

**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**

**Teză de doctor habilitat în științe medicale**

Autor:

**Plăcintă Gheorghe,**  
d.ș.m., conferențiar universitar

Consultant științific:

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>Țibuleac Sava,</b><br>d.h.ș.m., profesor universitar |
|---------------------------------------------------------|

Consultant științific:

|                                                           |
|-----------------------------------------------------------|
| <b>Ețco Constantin,</b><br>d.h.ș.m., profesor universitar |
|-----------------------------------------------------------|

**© Gheorghe Plăcintă, 2019**

## CUPRINS

|                                                                                                                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ADNOTARE (în limbile română, engleză, rusă) .....</b>                                                                                                                | <b>6</b>  |
| <b>LISTA ABREVIERILOR.....</b>                                                                                                                                          | <b>9</b>  |
| <b>INTRODUCERE.....</b>                                                                                                                                                 | <b>11</b> |
| <b>1. VIZIUNEA COMPLEXĂ PRIVIND EVOLUȚIA TOXOCAROZEI.....</b>                                                                                                           | <b>22</b> |
| 1.1. Evoluția invaziei toxocarice la gazda naturală.....                                                                                                                | 22        |
| 1.2. Gradul de răspândire a toxocarozii intestinale la câini și poluarea<br>solului cu ouă de <i>Toxocara canis</i> în diferite zone ale globului.....                  | 25        |
| 1.2.1. Gradul de răspândire a toxocarozii intestinale la câini și poluarea<br>solului cu ouă de <i>Toxocara canis</i> în Republica Moldova.....                         | 28        |
| 1.3. Diagnosticul toxocarozii la om, larva migrans viscerală și oculară:<br>istoric și perioade.....                                                                    | 29        |
| 1.4. Seroprevalența invaziei toxocarice la copii și la maturi în diferite zone ale globului ....                                                                        | 34        |
| 1.5. Implicări imunopatologice în toxocaroză umană, manifestări clinice,<br>diagnostic, tratament.....                                                                  | 37        |
| 1.6. Concluzii la capitolul 1.....                                                                                                                                      | 58        |
| <b>2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE.....</b>                                                                                                                          | <b>60</b> |
| 2.1. Designul general.....                                                                                                                                              | 60        |
| 2.2. Caracteristica materialului clinic.....                                                                                                                            | 68        |
| 2.3. Caracteristica metodelor de examinare.....                                                                                                                         | 76        |
| 2.3.1. Metode de laborator.....                                                                                                                                         | 76        |
| 2.3.2. Metode instrumentale.....                                                                                                                                        | 79        |
| 2.4. Caracteristica metodelor de prelucrare statistică .....                                                                                                            | 79        |
| 2.5. Concluzii la capitolul 2.....                                                                                                                                      | 80        |
| <b>3. INFESTAREA TOXOCARICĂ LA POPULAȚIA DIN REPUBLICA MOLDOVA.....</b>                                                                                                 | <b>82</b> |
| 3.1. Seroprevalența invaziei toxocarice la populația practic sănătoasă.....                                                                                             | 82        |
| 3.2. Seroprevalența invaziei toxocarice la pacienții spitalizați cu diverse<br>patologii în diferite secții specializate ale instituțiilor medico-sanitare publice..... | 83        |
| 3.3. Adresabilitatea pacienților cu toxocaroză și corelația cu intensitatea parazitară.....                                                                             | 90        |
| 3.4. Analiza evolutivă și comparativă a incidenței și a prevalenței celor mai răspândite<br>parazitoze în Republica Moldova.....                                        | 92        |

|           |                                                                                                                                                                                  |            |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.5.      | Factorii determinanți ai gradului înalt de invazie toxocarică în Republica Moldova..                                                                                             | 105        |
| 3.5.1.    | Gradul de răspândire a toxocarozii intestinale la câini.....                                                                                                                     | 105        |
| 3.5.2.    | Poluarea solului cu ouă de <i>Toxocara canis</i> .....                                                                                                                           | 107        |
| 3.6       | Căile de transmitere și factorii de risc în infestarea toxocarică.....                                                                                                           | 108        |
| 3.6.      | Concluzii la capitolul 3.....                                                                                                                                                    | 111        |
| <b>4.</b> | <b>DURATA TOXOCAROEI VISCERALE, MANIFESTĂRILE CLINICE<br/>ȘI DE LABORATOR LA MATURI ȘI LA COPII, INFLUENȚA<br/>COMORBIDITĂȚILOR, CONTRIBUȚIA TRATAMENTULUI<br/>SPECIFIC.....</b> | <b>113</b> |
| 4.1.      | Manifestările clinice, de laborator și contribuția tratamentului specific<br>în cursul primului an de toxocaroză viscerală.....                                                  | 113        |
| 4.2.      | Manifestările clinice, de laborator și contribuția terapiei specifice în cursul<br>toxocarozii viscerale cronice la copii.....                                                   | 132        |
| 4.3.      | Manifestările clinice, de laborator și contribuția terapiei specifice în cursul<br>toxocarozii viscerale cronice la maturi.....                                                  | 144        |
| 4.4.      | Concluzii la capitolul 4.....                                                                                                                                                    | 162        |
| <b>5.</b> | <b>DETERMINANTELE CLINICE ȘI DE LABORATOR ÎN EVOLUȚIA<br/>DIFERITELOR STĂRI A TOXOCAROEI VISCERALE.....</b>                                                                      | <b>167</b> |
| 5.1.      | Evoluția determinantelor clinice și de laborator în vindecarea timpurie a pacienților<br>cu toxocaroză viscerală.....                                                            | 167        |
| 5.2.      | Evoluția determinantelor clinice și de laborator în starea de exacerbare a<br>toxocarozii viscerale.....                                                                         | 171        |
| 5.3.      | Evoluția determinantelor clinice și de laborator în instalarea remisiunii la<br>pacienții cu toxocaroză larvară.....                                                             | 175        |
| 5.4.      | Caracteristica generală și evoluția determinantelor de laborator la<br>pacienții cu toxocaroză larvară stagnantă.....                                                            | 180        |
| 5.5.      | Concluzii la capitolul 5.....                                                                                                                                                    | 184        |
| <b>6.</b> | <b>MANAGEMENTUL SERVICIILOR DE PREVENIRE, SUPRAVEGHERE<br/>ȘI DE REDUCERE A MORBIDITĂȚII PRIN TOXOCAROZĂ.....</b>                                                                | <b>186</b> |
| 6.1       | Identificarea serviciilor și activităților în profilaxia toxocarozii.....                                                                                                        | 186        |
| 6.2       | Argumentarea științifică în instituirea și dezvoltarea Centrului de Parazitologie<br>Medicală și Boli Tropicale .....                                                            | 189        |
| 6.3       | Algoritm de management în supravegherea cazului clinic, instalarea vindecării                                                                                                    |            |

|                                                                                                                                                                                                         |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| în timp în toxocaroza viscerală.....                                                                                                                                                                    | 191         |
| 6.4. Determinantele de recădere și randamentul curelor repetate de tratament<br>în toxocaroza.....                                                                                                      | 200         |
| 6.5. Algoritm de conduită a cazului seropozitiv.....                                                                                                                                                    | 209         |
| 6.6. Concluzii la capitolul 6.....                                                                                                                                                                      | 211         |
| <b>SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE .....</b>                                                                                                                                                              | <b>214</b>  |
| <b>CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....</b>                                                                                                                                                  | <b>227</b>  |
| <b>BIBLIOGRAFIE.....</b>                                                                                                                                                                                | <b>232</b>  |
| <b>ANEXE .....</b>                                                                                                                                                                                      | <b>254.</b> |
| Anexa 1. Frecvența decelării câinilor infestați cu ascaridul <i>Toxocara</i> prin metoda de<br>coproscopie sau de seroprevalență în diverse regiuni geografice.....                                     | 254         |
| Anexa 2. Frecvența depistării ouălor de <i>T. canis</i> în probe de sol colectate în<br>diferite regiuni geografice.....                                                                                | 256         |
| Anexa 3. Frecvența decelării prin testul ELISA a anticorpilor <i>anti-S<sub>2</sub> T. canis</i> la copiii<br>și adulții practic sănătoși sau cu diverse afecțiuni, în diferite regiuni geografice..... | 258         |
| Anexa 4. Distribuirea indicatorilor în cursul primului an de toxocaroza viscerală.....                                                                                                                  | 261         |
| Anexa 5. Repartizarea indicatorilor în funcție de durata în ani a toxocarozelor viscerale.....                                                                                                          | 262         |
| Anexa 6. Distribuirea indicatorilor în funcție de semnificația clinică și de laborator în<br>toxocaroza viscerală.....                                                                                  | 263         |
| Anexa 7. Indicatorii de bază în funcție de evoluția în timp a toxocarozelor viscerale<br>(10 ani de supraveghere).....                                                                                  | 264         |
| <b>DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....</b>                                                                                                                                                     | <b>265</b>  |
| <b>CURRICULUM VITAE AL AUTORULUI.....</b>                                                                                                                                                               | <b>266</b>  |

## 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, 231 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 toxocarozelor 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 principale 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 toxocarozelor 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, 231 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, 231 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.



## LISTA ABREVIERILOR

|                    |                                                                                   |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| ADN                | – acid dezoxiribonucleic                                                          |
| ANSA               | - Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor                                  |
| ANSP               | - Agenția Națională pentru Sănătate Publică                                       |
| $\alpha$ -IFN      | – interferon alfa ( $\alpha$ )                                                    |
| CD                 | – cluster de diferențiere (cluster of differentiation)                            |
| CD4/CD8            | – indice imunoregulator                                                           |
| CIC                | – complexe imune circulante                                                       |
| CMH                | – complex major de histocompatibilitate                                           |
| CNAM               | - Compania Națională de Asigurări în Medicină                                     |
| CNSP               | – Centrul Național de Sănătate Publică                                            |
| ECP                | – proteină cationică a eozinofilelor                                              |
| Foxp3              | – factor de transcriere în dezvoltarea și funcția celulelor T de reglementare     |
| HLA                | – antigen leucocitar uman                                                         |
| IFN                | – interferon                                                                      |
| IgG, IgA, IgM, IgE | – imunoglobuline                                                                  |
| Î                  | --interval de încredere                                                           |
| IL                 | – interleukine                                                                    |
| IMSP               | – instituție medico-sanitară publică                                              |
| IRM                | – imagistică prin rezonanță magnetică                                             |
| LCR                | – lichid cefalorahidian                                                           |
| LMO                | – larva migrans oculară                                                           |
| LMV                | – larva migrans viscerală                                                         |
| LTL                | – indice leuco-T-limfocitar (raportul dintre numărul de leucocite și limfocite T) |
| NT                 | – neurotoxocaroză                                                                 |
| PCR                | – reacția de polimerizare în lanț                                                 |
| RR                 | -- risc relativ                                                                   |
| SNC                | – sistem nervos central                                                           |
| TA                 | – toxocaroză atipică                                                              |
| TC                 | – tomografie computerizată                                                        |

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| <i>T. canis</i> | – <i>Toxocara canis</i>                          |
| <i>T. cati</i>  | – <i>Toxocara cati</i>                           |
| T/B             | – raportul dintre limfocitele T și limfocitele B |
| TES             | – antigen toxocaric excretor-secretor            |
| TGF- $\beta$ 1  | – transformarea factorului de creștere beta      |
| Th1, Th2        | – tipuri ale răspunsului imun                    |
| Treg            | – celule T de reglementare                       |
| u.c.            | – unitate convențională                          |
| u.d.o.          | – unitatea densității optice                     |
| VSH             | – viteza de sedimentare a eritrocitelor          |

## INTRODUCERE

### Actualitate

Toxocaroză umană este o problemă medico-socială și economică de importanță majoră, având o răspândire globală. Totodată, înțelegerea noastră asupra impactului și costului global al toxocarozelor umane este limitată, deoarece nu există o conștientizare clinică suficientă, o acumulare clară de studii privind randamentul și eficacitatea intervențiilor clinice, de laborator și de tratament [273]. Astfel, boala rămâne o problemă de sănătate publică la nivel mondial [127].

Toxocaroză umană este o boală zoonotică neglijată în multe țări ale lumii, care poate deveni o infecție potențial serioasă [174, 195]. Existența gazdei sălbatice definitive și gazdei paratenice complică controlul *Toxocara canis*. Creșterea populației umane, dar și a câinilor, migrația populației și schimbările climatice vor duce la creșterea impactului acestei zoonoze [185, 293, 297].

Această boală poate fi întâlnită în special în țările în curs de dezvoltare și în regiunile în care condițiile de igienă de bază sunt precare, atingând valori de seroprevalență de 47,5%, concomitent cu un procentaj înalt de prezență a altor parazitoze [6, 15, 57]. Cu toate acestea, țările industrializate au raportat rate de seroprevalență de până la 14,2% la om [46, 85].

O analiză biometrică a cercetării globale privind toxocaroză, în care au fost incluse 2765 de publicații, cuprinzând 11 tipuri de documente, în anii 1932-2015, a arătat că numărul anual al publicațiilor de cercetare a crescut de la 30 în 1980 la 111 în 2015, ceea ce indică actualitatea problemei. Țările dezvoltate, precum Statele Unite ale Americii, Japonia, Marea Britanie, Franța, Germania și Italia, sunt liderii mondiali în cercetarea toxocarozelor, contribuind cu mai mult de 34% din totalul literaturii publicate. De asemenea și țările în curs de dezvoltare, cum ar fi Brazilia, Argentina, India și, din comunitatea europeană, Polonia, au arătat o creștere notabilă în ultimii ani a articolelor publicate privind toxocaroză. 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 [158].

Există o lipsă de conștientizare printre clinicieni în ceea ce privește manifestările clinice ale toxocarozelor și în populație în ceea ce privește măsurile de prevenire. Lipsa măsurilor de prevenire a zoonozelor conduce la o prevalență ridicată în multe regiuni [5, 64].

Toxocaroză a devenit una dintre cele mai răspândite parazitoze la om, iar în ultimii ani incidența ei este în continuă creștere [58, 78]. În Republica Moldova, această boală nu este

inclusă în lista afecțiunilor pentru înregistrare și evidență obligatorie, de aceea incidența și prevalența prin această parazitoză nu sunt cunoscute.

Patogenia toxocarozii este complicată și insuficient studiată, fiind determinată de mulți factori, în primul rând de relațiile dintre doua organisme vii: parazit și gazdă. Rolul decisiv îi aparține răspunsului gazdei la agresivitatea parazitară, cu toate că factorii respectivi, care determină evoluția invaziei cu larve de *T. canis*, inclusiv schimbările imunologice nu sunt pe deplin studiate. Deși se observă un răspuns imunologic mediat mixt de Th1 și Th2, în special cu niveluri ridicate de IgE și eozinofilie, mecanismele care stau la baza extinderii sindroamelor în toxocaroză indusă prin larvă migrans viscerală (LMV), larvă migrans oculară (LMO), forma asimptomatică, și toxocaroză oculară sunt în mare măsură neclare. Persoanele infestate sunt mai receptive față de virusuri, bacterii sau fungi, făcând mai frecvent maladii cauzate de acești agenți patogeni, deoarece larva S<sub>2</sub> posedă capacități supresive asupra sistemului de protecție, inhibă activitatea fagocitară a neutrofilelor, monocitelor din sângele circulant [43, 50].

Afectarea cerebrală în toxocaroză rămâne un fenomen studiat insuficient. Totodată, înțelegerea deficiențelor cognitive și comportamentale datorate toxocarozii la populațiile umane rămâne deosebit de deficitară [124]. Migrația larvelor în SNC al gazdei paratene (de portaj), inclusiv al oamenilor, poate provoca neurotoxocaroză, rezultând o varietate de simptome neurologice. *Toxocara canis* prezintă o afinitate mai puternică pentru CNS decât *T. cati*, cauzând simptome neurologice mai severe în modelul de șoarece. Patomecanismele neurotoxocarozii, precum și reacțiile gazdei față de parazitul respectiv, sunt în mare parte necunoscute [142]. Toxocaroză ar putea juca un rol în incidența epilepsiei în zonele endemice [215, 217].

Datele experimentale recente evidențiază o ipoteză privind legătura dintre prezența larvelor *T. canis* în creier și progresarea bolii Alzheimer, din cauza creșterii expresiei neurodegenerative [51].

Manifestările cauzate de larva *T. canis* la om rămân puțin cunoscute, iar medicii-practicieni acordă o atenție insuficientă acestei parazitoze. Ea este puțin cunoscută la om, iar morbiditatea este în creștere [19]. Nu sunt elucidate formele de evoluție, manifestările clinice, paraclinice și de diagnostic în funcție de varianta procesului parazitar, modul și durata de dispensarizare, sechelele timpurii și cele tardive. Unicul test specific de diagnosticare a toxocarozii este cel serologic (imunologic), deși interpretarea rezultatelor serologice pozitive pot reflecta mai multe situații particulare: boala propriu-zisă, inclusiv formele ei subclinice, sechela serologică, reacțiile serologice fals pozitive etc. Această stare de lucruri necesită efectuarea mai multor cercetări, pentru a rezolva o atare problemă dificilă [137].

Rămân incerte criteriile de terapie antilarvară și patogenetică, din care considerente frecvent se aplică tratament neargumentat. Nu este studiată eficacitatea comparativă a diferitelor scheme complexe de tratament, inclusiv cel de imunocorecție. Ar trebui depuse eforturi pentru a aborda cu toată seriozitatea aceste probleme, deoarece toxocaroză afectează doi dintre cei mai buni și cei mai vechi prieteni ai omului – câinii și pisicile. Prin urmare, trebuie de continuat studiile pentru rezolvarea acestei maladii comune oamenilor și animalelor [8].

Studiile prospective privind toxocaroză umană sunt orientate spre evaluarea celei mai bune terapii medicamentoase. Totodată, prevenirea este cea mai importantă strategie, din cauza prevalenței ridicate a *T. canis* în zonele urbane [32].

Asocierea toxocaroză cu hepatitele virale nu a fost suficient cercetată, însă unele studii publicate în literatura de profil au arătat că hepatita cronică virală prezintă unele particularități la acești pacienți. Având în vedere incidența majoră a acestor două patologii la populația Republicii Moldova, se impun investigații complexe, care ar preciza activitatea fiecărei forme nosologice, prevalența modificărilor patologice, ordonarea curelor de tratament. Analiza multifactorială va permite identificarea soluțiilor în elaborarea managementului eficient pentru diminuarea morbidității prin toxocaroză umană, utilizând recomandările ce urmează a fi elaborate [79].

**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, reinvasie).

8. Elaborarea unui algoritm de diminuare a determinantelor de infestare și morbidității populației, și de conduită a cazului distinct

### **Metodologia cercetării**

Studiul a fost unul prospectiv, deschis, ecologic, clinic, de cohortă, prin 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.

### **Noutatea științifică a rezultatelor obținute**

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 reinvasie.

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 determinanțele 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 principale noi**

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.

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 toxocarozii.

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 toxocarozei și toxoplasmozei la om.

Datele epidemiologice obținute privitor la forma oculară în toxocaroză reclamă efectuarea unui studiu separat, împreună cu specialiștii din oftalmologie, în ilucidarea 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 toxocarozei în diminuarea răspunsului postvaccinal la copii. În cursul toxocarozei 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 lezării hepatice toxocarice ( $p < 0,05$ ).

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

### **Valoarea aplicativă a lucrării**

S-a demonstrat necesitatea de abordare a toxocarozei ca o maladie 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 maladiei 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.

### **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 în confirmarea toxocarozelor

**Publicații la tema tezei.** Materialele de cercetare au fost expuse în paginile a 45 de publicații științifice, dintre care: 1 monografie, 30 de articole (inclusiv 12 în monoautorat), dintre care 7 în reviste internaționale (2 cu citație în scopus), 9 – citate în google scholar, 1 Ghid Național, 14 comunicări rezumative, dintre care 5 cu IF.

**Aprobarea rezultatelor științifice.** Principalele prevederi ale tezei au fost prezentate:

- *în formă de prezentare orală la:*
  1. Conferința Națională cu participare Internațională. Probleme actuale de patologie infecțioasă la frontiere. România, Galați 2018: ” Toxocaroză viscerală – problemă complexă a sistemului medical.” *Acordat Premiul de Excelență pentru contribuția în colaborarea transfrontalieră din domeniul sănătății și învățământului medical.*
  2. International symposium ”Actual problems of zoology and parasitology: achievements and prospects”. Academy of Sciences of Moldova, Institute of Zoology. Chisinau, 2017: ” Endogenic intoxication in patients with toxocarosis”.

3. Ședința Medicilor Specialiști Boli Infecțioase, Chisinau 2016: "Toxocaroză – problemă complexă a Sistemului Sanitar".
4. Zilele Științifice USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, 2011: "Particularitățile reactivității preimune la bolnavi cu patologia aparatului respirator asociată cu toxocaroză".
5. Congresul III Național de gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională. Chișinău, 2013: "Aspecte clinice ale toxocarozelor în asociere cu ciroza hepatică virală C"
6. Primul Congres al Specialiștilor din Domeniul Sănătății Publice și Managementului Sanitar din R. Moldova. Chișinău, 2013: "Toxocaroză ocultă, conduită de caz.
7. Conferința a VII-a a medicilor infecționiști din Republica Moldova. "Actualități în patologia infecțioasă și parazitară". Chișinău, 2012. "Sinteze privind aspectele medico-sociale ale celor mai răspândite parazitoze în Republica Moldova".
8. Conferința a VII-a a medicilor infecționiști din Republica Moldova. "Actualități în patologia infecțioasă și parazitară". Chișinău, 2012: "Particularități medico-sociale de manifestare a invaziei toxocarice".
9. Conferința Internațională a Medicilor Specialiști Homeopatie, Ucraina, Kiev, 2011: "Eficiența clinică prin modelare imună cu citomix și interleuchină-5 la pacienții cu forme rebele de toxocaroză".
10. Zilele Științifice USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, 2010: "Reactivitatea imună la pacienții cu afecțiuni pulmonare asociate cu toxocaroză".
11. IV-lea Congres național de fiziopneumologie din RM (cu participare internațională). Chișinău, 2009: "The level of antibodies against S2 T. Canis and the cellular immunity in patients with toxocarosis in association with respiratory system pathologies".
12. X-lea Congres Național de Boli Infecțioase Cluj-Napoca, România, 2008: "Seroprevalența invaziei cu larve S2 Toxocara canis la pacienții cu hipereozinofilie sangvină".
13. Congresul II Național al Imunologilor, alergologilor și imunoreabilitologilor cu participare internațională. Chișinău, 2007: "Unele caracteristici epidemiologice ale hipereozinofiliei sangvine la pacienții cu leziuni pulmonare".
14. Conferința științifico-practică IMSP Bălți 135 ani de activitate. Bălți, 2007: "Frecvența decelării anticorpilor către larva S2 Toxocara canis la populația practic sănătoasă din Republica Moldova".

