentului specific, și menținerea acestei enzime în limita valorilor de referință pe fundalul terapiei specifice demonstrează implicarea nemijlocită a larvelor și a toxinelor toxocarice în instalarea și menținerea sindromului de citoliză hepatică.

6. Toxocaroză reduce din capacitatea de formare și menținere a răspunsului postvaccinal. În 58,8% cazuri la copiii cu vârsta medie de $9,2 \pm 0,64$ ani (din ei 10 sau 33,3% aveau vârsta până la 7 ani), vaccinați cu trei doze de vaccin împotriva hepatitei B, anti-HBsAg în ser a fost sub limita protecției. În cursul toxocarozii cronice la maturi se instalează un grad avansat de imunodeficiență celulară, cu reducerea semnificativă a CD3, CD4, CD8 ($p < 0,001$) însă cu creșterea semnificativă a indicelui CD4/CD8 ($P < 0,01$ în monoinvazie și $p < 0,05$ pentru toxocaroză cu comorbidități), răspuns umoral exagerat, cu valori excesive ale CD19 ($p < 0,001$). În monoinvazia toxocarică, dereglările imunologice sunt mai pronunțate, comparativ cu comorbiditățile parazitare.

7. Vindecarea în timp (10 ani de supraveghere) apare în doar 17,3% cazuri. Indicatorii de ansamblu în stabilirea vindecării sunt: absența recăderilor ($p < 0,001$);

absența comorbidității cu HCV ($p<0,001$); aplicarea tratamentului etiologic ($p<0,001$); durata toxocarozii până la cinci ani ($p<0,001$); vârsta tânără – $32,9\pm 2,06$ ani. Vindecarea clinică cu sechelă serologică survine în 25,3% cazuri, cu media de vârstă a maturilor de $38,8\pm 1,18$ ani. Mai frecvent apare în varianta clinică respiratorie – 31,7%, urmată de afectarea preponderentă a pielii și a țesuturilor moi – 28,3%. HVC reduce rata de vindecare în toxocaroză ($p<0,001$). Comorbiditățile parazitare nu modifică rata vindecării clinice și serologice în toxocaroză viscerală ($p<0,05$).

8. Toxocaroză cu evoluție cronică în salturi are cea mai mare cotă – 41,1%, mai frecvent apare la maturi, comparativ cu copii ($p<0,05$), cu media de vârstă cea mai mare la maturi – $43,1\pm 0,94$ ani, la copii – $12,2\pm 0,8$ ani ($p<0,05$). În totalitatea circumstanțelor de instalare a exacerbărilor, de rând cu vârsta, au contribuit: comorbiditatea cu HVC ($p<0,001$); extinderea afecțiunii la trei și mai multe sisteme ($p<0,05$); varianta clinică predominantă – digestivă și neurologică ($p<0,05$).

9. Terapia specifică în toxocaroză, ca monoinvazie sau în asociere cu alte parazitoze, a avut un randament clinic mult superior, comparativ cu celelalte medicații, inclusiv cu terapia de eradicare a parazitozelor comorbide ($p<0,05$). Tratamentul cu remedii antilarvarice este factor de protecție puternic cu valorile RR de la 0,03 până la 0,38 $\hat{I}_{95,0}$: pentru principalele semne clinice la pacienți adulți și copii cu toxocaroză monoinvazie precum și în comorbidități. Descreșterea titrului de anticorpi toxocarici s-a obținut în 57,6% în monoinvazie și de 56,1% cazuri în asocierea cu alte parazitoze, pe când în lipsa tratamentului specific, scăderea titrelor de anticorpi a fost în 35,2% de monoinvazie și în 28,6% cazuri în toxocaroză cu comorbidități parazitare ($p<0,001$).

10. Rezultatele principale noi pot fi rezumate în elucidarea factorilor de instalare avansată, unul dintre cele mai înalte grade de seropozitivitate toxocarică la om din lume, elaborarea managementului de servicii și activități în profilaxia, supravegherea și reducerea morbidității prin toxocaroză, argumentarea științifică de creare și dezvoltare a Centrului consultativ-diagnostic de parazitologie medicală și boli tropicale, identificarea legăturilor de evoluție diferită a toxocarozii larvare, depistarea spectrului vast de manifestări, care anterior erau sub acoperirea diagnosticelor sindromale, extinderea viziunii în cunoașterea patologiei de către medicii-clinicieni, fapt care oferă posibilitatea unui management distinct, cu reduceri de costuri, individualizat pe pacient, în funcție de circumstanțele concrete, identificate în lucrare. Au fost stabilite diferențele monoinvaziei toxocarice față de comorbiditățile parazitare și HCV; a fost elaborat algoritmul de conduită, s-au oferit soluții noi terapeutice în cazurile de toxocaroză rebelă. Algoritmul elaborat permite interpretarea cazului seropozitiv și selectarea căilor de ameliorare sau de vindecare.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Adoptarea de către Parlamentul Republicii Moldova a Legii privind deținerea și protecția animalelor de companie. Există Avizul Guvernului Republicii Moldova asupra proiectului de Lege din 2013.