- *în formă de expoziții la:*

15. Inventica 2018, Iași România, 27-29 iunie 2018: "Toxocaroza – problemă actuală a serviciului medical și Sanitar Public", *Gold Medal*.
16. Inventica 2018, Cluj-Napoca, România, 21-23 martie 2018 *Special Prize Lodz University of Technology, Polonia*. "Toxocaroza – problemă actuală a serviciului medical și Sanitar Public".
  - în formă de poster la:
17. Zilele Științifice "Dr. Profesor Matei Balș", București, 2013: "Larval toxocariasis with persistent eosinophilia in a patient with cronic hepatitis B – a case report".
18. Zilele Științifice "Dr. Profesor Matei Balș", București, 2013: "Particularities of preimmune reactivity in patients with pulmonary tuberculosis in combination with toxocariasis".
19. Zilele Științifice "Dr. Profesor Matei Balș", București, 2012: "Particularities of Manifestations of toxocara Invasion".
20. Zilele Științifice "Dr. Profesor Matei Balș", București, 2012: "Modifications of Citokines and Features of Allergic Reactions Mediators in Patients with Various Forms of Toxocariasis".
21. XVII<sup>th</sup> National Congres of Hepatology. Bucharest, Romania, 2007: "Sindromul de hepatocitoliză la bolnavii cu toxocaroză pe fundalul tratamentului cu albendazol"

**Teza a fost examinată și aprobată la:**

1. Ședința comună a Catedrelor *Boli Infecțioase și Management și Psihologie* (procesul-verbal nr. 5 din 01 decembrie 2017).
2. 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
3. Seminarul științifico-metodic de profil 321.09 – Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală (procesul-verbal nr. 3 din 25.05.2018).
4. Seminarul științifico-metodic de profil 331.03 – Medicină socială și management (procesul-verbal nr. 2 din 29.05.2018).

## Sumarul compartimentelor tezei

Teza cuprinde adnotare în trei limbi (română, engleză, rusă), introducere, 6 capitole de investigații originale, un capitol rezumativ, concluzii, recomandări practice și un indice bibliografic cu 340 de surse științifice. Lucrarea este expusă pe 231 pagini de text electronic, cu material iconografic inserat în 47 de tabele, 44 de figuri; 12 cazuri clinice, 7 anexe.

În **primul capitol** sunt analizate publicațiile de specialitate, care însumă viziunea complexă privind evoluția toxocarozii. 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.

În **capitolul 2** este descris designul general al cercetării, caracteristica loturilor de pacienți, metodele de cercetare și de prelucrare statistică a datelor. În studiu au fost incluse 99 de persoane sănătoase; 12 637 de pacienți cu diverse patologii; 1166 de pacienți cu toxocaroză supravegheați pe o perioadă de 3–15 ani, dintre care 222 copii; probe la prezența ouălor de *T. canis* de la 1459 câini și 944 de pe sol; prelucrarea datelor statistice privind incidența celor mai răspândite helmintiaze în perioada 2006–2015. Grupurile de studiu cu destinație specială au fost create pentru a clarifica particularitățile stării imunologice, valoarea testului Western blot, determinarea indicațiilor și eficienței terapiei larvicide etc.

Prelucrarea statistică a datelor obținute s-a realizat computerizat prin metode de analiză descriptivă, variațională, corelațională și multifactorială discriminantă.

**Capitolul 3** este consacrat determinării factorilor de instalare a unui grad înalt de seroprevalență toxocarică în Republica Moldova, care a devenit unul dintre cele mai înalte din lume – 58,8%, cu sporul de creștere în ultimii 10 ani de 37,2%, cu o pondere de prevalență a persoanelor mature, comparativ cu copiii. Rezultatele studiului au demonstrat o corelație puternică ( $r_{xy}=0,785$ ,  $P<0,001$ ) între vârstă și proporția rezultatelor seropozitive la *T. canis*. S-a determinat o corelație directă între valorile maxime ale nivelelor de anticorpi toxocarici, adresabilitate și internare ( $r=0,75$ ,  $P<0,001$ ).

Al **patrulea capitol** reflectă amploarea și multitudinea manifestărilor clinice în formele acută, subacută și cronică ale infecției, care numără peste 50 de semne clinice, doar numai 10–15% din cazuri sunt însoțite de hipereozinofilie sangvină. În forma acută de toxocaroză, sindromul de *larva migrans visceralis* se manifestă în doar 21,1% cazuri, în 78,9% se atestă

forma ocultă. Probabilitatea de vindecare în forma acută este de circa 2,3%. Copiii în 58,8% cazuri nu răspund la formarea imunității postvaccinale. Se determină diferențe de evoluție în monoinvazia toxocarică și cea cu comorbidități, unde prevalența leziunii toxocarice este net superioară parazitozelor asociate. Este constatată eficiența medicației specifice.

În **capitolul cinci** sunt elucidate determinantele clinice și de laborator pentru evoluția diferită a toxocarozii cronice. Astfel, vindecarea timpurie, în primul an de monitorizare și terapie oportună, survine în doar 5,5% cazuri. Evoluția prin exacerbare are loc la 5,0 % cazuri. Sunt elucidați toți factorii ce contribuie la exacerbare, remisiune sau evoluție stagnantă. Se demonstrează acțiunile patoinvazive în stabilirea citolizei hepatice și leucopeniilor, stărilor de imunodeficiență.

Rezultatele oglindite în **capitolul șase** identifică 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 în consultarea, monitorizarea și elaborarea de politici metodologice în combaterea toxocarozii. Se identifică diferențele din evoluția toxocarozii, stabilite într-o perioadă de supraveghere de 10 ani. Sunt determinați indicatorii de ansamblu ai vindecării în timp, sechelele serologice, evoluției latente sau în salturi. Se discută semnificația diferitor scheme de tratament, utilitatea curelor repetate. A fost elaborat algoritmul de conduită în fiecare caz separat.

Sintetizând rezultatele obținute, se analizează beneficiul studiului prin prisma surselor bibliografice, sunt identificate noi constatări, trasate recomandări, utilizarea cărora în practica medicală va contribui la creșterea eficienței tratamentului, concomitent cu reducerea cheltuielilor.

În continuare au fost formulate concluziile generale și recomandările practice, axate pe principalele rezultate obținute.

Anexele conțin 7 tabele cu indicatori de bază, acestea fiind citate în capitole.

## 1. VIZIUNEA COMPLEXĂ PRIVIND EVOLUȚIA TOXOCAROZEI

### 1.1. Evoluția invaziei toxocarice la gazda naturală

Genul *Toxocara* aparține clasei *Nematoda*, ordinului *Ascaroidea* și superfamiliei *Ascaridoidea* și cuprinde: *T. canis* [304] (*Ascaris marginata*, *Ascaris werner*, *Belascaris marginata*) – parazit intestinal și visceral al câinelui și al altor canide; *T. cati* – parazit intestinal, probabil și visceral, al pisicii și al altor felide; *Toxocara leonine* – parazit intestinal al câinelui și pisicii, ca specie separată nerecunoscută unanim; *Ascaris suum* (porcine); *Ascaris equorum* (cabaline); *Neoascaris vitulorum* (bovine). În total sunt descrise 21 de specii. *T. canis* și *T. cati* sunt speciile implicate cel mai frecvent în toxocaroză umană [304]. Cu toate acestea, ascarizii responsabili pentru cauzarea toxocarozei în gazda umană sunt, în principal, *T. canis* și, probabil, într-o măsură mai mică *T. cati* [60,301].

Viermii adulți *T. canis* sunt mai mici decât *Ascaris lumbricoides*. Masculul are 5-10 cm lungime și 2 mm lățime, iar femela 18-20 cm lungime și 3 mm lățime. Extremitatea anterioară, dreaptă prezintă 3 buze foarte puternice și 2 expansiuni cuticulare cu striățiuni transversale, lungi și semilanceolate, denumite „aripi cefalice” (Figura 1.1).



Fig. 1.1. Extremitatea anterioară a *T. canis*



Fig. 1.2. Ou de *T. canis* (neembrionat)

Extremitatea posterioară a masculului are formă de baston, prezintă doi spiculi copulatori în concavitate și un mic element digitiform, terminal. Extremitatea posterioară a femelei este dreaptă și prevăzută cu un mic apendice [313]. Femela produce circa 200000 de ouă neembrionate pe zi, care se elimină cu materiile fecale. Ouăle de *T. canis* sunt de culoare brună închisă, de 75-90/65-75 microni, cu un înveliș gros, striat, cu adâncituri (Figura 1.2).

Este cunoscut faptul că ciclul evolutiv al genului *Toxocara* la gazda naturală începe cu eliberarea ouălor în mediul extern, care ulterior urmează două faze de dezvoltare: 1 – faza

*exogenă*, ale cărei procese au loc pe sol și finalizează cu formarea ouălor infestante; 2– faza *endogenă*, care are loc în gazdă și conduce la formarea stadiului larvar, iar în gazda naturală – la maturitatea sexuală a *Toxocara spp.* Faza exogenă conduce la embrionarea oului, care necesită o temperatură optimă (15-35°C), umiditate (80-95%), prezența oxigenului. În condiții favorabile, stadiul infestant se realizează în 10-15 zile [97].

Etapele de dezvoltare a oului sunt: embrionarea; formarea larvei de stadiul 1 (S<sub>1</sub>) rabditoide; larva S<sub>1</sub> suferă o năpârlire și se transformă în larvă de stadiul 2 (S<sub>2</sub>) infestantă (infecțioasă), cu dimensiuni de 350-450/16-20 microni (Figura 1.3).



Fig. 1.3. Ou embrionat de *Toxocara canis*

Toate etapele de dezvoltare exogenă se desfășoară în interiorul oului și nu are loc ecloziunea larvei S<sub>2</sub> după formarea sa. Longevitatea ouălor infestante, care conțin larve S<sub>2</sub> aflate în condiții de protecție de factorii nocivi (umiditate, temperatură, textura solului, existența în substrat a proceselor de anaerobioză), este de peste 2 ani. Rezistența larvelor S<sub>2</sub> din interiorul ouălor față de agenții chimici este considerată ca foarte ridicată: coaja dublă manifestă o protecție eficientă împotriva pătrunderii substanțelor toxice capabile să omoare larva. Un rol crucial în protecția larvei S<sub>2</sub> din ou contra agenților chimici îi aparține membranei viteline de natură lipidică. Compușii chimici minerali, indiferent de concentrație, nu au efect letal asupra ei, deoarece nu atacă membrana vitelină. Până și unele antiseptice organice (formolul de 10-15%) nu distrug larva S<sub>2</sub>, ea fiind puțin sensibilă la așa agenți chimici ca solvenții lipidelor, reductoare, vapori toxici cu putere de pătrundere [22, 35, 236, 323].

Ouăle sunt foarte rezistente, dovadă fiind și rezultatele obținute de către arheologi. O analiză paleoparazitologică de peste 300.000–500.000 de ani, din depozitele din peșteri, a

depistat ouă de helminți bine conservate, morfologia și morfometria diagnosticând ouă de *Toxocara canis*, un parazit de mamifere carnivore [92].

La cățelei cu vârsta sub 5 săptămâni, care se infectează ingerând ouă embrionate de *T. canis*, larvele S<sub>2</sub>, eliberate din ouă în intestin, parcurg ciclul migrator, cu penetrarea în peretele intestinal. Există trei posibilități de migrare a larvei S<sub>2</sub> *T. canis* până la plămân: 1) prin sângele portal acestea ajung în ficat, filtrul capilar hepatic reține un anumit număr de larve S<sub>2</sub>, apoi prin venele suprahepatice, vena cavă și cordul drept nimeresc în pulmon; 2) larvele S<sub>2</sub> se acumulează prin cavitatea peritoneală, apoi străbat capsula Glison, ajungând în parenchimul hepatic, și de aici parcurg calea 1; 3) prin sistemul limfatic: canal toracic, vena cavă, cordul drept, pulmon. Din toate acestei trei posibilități de migrare, prima se realizează cel mai frecvent. Din straturile peretelui intestinal, larvele S<sub>2</sub> migrează în sistemul venos port, în ficat, apoi spre vena hepatică și de aici, prin vena cava, spre inferior ajung în partea dreaptă a cordului, după 2-4 zile din momentul infectării, iar de aici în plămâni, prin artera pulmonară. Primele larve S<sub>2</sub> vor ajunge în plămâni la 3-5 zile după ingestia ouălor.

În pulmoni, larvele S<sub>2</sub> se transformă în larve de stadiul 3 (S<sub>3</sub>), cu o lungime de 1-1,3 mm, care evadează din capilare în alveole, de unde, rupând pereții alveolari, urcă în arborele bronșic, în trahee, trec în faringele posterior și fie sunt expectorate în mediul extern și mor, fie sunt înghițite și ajung în tractul gastrointestinal. În duoden năpârlesc și devin larve de stadiul 4 (S<sub>4</sub>), apoi devin viermi adulți, dar imaturi (S<sub>5</sub>), iar în a 5-a săptămână de la momentul infectant devin viermi adulți (femela fiind aptă de pontă). Ulterior, dezvoltându-se un răspuns imun la gazda naturală (de regulă, după șase luni de viață), viermii sunt expulzați din intestin [236, 310, 321].

La cățelei cu vârsta mai mare de cinci săptămâni și la câinii maturi de ambele sexe, care în trecut au suportat această parazitoză și posedă un anumit grad de imunitate, la infestarea repetată cu ouă embrionate de *T. canis*, în segmentul proximal al intestinului subțire larvele S<sub>2</sub> eclozează, migrează în ficat prin circulația venoasă portală și se pot opri în capilarele de la acest nivel. Numai o mică parte de larve S<sub>2</sub> se transformă în larve S<sub>3</sub>, care evadează din capilarele sangvine în alveole, apoi în arborele bronșic, trahee, faringe, apoi, prin deglutiție, în tractul gastrointestinal, unde are loc maturizarea parazitului. Cea mai mare parte din larvele S<sub>2</sub> sunt refulate de pulmoni și de aici se întorc și pătrund în circulația sistemică. Când mărimea larvelor S<sub>2</sub> care au pătruns în circulația sistemică depășește calibrul vaselor sangvine, ele sunt stocate (reținute) la acest nivel și penetrează activ peretele vascular, migrând în țesutul înconjurător. Larvele S<sub>2</sub> migrează prin circulația sistemică în tot corpul și se pot localiza în oricare țesut sau organ [12, 313].



Majoritatea larvelor S<sub>2</sub> sunt viabile mai multe luni sau chiar ani, continuă să migreze, apoi se localizează în alte țesuturi (la gazda naturală, mai frecvent în musculatura scheletică). După mai multe migrări, aceste larve sunt înconjurată de o rețea de țesut conjunctiv, devin imobilizate și sunt încapsulate. Aici, larvele S<sub>2</sub> – care nu vor deveni niciodată viermi adulți – pot să trăiască după încapsulare timp îndelungat (luni sau chiar până la 10 ani [216]), la câinele mascul – pe toată durata vieții, fără a se modifica în lungime și lățime [320].

La femelele infestate în timpul gestației, probabil datorită unui stimul de ordine hormonală [216], larvele S<sub>2</sub> active, precum și cele închistate în țesut transportate cu sângele, nimeresc în circulația placentară și în organismul fătului (ficat, plămâni), apoi al nou-născutului, unde efectuează o migrare complexă hepato-pneumo-traheo-enterală. După naștere, larvele S<sub>2</sub> din pulmoni, pe calea tractului respirator, ajung în cavitatea bucală, prin deglutiție – în stomac, apoi în intestin, unde are loc maturizarea parazitului. Astfel, infecția prenatală transplacentară este principala cale de transmitere a parazitozei printre câini.

De altfel, cățeaua se poate infecta și cu larvele S<sub>2</sub> eliminate de cățel prin meconiu.

Transmiterea larvei S<sub>2</sub> *T. canis* pe cale galactogenă (prin lapte) joacă un rol minor în infestarea cățelilor și poate interveni mai ales în cazul infestării cățelei la sfârșitul gestației sau la debutul lactației. Pasajul larvelor S<sub>2</sub> în lapte persistă în jur de patru săptămâni.

Transmiterea larvei S<sub>2</sub> la câini se mai poate realiza și printr-o gazdă paratenică din grupa noncaninelor infectate (de exemplu, șoareci), care sunt devorate de câini. Aceste gazde „nenaturale”, „intermediare”, paratenice reprezentate de rozătoare, uneori de păsări sau alte animale, se infectează prin ingerarea ouălor de *T. canis* embrionate, care vor urma migrarea sistemică [236].

Semnele clinice la câinii adulți de ambele sexe cu toxocaroză de regulă sunt minimale, la cățelei cu vârsta până la 5-6 luni uneori mai pronunțate, tabloul clinic fiind caracterizat prin frânare în dezvoltare, cu lezarea sistemelor nervos, digestiv, endocrin etc. Deseori se constată anemie, leucocitoză cu eozinofilie, sporirea vitezei de sedimentare a hematiilor. Sunt tipice diareea alternantă cu constipație, balonarea abdomenului, anorexie, inversia poftelor de mâncare, vome repetate, colică intestinală, cașexie alimentară, paliditate pronunțată a mucoaselor, convulsii, uneori crize epileptiforme etc. Diagnosticul în primele 5-10 zile după naștere se confirmă prin examene coproparazitologice, cu decelarea larvelor S<sub>2</sub> folosind metoda lui Berman, apoi a ouălor prin microscopie.

## **1.2. Gradul de răspândire a toxocarozii intestinale la câini și poluarea solului cu ouă de *Toxocara canis* în diferite zone ale globului**

Câinii adulți, în diferite regiuni geografice, pot fi infectați în proporții diferite, ei elimină în mediul extern ouă de *T. canis*, însă importanța lor epizootologică și epidemiologică este modestă. Femela infectată în timpul gestației transmite însă intrauterin parazitoza fătului, astfel cățeei care moștenesc parazitoza sunt frecvent (deseori 100%) infectați și reprezintă sursa principală de diseminare și poluare cu ouă de *T. canis*. Femela *T. canis* fecundată este extrem de prolifică, eliberând circa două milioane de ouă zilnic cu materiile fecale. Luând în considerație faptul că pontă începe după trei luni de la infestare, iar în intestinul cățelului (mai rar câinelui) pot supraviețui mai multe exemplare de *T. canis*, uneori chiar sute [329], și că longevitatea nematodului este de circa 50 de săptămâni, reiese că paraziții zilnic expulzează un număr enorm de ouă (zeci sau sute de milioane), astfel poluând mediul extern (solul), deci cățeei au un rol epidemiologic și epizootologic major. Concentrația ouălor este atât de mare, încât câteva miligrame de sol pot conține sute de ouă infectante viabile.

În orașul Moscova, cu 10.000.000 de locuitori, s-au numărat 200.000 de câini casnici și vagabonzi, câte 0,02 câini pe cap de locuitor, care lăsa zilnic pe sol 54.000 kg de excremente (fiecare câine câte 270 g excremente pe zi) sau câte 5,4 g excremente pe cap de locuitor [329].

Cățelul infestat transplacentar după trei săptămâni de viață, precum și câinele matur cu prezența *T. canis* în intestin, fiecare elimină de la 200.000 mii până la un milion [216] și chiar două milioane [28, 227] de ouă în 24 de ore, care ulterior urmează fazele exogene și endogene de dezvoltare. Cățeei (masculul și femela), devenind maturi, vor suferi de toxocaroză intestinală de repetate ori.

Un studiu recent a demonstrat că 12% din cățeei vânduți în magazinele de animale din Atlanta (SUA) erau infestați cu *T. canis*. Fără îndoială, același lucru este caracteristic și pentru alte țări vestice, precum și pentru cățeei vânduți sau donați de către persoane particulare. Un tribunal din Statele Unite ale Americii a obligat un vânzător să plătească despăgubire de 1,5 mil. dolari unui copil cu toxocaroză oculară. Deși o mare parte din cățeei achiziționați sunt prezentați pentru vaccinare, aproximativ 25% din medicii-veterinari luați în studiu nu fac un diagnostic pentru paraziții intestinali și mai puțin de 50% administrează cățeeilor în mod regulat tratamente antihelmintice [47].

Din anexa 1 rezultă că frecvența depistării ouălor *T. canis* în excrementele câinilor și cățeeilor în diverse regiuni geografice depinde de: proveniența câinilor examinați; la cei casnici ea variază de la 1,4% până la 32%, fiind în lunile de vară de 21,9% și în cele de iarnă de 38% [164]. Frecvența determinării ouălor în excrementele câinilor fără stăpân este cu mult mai mare decât la cei casnici și variază de la 70,5% până la 97% [328]. Nivelul de infestare cu ouă de *T. canis* a cățeeilor vagabonzi, indiferent de zona geografică, este mai mare decât cel al câinilor casnici și

variază de la 63,6% până la 85% [338], iar nivelul de infestare al căteilor fără stăpân este mai mare decât cel al căteilor casnici și poate atinge 80% sau chiar 100% [216].

Rezultatele evidențiază rolul potențial al câinilor vagabonzi pentru transmiterea paraziților helmintici, în special a paraziți zoonotici, care reprezintă un risc semnificativ pentru sănătatea umană [100, 292].

Frecvența depistării ouălor de *T. canis* în probele de sol colectate în variate regiuni geografice este diferită (Anexa 2) și în mare măsură depinde de menirea sectorului și de localizarea lui: urbană sau rurală. Astfel, de exemplu, în probele de sol colectate de pe teritorii de odihnă / joacă / sport, frecvența depistării ouălor este de la 0,3% [17] și 2% [198] până la 68,8% [4] și chiar 100% [276], iar în probele de sol colectate de pe teritorii fără menire specială – de la 7,0% [254] până la 96 % [276]. Totodată, în probele colectate din zonele aride nu s-au găsit ouă de *T. canis* [192].

În probele de sol colectate de pe sectoarele de odihnă / joacă / sport urbane, frecvența găsirii ouălor de *T. canis*, conform datelor prezentate în Anexa 2, este mai mare decât în probele de sol rurale (în medie 47,1% și respectiv 19,1%). Acest fenomen poate fi explicat prin numărul mai mare de câini și căței fără stăpân în localitățile urbane decât în cele rurale. Rezultate asemănătoare au obținut și alți cercetători [37].

Belgia raportează peste un milion de câini și cel puțin două milioane de pisici. Fecale, din care 85% proveneau din pisici, au fost găsite în aproximativ o treime din locurile de joacă publice și o cincime din grădinițe. Ouă de *T. canis* sau *T. cati* au fost depistate în 12% din probele de fecale, în 14% din nisipurile publice și în 2% din nisipurile de grădinițe. Aceste date demonstrează că în zonele urbane din Belgia există o contaminare cu ouă de *Toxocara spp.* și că pisicile sunt, cel mai probabil, principala sursă [56].

În parcurile marilor orașe europene și americane, prin examen parazitologic pe sol se găsesc un mare spectru de ouă și larve de paraziți, care este în creștere [21, 37, 53, 69, 81, 116, 139, 180]. În Spania, în 27 parcuri publice s-au determinat *Giardia sp.* (19.4%), *microsporidia* (19.4%), *Toxocara spp.* (16.4%), *Cryptosporidium spp.* (6%), *Entamoeba histolytica* (3%) și *Ancylostomidae* (3%). Frecvența de depistare a ouălor de *Toxocara spp.* și *Ancylostoma spp.* în probele din locurile publice din zona metropolitană Sao Paulo, Brazilia, a fost de 68,1% și 46,8%, respectiv [243].

Conform unui studiu, cele mai frecvente specii de paraziți găsite în probele de sol examinate au fost de *Toxocara spp.* (17,17%), urmată de *Trichuris spp.* (8,88%), *Strongyloides spp.* (4,44%). Acest studiu a arătat că *Toxocara spp.* a fost principala specie de paraziți intestinali

din probele de pe sol colectate din parcurile din București, reprezentând un risc zoonotic major pentru om [154].

Dacă până în prezent se considera că pentru dezvoltarea ouălor de *Toxocara* până la forma lor invazivă este necesară aflarea lor în sol timp de câteva săptămâni, studiile recente efectuate de A. Wolf și I. Rite au demonstrat că ouăle depistate pe părul animalelor deja sunt infecțioase, ceea ce duce la infestarea omului nemijlocit prin atingerea și mângâierea câinelui infectat. În această lucrare a fost cercetată intensitatea infestării părului de câine cu ouă de *T. canis*. Au fost supuse studiului parazitologic exemplare de păr de la 60 de câini, 25% erau infestate cu ouă ale nematodelor, inclusiv cu cele de *T. canis*, care conțineau larvă de stadiul doi (invazivă). În baza acestor date, savanții consideră că contactul direct cu câinii este calea principală de infectare cu *T. canis*.

Un alt studiu a fost efectuat pentru a determina prevalența ouălor de *Toxocara canis* pe blana câinilor (un potențial factor etiologic pentru toxocaroză umană) și pentru a vedea dacă vârsta, rasa și lungimea părului influențează portajul ouălor și viabilitatea lor. Probe de păr au fost colectate de la diferite rase, în total de la 51 câini de companie de pe piața internă, și examinate pentru prezența ouălor *T. canis*. Totalul de 62 ouă de *T. canis* (toate viabile) au fost găsite la 21,56% din câinii examinați. Patruzeci și nouă (79.03%) ouă au fost neembrionate, 8 (12,90%) – în proces de embrionare, iar 5 (8,06%) au fost embrionate. Densitățile maxime de ouă embrionate și în proces de embrionare au fost de 93 și respectiv 8,45 ouă pe un gram de par.

Numărul de ouă recuperate a fost mult mai mare decât cele raportate anterior pentru probele de sol. Majoritatea câinilor (82%) cu ouă de *T. canis* au fost de rase cu straturi duble cu substraturi groase, care sugerează că și caracteristica blănii poate juca un rol în asigurarea unui mediu adecvat pentru dezvoltarea ouălor de *T. canis*. De asemenea, 82% din câinii infectați au fost sub vârsta de un an. Studiul arată că contactul direct cu câinii infectați poate fi un potențial factor etiologic pentru toxocaroză umană. Prin urmare, ingerarea de ouă *T. canis* prin contact direct cu câinii poate avea loc mai ușor decât de pe sol, după cum demonstrează datele din acest studiu [244].

### **1.2.1. Gradul de răspândire a toxocarozii intestinale la câini și poluarea solului cu ouă de *Toxocara canis* în Republica Moldova**

Conform datelor existente [323], în or. Chișinău sunt circa 10.000 de câini casnici și vagabonzi, iar gradul de depistare prin coproscopie a ouălor de *T. canis* a constituit 19,4%. Datele Institutului de Zoologie al AȘ a Moldovei au demonstrat că intensitatea infestării cu *T. canis* a maidanezilor adulți a crescut în ultimii ani, fiind de 39,6% în localitățile urbane și de

52,8% în cele rurale ale republicii. Ponderea infestării câteilor a fost mai mică, alcătuind 9,6% și 12,6%, respectiv.

În anii 1981-1982 [323] au determinat prezența ouălor de *T. canis* în 10,9% probe de pe sol. Un studiu de mai târziu, efectuat în perioada 2007–2009 de Centrul Municipal de Sănătate Publică din municipiul Chișinău, a constatat creșterea poluării solului cu ouă de *T. canis*. S-a constatat sporirea semnificativă a infestării solului cu ouă de *T. canis* îndeosebi în zonele de lângă spațiile locative, plaje, zonele de odihnă, precum și în probele de sol prelevate din IMSP. Astfel, din cele 20 de probe colectate de pe teritoriul acestor instituții, în toate au fost găsite ouă de *T. canis*. În anii 2008 și 2009, în probele prelevate din zonele adiacente spațiului locativ, din zonele de odihnă, ponderea infestărilor a fost de 82,6-86,6%. Totodată, gradul poluării cu ouă de *T. canis* a solului din zonele adiacente instituțiilor preșcolare în perioada 2007-2009 s-a diminuat de la 18,3% la 10,7% (Tabelul 1.1). Conform datelor laboratorului parazitologic a Centrului Național de Sănătate Publică ouă de *Toxocara canis spp* au fost depistate în 23,7% probe de sol în 2008, 20,7% în 2009, 33,8% în 2010 și 37,5% în 2012 [60].

Tabelul 1.1. Depistarea oușoarelor de *T. canis* în sol în anii 2007-2009, mun. Chișinău

| <i>Locul colectării</i>               | <i>2007</i>        |                         | <i>2008</i>        |                         | <i>2009</i>        |                         |
|---------------------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|
|                                       | <i>Total probe</i> | <i>% probe pozitive</i> | <i>Total probe</i> | <i>% probe pozitive</i> | <i>Total probe</i> | <i>% probe pozitive</i> |
| Instituții preșcolare                 | 273                | 18,3                    | 334                | 11,0                    | 242                | 10,7                    |
| Spațiu locativ, plaje, zone de odihnă | 22                 | 22,7                    | 30                 | 86,6                    | 46                 | 82,6                    |
| IMSP                                  | -                  | -                       | -                  | -                       | 20                 | 100                     |
| Total                                 | 295                | 18,6                    | 364                | 17,3                    | 308                | 27,2                    |

### 1.3. Diagnosticul toxocarozii la om, larva migrans viscerală și oculară: istoric și perioade

Toxocaroză (larva migrans viscerală ascaridiană) este o parazitoză cauzată de infecția accidentală la om cu larvele unui ascarid al câinelui și, mult mai rar, al altor animale, care migrează persistent și îndelungat la nivelul diferitor țesuturi și organe, determinând diverse manifestări clinice: febră, hepatomegalie, tuse, leucocitoză, eozinofilie și hipergamaglobulinemie [98, 300].

**Istoric.** Larva migrans viscerală întrunește un sindrom clinic produs prin invazia viscerelor umane de către o larvă de nematode care, în mod normal, parazitează animalele inferioare [31]. Larvele de *Toxocara* în stadiul al doilea de dezvoltare sunt recunoscute ca agenți etiologici ai larvei migrans [30, 39, 200]. Se presupune că larvele altor specii de nematode adaptate la om ar putea fi, de asemenea, răspunzătoare de acest sindrom [30].

Capacitatea larvelor de ascarizi de a pătrunde în marea circulație a animalelor de experiență a condus specialiștii la presupunerea că aceste larve ar putea să migreze către numeroase regiuni neobișnuite, în cazul infecției umane [41, 106]. Astfel, larvele de nematode, în diverse stadii de dezvoltare, pot fi depistate în țesuturile umane și trebuie să fie diferențiate de *Toxocara* [107, 121]. Larvele de *Strongyloides* au capacitatea să pătrundă prin capilarele alveolare intacte ale animalelor de experiență, ca urmare are loc diseminarea prin circulația mare [213]. Strongiloidele pot produce autoinfestări, cu diseminare viscerală a larvelor [339]. Și în infestarea cu *Necator americanus* a fost semnalată diseminarea prin marea circulație [251]. Este foarte probabil că larvele de *Ancylostoma caninum* în stadiul al 3-lea, un nematod comun câinilor și pisicilor, poate constitui de asemenea una dintre cauzele de larva migrans viscerală [251].

Sindromul de larva migrans viscerală se observă, în primul rând, la copiii sub patru ani trăind în condiții neigienice. Se manifestă prin eozinofilie pronunțată și prelungită, simptome pulmonare, hepatomegalie, deseori febră și mai rar prin alte manifestări generale. De regulă, copiii cu această afecțiune supraviețuiesc, iar cea mai mare parte a materialului studiat provine din biopsiile hepatice ale acestor bolnavi [18, 200]. Foarte puține investigații au fost făcute pe piese provenite din necropsii [39]. La necropsie, ficatul apare mărit, suprafața lui e lucioasă și netedă. În parenchim sunt diseminați mai mulți noduli de culoare albă-cenușie, cu diametrul de 2 mm, deși în unele cazuri poate să ajungă la 1-2 cm [189].

Arhitectura lobulului hepatic apare ușor accentuată. Deoarece acești copii trăiesc în condiții neigienice, în tractul lor gastrointestinal deseori se găsesc viermi adulți din alte specii de nematode umane.

Microscopic, spațiile porte prezintă infiltrații accentuate, difuze, cu eozinofile, iar uneori însoțite de granuloame formate din celule gigante de tipul celor de corp străin, înconjurate de eozinofile, celule epitelioide și câteva limfocite. În centrul unora dintre acești pseudotuberculi, pe secțiuni seriate, uneori pot fi găsite larve S<sub>2</sub> [141, 197]. În cazurile de instalare a hiperergiei severe, frecvent se constată abcese cu eozinofile, necroza ficatului.

Înainte ca larva specifică de *T. canis* să fie identificată de către [30, 31], aceste stări morbide erau, de obicei, menționate în literatură cu alte nume, de exemplu: eozinofilie

pulmonară tropicală, eozinofilie tropicală infiltrativă [25, 104, 146], sindrom Löffler [213] și chiar leucemie benignă cu eozinofile [24].

Marea dificultate de a pune în evidență larva toxocarică, chiar și pe secțiuni seriate, i-a făcut pe mulți autori să întrebuințeze denumirile menționate mai sus pentru acest sindrom [197]. Calea de deplasare a acestei larve nu este precizată definitiv, dar pare să fie cea sangvină sau cea limfatică [197]).

L. Galinda, citat de Menu H [197], a fost pe punctul de a recunoaște, prin probe repetate, larvele de nematode în sângele periferic al mai multor bolnavi cu semne clinice de larva migrans viscerală, atât prin tehnica cu filtru micropor, cât și prin cea a frotiurilor de sânge.

Nu demult a fost pus la punct un test de hemaglutinare pentru diagnosticul larvei migrans viscerale, cu eritrocite de oaie tratate cu acid tanic și serul unor persoane bănuite a avea boala sau infestate cu alți paraziți intestinali [163]. În cazurile cu manifestări de larva migrans viscerală, titrele sunt înalte atât pentru *Toxocara*, cât și/sau pentru anticorpii de nematozi intestinali. Indivizii cu ascaridioză intestinală, însă fără semne de afectare viscerală, prezintă titre scăzute cu antigeni de *Ascaris* și *Toxocara*. Au fost publicate rezultate asemănătoare la persoanele care, în baza datelor clinice, au fost suspectate ca purtători de larva migrans, precum și la cei cu alte parazitoze intestinale [219]. În acest studiu s-a utilizat o polizaharidă purificată, din cuticula de *Ascaris lumbricoides*, absorbită pe eritrocite umane de grup 0, tratate cu acid tanic.

H. Wilder și colab., în anul 1956, au efectuat investigații histologice ale ochilor enucleați cu diagnosticul de retinoblastom, endoftalmie, boala Coasta. În 24 de cazuri s-au depistat larve sau rămășiți de larve de *Nematoda*. În toți cei 24 de ochi enucleați s-au constatat modificări caracteristice: abces eozinofil cu necroză în centru. Preparatele examinate primar de H. Wilder au fost reexamine în 1958 de către R. Nichols, care a confirmat prezența în structurile histologice ale ochilor enucleați a larvelor de nematozi și a concretizat pentru prima dată specia de *Nematoda* – larva *T. canis*. Pe această cale a apărut prima publicație despre toxocaroză oculară (larva migrans ocularis) [11, 33, 223, 234].

Mai apoi a fost elaborată tehnica de a păstra (a cultiva) larva de *T. canis* de stadiul S<sub>2</sub> în mediu Igla cu adaus de sare Henksa și de a obține pe această cale antigenul secretor-excretor, pentru a decela în sânge anticorpii către *T. canis* [66, 103, 264].

Cu toate că, în 1991, Magnaval și coaut. au descris tehnica Western blot (WB) cu antigen excretor-secretor de *T. canis*, aceasta nu prea este utilizată. Menirea ei este de a mari specificitatea în cazurile în care este prezentă cross-reactivitatea parazitară.

Pentru imunodiagnosticul toxocarozii umane, utilizarea combinată a testului ELISA, urmat de WB, este opțiunea actuală de alegere în ceea ce privește sensibilitatea și specificitatea. Cu toate acestea, dificultatea de diagnosticare a infecției active în toxocaroză obișnuită / ascunsă rămâne o problemă. Prezența unei rate mai mult sau mai puțin importante de anticorpi reziduali în populația generală face dificilă interpretarea unui test pozitiv, mai puțin în cazurile de infecție compartimentală. Spre deosebire de metodele utilizate pentru imunodiagnostic al infecțiilor bacteriene, virale sau protozoare (toxoplasmoza), în toxocaroză nu este posibil să fie evaluat testul de aviditate a anticorpilor IgG prin folosirea nivelurilor de IgM specific, deoarece anticorpii IgM pot fi găsiți pe tot parcursul helmintiazei [272]. La detectarea altor clase de imunoglobuline, și anume a IgE [189], IgA [75], subclase, și anume IgG4 [253, 257], sau a Ag circulant s-a dovedit a fi imposibil de a diferenția între invazia toxocară generalizată activă și stările de post-invazie prin vindecare. În prezent, diagnosticul de toxocaroză obișnuită / sub acoperire se bazează pe argumente indirecte, de exemplu, pe prezența simptomelor inexplicabile, împreună cu eozinofilie și/sau niveluri ridicate de proteine eozinofile cationice (ECP). Această situație este departe de a fi elucidată și este necesar de a efectua studii noi, pentru a rezolva problema vizată [86, 190, 242].

Cu toate acestea, kitul de testare ELISA aflat în evaluare a avut o sensibilitate globală de diagnostic de 91% și o specificitate relativă de 86%, aceasta din urmă fiind legată de anumite infecții cu protozoare și helmintice. Datorită volumului redus al unor astfel de infecții, reactivitatea încrucișată potențială nu joacă un rol major în condițiile din Europei Centrale [140].

Studiul comparativ pe un lot de 138 de subiecți cu titre pozitive, obținute în repetate rânduri, prin detectarea anticorpilor IgG către antigenul secretor-excretor de *Toxocara canis* a confirmat aceste titre prin Western blot în 73,9% cazuri. Datele obținute au arătat necesitatea verificării obligatorii a tuturor rezultatelor pozitive și discutabile IgG ELISA prin Western Blot. Indicele de IgG aviditate poate fi util pentru excluderea infecției recente, dar utilitatea sa în detectarea unei faze active a invaziei necesită cercetări suplimentare [255].

În pofida rezultatelor obținute în diagnosticul toxocarozii, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a evalua sau a îmbunătăți metodele care pot determina cursul bolii și eficacitatea tratamentului. Antigenii recombinanți pot oferi soluții suplimentare pentru serodiagnosticul toxocarozii prin furnizarea sensibilității și specificității crescute a antigenului toxocară excretor-secretor (TES) nativ [281].

Deglicozilarea antigenilor excretor-secretori de *T. canis* pentru detectarea anticorpilor IgG îmbunătățește într-adevăr specificitatea serodiagnosticului de toxocaroză umană în zonele endemice pentru infecțiile helmintiaze. Rezultatele au arătat că rata de reacții încrucișate,



observate în ELISA, fără deglicozilarea antigenilor, este de 13,3%, reducându-se semnificativ după deglicozilare – 5,3%. De asemenea, reactivitatea încrucișată observată cu fracțiile de 32, 55 și 70 kDa ale antigenilor TES a fost eliminată în totalitate atunci când dispozitivele deglicozilate TES au fost utilizate în Western blot [203, 264].

O alternativă în diagnosticul tradițional serologic, în care are loc utilizarea complexă a antigenului excretor-secretor, poate fi dezvoltarea unor antigeni recombinanți, foarte specifici de *T. canis* cu proteină 30 kDa excretor-secretoare [266].

Un alt studiu a demonstrat că antigenul TcES-57 este specific pentru infecția cu *T. canis* și nu interacționează cu alte infecții asociate. Astfel, testul ELISA bazat pe antigenul TcES-57 s-a dovedit a fi un instrument eficient în diagnosticul toxocarozelor și în studiile privind rolul *T. canis* în epidemiologia toxocarozelor umane [133].

Prezintă interes elaborarea și utilizarea pe larg a diagnosticului prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) prin identificarea ADN-ului. Studiile actuale identifică posibilitatea de supraveghere prin tehnici moleculare a contaminării materiilor fecale și probelor de sol cu ouă de *T. canis* și *T. cati*. Comparativ cu examenul microscopic convențional, utilizat ca standard de aur, abordarea PCR în timp real pare a fi rapidă, afișează o rată mare de procesare de transfer, realizând în același timp o sensibilitate echivalentă cu cea a standardului de aur. ADN-ul îmbunătățește semnificativ pragul de detectare a ouălor în probele de sol, evitând folosirea tehnicilor greoaie pentru îmbogățirea solului. Prin urmare, testul PCR curent pare a fi un instrument foarte promițător pentru evaluarea locurilor de contaminare cu ouă *Toxocara spp.* din parcuri, locuri de joacă și terenuri cu nisip. Este de așteptat, de asemenea, și elaborarea testului PCR pentru identificarea exactă a *Toxocara spp.* în larva migrans a țesutului. Larvele suferă modificări morfologice care fac aproape imposibilă identificarea morfologică bazată pe specii [144, 241].

Așadar, în baza datelor bibliografice cercetate, în istoricul studierii toxocarozelor la om cauzate de larva *T. canis* și, mai rar, de larva *T. cati* putem deosebi următoarele perioade:

1. perioada de până la depistarea de către A. Beaver, în 1952, a larvei *T. canis* în ficat [31];
2. de la identificarea larvei *T. canis* în ficat până la depistarea de către R. Nichols, în 1956, a larvei *T. canis* în sistemul ocular [257];
3. de la depistarea larvei *T. canis* în sistemul ocular până la elaborarea testului de laborator de diagnostic al larvei migrans visceralis, în 1979, de către D.H. De Savigny prin

detectarea în sânge a anticorpilor specifici de *Toxocara canis* cu antigen secretor-excretor al larvei cu stadiul S<sub>2</sub> de dezvoltare [66, 67];

4. de la elaborarea testului serologic specific și sensibil al larvei migrans visceralis până în zilele noastre.

Cu toate că, în 1991, Magnaval și coaut. au descris tehnica Western blot cu antigen excretor-secretor de *Toxocara canis*, precum și utilizarea metodelor de purificare antigenică prin deglicozilare, se consideră totuși că după anul 1979, de la descoperirea diagnosticului serologic antitoxocaric nu au fost identificate alte perioade importante în istoricul studierii specificității diagnosticului toxocaroziei la om.

#### **1.4. Seroprevalența invaziei toxocarice la copii și la maturi în diferite zone ale globului**

Toxocaroză umană constituie o problemă medico-socială de importanță majoră prin:

- răspândire globală [169, 272];
- seroprevalență diferită în populație, în unele localități înaltă sau chiar majoră, cu severitate și consecințe nedorite [235, 247, 354], frecvență înaltă dominantă a bolii la copii (1-16 ani) și consecințe grave și de lungă durată [194, 205, 208, 212].

Toxocaroză la om este o zooantroponoză și una dintre cele mai răspândite parazitoze [4, 7, 9, 36], care continuă să rămână în ascensiune [329]. În Rusia, morbiditatea prin toxocaroză a crescut în ultimii ani de 6 ori – de la 0,47 la 100.000 populație până la 2,3, constatată în 2003 [335].

Toxocaroză este una dintre infecțiile helmintice cel mai frecvent raportate în lume. 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% [189]. Frecvent se întâlnește și în zona nordică a lumii [176].

Deși toxocaroză este o zooantroponoză frecvent întâlnită, prevalența și incidența invaziei umane nu se cunosc cu exactitate, deoarece majoritatea infecțiilor sunt asimptomatice [216, 222]. De aceea, toxocaroză umană este neglijată la nivel mondial [88, 268].

Infestarea omului se produce, în majoritatea absolută a cazurilor, pe cale georală prin ingestia ouălor embrionate. Factorii de risc sunt: geofagia, fenomenul pica (dorințe alimentare paradoxale compulsive de substanțe fără valoare nutritivă), igiena deficitară, contactul cu canide, în special cu cățee și câini [216, 330, 335]. Infectarea umană de către *Toxocara* are la nivel mondial o distribuție cu frecvențe variabile, în funcție de factorii locali, cum ar fi contactul strâns

cu pământul contaminat mai ales de fecalele câinilor și nivelul scăzut al venitului comunității [54, 120, 179, 243].

Consumul de carne crudă/semipreparată [155, 126, 226] sau de alimente contaminate, melci de mare [167] de asemenea poate servi drept factor de risc de infestare cu larve de *T. canis*. În literatura de specialitate a fost descris cazul unui bărbat care a dezvoltat sindromul de larva migrans cu pneumonie eozinofilă, cauzat probabil de *Ascaris suum*. Pacientul, un rezident din zona centrală Kyushu (Japonia), a consumat ficat de porc brut, după care a apărut tusea uscată, fără dispnee. Radiografia toracică a arătat o migrare a umbrei infiltrative. Biopsia pulmonară transbronhială a lobului mijlociu drept a scos la iveală infiltrarea masivă a eozinofilelor. Analiza imunosorbantă legată de enzime multiple (ELISA) și ELISA de placă de microtitrare au prezentat rezultate pozitive pentru *A. suum*. În consecință, pacientul a fost diagnosticat cu sindrom de larva migrans viscerală, cauzat de *A. suum*. Pacientului i sa administrat albendazol (600 mg/zi) timp de 28 de zile; el s-a recuperat cu succes, fără efecte adverse, cu excepția unei disfuncții hepatice ușoare. În Japonia au fost raportate câteva cazuri de LMV cauzate de *A. suum*, majoritatea fiind raportate în insula Kyushu. Preluarea cu atenție a istoricului zonei de rezidență a pacientului și a obiceiului dietetic este esențială pentru diagnosticarea acestei boli parazitare, cu o prevalență subestimată [193].