2. Elaborarea Regulamentului privind întreținerea animalelor de companie în localitate de către Autoritățile publice locale în comun cu Organizațiile de protecție a animalelor.

3. Se recomandă Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, Instituțiilor Publice și Nonguvernamentale prin intermediul instituțiilor Mass-Media, radiodifuzorilor aflați sub jurisdicția Republicii Moldova, mediatizarea cu titlu gratuit a campaniilor sociale, activităților de informare și educare cu tematica combaterea și profilaxia toxocarozelor și altor Boli infecțioase și parazitare, desfășurate de și avizate în mod obligatoriu de către Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale.

4. Se recomandă Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, includerea în curricula universitară și postuniversitară prin rezidențiat și învățământ medical continuu la specialitățile internistice și unele chirurgicale un număr adăugător de ore dedicat parazitologiei medicale și inclusiv toxocarozelor.

5. Datele obținute prin seroprevalența foarte ridicată, manifestări diferite (peste 50 de semne), deseori discrete, inexplicabile, cu cheltuieli exagerate prin investigații costisitoare impun inițierea studiului privind determinarea impactului socio-economic al toxocarozelor. Acest studiu va permite obținerea informațiilor precise și indispensabile pentru a ușura deciziile de management și marketing, în primul rând argumentarea screeningului serologic la toxocaroză al tuturor pacienților spitalizați în diferite secții medico-sanitare din Republica Moldova. Aceasta va permite diagnosticarea la timp a parazitozelor și diminuarea costurilor.

6. Testul serologic ELISA și-a reconfirmat valoarea de diagnostic în toxocaroză (98,2% confirmate prin Western blot) și poate fi recomandat ca metodă de confirmare în cazurile de prezență a semnelor clinice caracteristice acestei afecțiuni. În formele asimptomatice se recomandă confirmarea prin Western blot.

7. Se recomandă dispensarizarea pacienților cu toxocaroză - codul B. 83.0 (conform Clasificatorul Internațional al Maladiilor CIM-10), de către medici specialiști în Boli Infecțioase, cu conduita conform schemei de algoritm elaborată în cadrul acestui studiu, raportarea cazurilor în Secția Statistică Medicală a Centrului Național de Management în Sănătate.

8. Toxocaroză reduce substanțial din capacitatea de formare și menținere a anti-HbsAg la copiii anterior vaccinați conform calendarului, de aici rezultă efectuarea unui studiu separat între copii, rezultatele cărora vor determina necesitatea de modificare a calendarului de revaccinări.

9. Incidența de 16,7% în comorbiditate de toxocaroză și toxoplasmoză, ambele cu evoluție cronică, interrelația invaziv-parazitară, specificul afecțiunii duble și consecințele patologiei, rezultatele parțiale în terapia actuală impun efectuarea unui studiu separat al stărilor morbide cauzate de asocierea toxocarozelor și toxoplasmozei la om.

10. Datele epidemiologice obținute privitor la forma oculară în toxocaroză reclamă efectuarea unui studiu separat, împreună cu specialiștii din oftalmologie, în elucidarea particularităților de afecțiune, evoluție, prevenire și tratament cu scopul reducerii patologiei și complicațiilor care survin, inclusiv pierderea ireversibilă a vederii.