Sunt date despre transmiterea transplacentară la făt a larvei *S<sub>2</sub> T. canis* în cazurile în care însărcinată suferă de boala larva migrans viscerală [288]. În funcție de termenele sarcinii, fătul poate să se nască bolnav sau să facă LMV în primele zile după naștere, manifestată prin dereglări psihice, retard mintal, sindrom convulsiv [229].

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 [99, 225, 243].

Toxocaroză la om (și la câini) are o răspândire ubicuitară, atestându-se atât în țările cu climă caldă, cât și în cele cu climă temperată sau rece [314, 328], cu excepția statelor situate la o latitudine nordică superioară celei de 60 de grade [243]. Așadar, această maladie are o răspândire variată în diferite regiuni geografice (Tabelul 1.4) și este dependentă, în primul rând, de frecvența toxocarozelor intestinale la câinii și cățelei casnici, dar îndeosebi la cei fără stăpân (vagabonzi).

Rezultatele din ultimii ani privind decelarea prin testul ELISA a *anti-S<sub>2</sub> T. canis* la copiii și adulții practic sănătoși sau cu variate afecțiuni, în diferite regiuni geografice, sunt prezentate în anexa 3.

Frecvența decelării *anti-S<sub>2</sub> T. canis* la donatorii de sânge a fost foarte diferită, variind de la 4% până la 83% [84, 85, 95, 245, 295].

Rezultatele determinării în sânge a anti-S<sub>2</sub> *T. canis* la copiii și adulții practic sănătoși, precum și la copiii și adulții cu diverse suferințe, sunt diferite (Anexa 3).

Frecvența decelării anti-S<sub>2</sub> *T. canis* la copiii practic sănătoși varia de la 1,4–4% [316] până la 19–26,9%; la copiii din localitățile urbane, frecvența determinării anti-S<sub>2</sub> *T. canis* era mai mică decât la cei rurali: 4,5% față de 15,5% [315], sau invers, la copiii rurali frecvența era mai mică decât la cei urbani: 5,3% față de 8,8% [181]. La 321 de copiii practic sănătoși examinați, cu vârsta cuprinsă între 0 și 3 ani, acești anticorpi s-au decelat în 3,4% cazuri; la 10,1% din 754 copii cu vârsta de 4-7 ani; la 9,7% din 886 copii de 8-11 ani și la 4,5% copii de 12-15 ani [315]. La copiii urbani, anti-S<sub>2</sub> *T. canis* s-au decelat în 4,5% cazuri, pe când la cei rurali – 15,5% sau chiar 44,6% [172]. Alți autori [181, 184] au depistat un procent mai mare – 46,41% și 28,2% la copiii din zone urbane față de 8,8% și 5,5% la cei din localități rurale.

Frecvența determinării în sânge a anti-S<sub>2</sub> *T. canis* la copiii și adulții practic sănătoși varia de la 2,5% [164] până la 33% [266]. Procentul decelării la bărbații practic sănătoși oscila între 2% și 4,2%, iar la femei – între 5,2% și 5,4%; la pacienții (copii și adulți) cu diverse suferințe, varia de la 11,5% [319] până la 65% [168]. Doar la copiii cu hipereozinofilie cifra era de 67% [177]; la bolnavii cu astm bronșic – 97% [160]; la cei cu schizofrenie – 45,9% [147]; la pacienții cu patologie pulmonară – 66,7% [272].

Totodată, în Coreea a fost identificată o rată foarte crescută de seropozitivitate (51,2%) printre persoanele asimptomatice, pe când în rândul bărbaților atingea cifra de 67%, iar autorii conchid că la persoanele cu titru destul de înalte există toate premisele de a se instala o formă activă de toxocaroză [284].

Prevalența toxocarozii umane variază extrem de mult chiar și între țările economic, tehnologic și militar avansate, din cauza mai multor factori. În țările economic dezvoltate din grupul celor opt (G8), la persoanele aparent sănătoase, procentul celor seropozitivi oscilează de la 2-5% în zonele urbane până la 35-42% în cele rurale (Anexa 3).

Infestarea populației cu larve de *T. canis* în țările cu diferit nivel de dezvoltare economică de asemenea este foarte variabilă: 19% în Olanda, 39% în Brazilia, 5,8–52% în Republica Cehă, 0-37% în Spania, 5,2% în Cuba, 10,9% în Iordania, 47,5% în Columbia, 81% în Nepal, 13% în Republica Slovacă [244].

Numărul oamenilor dintr-o comunitate infestați cu *Toxocara* crește direct proporțional cu majorarea numărului de câini infestați, fiind determinat de accesul facil al câinilor la locurile publice [69].

Unele studii arată că sunt infectate: 2,8% din populația SUA și Marea Britanie, 15,2% dintre crescătorii de câini din Anglia, 29,2% din adulții din insula Reunion, 86% din copiii din Santa Lucia (Caraibe).

Toxocaroza simptomatică și cea asimptomatică a fost diagnosticată sporadic (5%) printre călătorii internaționali din țările endemice, care s-au adresat pentru ajutor medical și au avut caracteristici clinice și de laborator, ce se suprapun pe cele ale multor altor infecții tropicale. Unii dintre acești călători au făcut forme severe de toxocaroză prin atingere neurologică – 2 din cei 28 diagnosticați [279].

Seroprevalența *anti-T canis* IgG este depistată în 13,8% cazuri la persoanele din rândul profesioniștilor și studenților care manipulează în condiții de laborator cu forme infecțioase ale *T. canis*. Cunoașterea biosecurității trebuie conștientizată de către profesioniștii din domeniul sănătății, care contactează cu agenți biologici în condiții de laborator [268].

### **1.5 Implicări imunopatologice în toxocaroza umană, manifestări clinice, diagnostic, tratament**

Întru elucidarea patogeniei toxocarozii la gazda accidentală s-au efectuat mai multe studii experimentale pe animale de laborator. Șoarecele de casă și cel de câmp, șobolanul, nisiparița, pavianul porcului, mai multe antropode și alte animale, ca și omul, nu sunt gazde naturale pentru dezvoltarea de mai departe a larvei S<sub>2</sub> *T. canis*. Din aceste considerente, animalele numite (cel mai frecvent șoarecele de casă) au fost și continuă să fie folosite de specialiștii în problemă ca model de larva migrans viscerală umană, pentru a determina calea migrării, efectele cauzate de larvele S<sub>2</sub> locale și generale, comparându-le cu cele întâlnite în toxocaroza umană [110, 114].

Aceste animale (mai ales șoarecele) erau infectate per os cu ouă infestate de *T. canis* la diferite intervale și cu un număr de ouă în creștere. Animalul experimental era sacrificat la diferite termene după infestare, pentru a determina locul de aflare a larvelor, drumul de parcurgere, durata aflării larvelor în diferite organe și țesuturi, efectele locale și cele generale cauzate de larvele S<sub>2</sub> în organismul animalului, comparându-le cu schimbările întâlnite în toxocaroza umană.

Astfel, de exemplu, a fost demonstrat faptul că larvele S<sub>2</sub> în intestinul șoarecelui pot fi găsite numai în primele două zile după infestare. Migrarea larvelor din intestin în ficat are loc pe cale limfatică, iar din ficat și plămâni în mușchi și în alte organe ale gazdei – pe cale sangvinică [197]. Spre exemplu, la a 6-a zi de infecție, splina avea greutatea de peste 3,5 ori mai mare comparativ cu șoarecii neinfestați. Această diferență a atins punctul maxim de 5,0 ori în ziua a 14-ea și a scăzut ușor începând cu ziua a 36-ea de la infestare [151].

Numărul larvelor în țesutul ficatului creștea timp de șapte zile. În acest timp, larvele din ficat nu erau înconjurate de eozinofile, eozinofilele se aflau în apropierea larvelor, iar către sfârșitul săptămânii a 2-a, în ficat se determinau multiple granuloame eozinofile [173].

Această ipoteză a fost expusă în rapoarte de mai mulți autori [149, 169]. Experiența autorului tezei oferă dovezi pentru această ipoteză: examenul histopatologic al ficatului a arătat, la ziua a 35-a post-invazie, prezența migrării larvelor care nu au fost înconjurate de o reacție inflamatorie. Mai mult decât atât, granuloame de vârstă diferită au fost detectate în secțiunea aceluiași țesut [48, 173]. Aceasta dovedește migrația continuă a larvelor, probabil în număr mic, prin ficat.

La animalele experimentale, în timpul aflării larvelor timp îndelungat, îndeosebi la femele, în diverse organe și țesuturi, s-a observat că aceste animale au activitate motorie crescută, iar teama și atenția față de animalele care le pot prinde și mânca este redusă [320]. Există păreri că un astfel de comportament al femelelor infestate facilitează păstrarea *T. canis* în natură [320].

S-a demonstrat că numărul de larve  $S_2$  într-o unitate de greutate de creier este mai mare în cerebel și respectiv mai mică în emisferele creierului și în trunchiul cerebral [240].

Migrația larvelor în SNC al gazdei paratenice, inclusiv al oamenilor, poate provoca neurotoxocaroză, rezultând o varietate de simptome neurologice. *T. canis* prezintă o afinitate mai puternică pentru SNC, comparativ cu *T. cati*, cauzând simptome neurologice mai severe în modelul pe șoarece. Patomecanismele neurotoxocarozelor, precum și reacțiile gazdei față de parazitul respectiv, sunt necunoscute în mare parte [142].

Hipereozinofilia în sângele periferic, în cursul larvei migrans viscerele, este cea mai ridicată după două săptămâni de la infestare [246]. La animalele experimentale, în timpul migrării și staționării larvelor s-a constatat supresie imună, din care cauză larvele pot pătrunde ușor în creier și pot provoca encefalită la șoarece. Faza acută la șoarecele infestat se poate prelungi opt luni, după acest termen, toxocaroză la animalul experimental trece în faza cronică [299, 313]. A fost demonstrată eficacitatea terapeutică a tiabendazolului în tratamentul șoarecelui cu larva migrans viscerală [3].

În așa mod, folosind pentru studiul științific și cel practic animale infectate cu ouă de *T. canis*, savanții au reușit să explice multe fenomene care au loc în toxocaroză umană.

Studiul privind corelarea dintre intensitatea infestării șoarecelui cu ouă embrionate de *T. canis* și numărul lor crescând (până la 600 ouă) în diferite intervale de timp a constatat că numărul de leucocite și eozinofile în formula sângelui animalului experimental creștea paralel cu mărirea numărului de ouă ingerate per os. Cel mai mare număr de leucocite și eozinofile în formula sângelui a fost determinat la doza infectantă de 600 ouă [156].

Două grupuri de femele (șoareci) luate în experiment de [153] au fost infectate per os cu ouă infestate de *T. canis*: în grupul 1 au fost incluse femele ce nu erau gravide, în grupul 2 – femele gravide. La ambele grupuri, autorii au demonstrat prezența larvelor peste 24 de ore în diverse organe și țesuturi și lipsa larvelor în uterul femelelor ce nu erau gravide. La femelele din grupul 2, larve au fost găsite în uter și placentă, iar din ziua a 11-a – și în țesuturile și organele fătului. Autorii au constatat următoarele: cu cât femela gravidă era infectată în termene mai tardive de sarcină sau în apropierea nașterii, cu atât permeabilitatea placentei era mai mare, iar larvele S<sub>2</sub> pot fi prezente nu numai în suprafețele sinusoidale materne, ci și în vasele sangvine ale fătului.

Șoarecele cu larva migrans devine hiperactiv și hipermobil, ceea ce se explică prin acțiunea larvelor asupra SNC.

În studiul experimental pe șoarece s-a demonstrat că cel mai mare număr de granuloame, hemoragii și necroze se găsesc în ficat și în plămâni [83]. Rezultate identice a obținut și [34].

Pentru a obține antigenul excretor-secretor cu particularități înalte de sensibilitate și specificitate în decelarea anticorpilor către larva S<sub>2</sub>, savanții au infectat șoarecele cu ouă infestante în doze crescânde (de la 20 până la 5000) [294]. La sfârșitul săptămânii a 6-a după infestare, din larvele izolate din organele șoarecelui, autorii au obținut cel mai sensibil și specific antigen excretor-secretor de la animalele infectate cu un număr de 500 ouă, care s-a dovedit a fi cel mai eficace antigen imunogen de înaltă calitate.

În organismul uman, ciclul biologic al *T. canis* se deosebește de cel din organismul gazdei naturale (câinele). Ouăle embrionate și infestate de pe sol ajung pe cale orală în stomac/intestin, unde larvele S<sub>2</sub> străbat pereții tubului digestiv și se opresc în primul rând în ficat [30].

Larvele S<sub>2</sub> *T. canis* rămân în ficat sau în alte organe: plămâni, creier, rinichi, glob ocular etc., fiind într-un „impas parazitar”, adică nu-și mai continuă evoluția. Această neadaptare a parazitului la gazda umană stă la originea leziunilor organice și tisulare, gravitatea și variația cărora depind de intensitatea, localizarea și gradul de activitate a larvelor S<sub>2</sub> etc. [216, 331].

Larvele S<sub>2</sub> *T. canis* pot fi viabile mulți ani în organismul uman, ele dispun de un sistem deosebit de apărare de agresiunea eozinofilelor și a anticorpilor specifici, de o capacitate remarcabilă de a supraviețui și de a migra în continuare în organele și țesuturile gazdei [38, 49, 111, 313]. În ficat și în alte organe și țesuturi, spre care se îndreaptă și se opresc larvele eliberate ale parazitului, au loc unele modificări destul de semnificative. O parte din aceste modificări sunt rezultatul acțiunii mecanice, traumatice directe, pe care larvele S<sub>2</sub> le realizează în structura organului (țesutului) afectat. După cum susțin unii savanți, paraziții produc leziuni care pot chiar

să fie văzute cu ochiul liber – adevărate tuneluri în ficat și în alte organe și țesuturi, în interiorul și pe suprafața lor [31].

De cele mai multe ori însă, după o asemenea migrare activă de lungă durată, larvele S<sub>2</sub> sunt imobilizate și înconjurate de o rețea de țesut conjunctiv, unde se adună apoi celule epitelioid, plasmactice gigante, dar mai ales numeroase eozinofile dispuse în centru. În figura 1.4 se observă leziunile granulomatoase din ficat, ca răspuns la acțiunea larvelor, iar în figura 1.5, pe secțiunea longitudinală a pulmonului, se evidențiază *Toxocara spp.* de asemenea cu aflux de celule îndreptate în zona de prezență larvară.

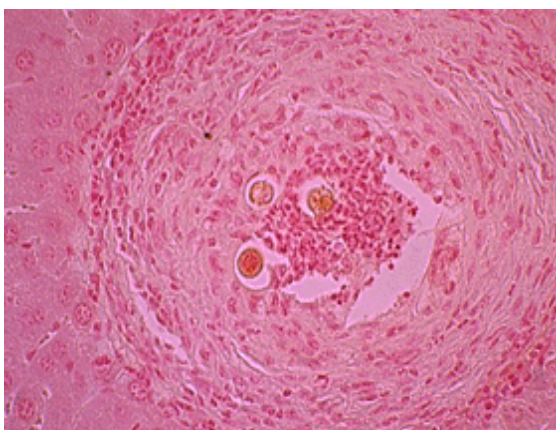


Fig. 1.4. Invazie toxocarăică cu leziuni granulomatoase în ficat (*Toxocariasis* Red book, 2015)

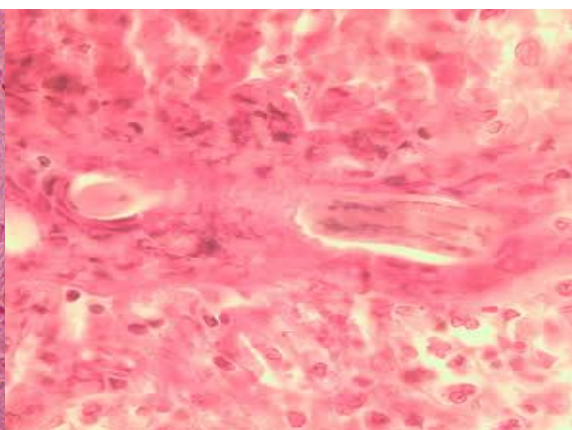


Fig. 1.5. Secțiune longitudinală de larvă *Toxocara spp.* în țesutul pulmonar (*Toxocariasis* Red book, 2015)

După încapsulare, larvele S<sub>2</sub> pot să trăiască în stare de hibernare până la doi ani [216], fără a crește sau a se dezvolta [31]. Ele sunt capabile să se reactiveze, să părăsească granulomul și să continue migrarea. Când mărimea larvei depășește diametrul vasului sangvin, ea este localizată la acest nivel și penetrează activ peretele vasului, migrând în țesutul adiacent. În cele din urmă, larvele S<sub>2</sub> mor, sunt dezintegrate și reabsorbite de macrofage sau se calcifică. Larvele S<sub>2</sub> *T. canis*, în stare de agonie sau de moarte, determină modificări și efecte patologice locale și generale mai mari decât cele vii [266].

Există date că larva (larvele) migrans în organismul omului poate (pot) fi viabilă(e) mulți ani (10 și mai mult), în pofida răspunsului imun. Acest fenomen se explică prin faptul că larva elimină substanțe mascate, capabile să protejeze parazitul de agresiunea eozinofilelor și anticorpilor specifici [236, 239].

Patogenia toxocarozii este complicată și insuficient studiată, este determinată de mulți factori, în primul rând de relațiile dintre două organisme vii: parazit și gazdă. Ouăle embrionate și infestante de pe sol, unde sunt eliminate odată cu defecțiile de câini (căței) parazitați, sunt ingerate de om, în special de copii. Ajunse în organismul acestora, larvele părăsesc ouăle, străbat



pereții tubului digestiv și se opresc în primul rând în ficat. Ele rămân în ficat sau în alte organe și țesuturi (plămân, creier, glob ocular, pancreas, rinichi, mușchi etc.) și nu-și mai continuă evoluția (nu se maturizează), dar pot trece/migra liber dintr-un organ/țesut în altul timp îndelungat. Larvele în timpul migrării lasă în urma lor hemoragii, necroze, inflamație [233].

Este cunoscut faptul că marea majoritate a suferințelor parazitare la om, inclusiv în cazul unei specii de larva migrans, evoluează cu creșterea numărului (procentului) de eozinofile în hemoleucogramă [1, 41]. După cum s-a menționat anterior, una dintre cele mai frecvente și severe parazitoze la om este *larva migrans viscerală*, determinată *T. canis* [38, 128]. Înainte ca larva specifică de *T. canis* să fie identificată de către [31], aceste stări erau menționate în literatură cu alt nume, de exemplu: eozinofilie tropicală infiltrativă [31]; eozinofilie pulmonară [152, 248]; sindrom Laffler și chiar leucemie benignă cu eozinofile [23]. Prin aceste denumiri, specialiștii-cercetători au dorit să sublinieze faptul că hipereozinofilia este frecvent întâlnită în această parazitoză.

După ce au fost elaborate teste specifice de diagnostic (ELISA, RIA) pentru determinarea în sânge a anticorpilor către larva S<sub>2</sub> *T. canis* de clasă IgG [69, 251, 265], s-a început studiul intensiv al acestei parazitoze la om, în variate regiuni geografice, la donatorii de sânge, la persoane (copii și adulți) practic sănătoase, precum și la pacienții cu diverse afecțiuni (în afara toxocarozii).

Există lucrări ce descriu condițiile cu factori genetici în evoluția și severitatea bolii toxocarice. Deși se observă un răspuns imunologic mediat mixt de Th1 și Th2, în special cu niveluri ridicate de IgE și eozinofilie, mecanismele care stau la baza moleculară și imunopatogeniei pentru dezvoltarea sindroamelor în toxocaroză prin LMV, LMO, forma asimptomatică, și toxocaroză ocultă sunt în mare măsură neclare. Studiile au arătat că apărarea imunologică împotriva diferitelor boli infecțioase poate fi extrem de influențată de interacțiunile complexe ale gazdei, de factorii genetici, de exemplu CMH clasele I și II, cunoscut de asemenea sub numele de HLA.

Infestările cu *Toxocara spp.* sunt asociate cu un răspuns polarizat CD4<sup>+</sup> Th2 cu niveluri ridicate de IgE și eozinofilie, în principal mediat de moleculele HLA de clasa II. Au fost observate corelații între HLA clasa II și predispunerea gazdei la o severitate a efectelor patologice privind expunerea la infecții. Cercetări recente sugerează că factorul de transcriere în dezvoltarea și funcția celulelor T de reglementare Foxp3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> - exprimă celule T de reglementare (Treg) ce joacă un rol în reglementarea imunopatologiei de granuloame în hepatita toxocară experimentală granulomatoasă. Expresia sporită de TGF-β1 (transformarea factorului de creștere beta), care este un factor important în controlul creșterii celulei, totodată contribuie și

la supraviețuirea locală a *T. canis* în intestinul subțire, ficat, mușchi și creier la șoareci. Având în vedere potențialii loci de susceptibilitate a HLA de clasa II, reglementarea unui răspuns imun Th2 dominant, care este foarte controlat de FoxP3 + CD4 + CD25 + celule Treg, stimularea TGF- $\beta$ 1, care oferă, astfel, un mediu benefic pentru larvele *T. canis* cu leziuni grave în organele locale. Explorarea polimorfismului TGF- $\beta$ 1, Foxp3 + CD4 + CD25 + celule Treg, și a polimorfismelor MHC la pacienții cu toxocaroză poate crea o perspectivă privind influența factorilor locali și genetici asupra bolii, severității ei [68, 94, 250].

Rolul principal în apariția reacțiilor imunologice îi aparține fenomenului sensibilizant, determinat de agenții excretori-secretori (exoantigeni), precum și de antigenii somatici (endoantigeni) ai *T. canis*. Reacțiile imunologice la exoantigeni în organismul parazitat apar pe tot decursul vieții larvei *T. canis*, reacțiile imunologice la endoantigeni apar după moartea larvei și în procesul de degradare a acesteia [70, 233].

Studii serioase au indicat că antigenii excretori-secretori sunt capabili de a declanșa răspunsul inflamator, motivul pentru care larvele nu se găsesc în multe granuloame și, chiar dacă sunt găsite, acestea sunt intacte și probabil viabile [149, 171].

La formarea imunității antiparazitare, importanța decisivă le aparține eozinofilelor, care, împreună cu imunoglobulina E, celulele bazofile și macrofage, realizează protecția organismului [333]. Reacția complexelor imune generează apariția febrei, urticariei și limfadenopatiei generalizate. Limfocitele T sensibilizate, adunate în jurul larvei, elimină limfocine, atrag macrofagi și alte celule, le activează și în așa mod are loc modelarea granulomului. Granuloamele se formează în orice organ și țesut. Prin histologie, în centrul granulomului se determină zona de necroză, la periferie – aglomerate de eozinofile, histocite, neutrofile, limfocite, macrofage și celule epitelioide [150, 241, 260], date confirmate și prin studii experimentale [220].