BIBLIOGRAFIE

1. A. Belchisa. Encephalopathy due to visceral larva migrans. In: J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1967 Dec.; nr. 30(6), p. 580-584.
2. Adrian Molivar-Mejia. Toxocariasis in the Americas: Burden and Disease Control. In: Curr. Trop. Med. Rep., 2014, nr. 1, p. 62-68. DOI 10.1007/s40475-013-0010-7.
3. Andries L., Raba T., Turcan A., Barbu D. Toxocaroză. Materiale metodice. Chișinău, 2003. 19 p.
4. Colli C.M., Rubinsky-Elefant G., Paludo M.L., et al. Serological, clinical and epidemiological evaluation of toxocariasis in urban areas of south Brazil. In: Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 2010 Apr., nr. 52(2), p. 69-74.
5. 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. In: Int. J. Public Health, 2011 Feb., nr. 56(1), p. 15-24.
6. Crețu Carmen Michaela, Mădălina Preda, Patricia Mihăilescu, et.al. Limitele diagnosticului de laborator în toxocaroză umană. București, 2017. Editorial Group: MEDICHUB MEDIA. DOI: 10.26416/Inf.50.2.2017.905
7. De Almeida Carvalho E.A., Rocha R.L. Visceral larva migrans syndromes associated with toxocariasis: epidemiology, clinical and laboratory aspects of human toxocariasis. In: Curr. Trop. Med. Rep., 2014; nr. 1, p. 74–79.
8. Del Prete G.F., De Carli M., Mastromauro C., et al. Purified protein derivative of Mycobacterium tuberculosis and excretory-secretory antigen(s) of Toxocara canis expand in vitro human T cells with stable and opposite (type 1 T helper or type 2 T helper) profile of cytokine production. In: J. Clin. Invest., 1991; nr. 88, p. 346–350.
9. Hodrea R., Stoica O., Stelescu M. et al.: Toxocaroză umană: aspecte clinico-epidemiologice. În: Materialele Conferinței a VI-a a infecționiștilor din Republica Moldova, 2006, p. 231–235.
10. Hotez P.J., Wilkins P.P. Toxocariasis: America's Most Common Neglected Infection of Poverty and a Helminthiasis of Global Importance? In: PLoS. Negl. Trop. Dis., 2009, nr. 3(3), p. e400. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000400>.
11. J. Fillaux, J.-F. Magnaval. Laboratory diagnosis of human toxocariasis, Toulouse, France. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.12.028>, How to Cite or Link Using DOI
12. Jabbour R.A., Kanj S.S., Sawaya R.A., et al. Toxocara canis myelitis: clinical features, magnetic resonance imaging (MRI) findings, and treatment outcome in 17 patients. In: Medicine (Baltimore), 2011 Sep.; nr. 90.
13. Kandra-Anasz Z., Kubala A., Mielczarek-Palacz A. et al. Toxocariasis – a current clinical and diagnostic problem. In: Wiad. Lek., 2005, vol. 58, nr. 3-4, p. 218-221.
14. Kuenzli E., Neumayr A., Chaney M., Blum J. Toxocariasis-associated cardiac diseases – a systematic review of the literature. In: Acta Trop., 2016; nr. 154, p. 107–120.
15. Lee R.M., Moore L.B., Bottazzi M.E., Hotez P.J. Toxocariasis in North America: a systematic review. In: PLoS. Negl. Trop. Dis., 2014; nr. 8, p. e3116.
16. Ljungstrom I. Toxocara canis. In: Akuffo H., Linder E., Ljungstrom I., Wahlgren M. Parasites of the Colder Climates. London and New York: Taylor & Francis; 2003, p. 187-194.
17. Magnaval J.F., Glickman L.T., Dorchies P., Morassin B. Highlights of human toxocariasis. In: Korean J. Parasitol., 2001; nr. 39, p. 1–11.
18. Otero et al. Soil contamination with canine intestinal parasites eggs in the parks and shelter dogs from Bucharest area, 2015. In: Poliana Tudor. Agriculture and Agricultural Science Procedia, 2015, nr. 6, p. 387-391.
19. Pastorino A., Accioly A., Lanzellotti R. et al.: Asthma – clinical and epidemiological aspects of 237 outpatients in specialized pediatric unit. In: J. Pediatr. (Rio J.), 1998, vol. 74, nr. 1, p. 49-58.
20. Pawlowski Z. Toxocariasis în humans: clinical expression and treatment dilemma. In: J. Helminthol., 2001 Dec.; nr. 75(4), p. 299-305.

21. Plăcintă Gh. Caz clinic de toxocaroză larvarică cu evoluție îndelungată (9 ani), cu manifestări de afectare sistemică, inclusiv pulmonară (suspectat tbc-multiple focare mici în pulmoni). În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. 2013, 1(46), p. 75-78. ISSN 1729-8687.
22. Plăcintă Gh. Larva S2 a genului Toxocara la gazda naturală și accidentală. În: Curierul medical, 2006, nr. 6, p. 24-27.
23. Plăcintă Gh., Știrbu Tatiana, Tovba Lidia. Evolution of the toxocariasis monoinvasion in comparison with the toxocariasis associated with the other parasites in children. The Moldovan medical Journal, February 2018, Vol 61, Nr 1, pag 36-41. DOI:10.5281/zenodo.1186196. UDC:616.995.132-053.2
24. Raba T., Țibuleac S., Mogoreanu P. ș.a. Aspecte clinico-paraclinice ale Larva migrans viscerală la copii. În: Jurnal Român de Pediatrie, Cluj-Napoca, 2002, nr. 3, p. 71-74.
25. Smith H., Holland C., Taylor M., et al. How common is human toxocariasis? Towards standardizing our knowledge. In: Trends Parasitol., 2009; nr. 25, p. 182–188.
26. Stancu M., Rutinskaia A. Erhan D., et.al. Date referitoare la statutul parazitologic la copii cu imunodeficiențe achiziționate //Materialele conf. științifice consacrate jubileului 80 ani de la naștere a profesorului universitar Eli Naum Șleahov – Chișinău, 2000. - P. 98-100.
27. Xing-Quan Zhu, Pasi K. Korhonen, Huimin Cai et al. Genetic blueprint of the zoonotic pathogen Toxocara canis. In: Nature Communications, 2015, Article number 6145.
28. Zang V. Parazitologie clinică. Nematodoze. Sindrom de larva migrans. Cluj-Napoca, 2001, p. 378.
29. Слободенюк А.В., Косова А.Л., Руколеева С.И. Особенности распространения токсокароза на территориях сельского и городского типов. В: Мед. паразит. и паразитар. болезни, 2005, № 3, с. 36-38.