După 1-2 săptămâni, numărul larvelor în organe și țesuturi se reduce treptat, dar uneori chiar pot să crească în caz de suprainvazie. În curând, în jurul granulomului se formează o capsulă fibrinoasă. Până la urmă, larva este dezintegrată și resorbită de macrofage sau e mumificată prin calcifiere. Larva migrans oculară este o variantă a toxocarozei, cu multe particularități specifice. Această variantă trebuie caracterizată separat [243, 273, 219].

Pe lângă formarea granuloamelor în orice organ și țesut, larvele S<sub>2</sub> *T. canis*, în timpul migrării, traumatizează mecanic pereții vaselor sangvine și țesuturile umane, produc hemoragii și necroze locale, exercită asupra organismului o acțiune toxico-alergică atât locală, cât și generală: pot transporta flora piogenă (sau virusuri) din intestin, care apoi, în granuloame, pot contribui la apariția abceselor purulente [196, 202]. Granulomul parazitar constituie leziunea principală a

parazitozei cauzate de larvele S<sub>2</sub> *T. canis* [31, 146]. Larvele S<sub>2</sub> chiar și de dimensiuni mici (1-2 mm) produc leziuni ce pot fi văzute cu ochiul liber.

Anticorpilor specifici apar sub toate izotipurile: IgM, IgA, IgG, IgE. Se pare că în loc să dispară, IgM persistă, indicând un posibil eșec în comutarea izotipului sau o configurare neobișnuită a antigenilor de *T. canis*. Toxocaroză manifestă clinic este de asemenea asociată cu creșterea proporției limfocitelor Th2, care produc interleukina (IL-4 și IL-5), și cu scăderea sub normă a proporției limfocitelor Th1, care produc IL-2 și interferon  $\alpha$  ( $\alpha$ -IFN). IL-4 și IL-5 promovează răspunsurile în IgE și eozinofile, așa încât expansiunea anormală a celulelor Th2 poate explica nivelurile înalte de IgE, eozinofilia și granulomatoza eozinofilă la pacienți [209, 272]. Există multe dovezi ale faptului că eliberarea persistentă de antigeni parazitari poate stimula continuu sistemul imunitar al gazdei, cu producerea concomitentă de eozinofile și anticorpi IgE, provocând astfel complicații sistemice. Rolul principal al eozinofilelor este eliminarea paraziților anticorp-legat, prin eliberarea de proteine citotoxice [136].

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. Cercetătorii explică acest lucru prin faptul că larva S<sub>2</sub> inhibă activitatea fagocitară a neutrofilelor, monocitelor din sângele circulant și că larvele S<sub>2</sub> au acțiune supresivă asupra sistemului de protecție [145, 230, 348].

Constatările făcute sugerează că toxocaroză poate induce unele manifestări de tip autoimun prin apariția autoanticorpilor față de mușchii striati. S-a observat că la pacienții cu toxocaroză acută cu un nivel ridicat de anticorpi către *T. canis*, anticorpilor antimusculatură striată sunt mai puțin frecvenți decât la cei cu evoluție cronică a bolii [254].

Aceste implicări imunopatologice vor fi mai bine cunoscute prin studii de secvențiere a genomului *T. canis*, care este de 317 Mb, are un conținut de repetare de 13,5%, și 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. De asemenea, în componența acestor secretoare există și un ansamblu de molecule presupus că modulează sau suprimă răspunsurile imune ale gazdei. Acest principiu al genomului ar trebui să impulsioneze comunitatea științifică pentru a efectua un șir de studii și ar putea sprijini dezvoltarea unor noi direcții în diagnosticul, tratamentul și elaborarea vaccinurilor în toxocaroză [311]. Identificarea proteinelor TES poate fi utilă pentru dezvoltarea unor noi strategii de diagnostic, deoarece puține componente TES au fost descrise până acum. Analiza proteomică a proteinelor TES prin

spectrometrie a pus în evidență un număr total de 19 proteine, 7 dintre care au avut localizare extracelulară, 10 – localizare citoplasmatică sau nucleară, iar la 2 localizarea a rămas necunoscută. Analiza funcțiilor moleculare a arătat că majoritatea genelor ontologice au relații cu proteinele TES, care au fost asociate cu funcții de legare, incluzând însă, fără a se limita la legarea doar de proteine (GO: 0005515), de asemenea cu ioni anorganici (GO: 0043167) și compusul ciclic organic de legare (GO: 0097159). Acest studiu oferă informații suplimentare despre exoproteome ale *T. canis*, ceea ce poate duce la dezvoltarea unor noi strategii de vaccinare sau de diagnosticare [275]. Toxocaroză la om o este zooantroponoză cu evoluție diferită ca severitate, de la forme ușoare, asimptomatice, oculte [29, 313] până la forme severe, de lungă durată și recidivante, cu diverse manifestări clinice [13, 38]. Starea premorbidă a gazdei, precum și reinfecțiile [115], prezența altor infestări parazitare, virale sau bacteriene, precum și a altor afecțiuni acute sau cronice, contribuie la nuanțarea tabloului clinic. Manifestările clinice ale maladiei sunt în funcție de localizare, de gradul de activitate a larvelor S<sub>2</sub> și de numărul lor în organismul uman [236, 287].

Parazitoza cauzată de larva S<sub>2</sub> de obicei se exprimă prin încetinirea creșterii indivizilor parazitați, prin tulburări generale, digestive, nervoase, oculare, respiratorii și multe alte acțiuni patologice [237, 277]. Perioada de incubație este în funcție de intensitatea infestării, poate să dureze și până la 2-3 luni (cu cât numărul de ouă ingerate este mai mare cu atât perioada de incubație este mai scurtă și invers). Boala poate evolua de la variante asimptomatice până la sindromul de larva migrans viscerală de grad de severitate diferite [44].

Boala începe de obicei lent, progresiv. Din manifestările generale fac parte febra cu durată diferită, febra recidivantă, anorexia, greața, voma, astenia [216, 285, 319]. Febra și subfebrilitatea există în majoritatea cazurilor, uneori luând caracterul unui sindrom febril prelungit. Sunt prezente, de asemenea, tulburări generale, digestive și stagnarea sau scăderea ponderală. În organe și sisteme se atestă simptome și sindroame variate, în funcție de localizarea parazitului [14, 45]. În ce privește aparatul respirator, bolnavii pot prezenta tuse, expectorație, dispnee asmatiformă și infiltrate pulmonare, uneori labile, alteori de durată [143, 216, 238].

Ca manifestări de afectare a tractului gastrointestinal se înregistrează frecvent grețuri, vărsături și uneori diaree. Mai constantă în această parazitoză este hepatomegalia, fără dureri la palpare, dar de o consistență fermă, cu suprafață netedă. Hepatomegalia în cele mai dese cazuri este însoțită și de splenomegalie, aceasta în general fiind moderată. La asemenea simptome, din care reținem febra și hepatomegalia, trebuie să mai adăugăm leucocitoza și în special hipereozinofilia care, prezente împreună, pot să ne sugereze diagnosticul de larvă S<sub>2</sub> *T. canis*

migrans viscerală (toxocaroză) [52, 216]. Leucocitoza prezintă adesea valori mari, care în cazuri rare trec de  $100.000/\text{mm}^3$ . Această leucocitoză severă este însoțită aproape întotdeauna de eozinofilie, care se instalează brusc și se menține în platou la un nivel foarte înalt (80-90%) [216]. De altfel, unii autori consideră această parazitoză drept semnul cel mai important al bolii [166, 325].

Unele manifestări, care dau o formă mai particulară bolii, rezultă din localizările în anumite organe și țesuturi. Astfel, au fost descrise multiple variante (forme) de toxocaroză umană. În varianta intestinală, în intestinul subțire, la nivelul duodenului sau al jejunului superior, larvele *S<sub>2</sub> T. canis* eclozează din ouă, pătrund prin peretele intestinal în nodulii limfatici și de aici încep migrarea. Larvele acționează asupra peretelui intestinal mecanic-iritativ, toxico-alergizant și inoculator. În consecință are loc hiperemia mucoasei, în pereții intestinali se instalează focare inflamatoare cu eozinofile, limfocite etc. Clinic, aceste leziuni se pot manifesta prin dureri abdominale, anorexie, diaree și alte semne gastrointestinale: sindrom abdominal, abdomen acut, ascită [211, 317]. În perioada aflării (de până la 1-2 zile) a larvelor *S<sub>2</sub>* în partea proximală a intestinului subțire, toxocaroză poate fi suspectată numai în baza datelor epidemiologice (geofagie, contact cu solul etc.) [164].

În cazul instalării hepatitei toxocarice, din intestinul subțire prin circulația portală, larvele *S<sub>2</sub> T. canis* încep migrarea și se opresc în primul rând în ficat, iar din ficat – în orice organ și țesut. În infecțiile masive, în ficat se formează un număr mare de noduli granulomatoși de formă oxoidă, care pot fi văzuți sub capsula hepatică de culoare albă-cenușie ca „pete albicioase pe suprafața roșie a ficatului” [31]. Fiecare nodul are de la 2,0 mm până la 1-2 cm, în care centrul necrotic este constituit din celule hepatice necrozate, eozinofile dezintegrate și țesut fibrinoid, în unele sunt prezente larve sau structuri ale lor. Țesutul învecinat este infiltrat masiv cu eozinofile și e încrustat cu cristale Charcot-Leyden, deseori însoțite de hemoragii și necroze. Arhitectura lobului hepatic este ușor accentuată, la microscop spațiile porte prezintă infiltrații difuze și accentuate cu eozinofile, uneori asociate cu granuloame. Granuloamele din ficat nu se fibrozează, ele se resorb în decurs de 10-20 de ani. În ficat, aceste larve pot să rămână multă vreme libere și pot migra în interiorul organului.

Ca urmare a invadării ficatului și a provocării unei reacții inflamatorii, se va produce: hepatomegalie de lungă durată, ficat indolor la palpare, în 50% însoțit de splenomegalie, dereglarea funcțiilor hepatice, semne clinice caracteristice pentru hepatită cronică; abcese purulente unice sau multiple, mai frecvent localizate în câmpul portal; atrezia căilor biliare cu instalarea icterului mecanic; suspectare de tumoare (primară sau secundară) și rareori alte variante de hepatopatii [13, 49, 206, 249, 260].

Diagnosticul parazitozei hepatice este dificil și e sugerat de astfel de criterii ca: hipereozinofilie și/sau hiperleucocitoză sangvină, hepato- și/sau splenomegalie, hipergamaglobulinemie și/sau hipoalbuminemie, fiind confirmat serologic prin decelarea anticorpilor către larva S<sub>2</sub> *T. canis* [1, 10, 41, 99, 165, 184, 200, 249].

Din ficat, larvele S<sub>2</sub> prin vena hepatică nimeresc în vena cavă inferioară, ajung în inima dreaptă, iar de aici în plămâni prin artera pulmonară. Leziunile pulmonare histomorfologic sunt identice cu cele hepatice, se deosebesc numai prin prezența celulelor structurale pulmonare în centrul necrotic. Ca urmare a invadării sistemului respirator și a provocării reacțiilor inflamatorii (hemoragii, necroze etc.), larvele S<sub>2</sub> exercită o acțiune toxico-alergică locală sau generală.

Leziunile destul de polimorfe ale sistemului respirator, determinate de prezența și migrarea larvelor S<sub>2</sub> și de reacțiile organismului infestat, se manifestă clinic prin dereglări de respirație, de la tuse uscată până la insuficiență respiratorie acută sau cronică cu diferit grad de activitate. Cele mai frecvente variante (sindroame) clinice sunt: rinita, bronșita, astmul bronșic, pneumonia, bronhopneumonia, procesele purulente în plămâni (abces), pleurezia (exudativă, fibrinoasă, purulentă, uneori hemoragică) etc. [16, 119, 149, 161, 213, 325]. Se sugerează că *Toxocara*, printre alți factori de mediu, poate stimula producerea de imunoglobulină E, incluzând imunoglobulina E specifică alergenului, și astfel poate contribui la manifestarea astmului alergic și, posibil, a eczemelor la copiii predispuși la alergii [25, 40, 258].

Întru-un studiu efectuat pe 63 de pacienți în perioada 2010-2014, autorii au evaluat modificările imagistice în toxocaroză pulmonară. Astfel, în investigațiile prin TC pulmonare efectuate inițial, leziunile în toxocaroză au avut tendința de a implica trei sau mai mulți lobi în 49% cazuri; predominarea anomaliilor cu localizare subpleurală – în 81% cazuri și în zona pulmonară inferioară – în 98%. Numărul de leziuni (focare) pulmonare per pacient au fost de la două la cinci în 46% cazuri, mai mult de cinci – în 32% și doar un singur focar – în 22% cazuri. Constatările radiologice de toxocaroză pulmonară ar putea fi clasificate în patru modele diferite: opacități în „sticlă mată”, noduli solizi, consolidări și opacități liniare. Pe TC pulmonare efectuate în dinamică, leziunile pulmonare fie au dispărut, fie au migrat; când au migrat, au dezvăluit manifestări radiologice similare cu rezultatele de pe TC inițiale. Astfel, autorii conclud că toxocaroză pulmonară se manifestă radiologic prin leziuni multiple în patru modele, cu localizare pulmonară și subpleurală de dimensiuni mai mici față de rezultatele de pe TC inițială. O opacitate liniară pe TC poate fi unul dintre indicatorii-cheie în diagnosticul de toxocaroză pulmonară [276].

Manifestări radiologice similare, dar și confirmate prin biopsie pulmonară în care s-a depistat larva de *Toxocara*, au fost descrise la o pacientă de 25 de ani, studentă la Facultatea de

Medicină Veterinară [278]. Ea a fost spitalizată din cauza tusei, hemoptiziei și durerii bilaterale în piept. Radiologic s-a constatat consolidare bilaterală în câmpurile pulmonare inferioare, pe secvențele tomografice – consolidări subpleurale bazale bilateral, iar bronhoscopia nu a relevat patologii. În sânge s-a remarcat creșterea numărului de eozinofile și a concentrației IgE totale, testele serologice pentru paraziți au fost negative. După toracotomie, la examinarea biopsatului s-a identificat larva migrans toxocarică. Pacienta a fost tratată cu albendazol și glicocorticosteroizi timp de cinci zile, iar rezultatul a fost unul prompt [278].

Cea mai mare parte din larvele S<sub>2</sub> *T. canis* sunt refulate de plămâni și de aici se întorc în circulația sistemică, prin care ele pot migra în tot corpul și se pot localiza în orice țesut sau organ, deseori într-un număr mare în creier și în alte țesuturi intracraniene. În creier, ele se pot aduna progresiv, în timp ce dispar din alte țesuturi, traumatizează mecanic pereții vaselor sangvine, produc hemoragii și necroze, cu formarea granuloamelor eozinofile, numărul cărora poate crește treptat, în timp ce ele dispar din alte organe și țesuturi. Numărul de larve într-o unitate de masă a creierului este cel mai mare în cerebel și mai mic – în emisfere și în trunchiul cerebral [259]. Granuloamele din creier, spre deosebire de cele din ficat, treptat sunt supuse proceselor de fibrozare. Invadarea creierului și a altor structuri ale sistemului nervos, migrarea larvelor provoacă reacții inflamatorii, conduc la formarea granuloamelor eozinofile, la încapsularea larvelor S<sub>2</sub>. În cele din urmă, ele mor treptat în decurs de 10-20 de ani, sunt dezintegrate și resorbite. Prezența larvelor în creier și în alte structuri ale sistemului nervos central provoacă lezarea acestuia prin: dereglări psihice, sindrom convulsiv cu crize epileptiforme și cu alte manifestări clinice determinate de vasculita cerebrală, encefalomielită, meningomielită, mielită etc. Neurotoxocaroză evoluează – de cele mai multe ori – de una singură, în termen diferit de la infestarea cu ouă embrionate *T. canis*, uneori asociindu-se cu alte variante (forme) [2, 13, 37, 38, 55, 148, 302].

Cu toate că descrierile de toxocaroză cerebrală sunt rare, în ultima perioadă de timp apar tot mai multe cazuri descrise. În ciuda acestui fapt, toxocaroză cerebrală sau neurologică rămâne a fi un fenomen neclar, mai ales înțelegerea deficitelor cognitive datorate toxocarozei în populațiile umane. Date recente obținute în studii experimentale asupra șoarecilor infectați cu doze mici de ouă embrionate de *T. canis* descriu o expresie crescută a biomarkerilor asociați cu leziuni ale creierului, cum ar fi proteina acidă fibrilară glială (GFAP), proteina precursoră a amiloidului (AβPP), transformarea factorului de creștere β1 (TGF-β1), proteina calcium-binding glial specifică, exprimată pe astrocite (S100B), transglutaminaza tisulară (TTG). Totodată, rezultatele obținute schițează o ipoteză pentru a explora relația dintre prezența larvelor *T. canis* în creier și progresarea bolii Alzheimer (AD), ca urmare a exprimărilor proceselor neurodegenerative [261].

Deși toxocaroza este de obicei o boală autolimitantă fără implicare în sistemul nervos central, atunci când apare, ea poate fi devastatoare. Neurotoxocaroza trebuie adăugată la diagnosticul diferențial al pacienților pediatrici cu simptome neurologice neobișnuite, însoțite de niveluri ridicate de eozinofile în lichidul cefalorahidian. Diagnosticul timpuriu și tratamentul prompt pot preveni sechelele neurologice pe termen lung [63, 135, 199].

*Larva migrans cerebrală* (CLM) este o entitate rară și rareori diagnosticată. A fost descris un caz confirmat histopatologic de CLM la o pacientă de 13 ani, care a prezentat convulsii focale bilaterale, hemipareză pe dreapta. Scanarea prin TC a sugerat o leziune granulomatoasă, care în cele din urmă s-a dovedit a fi toxocarică. Este de remarcat că leziunea a reapărut după excizie cu o imagine clinică confuză. În urma celei de-a doua intervenții chirurgicale, patologia a fost reconfirmată și s-a asigurat vindecarea bolii. Nu a mai existat o recurență intracraniană în ultimii zece ani, deși au apărut leziuni cutanate [90]. Un alt caz a fost confirmat post-mortem la autopsia unui copil de doi ani cu infecție a creierului și leziuni granulomatoase în ficat de genезă toxocarică. Cauza de deces a fost un accident întâmplător. S-a discutat relația dintre invazia cu *Toxocara* și tulburările comportamentale [124].

Stabilirea etiologică a meningoencefalitei eozinofile comportă dificultăți și necesită investigații foarte complexe, costisitoare și laborioase. Meningoencefalita eozinofilă este cauzată de o varietate de parazitoze, dintre care cele mai frecvente sunt: gnatostomiaza, toxocaroza, cisticercoza, schistosomiaza, paragonimiaza. Aceste infecții sunt evenimente potențial grave, care duc la sechele sau la deces, iar diagnosticul depinde de metodele moleculare limitate. Identificarea paraziților în fluide și țesuturi este rareori posibilă, iar imaginile și examinările clinice nu conduc la un diagnostic definitiv. Tratamentul necesită, de obicei, administrarea concomitentă de corticoizi și medicamente antihelmintice, totuși sunt foarte necesari compuși noi și evaluarea clinică extensivă și detaliată. Eozinofilia în fluide poate fi detectată și în alte condiții infecțioase și neinfecțioase, cum ar fi bolile neoplazice, consumul de droguri și reacțiile la proteze. Astfel, identificarea distinctă a eozinofilelor în fluide este o componentă necesară în diagnosticul etiologic al infecțiilor SNC [112, 122, 201, 214].

S-au reportat constatările imagistice într-un caz de leziune secundară toracică laterală intramedulară a măduvei spinării, determinată de *T. canis*. Radiografic s-a constatat rezolvarea imagistică într-o perioadă de 140 de zile după tratamentul cu mebendazol, deși pacientul a continuat să prezinte deficit senzorial [159]. Autorii au prezentat un caz de toxocaroză determinată de *T. canis* cu inflamarea arahnoidii din zona cervicală [300]. Meningoencefalita cu manifestări de sindrom de larvă migrans viscerală poate fi cauzată și de *T. cati* [291].



Larvele  $S_2$  *T. canis* sunt capabile să determine diverse variante (forme, sindroame) cu evoluție patologică ale sistemului cardiovascular. Este important de menționat că prezența în inimă sau în alte structuri ale sistemului cardiovascular chiar și a unui număr mic de larve determină, de regulă, apariția semnelor de afectare deosebit de severe, ca: mioendopericardita asemănătoare celei reumatice, exsudativă cu tamponare cardiacă rapidă – fibroză sau fibroplastică, anevrism coronar sau aortic, vasculită diseminată, mediastinită etc. [123]. Sindromul cardiovascular, determinat de larvele  $S_2$  *T. canis*, se asociază de regulă cu alte variante (sindroame) de evoluție a parazitozei [13, 148, 147, 130].

Sindromul hipereozinofil idiopatic este caracterizat prin eozinofilie prelungită, fără o cauză de bază identificabilă, și disfuncție multiplă de organe, care implică cel mai frecvent inima, sistemul nervos central și cel periferic și plămânii. S-a descris un caz în care un pacient cu astm bronșic, care a prezentat sindrom hipereozinofil idiopatic cu afectare pulmonară, a manifestat și simptome de embolie pulmonară și trombus de ventriculul stâng [65].

Implicarea cardiacă este una dintre posibilele manifestări ale toxocaroziei umane, cu toate că, în literatura de specialitate, atingerea cardiacă este rar întâlnită și e raportată doar în prezentările de caz. Într-o analiză sistematică a literaturii de specialitate s-au identificat 24 de cazuri publicate de toxocaroză cu atingere cardiacă. Entitățile cardiace descrise au inclus miocardite, pericardite și endocardita Loeffler. Prezentarea clinică a variat de la boli asimptomatice sau ușoare până la forme grave de miocardită/pericardită, cu insuficiență cardiacă sau tamponadă cardiacă, ceea ce duce la deces. În cele mai multe cazuri, diagnosticul s-a bazat pe o combinație de manifestări clinice, de laborator și pe constatările radiologice. Numai în trei dintre cele nouă cazuri în care s-a efectuat analiza histologică (pre- sau post-mortem) au fost detectate granuloame sau rămășițe ale parazitului. În celelalte șase cazuri, rezultatele au fost nespecifice; afectarea inimii a fost cauzată în mod egal de invazia directă a larvelor și prin reacții imunologice, cauzate de hipereozinofilie sistemică sau de prezența larvelor în țesut.

Schemele de tratament descrise au inclus în principal medicamente antihelmintice în asociere cu corticosteroizi. Chiar dacă doza și durata tratamentului au variat considerabil, oscilând de la câteva zile la câteva luni, cei mai mulți pacienți au fost tratați cu succes. Implicarea cardiacă în invazia toxocară este o complicație rară, dar pune viața în pericol în cursul acestei maladii destul de frecvent întâlnite. Regimurile terapeutice variază mult în special în ceea ce privește durata tratamentului, cu toate acestea, combinația dintre un medicament antihelmintic și un corticosteroid pare a fi o opțiune corectă [300].