LISTA LUCRĂRILOR

ȘTIINȚIFICE, ȘTIINȚIFICO-METODICE, DIDACTICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

• Monografie monoautor

1. **Plăcintă Gh.** Toxocaroză – problemă actuală a serviciului medical și sanitar public. Chisinau: Editura: Tipografia Sirius, 2017. 240 p. ISBN 978-9975-57-244-6.

• Articole în reviste științifice internaționale citate SCOPUS

2. **Placinta Gh.**, Știrbu T. Toxocariasis to a patient with clinical manifestations of surgical pathology case report. In: ARCHIVES of the Balcan Medical Union. Chisinau 2013, 3(48), 269-270. ISSN 0041-6940.

• Articole în reviste științifice din străinătate recunoscute

3. **Плэчинтэ Г., Ецко К., Штирбу Т.** Токсокароза у человека – исторические, диагностические и клинические аспекты болезни. Черновцы, Украина, 2018. In: Current issues of social students and history of medicine. Joint Ukrainian-Romanian scientific journal, 2018, Nr:2(18), p 95-99. ISSN:2411-618 (on- line); ISSN: 2311-9896 (print). UDK 616.995.132.8-02-0365.2-07. DOI 10.24061/2411-6181.2.2018.35.
4. **Плэчинтэ Г.П.** Особенность клинических и лабораторных проявлений острого висцерального токсокароза. В: MEDICUS Международный медицинский научный журнал, Россия, Волгоград, 2018, № 2 (20), с. 19-24. UDC 61 LBC 72. ISSN 2409-563X.
5. **Plăcintă Gh.** Lymphadenopathy with prolonged hypereosinophilia (for 8 years) during toxocariasis - case report. J. В: Интегративная антропология. Украина, Одесса, 2017, № 2 (30), с. 55-59. UDC 616.995.132-06:616.42]-053.2.
6. **Plăcintă Gh.**, Știrbu T., Vinogradov I. Toxocariasis with marked eosinophilic leucocytosis to a 3 years old child - case presentation. В: Клінічна анатомія та оперативна хірургія –

Україна, Черновці, 2017. Т16, № 4, с. 108-112. УДК 616.995.132.8-06:616.155.391]-071-053.2. DOI:10.24061/1727-0847.16.12017.98.

7. **Plăcintă Gh.** Clinical and laboratory efficacy of interleukin-5 low dose and citomix in patients with larval toxocarosis. In: Physiological Regulating Medicine. Milano, Italy, 2011, p. 31-34. UNI EN ISO 9001:2008 VAT N. IT06891420157 .

- **Articole în revistele științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:**

categoria B

8. **Placinta Gheorghe.** Monoinvasion with Toxocara canis in children. In: The Moldovan medical Journal, June 2018, Vol 61, No. 2, p. 17-20. DOI:10.5281/zenodo.1186196. UDC:616.995.132-053.2
9. **Plăcintă Gheorghe, Știrbu Tatiana, Tovba Lidia.** Evolution of the toxocariasis monoinvasion in comparison with the toxocariasis associated with the other parasites in children. In: The Moldovan medical Journal, February 2018, Vol 61, No. 1, p. 36-41. DOI:10.5281/zenodo.1186196. UDC:616.995.132-053.2
10. **Plăcintă Gh., Paveliuc P., Bujor T.** Toxocaroză larvară gravă-prezentare de caz. În: Curierul Medical. 2013, 1(56), p. 76-80. ISSN 1857-0666.
11. **Plăcintă Gh.** Caz clinic de toxocaroză larvarică cu evoluție îndelungată (9 ani), cu manifestări de afectare sistemică, inclusiv pulmonară (suspectat tbc-multiple focare mici în pulmonii). În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2013, 1(46), p. 75-78. ISSN 1729-8687.
12. **Știrbu T., Plăcintă Gh.** Aspecte clinice ale toxocarozelor în asociere cu ciroza hepatică virală C. Congresul III Național de gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2013, 5(50), p. 153-156. ISSN 1729-8687.
13. **Plăcintă Gh..** Toxocaroză oculară, conduită de caz. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Materialele Congresului Specialiștilor din Domeniul Sănătății Publice și Managementului Sanitar din R. Moldova. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2013, 3 (48), p. 205-209. ISSN 1729-8687.
14. **Plăcintă Gh., Ețco C., Țibuleac S.** Sinteze privind aspectele medico-sociale ale celor mai răspândite parazitoze în Republica Moldova. Materialele conferinței a VII-a a medicilor infecționiști din Republica Moldova. "Actualități în patologia infecțioasă și parazitară". În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2012, 5(44), p. 168-171. ISSN 1729-8687.
15. **Plăcintă Gh., Ețco C.** Particularități medico-sociale de manifestarea invaziei toxocarice. Materialele conferinței a VII-a a medicilor infecționiști din Republica Moldova. "Actualități în patologia infecțioasă și parazitară". În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2012, 5(44), p. 172-174. ISSN 1729-8687.
16. **Plăcintă Gh.** Eficiența clinică prin modelare imună cu citomix și interleuchină-5 la pacienții cu forme rebele de toxocaroză. În: Curierul Medical. 2011, 6(324), p. 46-49. ISSN 1875-0666.
17. **Plăcintă Gh., Țibuleac S., Onu V. ș. a.** Unele particularități ale hipereozinofiliei sangvine la pacienții din Republica Moldova. În: Curierul Medical. 2007, 1(295), p. 41-43. ISSN 0130-1535.