În literatura de specialitate mai rar sunt semnalizate următoarele variante (forme, sindroame) de afectare:

- *aparatur locomotor*: miozita, degenerescenta musculara, prezenta in muschii striati a focarelor de necroza sau a piomiozitelor, fibre musculare dilacerate sau complet dispărute, lipsa striatiei lor, artrita de lunga durata, dereglari articulare etc. [117, 130, 216, 304].

- *tesutul cutanat si cel subcutanat*: In ultimele doua decenii, manifestarile cutanate ca rezultat al toxocarozii la pacienti cu anticorpi toxocarici au fost studiate si descrise de diferiti autori: urticaria cronica; pruritul cronic si diverse eczeme; dermatita, vasculita dermica; echimoza cutanata; purpura Henoch-Schonlein; alopecia; sindromul Wells (celulita eozinofila) etc. [76, 77, 118, 131, 132, 182, 282, 308, 309]. In unele cazuri, aceste manifestari cutanate sunt singurele semne ce indica prezenta bolii si se vindeca dupa tratamentul antihelmintic, atunci cand exista o buna conformitate cu pacientul [97]. Eritemul sau edemul cutanat difuz, pruritul cutanat, dermatita toxico-alergica, urticaria cronica sau recidivanta; toxocaroză este invazia care ar trebui sa fie intotdeauna luata in considerare in diagnosticul diferential al urticariei cronice.

- *rinichi*: microhematurie; sindrom nefrotic glomerular; diverse manifestari patologice renale etc. [338];

Alte variante de infectare sunt: endocrină (pancreatită, tiroidită, insuficiență suprarenală etc.); hematopoietică (anemie, trombocitopenie); tumorală (leucemie cu eozinofile, limfocitoză, cancer pulmonar etc.); colagenoză (periarterită nodoasă, colagenoză diseminată etc.); sindrom de boală contagioasă bacteriană (tuberculoză, bruceloză, febră tifoidă etc.); virală (mononucleoza infecțioasă etc.); parazitara (scabie, trichineloză, amebiază) si indeosebi parazitara materno-fetala etc. [13, 16, 26, 130, 157, 182, 288].

In literatura de specialitate disponibila exista lucrari in care privind toxocaroză la gravide. Impactul invaziei toxocarice asupra perioadei gestationale privind sanatatea reproducerii feminine este un subiect neelucidat. Seroprevalenta antitoxocara IgG, prin metoda ELISA, la gravide variaza de la 6,4% pana la 17,1% [288, 295, 297]. A fost observata o relatie directa intre toxocaroză si contactul cu animalele de companie, dar nu a existat nicio relatie cu prevalenta si avortul spontan si nicio asociere intre tulburarile de reproducere si *Toxocara* seropozitiva [175, 287, 288, 297, 323]. A fost descris un caz de afectare grava in perioada post-partum manifestata prin ascita, eozinofilie si diaree atribuita toxocarozii. Din cunostintele noastre, acesta este primul caz raportat de infectie cu *Toxocara* prezentat in perioada post-partum [62].

*Toxoplasma gondii* este un parazit intracelular cosmopolit, care cauzeaza infectii oculare, congenitale, neurologice si sistemice la aproximativ o treime din populatia lumii [113]. Rata de coinfectie dintre toxocaroză si toxoplasmă observata in populatia totala a femeilor gravide a constituit 8%. Totodata, femeile cu un rezultat pozitiv anti-*Toxocara spp.* au un risc crescut de invazie cu *Toxoplasma gondii* ( $p = 0.019$ ). Infectia concomitenta cu ambii paraziti la femeile

gravide a fost asociată cu greutate mică la naștere a nou-născuților. Modurile similare de transmitere a ambilor paraziți ar putea explica coinfecția. Doar câteva studii anterioare au investigat acest fenomen. Constatările prezentului studiu subliniază importanța unui diagnostic serologic în timpul îngrijirii prenatale și continuarea cercetărilor în acest domeniu, pentru a identifica factorii de risc asociați cu această infecție concomitentă, precum și posibilele implicații ale acestei coinfecții în timpul sarcinii și asupra sănătății nou-născuților [289].

În literatura de specialitate sunt descrise și alte forme (sindroame) ale toxocarozii umane, care împreună cu cele prezentate mai sus nici pe departe nu prezintă numărul lor real, deoarece larvele *S<sub>2</sub> T. canis* active se pot deplasa liber în orice organ sau țesut de însemnătate vitală umană. Astfel, pot fi comise greșeli de diagnostic, unele din ele au fost deja publicate.

Manifestările cauzate de larva *T. canis* la om rămân puțin cunoscute, iar medicii-practicieni (pediatru, internist, neurolog, psihiatru, infecționist, cardiolog, oftalmolog etc.) acordă acestei parazitoze o atenție insuficientă. În timp ce parazitoza la om este puțin elucidată, morbiditatea este în creștere [1, 59]. Formele evolutive pot fi foarte diferite [41, 89, 125, 145, 250], inclusiv prin afectări grave ale sistemului nervos, care pun probleme de diagnostic, tratament, sechele [109, 138, 220]. S-au descris cazuri de meningită și meningomielită eozinofilă toxocară [49, 74], afecțiuni pulmonare pleurale și cardiace [55, 119, 152, 161, 228, 250, 283], afectare hepatică [282], hipereozinofilii sangvine ce necesitau diferențiere cu patologia sangvină [20, 42, 82, 102, 108, 295], vasculite de sistem cu dereglări de pasaj limfatic [117], complicații prin asocieri bacteriene [165, 207, 230], apariția sindromului nefrotic [130, 266], semne de abdomen acut [134], retard mental la copii [147], manifestări alergice ca problemă de sănătate publică [80, 178, 222], dificultăți în diagnostic, inclusiv serologic [105, 162, 170, 265, 297, 214].

Multiple studii abordează incidența și prevalența invaziei toxocarice la copii, cu particularități de evoluție, predominarea formelor mai intens manifeste, asociate cu complicații [87, 91, 128, 177, 213, 214, 224]. Au avut loc discuții privind influența invaziei asupra sănătății reproductive [207, 224].

În prezent, toxocaroză umană este clasificată clinic în patru tipuri majore [272].

1. ***Larva migrans viscerală (LMV)***. În general, invaziile masive sau infestările repetate pot duce la LMV [149]. Pacienții tipici sunt copii cu vârste cuprinse între 1 și 7 ani, dar infecția este comună și pentru adulți. Manifestările clinice includ febră, hepatomegalie, dureri abdominale, vărsături, diaree, tuse / respirație șuierătoare, astm, inapetență, pierdere în greutate, oboseală și dureri de cap [263]. Ocazional, în hepatita toxocară, la tomografia computerizată, în ficat sunt detectate leziuni de tip noduli, mai mulți la număr, cu densitate mică.

2. ***Larva migrans oculară (LMO)***. Pierderea acuității vizuale este cea mai cunoscută și cea mai impresionantă, cu atât mai mult cu cât ea poate fi prezentă și la pacienții din familii care nu dețin câini. LMO poate apărea la orice vârstă, dar cel mai frecvent se întâlnește la copilul mare [221, 231]. Toxocaroză oculară este o cauză neobișnuită de uveită, care afectează în primul rând pacienții mai tineri. Inflamația este în mod tipic unilaterală și prezintă fie granulom în retina periferică sau posterioară, fie inflamație vitreasă moderată până la severă, care mimează endoftalmia [280]. Există doar cazuri foarte rare când la același individ pot exista formele de LMV și LMO. Globul ocular poate fi afectat prin acțiunea directă a larvei, dar principalul mecanism patogenic al afecțiunii este răspunsul imun patologic al gazdei. Gradul de diminuare a acuității vizuale este variabil: de la simpla încețoșare a vederii până la cecitate, de obicei unilaterală, rareori bilaterală [270].

Invazia retinei cu larve duce, de regulă, la formarea de granuloame, care apar mai frecvent periferic sau în pol posterior. Aceste granuloame induc tracțiunea vitroretiniană, dezlipire de retină și pierderea vederii, deși afectarea acuității vizuale depinde de domeniul specific implicat [101, 309]. Inflamația se poate extinde foarte mult, producând endoftalmită și uveită, precum și nevrită optică. În ciuda inflamației severe, numai un număr mic de bolnavi acuză dureri oculare [306]. Dintre cei 30 de pacienți cu date clinice raportate, cel mai frecvent simptom a fost pierderea vederii, raportată de 25 (83%) persoane; dintre acestea, 17 (68%) au suferit o pierdere permanentă de vedere [218].

În ansamblu, testul ELISA trebuie luat în considerare ca test esențial de laborator în diagnosticul toxocarozii oculare la pacienții cu inflamații intraoculare, în special în cazurile de uveită posterioară sau intermediară [265]. Totodată, clinicienii ar trebui să fie conștienți de faptul că serul ELISA cu infecție oculară de *T. canis* poate fi scăzut sau chiar absent [268].

Diagnosticarea timpurie și administrarea promptă a tratamentului specific pot restabili acuitatea vederii [93]. S-au aplicat și vitrectomii cu rezultate parțiale [271].

3. ***Neurotoxocaroză (NT)***. Localizarea invaziei cu larve a sistemului nervos include afectarea cerebrală și medulară și este menționată ca neurotoxocaroză (NT), care depinde de mai mulți factori, de exemplu, numărul de larve ingerate, factorii genetici ai gazdei și expunerea anterioară pot contribui la patogeneza complicată din NT [311]. Deși frecvența și localizarea larvelor *Toxocara spp.* în SNC la om este necunoscută, cazuri de implicare a SNC cuprind astfel de manifestări ca: meningita, encefalita, mielita, vasculita cerebrală; mai rar au fost raportate convulsiile și nevrita optică. Simptomatologia neurologică este probabil în funcție de numărul de larve, localizarea lor în creier sau în măduva spinării, asocierea afecțiunilor invaziv-inflamatorii.

Ca urmare, pacienții afectați acuză cefalee, febră, hipersensibilitate la lumină, astenie, dorsalgie, confuzie, depreciere [43, 311].

Până în prezent, în literatura de specialitate au fost identificate 100 de cazuri clinice de neurotoxocaroză. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (58%), cu o vârstă medie de 42 de ani. Au prevalat semne clinice de mielită (60%), encefalită (47%) și/sau meningită (29%). Febra a fost inconstantă (23%). Examenle imagistice prin TC au constatat leziuni hipodense în 65% cazuri și leziuni cerebrale hiperintense în 57% prin imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), ambele caracteristice pentru encefalită, în 92% din cazuri în secvențele IRM – semne imagistice pentru mielită. Detectarea anticorpilor anti-*Toxocara spp.* în sânge a avut loc în 99,0% cazuri, în lichidul cefalorahidian (LCR) – în 93%. Medicamentele cel mai frecvent utilizate au fost corticosteroizii (72%) și/sau albendazolul (68%) pentru o perioadă de cel puțin trei săptămâni, care de multe ori au fost aplicate în cure repetate. În ciuda unei rate de mortalitate scăzute (6%), remisiune completă a fost observată în doar 40% din cazuri [274].

4. **Toxocaroză atipică (TA).** Majoritatea infecțiilor umane cu *Toxocara spp.* prezintă manifestări sistemice mult mai puțin severe. În general, subiecții detectați seropozitivi prin sondaje deseori sunt asimptomatici sau au doar simptome nespecifice sau ușoare. Rezultatele a două studii de caz din Irlanda și Franța au dus la descrierea unei noi forme clinice la copiii seropozitivi și la adulți, care a fost numită "toxocaroză sub acoperire sau atipică", respectiv [183, 188]. Toxocaroză atipică la copii a fost caracterizată clinic cu febră, anorexie, dureri de cap, dureri abdominale, greață, vărsături, letargie, tulburări de somn și de comportament, faringită, pneumonie, tuse, respirație șuierătoare, dureri la nivelul membrelor, limfadenită de col uterin și hepatomegalie. Toxocaroză la adulți a fost caracterizată frecvent clinic prin slăbiciune, prurit, erupții cutanate, respirație dificilă și dureri abdominale [337]. Este probabil că multe persoane cu aceste forme clinice de toxocaroză de multe ori rămân nediagnosticate, deoarece aceste manifestări clinice sunt nespecifice [191]. Există doar studii unice, privind identificarea formelor atipice, tocmai din debutul bolii. Studiul a demonstrat că, toxocaroză din debutul bolii, în mare majoritate a cazurilor, îmbracă manifestări oculte, care pune în dificultate stabilirea diagnosticului, întârzierea prescrierii terapiei specifice [334].

Spre deosebire de metodele folosite pentru imunodiagnosticul de infecții bacteriene, virale sau protozoare (toxoplasmoza, giardiaza), în toxocaroză nu este posibil de evaluat testul de aviditate anti-*Toxocara* IgG folosind nivelurile de IgM specifice, deoarece anticorpii IgM pot fi întâlniți pe tot parcursul acestei helmintiaze. Detectarea altor clase de imunoglobuline, și anume IgE, IgA, subclasa IgG 4 sau Ag circulant, s-a dovedit a fi zadarnică pentru deosebirea dintre invazia toxocară activă și infecțiile generalizate toxocarice autovindecate. În prezent,

diagnosticul unei toxocarozes oculte se bazează pe argumente indirecte, de exemplu, pe prezența simptomelor altfel inexplicabile, împreună cu eozinofilie și/sau niveluri crescute de proteina cationică a eozinofilelor (ECP). Această stare de lucruri este departe de o cercetare ideală și sunt necesare eforturi pentru a rezolva problema dată [287].

Studii recente privitor la forma atipică de toxocaroză consideră această parazitoză ca fiind o problemă de sănătate publică, ce necesită sporirea gradului de conștientizare a impactului actual al acestei patologii [273]. Toxocaroză reprezintă una dintre cele mai importante boli parazitare, dar din cauza simptomatologiei nespecifice aceasta poate fi subdiagnosticată. Există dificultăți de a stabili diagnosticul din punct de vedere clinic, pacienții având manifestări clinice nespecifice. Se discută utilitatea folosirii tehnicii Western Blot în confirmarea diagnosticului. Pentru a ține sub control această parazitoză sunt necesare atât un diagnostic cât mai corect și complet, cât și măsuri de oprire a transmiterii, precum deparazitarea animalelor sau campanii de informare a populației pentru a aduce la cunoștință importanța problemei și cum ar putea fi prevenită aceasta [61].

Multe studii pe animale au fost efectuate folosind diferite medicamente și regimuri terapeutice, dar rezultatele au fost variabile și inconsecvente. Totodată, experiență în terapia umană este, din păcate, limitată din cauza numărului mic de studii clinice.

Problema tratamentului toxocarozes este una extrem de controversată în ceea ce privește valoarea terapiei antihelmintice. Decizia de a iniția tratamentul antilarvar este una dificilă, deoarece unii autori consideră invazia toxocară drept una autolimitată, cu vindecare spontană după o perioadă clinic manifestă de săptămâni sau luni fără un tratament specific [186, 313]. Alți autori sunt îngrijorați de posibilele reacții adverse, alergice, care pot apărea ca urmare a tratamentului cu antihelmintice. Aceste răspunsuri la terapia antilarvară pot deveni mai periculoase decât boala propriu-zisă, în special în toxocaroză oculară [232, 327]. Cu toate acestea, toxocaroză umană este o infecție cronică ce poate persista pentru o perioadă lungă de timp, cu reactivarea și migrația larvelor în orice moment în ochi sau în creier [232, 306]. De aceea, un tratament specific este necesar pentru cazurile de LMV și în unele cazuri de toxocaroză ocultă. Tratamentul LMO și al formelor cu afectare cerebrală este o chestiune de judecată clinică și de laborator, iar prevenirea reacțiilor alergice va include de fiecare dată și antihistaminice. Mai mult decât atât, unele cazuri seropozitive, de obicei cu titre crescute, fără nicio expresie clinică a toxocarozes, pot necesita tratament specific, ca o încercare de a reduce numărul de larve latente sau migratoare [189, 232].

Există mai multe studii experimentale privitor la eficacitatea tratamentului larvicid. S-a studiat efectul tiabendazolului asupra supraviețuirii și migrării larvelor de *T. canis* la șoareci. Autorii au descoperit că tiabendazolul a avut un efect neglijabil larvicid, deși a produs inhibarea marcată a migrării larvelor în țesuturi. Larvele au fost reținute în ficat după inoculare orală și în plămâni după inoculare intravenoasă [3]. Mebendazolul și-a dovedit eficacitatea în reducerea numărului total de larve. Eficacitatea a fost mult mai mare dacă medicamentul era administrat în zilele 1-3 post-invazie (în timpul fazei hepatopulmonare de migrație), decât atunci când era administrat în zilele 4-6 post-invazie (în timpul fazei de migrație mioneurotropică). Autorii, prin urmare, au recomandat administrarea timpurie a medicamentelor antihelmintice pentru tratamentul unei invazii toxocarice [27].

O cercetare privind formulările și strategiile de dozare a antihelminticelor a fost efectuată la șoareci infectați experimental cu ouă de *T. canis*. Tratamentul cu multidoză a fost început la 2, 14, 81, 87 și 123 zile post-invazie. Preparatele au fost administrate odată cu hrana. Potențialul larvicid al albendazolului a fost de 88,8%. În același experiment, ivermectina cu diferite regimuri de administrare a arătat un potențial larvicid moderat. De asemenea, a demonstrat o eficacitate ridicată albendazol-PEG 6000. În special, aceste soluții polimerice au fost capabile de a preveni complet migrarea larvelor în creier la șoareci [6, 210]. Diferiți reprezentanți ai familiei benzimidazolului sunt folosiți cu succes pentru a trata toxocaroză la câini, inclusiv fenbendazolul, oxfendazolul și mebendazolul [189].

Situația la om este mai puțin clară din cauza numărului mic de studii clinice. Un studiu clinic a fost realizat între anii 1986 și 1988, pentru a evalua eficacitatea tiabendazolului, comparativ cu cea a albendazolului în tratamentul toxocarozei umane. Studiul a inclus 34 de pacienți cu LMV sau LMO, repartizați aleatoriu la un tratament de cinci zile cu tiabendazol 2 x 25 mg/kg pe zi sau albendazol 2 x 5 mg/kg pe zi. Eficacitatea tratamentului a fost evaluată până la 30 de săptămâni. În grupul cu tiabendazol, patru (27%) pacienți s-au vindecat clinic, pe când în grupul cu albendazol – șase (32%) pacienți. Studiul a recomandat albendazolul pentru tratamentul LMV și LMO cu o doză minimă de 10 mg/kg pe zi, timp de cinci zile [281].

Cercetătorii au efectuat un studiu dublu-orb al eficacității mebendazolului în forme minore de toxocaroză umană. Studiul a testat eficacitatea acestui preparat comparativ cu placebo în tratamentul toxocarozei la 45 și 43 de pacienți respectiv, care au prezentat simptome clinice și biologice sugestive, precum și teste serologice pozitive pentru *Toxocara*. Semnele clinice au fost aceleași în ambele grupuri, cu toate acestea, parametrii biologici s-au redus semnificativ în

grupul cu mebendazol. Autorii au făcut o concluzie de eficacitate moderată a mebendazolului în terapia toxocarozelor [187].

Într-un studiu recent vizând observarea și analiza tratamentului pe termen lung în cursul toxocarozelor, 103 copii au fost tratați fie cu albendazol, la o doză de 400 mg/zi, fie cu mebendazol în doză de 100-200 mg/zi, în timp ce copiii cu LMO au primit tiabendazol, albendazol sau mebendazol în combinație cu steroizi. Unii copii au necesitat cure repetate. După tratament, titrul de anticorpi specifici, precum și numărul de copii cu dureri abdominale sau limfadenopatie s-au redus, în timp ce cefaleea a rămas neschimbată [306]. În zilele noastre, albendazolul a devenit un medicament frecvent utilizat pentru tratamentul de toxocaroză, probabil datorită lipsei de reacții adverse majore, precum și disponibilității largi în majoritatea țărilor [204]. Totodată, tiabendazolul a avut o eficacitate moderată în toxocaroză umană, iar rata mare de efecte secundare îl face nerecomandabil [189], de aceea preparatul a fost retras de pe piață în multe țări din cauza numeroaselor efecte secundare.

Un studiu randomizat deschis a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea diethylcarbamazinei și mebendazolului pe 39 și 41 de pacienți respectiv, la care toate caracteristicile clinice și biologice prezentau dovezi evocatoare de toxocaroză, împreună cu imunodiagnosticul pozitiv prin Western blot. Analiza rezultatelor a arătat o eficacitate comparabilă a diethylcarbamazinei și mebendazolului privind manifestările clinice. Terapia cu mebendazol a fost puțin mai eficientă în caz de anti-*Toxocara* specifice IgE. Cu toate acestea, pacienții din grupul cu diethylcarbamazină au raportat o rată semnificativ mai mare de reacții adverse, dintre care majoritatea ar putea fi legate de liza parazitului. Autorul recomandă tratarea toxocarozelor la om cu mebendazol, pe seama tolerabilității și eficacității mai bune prin reducerea de la anumite niveluri a anti-*Toxocara* IgE [188]. Mai recent, diethylcarbamazina (44 pacienți) a fost comparată cu albendazolul (42 pacienți) pentru tratamentul toxocarozelor umane într-un studiu mare, randomizat, controlat. Ambele medicamente au fost similare după eficacitate și viteza reacțiilor adverse. Cu toate acestea, rata de eșec a fost mai mare la bolnavii tratați cu albendazol – 11 pacienți (26,2%) față de 3 (6,8%) în grupul cu diethylcarbamazină [189].

Medicii sunt tentați să folosească ivermectina pentru tratarea toxocarozelor umane, deoarece medicamentul poate fi administrat într-o doză unică de 12 mg și are puține efecte secundare. Cu toate acestea, nu a fost efectuat niciun studiu controlat privind eficacitatea acestuia în toxocaroză. Când a fost testat pe o serie de 17 cazuri de toxocaroză ocultă, ivermectina a fost eficace în doar 40% cazuri în reducerea manifestărilor clinice și nu a existat o scădere



semnificativă a numărului de eozinofile sangvine. Prin urmare, sunt necesare studii suplimentare pentru evaluarea ivermectinei pentru terapia toxocarozelor umane [188].