categoria C

18. **Țibuleac S., Plăcintă Gh., Mudreac R. ș.a.** Ascaridoza câinelui și toxocaroză omului în orașul Chișinău. În: Curierul Medical. 2006, 6(294), p. 13-15. ISSN 0130-1535.
19. **Plăcintă Gh.** Larva S₂ a genului Toxocara la gazda naturală și accidentală. . În: Curierul Medical. 2006, 6(294), p. 24-26. ISSN 0130-1535.
20. **Ghinda S., Plăcintă Gh., Smeșnoi V. ș.a.** Particularitățile reactivității preimune la bolnavi cu patologia aparatului respirator asociată cu toxocaroză. În: Anale Științifice ale

- Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2013, vol. 3, p. 759-763. ISBN 978-9975-918-81-7.
21. **Plăcintă Gh.**, Știrbu T. Toxocaroză larvarică cu manifestări bronhopulmonare la un crescător de câini - prezentare de caz. În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2013, vol. 3, p. 756-758. ISBN 978-9975-918-81-7.
 22. Ghinda S., **Plăcintă Gh.**, Smeșnoi V. Reactivitatea imună la pacienții cu afecțiuni pulmonare asociate cu toxocaroză. În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2010, vol. 3, p. 196-200. ISBN 978-9975-918-81-7.
 23. Ghinda S., **Plăcintă Gh.**, Procopișin L. ș. a. Corelația imunității celulare și umorale la pacienții cu toxocaroză asociată cu patologii respiratorii. În: Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2009, vol. 3, p. 144-148. ISBN 978-9975-918-81-7.
 24. **Plăcintă Gh.** Hipereozinofilia sangvină la copii și adolescenți cu diverse suferințe din Republica Moldova posibil determinată de Larva S2 Toxocara canis. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”. Probleme actuale în medicina internă. Chișinău, 2007, vol. 3, p. 49-52. ISBN 978-9975-918-81-7.
 25. **Plăcintă Gh.** Hipereozinofilia la pacienții din Republica Moldova cu diverse manifestări neuropsihiatrice posibil determinate de larva S2 Toxocara canis. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”. Probleme actuale în medicina internă. Chișinău, 2007, vol. 3, p. 52-55. ISBN 978-9975-918-81-7.
 26. **Plăcintă Gh.** Toxocaroză, larva migraș viscerală și oculară: istoric și perioade. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”. Probleme actuale în medicina internă. Chișinău, 2006, vol. 3, p. 417-419. ISBN 978-9975-918-81-7.
- **Articole în materialele congreselor, conferințelor, simpozioanelor științifice naționale cu participare internațională**
27. Smeșnoi V., Ghinda S., **Plăcintă Gh.** et al. Endogenic intoxicație în pacienți cu toxocaroză. În: International symposium ”Actual problems of zoology and parasitology: achievements and prospects”. Academy of Sciences of Moldova, Institute of Zoology. Chișinău, 2017, p. 209-211. CZU 59+576.8 (082) =135.1=111=161.1
 28. Ghinda S., Iavorschi C., **Plăcintă Gh.** et al. Nivelul de anticorpi împotriva S2 T. Canis și imunitatea celulară la pacienți cu toxocaroză în asociație cu patologii respiratorii. În: al IV-lea Congres național de fiziopneumologie din RM (cu participare internațională). Chișinău, 2009, p. 137- 139
 29. **Plăcintă Gh.**, Țibuleac S., Conovali C. Unele caracteristici epidemiologice ale hipereozinofiliei sangvine la pacienții cu leziuni pulmonare. În: Materialele Congresului II Național al Imunologilor, alergologilor și imunoreabilitologilor cu participare internațională. Chișinău, 2007, p. 167-172.
- **Articole în materialele congreselor, conferințelor, simpozioanelor științifice naționale**
30. **Plăcintă Gh.**, Catrinici L., Deatisen V. Frecvența decelării anticorpilor către larva S2 Toxocara canis la populația practic sănătoasă din Republica Moldova. În: Conferința științifico-practică IMSP Bălți 135 ani de activitate. Bălți, 2007, p. 366-368.
- **Teze în materialele congreselor, conferințelor, simpozioanelor științifice internaționale (peste hotare)**
31. **Plăcintă Ghe.** Toxocaroză viscerală – problemă complexă a sistemului medical. Volumul de Rezumate Conferința Națională cu participare Internațională. Probleme actuale de patologie infecțioasă la frontiere. România, Galați 2018, p.22. ISBN:978-606-696-117-2.