După cum a afirmat [149], în absența unor medicamente bine documentate, capabile de a ucide larvele de *Toxocara*, se pare că intervenția imună poate servi drept singura cale de a minimiza sau a neutraliza acest „cadou” de la cel mai bun prieten al omului. Medicamentele imunomodulatoare au fost folosite cu succes în combinație cu cele antihelmintice. Utilizarea glucanului cu derivați de benzimidazol a avut un efect terapeutic mai bun la animalele de laborator [129]. Într-un studiu recent [165] a fost examinată activitatea potențială a unor produse naturale împotriva larvelor de *Toxocara* in vitro și in vivo. Studiul in vitro al multor produse a arătat un oarecare succes, dar cercetările la animale nu au demonstrat reducerea poverii larvare sau schimbări în dinamica de anticorpi. Cu toate acestea, un singur produs – extractul de *hexan ambrosioides Chenopodium* – a realizat reducerea răspunsului inflamator în țesuturile hepatice și pulmonare. De asemenea, *Nigella sativa*, cu sau fără albendazol, a redus gradul de inflamație a țesutului și necroza, a micșorat numărul de eozinofile și a avut un impact pozitiv asupra testelor funcționale hepatice într-un studiu experimental cu *T. canis* [210].

Doar câteva medicamente sunt eficiente împotriva nematodelor care migrează prin țesuturi, așa cum este cazul cu *Toxocara canis*, astfel încât este necesar să se dezvolte noi opțiuni terapeutice. S-a determinat eficacitatea in vitro a extractelor de plante, medicamente împotriva larvelor *T. canis*. S-au utilizat cinci specii de plante și un extract îmbogățit cu alcaloizi – *Carica papaya*. Toate speciile au fost raportate în medicina tradițională ca antiparazitare. Activitatea antihelmintică a fost determinată în plăci cu 96 de godeuri, prin calcularea schemei de mobilitate relativă a larvelor, în trei intervale de 24 de ore. S-a determinat activitatea citotoxică asupra celulelor MRC-5 a extractelor active împotriva larvelor. Doar extractul hidroalcoolic din *Argemone mexicana* și cel din *Carica papaya* îmbogățit cu alcaloizi au redus mobilitatea larvară sub 80% la 72 de ore. Extractele de *Aloe vera*, *Artemisia vulgaris*, *Centrosema virginianum* și *Chenopodium ambrosioides* nu au prezentat nicio activitate împotriva parazitului [264].

Nu există date privitor la evaluarea eficacității larvicide a tratamentului antihelmintic în toxocaroză umană. Datele experimentale nu oferă destulă informație ce ar putea fi utilă și pentru toxocaroză la om. Evaluarea eficacității preparatelor la animale ce utilizează tehnici de recuperare larvare au dat frecvent rezultate inconsistente. Există și alte preocupări majore în experimentele pe animale, iar aceste experimente nu reflectă neapărat situația adevărată în rândurile populației umane [232].

Tratamentul toxocarozii umane rămâne o chestiune controversă și nu există încă un consens cu privire la tratamentul specific. Dificultățile în determinarea eficacității antihelmintice în toxocaroză umană sunt:

- numărul relativ mic de cazuri care sunt tratate;
- tratamentul este început după perioade variabile de invazie, și migrarea larvelor versus cele captivate ar putea răspunde în mod diferit;
- răspunsul imunopatologic poate varia între pacienți;
- semnele și simptomele pot fi supuse remisiunii atât la pacienții tratați cu medicație specifică, cât și la cei tratați cu placebo, în cele mai multe cazuri toxocaroză este o boală autolimitată benignă;
- dozele de medicament și durata tratamentului variază între studii [59].

Eficacitatea antiparazitară a medicației specifice variază de la lipsa efectului până la efect terapeutic totalmente pozitiv. Acest fenomen poate fi explicat prin:

- lipsa criteriilor de tratament al toxocarozii umane în faza activă a larvelor de *S<sub>2</sub> Toxocara canis*;
- lipsa criteriilor de tratament al toxocarozii umane în perioada latentă a larvelor *S<sub>2</sub> T. canis*;
- lipsa criteriilor de terapie a toxocarozii umane în perioada de reactivare a larvelor *S<sub>2</sub> T. canis*,
- lipsa criteriilor de tratament al toxocarozii umane în infestarea repetată (reinfestare);
- lipsa criteriilor de terapie a pacienților seropozitivi (fără manifestări clinice în prezent) cu diferite valori ale titrelor de anticorpi către larva *S<sub>2</sub> T. canis*.

## **1.6. Concluzii la capitolul 1**

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

2. Distribuția geografică a toxocarozii este foarte neuniformă. În ultimă perioadă de timp se constată extinderea continuă a maladiei în diferite regiuni ale globului, inclusiv în țările economic dezvoltate. Situația epidemiologică și dinamica incidenței și prevalenței toxocarozii pe teritoriul Republicii Moldova nu sunt elucidate suficient în literatura de specialitate.

3. Înțelegerea actuală a impactului și a costului global al toxocarozii umane este redusă, deoarece nu există o conștientizare clinică suficientă, o acumulare clară de studii care ar

facilita cunoașterea acestei patologii de către medicii-practicieni.

4. Toxocaroza 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 toxocaroza la nivel global din punctul de vedere al datelor epidemiologice, aspectelor clinice, ecologiei medicale, aspectelor moleculare și practicilor de tratament asociate cu toxocaroza.

5. În literatura de specialitate disponibilă nu sunt lucrări consacrate studiilor de supraveghere complexă, îndelungată a toxocarozelor, cu analiza multifactorială a instalării diferitelor stări evolutive: remisiune, exacerbare, evoluție stagnantă, reinvasie, sechele, vindecare.

6. 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 oculară, în funcție de prevalența de afectare a organelor și sistemelor, foarte necesare medicilor-practicieni, lipsesc în sursele bibliografice disponibile.

7. Tratamentul toxocarozelor 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.

8. În sursele bibliografice nu se întâlnesc lucrări consacrate asocierii toxocarozelor 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.

9. 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.

10. În datele bibliografice disponibile lipsesc studii epidemiologice ale formei oculare.

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

## 2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

### 2.1. Designul general al cercetării

Teza de doctor habilitat 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 – Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, Centrul consultativ-diagnostic de parazitologie medicală și boli tropicale.

Pentru a îndeplini scopul și obiectivele cercetării au fost realizate mai multe studii și anume:

1. **Studiul de cohortă de tip descriptiv** pentru a descrie fenomenul analizat în Republica Moldova pentru a.2004-2016.

Volumul eșantionului reprezentativ s-a calculat în baza formulei respective:

$$n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2$$

unde:

d – distanța sau toleranța, d=0.025

(1-  $\alpha$ ) – nivelul de încredere - că valoarea estimată este în cadrul distanței proporției cercetate, pentru 95.0% de semnificația rezultatelor obținute  $Z\alpha=1.96$

P – Conform datelor bibliografice arătate în anexa 3 frecvența decelării de anticorpi toxocarici în medie pe glob ar constitui aproximativ 20,0% (P=0,20)

Întroducând datele în formula am obținut

$n = 0.20 \times 0.80 (1.96/0.025)^2 = 983$  și rata de 10,0% de non-răspuns – eșantion reprezentativ – 1093.

În acest studiu au fost analizate 1166 de cazuri de toxocaroză în Republica Moldova pentru a.2004-2016.

**Studiul prospectiv** a fost efectuat pe 1166 pacienți cu diferite forme de manifestare a toxocarozelor larvare (larva migrans viscerală, ocultă și oculară), cu examinare complexă, supravegheați pe o perioadă de 3–15 ani. Includerea datelor retrospective (anamnestice de la debutul bolii) a permis efectuarea analizei la unii bolnavi începând din anul 1995. Deoarece în

această parazitoză nu există protocoale clinice standardizate, supravegherea pacienților s-a efectuat conform algoritmului complex unificat de investigații, elaborat în corespundere cu scopul și obiectivele lucrării, și întocmit în fișe de evidență pentru fiecare pacient. La consultațiile ulterioare se completau datele obținute, care reflectau starea la moment a pacientului și evoluția bolii.

Pentru confirmarea diagnosticului de toxocaroză larvară, a fost utilizat testul ELISA cu antigen parazitar toxocarinic excretor-secretor prin prezența în sânge a antiS<sub>2</sub>T. *canis* IgG cu grade de specificitate și sensibilitate > 98%, completat cu un șir de investigații clinice și paraclinice, descrise în compartimentele 2.2 și 2.3, rezultatele cărora identificau activitatea parazitară.

La 106 pacienți, diagnosticul de toxocaroză a fost confirmat și prin metoda Western blot, descrisă în compartimentul 2.2.

*Fișa de evoluție a bolii* inclus:

- datele demografice (vârsta, sexul, domiciliul pacientului etc.);
- 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, perioadaanului, 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 toxocarozei, 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 supravegherii;
  - particularitățile de evoluție în funcție de forma clinică și varianta de evoluție, maladiei și parazitoză asociate, vârstă, sex, durata invaziei;
  - aprecierea eficacității diferitelor scheme de tratament specific și cu imunomodulatoare;
  - identificarea diferențelor dintre acutizări și reinvazii;
  - determinarea factorilor ce provoacă acutizări;

- influența particularităților de răspuns imun asupra formelor clinice și evoluției invaziei;

- datele despre evoluția bolii pe parcursul anilor de supraveghere.

*Examinarea clinică*ă inclus:

- datele generale (indicele masei corporale, temperatura, tensiunea arterială, starea generală a pacientului etc.);

- simptomele clinice: acuzele și semnele obiective;

- caracteristica detaliată a manifestărilor pe organe și sisteme;

- caracteristica bolilor asociate;

- datele de laborator: hemoleucograma, coproparazitologice, testele biochimice, alergologice, serologice, imunologice etc., descrise în compartimentul 2.3;

- datele instrumentale: radioimagistice etc., descrise în compartimentul 2.3;

- diagnosticul clinic, cu indicarea formei clinice, evoluției, gradului de activitate la momentul consultării;

- durata tratamentului specific pe parcursul bolii (7-10-14 și/sau 28 de 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 – <b>1166</b> |                                                                                    |                                                                                                       |                                         |                                                                 |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Număr de pacienți cu toxocaroză viscerală – <b>999</b>        |                                                                                    |                                                                                                       | Număr de pacienți cu toxocaroză oculară | Număr de pacienți cu toxocaroză confirmați și prin Western blot |
| Număr de pacienți cu toxocaroză viscerală – <b>508</b>        | Număr de pacienți cu toxocaroză viscerală asociată cu alte parazitoze – <b>333</b> | Număr de pacienți cu toxocaroză viscerală și alte parazitoze asociate cu hepatite virale – <b>158</b> | <b>61</b>                               | <b>106</b>                                                      |

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 aa fost analizat separat la etapa descriptivă.

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

## 2. Studiul de cohortă de tip descriptiv pe câini

Volumul eșantionului reprezentativ s-a calculat în baza formulei respective:

$$n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2$$

unde:

d – distanța sau toleranța, d=0.025

(1-  $\alpha$ ) – nivelul de încredere - că valoarea estimată este în cadrul distanței proporției cercetate, pentru 95.0% de semnificația rezultatelor obținute  $Z\alpha=1.96$

P – Conform datelor bibliografice arătate în anexa 1 calea de transmitere a toxocarozii nemijlocit de la câini constituie în mediu 62,0% (P=0,62)

Întroducând datele în formula am obținut

$$n = 0.62 \times 0.38 (1.96/0.025)^2 = 1448.$$

În studiu au fost incluse 1459 de câini. Rezultatele examinărilor coproscoparazitologice la prezența ouălor de *T. canis* la 1459 câini și căței au fost obținute prin studiul efectuat împreună cu Centrul Serviciului Sanitar Veterinar de Stat din municipiul Chișinău (șef Mudreac R);

## 3. Studiul ecologic pentru a analiza corelația dintre sol și frecvența toxocarozii la populație

Volumul eșantionului reprezentativ s-a calculat în baza formulei respective:

$$n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2$$

unde:

d – distanța sau toleranța, d=0.025

(1-  $\alpha$ ) – nivelul de încredere - că valoarea estimată este în cadrul distanței proporției cercetate, pentru 95.0% de semnificația rezultatelor obținute  $Z\alpha=1.96$

P – Conform datelor bibliografice arătate în anexa 2 contaminarea solului constituie 85,0% (P=0,85)

Întroducând datele în formula am obținut

$$n = 0.8 \times 0.15 (1.96/0.025)^2 = 784 \text{ și rata de } 10,0\% \text{ de non-răspuns eșantion reprezentativ - } 871.$$

În studiu au fost analizate 944 de probe de sol. Determinarea gradului de poluare a solului din RM cu ouă de *T. canis* a fost realizată prin examinarea probelor de sol colectate din diverse teritorii urbane și rurale (944 probe); studiul a fost efectuat împreună cu Centrul Național de Sănătate Publică, secția de supraveghere a parazitozelor, șef de laborator Mihai Stancu.

4. **Studiul de cohortă de tip descriptiv serologic** pentru determinarea seroprevalenței toxocarice s-a determinat prin metoda ELISA cu specificitate și sensibilitate de 98%.

Volumul eșantionului reprezentativ s-a calculat în baza formulei respective:

$$n = P (1 - P) (Z_{\alpha}/d)^2$$

unde:

d – distanța sau toleranța, d=0.015

(1-  $\alpha$ ) – nivelul de încredere - că valoarea estimată este în cadrul distanței proporției cercetate, pentru 95.0% de semnificația rezultatelor obținute  $Z_{\alpha}=1.96$

P – Conform datelor bibliografice [272] valoare de diagnostic constituie 98,0% (P=0,98)

Întroducând datele în formula am obținut

$n = 0.98 \times 0.02 (1.96/0.015)^2 = 335$ , dizain-efect cu 1,5 n=503 și rata de 10,0% de non-răspuns – eșantion reprezentativ – 559.

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 (1 525 cazuri – 12,1%).

În studiu au fost incluși 634 pe respondenți la care s-au efectuat investigații de seroprevalență la 535 de pacienți cu diverse stări morbide și la 99 de respondenți aparent sănătoși.

**4.a Studiul de confirmare molecular biologic** efectuat la 108 (dintre care la 106 - 98,2%) din cei 1166 pacienți cu confirmare serologică.

5. **Studiul de cohortă la adulți** pentru a analiza impactul asocierii dintre toxocaroză și hepatită virală cronică.

Numărul necesar de pacienți pentru cercetare s-a calculat după următoarea formula:

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



unde:

$P_0$  = Conform datelor bibliografice incidența de comorbiditate dintre toxocaroză și hepatite virale cronice nu este studiată, sunt doar date unice, care constituie în medie 20.0% ( $P_0=0.20$ ).

$P_1$  = În lotul de cercetare la pacienți cu toxocaroză și hepatită virală cronică asocierea vor fi până la 40.0% ( $P_1=0.40$ )

$$P = (P_0 + P_1)/2=0.30$$

$Z_\alpha$  – valoarea tabelară. Când semnificația statistică este de 95.0%, atunci coeficientul  $Z_\alpha = 1.96$

$Z_\beta$  – valoarea tabelară. Când puterea statistică a comparației este de 90.0%, atunci coeficientul  $Z_\beta = 1.28$

$f$  = Proporția subiecților care să așteaptă să abandoneze studiului din motive diferite de efectul investigat  $q = 1/(1-f)$ ,  $f=10,0\%$  (0,1).

Întroducând datele în formula am obținut

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96 + 1.28)^2 \times 0.30 \times 0.70}{(0.20 - 0.40)^2} = 122$$

Așa dar, valoarea reprezentativă pentru lotul de cercetare – 122 de pacienți cu toxocaroză și hepatită virală cronică și lotul de control – 122 de pacienți cu toxocaroză.

6. **Studiul clinic controlat la adulți cu toxocaroză monoinvazie** pentru a determina eficacitatea tratamentului prin administrarea terapiei antilarvarice în comparație cu tratament standard.

Numărul necesar de pacienți pentru cercetare s-a calculat după următoarea formula:

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

unde:

$P_0$  = Conform datelor bibliografice [6,188] la pacienți cu toxocaroză monoinvazie reușita de tratament în lipsa terapiei specifice constituie în mediu 18.0% ( $P_0=0.18$ ).

$P_1$  = În lotul de cercetare la pacienți cu toxocaroză monoinvazie tratați prin administrarea de remedii antilarvarice reușita crește până la 50.0% ( $P_1=0.50$ )

$$P = (P_0 + P_1)/2=0.34$$

$Z_{\alpha}$  – valoarea tabelară. Când semnificația statistică este de 95.0%, atunci coeficientul  $Z_{\alpha}=1.96$

$Z_{\beta}$  – valoarea tabelară. Când puterea statistică a comparației este de 95.0%, atunci coeficientul  $Z_{\beta}=1.96$

$f$  = Proporția subiecților care să așteaptă să abandoneze studiului din motive diferite de efectul investigat  $q = 1/(1-f)$ ,  $f=10,0\%$  (0,1).

Întroducând datele în formula am obținut

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+1.96)^2 \times 0.34 \times 0.66}{(0.18-0.50)^2} = 75$$

Așa dar, valoarea reprezentativă pentru lotul de cercetare și lotul de control a câte 75 de pacienți cu toxocaroză monoinvazivă.

7. **Studiul clinic controlat la adulți** cu toxocaroză asociată cu alte parazitoze pentru a determina eficacitatea tratamentului prin administrarea remediilor antiparazitare în comparație cu tratament standard.

Numărul necesar de pacienți pentru cercetare s-a calculat după următoarea formula:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_o - P_1)^2}$$

unde:

$P_o$  = Conform datelor bibliografice [189,210] la pacienți cu toxocaroză asociată cu alte parazitoze reușita terapeutică în lipsa remediilor antiparazitare constituie în mediu 28.0% ( $P_o=0.28$ ).

$P_1$  = În lotul de cercetare la pacienți cu toxocaroză asociată cu alte parazitoze tratați și cu antiparazitare reușita crește până la 50.0% ( $P_1=0.50$ )

$$P = (P_o + P_1)/2=0.39$$

$Z_{\alpha}$  – valoarea tabelară. Când semnificația statistică este de 95.0%, atunci coeficientul  $Z_{\alpha}=1.96$

$Z_{\beta}$  – valoarea tabelară. Când puterea statistică a comparației este de 95.0%, atunci coeficientul  $Z_{\beta}=1.96$

$f$  = Proporția subiecților care să așteaptă să abandoneze studiului din motive diferite de efectul investigat  $q = 1/(1-f)$ ,  $f=10,0\%$  (0,1).

Întroducând datele în formula am obținut

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+1.96)^2 \times 0.39 \times 0.61}{(0.28-0.50)^2} = 168$$

Așa dar, valoarea reprezentativă pentru lotul de cercetare și lotul de control a câte 168 de pacienți cu toxocaroză asociată cu alte parazitoze.

**8. Studiul clinic controlat la copiii cu toxocaroză monoinvazie** pentru a determina eficacitatea tratamentului prin administrarea antilarvaricelor. în comparație cu tratament standart.

Numărul necesar de pacienți pentru cercetare s-a calculat după următoarea formula:

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

unde:

$P_0$  = Conform datelor bibliografice [306] la copiii cu toxocaroză monoinvazie reușita prin aplicarea de tratament în lipsa remediilor antilarvarice constituie în mediu 20.0% ( $P_0=0.28$ ).

$P_1$  = În lotul de cercetare la copiii cu toxocaroză monoinvazie tratați prin metoda cu adăugare de remedii antilarvarice reușita crește până la 70.0% ( $P_1=0.70$ )

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0.45$$

$Z_{\alpha}$  – valoarea tabelară. Când semnificația statistică este de 95.0%, atunci coeficientul  $Z_{\alpha} = 1.96$

$Z_{\beta}$  – valoarea tabelară. Când puterea statistică a comparației este de 95.0%, atunci coeficientul  $Z_{\beta} = 1.96$

$f$  = Proporția subiecților care să așteaptă să abandoneze studiului din motive diferite de efectul investigat  $q = 1/(1-f)$ ,  $f=10,0\%$  (0,1).

Întroducând datele în formula am obținut

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+1.96)^2 \times 0.45 \times 0.55}{(0.20-0.70)^2} = 34$$

Așa dar, valoarea reprezentativă pentru lotul de cercetare și lotul de control a câte 34 de copii cu toxocaroză monoinvazivă.

9. **Studiul clinic controlat la copiii cu toxocaroză asociată cu alte parazitoze** pentru a determina eficacitatea tratamentului prin administrarea remediilor antiparazitare în comparație cu tratament standard.

Numărul necesar de copii pentru cercetare s-a calculat după următoarea formula:

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

unde:

$P_0$  = Conform datelor bibliografice [189, 306] la copiii cu toxocaroză asociată cu alte parazitoze reușita prin aplicarea tratamentului în lipsa remediilor specifice constituie în mediu 12.0% ( $P_0=0.12$ ).

$P_1$  = În lotul de cercetare la copiii cu toxocaroză asociată cu alte parazitoze tratați prin prescrierea și remediilor antilarvarice crește până la 75.0% ( $P_1=0.75$ )

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0.435$$

$Z_{\alpha}$  – valoarea tabelară. Când semnificația statistică este de 95.0%, atunci coeficientul  $Z_{\alpha} = 1.96$

$Z_{\beta}$  – valoarea tabelară. Când puterea statistică a comparației este de 95.0%, atunci coeficientul  $Z_{\beta} = 1.96$

$f$  = Proporția subiecților care să așteaptă să abandoneze studiului din motive diferite de efectul investigat  $q = 1/(1-f)$ ,  $f=10,0\%$  (0,1).

Întroducând datele în formula am obținut

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96 + 1.96)^2 \times 0.435 \times 0.565}{(0.12 - 0.75)^2} = 168$$

Așa dar, valoarea reprezentativă pentru lotul de cercetare și lotul de control a câte 21 de copii cu toxocaroză asociată cu alte parazitoze.

## 2.2. Caracteristica materialului clinic

Repartizarea pacienților proveniți din diferite regiuni de dezvoltare ale Republicii Moldova este prezentată în tabelul 2.2. De la toți pacienții incluși în studiu a fost obținut acord de participare, au fost bolnavi din toate cele 33 de raioane ale republicii și cele două municipii. Totuși, marea majoritate a pacienților au fost din raioanele de Centru și din municipiul Chișinău, care au constituit 79,1%. Acest procent nu relevă distribuția per total pe

republică a invaziei toxocarice. Nu am avut scopul de a identifica incidența și prevalența pe zone. Pacienții au fost incluși după principiul adresabilității sau al îndrumărilor de la medici de diferite specializări. Marea majoritate (85%) din totalul pacienților s-au adresat de sine stătător, informându-se din rețelele de socializare, sau la îndemnul altor bolnavi. Toți acești pacienți aveau manifestări clinice de durată, inexplicabile, fără sau cu puțină ameliorare la aplicarea tratamentului simptomatic.

Este de remarcat faptul că majoritatea pacienților aveau cartele medicale impunătoare, uneori tocmai 2-4, de dimensiuni mari, completate cu foarte multe analize de laborator și instrumentale, axate pe identificarea cauzei afecțiunii sistemice, autoimune, alergologice, cutanate, bronhopulmonare, infecțioase, neurologice, tumorale, hematologice, oculare etc. Concluziile medicilor de familie și ale medicilor-specialiști însumau diagnostice sindromale, deoarece analizele obținute nu identificau etiologia afectărilor, iar unor rezultate nu li se acorda atenția cuvenită.