32. Smesnoi V., Ghindă S., **Plăcintă Gh.** Study of phagocytosis and circulating immune complexes in patients infected with toxocara canis. În: Revista Romana de Medicina de Laborator. Supliment Vol. 26, Nr 2, București, România, Aprilie, 2018, S40-S41.
33. Bazinet M., Pântea V., **Plăcintă Gh.** et al. Update on safety and efficacy in the REP 401 protocol: REP 2139-Mg or REP 2165-Mg used in combination with tenofovir disoproxil fumarate and pegylated interferon alpha 2A in treatment naïve caucasian patients with chronic HBeAg negative HBV infection. In: Hepatol Int. 2017, nr. 11 (Suppl 1):S1–S1093. DOI 10.1007/s12072-016-9783-9. S85 ISSN: 1936-0533 (Print) 1936-0541 (Online). (IF: 2.164).
34. Bazinet M., Pântea V., **Plăcintă Gh.** et al. Update on safety and efficacy in the REP 401 protocol: REP 2139- Mg or REP 2165-Mg used in combination with tenofovir disoproxil fumarate and pegylated Interferon alpha-2a in treatment naïve caucasian patients with chronic HBeAg negative HBV infection. In: Journal of hepatology. 2017, vol.66 (suppl 1), S256. ISSN 0168-8278 (IF 12.486).
35. **Plăcintă Gh.**, Știrbu T. Larval toxocariasis with persistent eosinophilia in a patient with chronic hepatitis B – a case report. În: BMC Infectious Diseases. 2013, 13(1), p. 35. ISSN 1471-2334. doi:10.1186/bmcinfectdis. (IF: 3.03)
36. Smesnoi V., Ghindă S., **Plăcintă Gh.** Particularities of preimmune reactivity in patients with pulmonary tuberculosis in combination with toxocariasis. In: BMC Infectious Diseases. 2013, 13(1), p. 80. ISSN 1471-2334. doi:10.1186/bmcinfectdis. (IF: 3.03).
37. **Plăcintă Gh.** Particularities of Manifestations of toxocara Invasion. În: Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2012, 21(4), p. 21. ISSN 1842-1121.jgld.2012 (IF: 1.811).
38. Smeșnoi V., Ghinda S., **Plăcintă Gh.** Characteristic Modifications of Citokines and Features of Allergic Reactions Mediators in Patients with Various Forms of Toxocariasis. În: Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2012, 21(4), p. 38. ISSN 1842-1121.jgld.2012 (IF: 1.811).
39. Pantea V., **Plăcintă Gh.**, Cojuhari L., Cebotarescu V. Management of effects in treatment of chronic viral hepatitis C with Peginterferon alpha-2a and Ribavirin. In: Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2012, 21(4), p. 62. ISSN 1842-1121.jgld.2012 (IF: 1.811).
40. **Plăcintă Gh.** Seroprevalența invaziei cu larve S2 Toxocara canis la pacienții cu hipereozinofilie sangvină. In: Clujul Medical. Revistă de Medicină și Farmacie. Cluj-Napoca, România, 2008, vol L XXXI, p. 246. ISSN 1222-2119.
41. **Plăcintă Gh.**, Deatișen V., Smeșnoi V., ș. a. Sindromul de hepatocitoliză la bolnavii cu toxocaroză pe fundalul tratamentului cu albendazol. În: Romanian Journal of Hepatology. Programme and Abstracts of the XVIIth National Congress of Hepatology. Bucharest, Romania, 2007, 3(supl. 1), p. 56-57.
42. Грибенюк А., Ону В., **Плэчинтэ Г.** и др. Противопаразитарное лечение больных крапивницей, сочетающейся с токсокарозом. В: Аллергология и иммунология. 2007, 8 (1), с. 266. ISSN 1562-3637.
43. **Plăcintă Gh.**, Avricenco M., Bucliș O. Hepatita virală cronică în asociere cu toxocaroză. In: Romanian Journal of Hepatology. Programme and Abstracts of the VIIIth National Congress of hepatology. Bucharest, Romania, 2008, 4(supl. 1), p.60.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICO-METODICE ȘI DIDACTICE

• Ghid clinic

44. Colofîțchii A., Lungu V., Gheorghiiță S., **Plăcintă Gh.** Toxocaroză. Chișinău, 2013. 20 p.

ADNOTARE

Plăcintă Gheorghe

„Toxocaroză: aspecte medico-sociale; manifestări clinico-evolutive; conduita managerială și terapeutică”. Teză de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău, 2019.

Structura tezei: introducere, 6 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 340 de titluri, 237 pagini de text de bază, 47 de tabele, 44 de figuri, 12 cazuri clinice, 7 anexe. Rezultatele studiului sunt publicate în 44 de lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: toxocaroză, epidemiologie, determinantele evoluției, comorbidități, randament terapeutic. **Domeniul de studiu:** boli infecțioase tropicale și parazitologie medicală. **Scopul cercetării:** Evaluarea aspectelor epidemiologice de manifestare a invaziei toxocarice și ale altor parazitoze, determinarea seroprevalenței toxocarice, evidențierea particularităților clinico-evolutive și de tratament pentru a micșora determinantele de infestare și morbiditatea populației. **Obiectivele cercetării:** analiza comparativă a particularităților epidemiologice ale invaziei toxocarice și ale altor entități parazitare în R. Moldova (a. 2004-2016); identificarea factorilor de instalare a gradului înalt de invazie toxocarică; determinarea seroprevalenței toxocarice la persoanele aparent sănătoase și la cele cu caracter morbid; elucidarea variantelor clinico-evolutive ale invaziei toxocarice la maturi și la copii. Manifestările clinico-patogenice și paraclinice în funcție de durata invaziei toxocarice, evaluarea eficacității terapeutice; evidențierea diferențelor evolutive dintre monoinvazia toxocarică și asocierea cu alte entități parazitare și cu hepatitele virale cronice, identificarea prevalenței patologice; stabilirea caracterelor devierilor imune în funcție de forma de manifestare, determinarea influenței invaziei toxocarice asupra eficacității răspunsului postvaccinal la copii; rolul determinantelor clinice și cele de laborator în stabilirea evoluției diferite a toxocarozii viscerale (vindecare, exacerbare, remisiune, evoluție latentă, în salturi, reinvazie); elaborarea unui algoritm de diminuare a determinantelor de infestare și morbidității populației, și de conduită a cazului distinct.

Noutatea și originalitatea științifică. Au fost realizate: elucidarea factorilor de prevalență, identificarea legăturilor de evoluție, întocmirea spectrului de manifestări, extinderea viziunii în cunoașterea patologiei de către medicii-clinicieni, managementul distinct, cu reduceri de costuri, individualizat pe pacient. **Rezultatele principial noi.** Au fost stabiliți factorii predictivi în evoluția diferită a bolii, diferențele monoinvaziei toxocarice cu comorbiditățile parazitare și HCV; a fost elaborat algoritmul de conduită, s-au oferit soluții noi terapeutice în cazurile de toxocaroză rebelă. **Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării.** Abordarea toxocarozii ca maladie care îmbracă diferite variante clinice, anterior fiind sub acoperire sindromală; elaborarea algoritmului de conduită în funcție de cazul concret. **Implementarea rezultatelor științifice.** Rezultatele au fost implementate în procesul de studii în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”; organizarea instruirii în teritorii a medicilor de familie, conform ordinului MS; deschiderea Centrului de Parazitologie Medicală și Boli Tropicale.

ANNOTATION

Placinta Gheorghe

“Toxocariasis: medical-social aspects; clinical-evolutionary manifestations; managerial and therapeutic conduct”. Thesis of doctor habilitat in medicine, Chisinau, 2019.

Structure of the thesis: introduction, 6 chapters, general conclusions and recommendations, bibliography consisting of 340 titles, 237 pages of basic text, 47 tables, 44 figures, 12 clinical cases, 7 appendices. The results of the study are published in 44 scientific papers.

Keywords: toxocariasis, epidemiology, evolution determinants, co-morbidities, therapeutic yield.

Research area: tropical infectious diseases and medical parasitology. **Aim:** Assessment of epidemiological aspects of toxocarcic and other parasitosis invasion, determination of toxocarcic seroprevalence, evidence of clinical and evolutionary particularities and treatment to reduce infestation determinants and morbidity of the population. **Research objectives:** comparative analysis of epidemiological peculiarities of toxocarcic invasion and other parasitic entities in Moldova (2004-2016); identification of factors in installing the high level of toxocariasis invasion; determination of toxocarcic seroprevalence in apparently healthy and morbid persons; elucidation of clinical-evolutionary variants of toxocarcic invasion in adults and children; clinical-pathogenic and paraclinical manifestations depending on the duration of the toxocariasis invasion, evaluation of therapeutic efficacy; evidence the evolutionary differences between monoinvasive toxocariasis and association with other parasitic entities and chronic viral hepatitis, identifying pathological prevalence; determining the characteristics of immune deviations according to the form of manifestation; determining the influence of toxocarcic invasion on the effectiveness of postvaccinal response in children; determining the influence of toxocarcic invasion on the effectiveness of postvaccinal response in children; the role of clinical determinants and laboratory determinations in establishing the different evolution of visceral toxocarasis (recovery, exacerbation, remission, latent evolution, evolution in leaps, re-invasion); the development of an algorithm for diminishing the determinants of the population's infestation and morbidity, and the conduct of a distinct case. **Scientific novelty.** Elucidation of disease prevalence factors, identification of different evolutionary laws of larval toxocarasis, drawing up the vast spectrum of manifestations, the expansion of the vision in knowledge of pathology by clinicians, which offers the possibility of a distinct management, with cost reductions, personalized to the patient. **Fundamentally new results.** The predictive factors that determine the different evolution of the disease, and the differences in toxocariasis monoinvasion with parasitic comorbidities and HCV have been established, the algorithm of conduct has been developed, offering new therapeutical solutions in the cases of rebel toxocariasis. **Theoretical and practical significance.** Approaching toxocariasis as a chronic disease with different clinical variants, which have been previously under the cover of syndromic diagnosis, the algorithm of conduct has been developed according to each case. **Implementation of scientific results.** The results have been implemented in the teaching process at the State Medical and Pharmaceutical University "Nicolae Testemitanu", in the training of family doctors in the territory, according to the MH order; the Centre of Medical Parasitology and Tropical Diseases has been opened.

АННОТАЦИЯ

Плэчинтэ Георге

“Токсокароз: медико-социальные аспекты; клинико-эволюционные проявления; управленческие и терапевтические действия” Диссертация доктора хабилитат медицинских наук, Кишинэу, 2019.

Структура диссертации: введение, 6 глав, общие выводы и рекомендации, библиография из 340 наименований, 237 страниц основного текста, 47 таблиц, 44 рисунка, 12 клинических случаев, 7 приложений. Результаты исследования опубликованы в 44 научных статьях.

Ключевые слова: токсокароз, эпидемиология, детерминанты эволюции, сопутствующие заболевания, терапевтическая эффективность.

Область исследования: инфекционные, тропические заболевания и медицинская паразитология. **Цель исследования:** оценка эпидемиологических аспектов проявлений токсокарозной инвазии и других паразитозов путем определения степени распространения и оценки воздействия на здоровье; установление механизмов патологического влияния при токсокарозе, снижения инфицирования и заболевания. **Задачи исследования:** сравнительный анализ эпидемиологических особенностей токсокароза и других паразитарных инвазий в Молдове (2004-2016 гг.); выявление факторов, определяющих высокую степень инвазии токсокароза; Определение серопозитивности токсокароза у явно здоровых и болезненных людей; выяснение клинико-эволюционных вариантов токсокарозной инвазии у взрослых и детей. Клинико-патогенные и параклинические проявления в зависимости от продолжительности инвазии токсокароза, оценки терапевтической эффективности; подчеркивая эволюционные различия между токсокарозной моноинвазией и ассоциацией с другими паразитарными инвазиями. хроническим вирусными гепатитами, выявляя патологическую превосходность; определение характеристик иммунных отклонений в зависимости от формы проявления, определение влияния токсокарозной инвазии на эффективность поствакцинального ответа у детей; роль клинических и лабораторных детерминант при определении различной эволюции висцерального токсокароза (выздоровление, обострение, ремиссия, латентное течения, повторная реинвазия); разработка алгоритма для уменьшения детерминантов инфицирования и заболеваемости населения, менеджмента конкретного случая

Научная новизна. Выяснение факторов высокой распространенности, различных форм проявления, расширение видения в познании патологии клиницистами, определение менеджмента с целью своевременной диагностики, лечения и сокращения затрат. **Принципиально новые результаты.** Установлены прогностические факторы определяющие различные течения и исходы болезни, различия моноинвазного токсокарозного проявления и с сопутствующими паразитарными заболеваниями и с ХГС; разработан алгоритм действия, предложены новые терапевтические решения в случаях устойчивости, неэффективности антилициночных средств. **Теоретическая значимость и прикладная ценность работы.** Была продемонстрирована необходимость подхода к токсокарозу как к хроническому заболеванию, которому принимает различные клинические варианты, оставаясь под прикрытием синдромальных диагнозов; был разработан алгоритм действия по каждому случаю. **Внедрение научных результатов.** Были внедрены в процессе обучения в рамках ГМФУ "Николае Тестемицану"; согласно приказу МЗ были организованы курсы обучения семейных врачей; Открытие Центра Медицинской Паразитологии и Тропических Болезней.

Plăcintă Gheorghe

**TOXOCAROZA: ASPECTE MEDICO-SOCIALE; MANIFESTĂRI CLINICO-
EVOLUTIVE; CONDUITA MANAGERIALĂ ȘI TERAPEUTICĂ**

**321.09 – Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală
331.03 – Medicină socială și management**

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Aprobat spre tipar: 19.12.2018	Formatul hârtiei A4
Hârtie offset. Tipar digital	Tiraj 100 ex.
Coli de tipar: 3	Comanda nr 203

Tipografia „PRINT-CARO”,
str. Astronom Nicolae Donici 14, mun. Chișinău, MD-2049
tel. 022 85-33-86