Tabelul 2.2 Indicatorii demografici în grupurile de studiu (abs.,%)

| Indicatorii   | <i>Toxocaroză monoinvazie, 508 pacienți</i> |          | <i>Toxocaroză asociată cu parazitoze, 333 pacienți</i> |          | <i>Toxocaroză asociată cu HCV, 158 pacienți</i> |          | <i>Toxocaroză confirmată și prin Western blot, 106 pacienți</i> |          | <i>Toxocaroză oculară, 61 pacienți</i> |          |
|---------------|---------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------|----------|
|               | <i>N</i>                                    | <i>%</i> | <i>n</i>                                               | <i>%</i> | <i>n</i>                                        | <i>%</i> | <i>n</i>                                                        | <i>%</i> | <i>n</i>                               | <i>%</i> |
| RDD Nord      | 66                                          | 13,0     | 32                                                     | 9,6      | 17                                              | 10,8     | 15                                                              | 14,1     | 10                                     | 16,4     |
| RDD Centru    | 159                                         | 32,3     | 81                                                     | 24,3     | 44                                              | 27,8     | 29                                                              | 27,4     | 24                                     | 39,3     |
| mun. Chișinău | 231                                         | 45,5     | 182                                                    | 54,7     | 77                                              | 48,7     | 51                                                              | 48,1     | 19                                     | 31,1     |
| RDD Sud       | 52                                          | 10,2     | 38                                                     | 11,4     | 20                                              | 12,8     | 11                                                              | 10,4     | 9                                      | 14,8     |
| M.rural       | 271                                         | 53,3     | 146                                                    | 43,8     | 81                                              | 51,3     | 52                                                              | 50,9     | 42                                     | 68,9     |
| M.urban       | 237                                         | 46,7     | 187                                                    | 56,2     | 77                                              | 48,7     | 54                                                              | 49,1     | 19                                     | 31,1     |
| Femei         | 303                                         | 59,6     | 194                                                    | 58,3     | 85                                              | 53,8     | 53                                                              | 50,0     | 37                                     | 60,7     |
| Bărbați       | 205                                         | 40,4     | 139                                                    | 41,7     | 73                                              | 46,2     | 53                                                              | 50,0     | 24                                     | 39,3     |

Conform datelor din tabelul 2.2, grupurile de studiu nu diferă semnificativ în funcție de regiunea de reședință și sex, ceea ce denotă că grupurile sunt comparabile după indicatorii demografici de bază.

Repartizarea în funcție de vârstă la momentul încadrării pacienților în studiu este prezentată în tabelul 2.3.

Tabelul. 2.3 Repartizarea pacienților cu toxocaroză în funcție de vârstă (abs.,%)

| Vârsta, | 0-6 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   |

Astfel, marea majoritate a pacienților incluși în studiu au fost adulți – 944 (81,0%).

Repartizarea în funcție de diversitatea afectărilor clinice prin implicarea diferită a numărului de sisteme antrenate în boală este prezentată în tabelul 2.4.

Tabelul 2.4. Repartizarea în grupurile de studiu a pacienților cu toxocaroză viscerală în funcție de diversitatea afectărilor clinice a organelor și sistemelor (abs.,%)

| Sisteme implicate | Toxocaroză monoinvazie, n=508 |      | Toxocaroză asociată cu parazitoze, n=333 |      | Toxocaroză asociată cu HCV, n=158 |      | Toxocaroză a Western blot, n=106 |      | Total n=1105 |      |
|-------------------|-------------------------------|------|------------------------------------------|------|-----------------------------------|------|----------------------------------|------|--------------|------|
|                   | n                             | %    | n                                        | %    | n                                 | %    | n                                | %    | n            | %    |
| Un singur         | 186                           | 36,6 | 114                                      | 34,3 | 39                                | 24,7 | 21                               | 19,8 | 360          | 32,6 |
| Două              | 180                           | 35,4 | 126                                      | 37,8 | 51                                | 32,3 | 37                               | 34,9 | 394          | 35,6 |
| Trei și mai multe | 142                           | 28,0 | 93                                       | 27,9 | 68                                | 43,0 | 48                               | 45,3 | 351          | 31,8 |

Această abordare comparativă în funcție de polimorfismul afectării toxocarice lipsește în datele de literatură. Datele prezentate în tabelul 2.4 denotă repartizarea per total egală prin numărul de sisteme implicate în cursul toxocarozelor: 32,6±2,5% cu implicarea unui sistem, 35,6±2,4% cu implicarea a două sisteme și 31,8±2,5% cu implicarea a trei și mai multe sisteme. De asemenea, uniformizat a fost procentul de repartizare în loturile de studiu a pacienților care au manifestat implicarea a două sisteme în cursul toxocarozelor viscerale (35,4±3,6%; 37,8±4,3%; 32,1±6,5%; 34,9±7,8% (Tabelul 3.4) ( $p>0,05$ ). Cu toate că afectarea prin implicarea unui singur sistem a fost distribuită nu atât de uniform în loturile de studiu, având cele mai mici oscilații în lotul confirmat prin Western blot (19,8±8,9 %) și cele mai mari la pacienții cu monoinvazie (36,6±3,5 %), totuși diferențe veridice semnificative între loturi pe acest criteriu nu s-au înregistrat ( $p>0,05$ ). Implicarea a trei și mai multe sisteme în loturile de

studiu au identificat două grupuri cu valori procentuale de distribuție diferite. În loturile cu monoinvazie și asociere cu diferite parazitoze, aceste valori erau identice –  $28,0 \pm 3,76\%$  și  $27,9 \pm 4,65\%$  respectiv, având ambele și cele mai mici valori în interiorul lotului. În lotul de pacienți cu toxocaroză asociată cu HCV și cel confirmat prin Western blot, implicarea patologică a trei și mai multe organe a fost mult mai frecventă, constituind  $43,0 \pm 6,0\%$  și  $45,3 \pm 7,2\%$  respectiv, de asemenea fiind cele mai mari valori și în interiorul lotului respectiv.

Între aceste două grupuri (lotul pacienților cu monoinvazie toxocară și cel asociat și cu diverse parazitoze, pe de o parte, și lotul bolnavilor cu toxocaroză asociată cu HCV și cel confirmat prin Western blot, pe de altă parte) există o diferență statistic semnificativă ( $p < 0,05$ ). Predominarea afectării multisistemice în aceste două loturi are explicații diferite. Prevalența de implicare a trei și mai multe sisteme în lotul pacienților cu asociere de HCV este determinată de interacțiunea acestor două nosologii, pe când în lotul celor confirmați și prin Western blot – de contingentul pacienților.

Studiul privind implicarea afecțiunilor pe sisteme în funcție de vârstă este expus în tabelul 2.5. Elucidarea în funcție de vârstă a însumat anumite diferențe, care se observă mai explicit în figura 2.1. Curba înregistrărilor manifestărilor clinice cu implicarea a doar unui sistem a fost în formă de semicerc închis, cu valori mai mici înregistrate la copii cu vârsta de 0-6 ani ( $29,5 \pm 13,6\%$ ), și la persoanele cu vârsta de 60 ani și mai mult ( $22,9 \pm 9,16\%$ ). Valoarea procentuală cea mai mare a fost înregistrată la pacienții din grupa de vârstă 19-39 de ani ( $37,9 \pm 3,77\%$ ), după care urmează declinul ( $29,3 \pm 4,13\%$ ) în grupa de vârstă 40-59 de ani, aproape de valorile semnificative statistic ( $p > 0,05$ ).

La copii, îndeosebi în grupele cu vârsta de 0-12 ani, a prevalat afectarea a două sisteme, însumând cele mai ridicate valori procentuale în lotul de vârstă 0-6 ani ( $45,0 \pm 11,4\%$ ). De altfel, la pacienții cu implicare a două sisteme, acest procent a fost cel mai ridicat pentru toate grupele de vârstă. În vârsta de adolescență și la adultul tânăr, curbele de implicare a unui sau a două sisteme se intersectează, ambele având aceleași valori procentuale (Figura 2.1). Odată cu înaintarea în vârstă, implicarea unui sau a două sisteme în cursul toxocarozelor se diminuează treptat în egală măsură, iar implicarea a trei și mai multe sisteme a înregistrat creșteri semnificative în lotul persoanelor de 60 de ani și mai mult –  $53,1 \pm 6,98\%$  față de  $36,8 \pm 3,91\%$  în lotul cu vârste de 40-59 ani ( $p < 0,05$ ). De asemenea această diferență se înregistrează și față de adultul tânăr – intervalul de vârstă 19-39 de ani ( $25,1 \pm 4,15\%$ ;  $P < 0,001$ ), de adolescent – 13-18

ani ( $22,7 \pm 9,14\%$ ;  $P < 0,01$ ) și copiii cu intervalul de vârstă 7-12 ani ( $20,1 \pm 10,01\%$ ;  $P < 0,01$ ), însă fără diferență statistică față de vârsta preșcolară ( $25,0 \pm 13,69\%$ ;  $p > 0,05$ ).

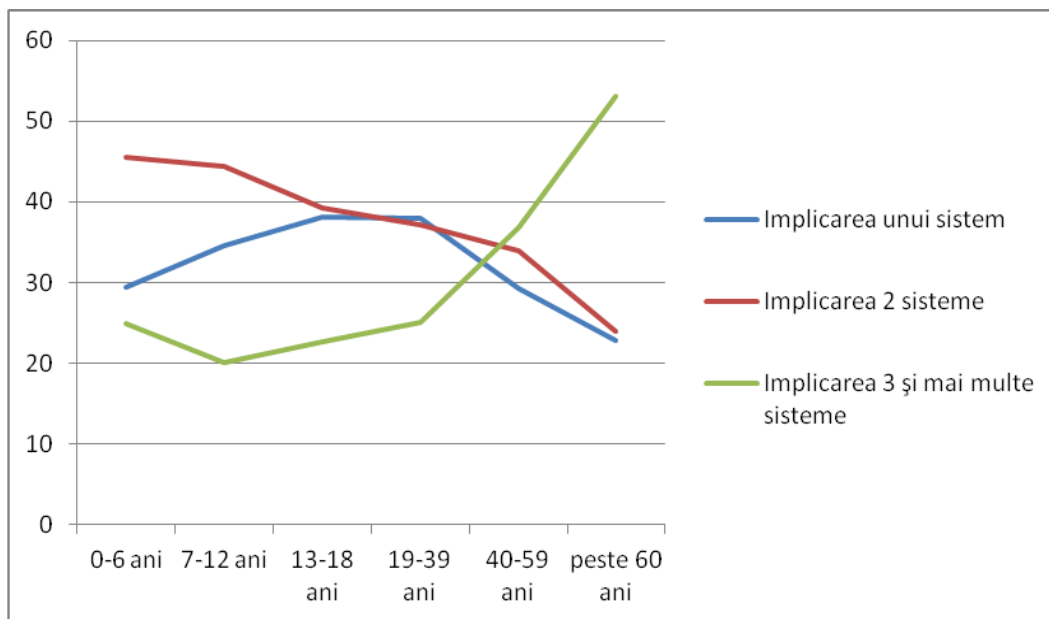


Fig. 2.1. Distribuția procentuală a numărului de sisteme implicate în cursul toxocarozii viscerale conform intervalelor de vârstă (%).

Rezumând afectările în funcție de numărul de sisteme implicate în cursul toxocarozii viscerale, conchidem că la 2/3 din pacienți au fost manifestări cu implicarea a cel puțin două sisteme. Cel mai frecvent, manifestările prin implicarea doar a unui sistem au fost caracteristice pentru lotul cu monoinvazie toxocară, la adultul tânăr. La copii și în cazul pacienților cu toxocaroză asociată cu alte parazitoze, mai frecvent au fost implicate manifestările clinice cu antrenarea a două sisteme. Diversitatea manifestărilor în cursul toxocarozii a fost mult mai variată cu implicarea a cel puțin trei sisteme la pacienții cu asociere a HCV ( $p < 0,05$ ), la persoanele cu vârsta peste 60 de ani ( $P < 0,001$ ), la adulți de 40-59 de ani, precum și la copii cu vârsta până la 6 ani.

Evoluția îndelungată a acestei parazitoze, manifestată clinic foarte variat, cu perioade de remisiuni și acutizări sau prin reinvazii, a necesitat evaluarea separată în funcție de durată. Astfel de studii în datele bibliografice de specialitate lipsesc. Durata bolii în ani la înrolarea pacienților în studiu a fost calculată din debutul semnelor clinice și din datele de laborator și este prezentată în tabelul 2.5.

După cum se observă din tabelul 2.5, marea majoritate a pacienților din toate loturile de cercetare au fost incluși în studiu după o durată îndelungată de evoluție a acestei maladii. Cei mai mulți au avut o durată între 2 și 5 ani ( $36,0 \pm 2,34\%$ ), urmată de durata de 5-7 ani



(22,2±2,57%), apoi de 1-2 ani (17,1±2,57%), până la un an (13,3±2,72%) și mai mult de 7 ani (11,4±2,75%).

Tabelul 2.5. Repartizarea numărului de cazuri și a valorilor procentuale la înrolare în studiu în funcție de durata invaziei toxocarice (abs.,%)

| <i>Durata în ani</i> | <i>Toxocaroza monoinvazie, 508 pacienți</i> |          | <i>Toxocaroza asociată cu parazitoze, 333 pacienți</i> |          | <i>Toxocaroza asociată cu HCV, 158 pacienți</i> |          | <i>Toxocaroza Westwrn blot, 106 pacienți</i> |          | <i>Toxocaroza oculară, 61 pacienți</i> |          | <i>Total 1166 pacienți</i> |          |
|----------------------|---------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------|----------|----------------------------------------------|----------|----------------------------------------|----------|----------------------------|----------|
|                      | <i>n</i>                                    | <i>%</i> | <i>n</i>                                               | <i>%</i> | <i>n</i>                                        | <i>%</i> | <i>n</i>                                     | <i>%</i> | <i>n</i>                               | <i>%</i> | <i>n</i>                   | <i>%</i> |
| 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     |

Această repartizare în funcție de durată a fost una omogenă și în grupurile de studiu, respectând aceeași tendință de repartizare în interiorul loturilor, fără diferențe statistice semnificative pe intervale de ani între loturile cercetate.

În funcție de prevalența conform sistemelor a manifestărilor clinice, la pacienții cu toxocaroză viscerală au fost determinate variantele clinice (Tabelul 2.6). 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. Astfel de studii în arsenalul bibliografic disponibil sunt unice și afecțiunile sunt descrise separat în formă de prezentare de caz. În caz de monoinvazie toxocarică au prevalat manifestările de afectare ale sistemului respirator (30,1±3,70%), urmate de manifestările caracteristice patologiei digestive (25,8±3,82%), iar în cazul toxocarozii asociate cu alte parazitoze, mai frecvent au fost întâlnite afecțiunile caracteristice pentru sistemul digestiv (27,0±4,67%), urmate de cele bronhopulmonare (26,1±4,7%).

Tabelul 2.6. 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 |

Compararea datelor din aceste loturi nu a semnalat diferențe statistic semnificative la distribuția manifestărilor repartizate în funcție de varianta clinică predominantă (Figura 2.2), ( $p>0,05$ ). Luând în considerație faptul că între aceste loturi de asemenea nu au fost înregistrate diferențe în repartizarea pe durata invaziei (Tabelul 2.6), putem conchide că lotul pacienților cu toxocaroză și alte parazitoze a fost dominat ca durată de evoluție și ca manifestare clinică – de invazia toxocară.

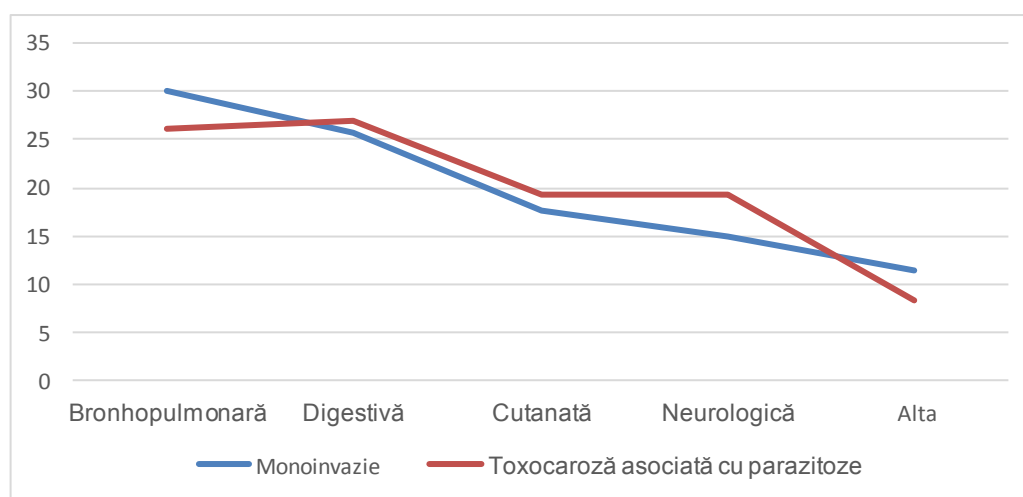


Fig. 2.2. Distribuția variantelor clinice predominante în monoinvazie toxocară și în cea asociată cu alte parazitoze (%).

Repartizarea în grupurile de studiu a pacienților cu toxocaroză în funcție de evoluția bolii este prezentată în tabelul 2.7.

Tabelul 2.7. Repartizarea în grupele de studiu a pacienților cu toxocaroză în funcție evoluția bolii (abs., %)

| <i>Evoluția</i> | <i>Toxocaroză monoinvazie, 508 pacienți</i> |          | <i>Toxocaroză asociată cu parazitoze, 333 pacienți</i> |          | <i>Toxocaroză asociată cu HCV, 158 pacienți</i> |          | <i>Toxocaroză a Western blot, 106 pacienți</i> |          | <i>Toxocaroză oculară, 61 pacienți</i> |          | <i>Total 1166 pacienți</i> |          |
|-----------------|---------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------|----------|----------------------------------------|----------|----------------------------|----------|
|                 | <i>n</i>                                    | <i>%</i> | <i>n</i>                                               | <i>%</i> | <i>n</i>                                        | <i>%</i> | <i>n</i>                                       | <i>%</i> | <i>n</i>                               | <i>%</i> | <i>n</i>                   | <i>%</i> |
| Acută           | 37                                          | 7,3      | 24                                                     | 7,2      | 5                                               | 3,2      | 1                                              | 0,9      | 3                                      | 4,9      | 70                         | 6,0      |
| Subacută        | 35                                          | 6,9      | 28                                                     | 8,4      | 7                                               | 4,4      | 8                                              | 7,6      | 3                                      | 4,9      | 81                         | 7,0      |
| Cronică         | 436                                         | 85,8     | 281                                                    | 84,4     | 146                                             | 92,4     | 97                                             | 91,5     | 55                                     | 90,2     | 968                        | 87,0     |

Evoluția toxocarozei a fost stabilită la încadrarea pacienților în studiu și a fost apreciată în funcție de durată: cu o durată până la 3 luni – *acută*, între 3 și 6 luni – *subacută*, peste 6 luni – *cronică*. După cum se observă, marea majoritate (87%) a constituit-o evoluția cronică.

Repartizarea în grupurile de studiu a pacienților cu toxocaroză viscerală în funcție de severitate este arătată în tabelul 2.8.

Tabelul 2.8. Repartizarea în grupurile de studiu a pacienților cu toxocaroză viscerală în funcție de severitate (abs., %)

| <i>Grad de severitate</i> | <i>Toxocaroză monoinvazie, 508 pacienți</i> |          | <i>Toxocaroză asociată cu parazitoze, 333 pacienți</i> |          | <i>Toxocaroză asociată cu HCV, 158 pacienți</i> |          | <i>Toxocaroză Western blot 106 pacienți</i> |          | <i>Total 1105 pacienți</i> |          |
|---------------------------|---------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------|----------|----------------------------|----------|
|                           | <i>n</i>                                    | <i>%</i> | <i>n</i>                                               | <i>%</i> | <i>n</i>                                        | <i>%</i> | <i>n</i>                                    | <i>%</i> | <i>n</i>                   | <i>%</i> |
| Ușoară                    | 310                                         | 61,0     | 217                                                    | 65,2     | 87                                              | 55,1     | 40                                          | 37,7     | 654                        | 59,2     |
| Gravitate medie           | 176                                         | 34,7     | 110                                                    | 33,0     | 67                                              | 42,4     | 58                                          | 54,8     | 415                        | 37,5     |
| Gravă                     | 22                                          | 4,3      | 6                                                      | 1,8      | 4                                               | 2,5      | 8                                           | 7,5      | 36                         | 3,3      |

Gradul de severitate a fost stabilit în baza semnelor clinice, datelor de laborator, investigațiilor instrumentale. Marea majoritate a pacienților incluși în gradul de severitate mediu și toți cei cu forme grave au fost spitalizați anterior în diferite instituții medicale cu diagnostice sindromale caracteristice toxocarozei. Cu toate că la unii din ei s-a efectuat testul serologic la toxocaroză, care a fost pozitiv, însoțit sau nu de hipereozinofilie, acestei parazitoze i-a fost atribuit un rol secundar în manifestările prezentate.

## 2.3. Caracteristica metodelor de examinare

Examinarea complexă a pacienților din loturile de studiu a inclus: anchetare clinico-epidemiologică, examen clinic minuțios, investigații de laborator și instrumentale. Anchetele sunt descrise în compartimentul 2.1.

Examenul clinic a inclus examinarea clasică a pacientului, cu aprecierea datelor fizice generale, ale sistemului respirator, cardiovascular, digestiv, neurologic, endocrin și ale altor sisteme, inclusiv cu determinarea datelor antropometrice și a indicilor hemodinamicii.

În scopul sporirii calității studiului și, respectiv, a serviciilor medicale, marea majoritate a pacienților, în funcție de prevalența manifestărilor clinice, au fost consultați de medicii-specialiști: pulmonolog, ftiziopulmonolog, alergolog, neurolog, gastrolog, hematolog, oncolog, pediatru, cardiolog, endocrinolog etc., care au exclus patologiile ce țin de specialitatea lor.

La toți pacienți, diagnosticul de toxocaroză a fost confirmat prin metodă serologică, prin complexul datelor anamnestice, epidemiologice, clinice și paraclinice, inclusiv prin excluderea altor maladii.

### 2.3.1. Metodele de laborator

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. Investigațiile au fost efectuate de către Podrez Natalia în cadrul IMSP Spitalul Clinic Boli Infecțioase "Toma Ciorbă", Caradgia Svetlana - în cadrul Laboratorului *Synevo*, Doina Cerescu – în cadrul Centrului de Diagnostic Moldo-German

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. Investigațiile au fost efectuate de către Balaure Veronica în cadrul IMSP Spitalul Clinic Boli Infecțioase "Toma Ciorbă".

Determinarea nivelului de IgE totale s-a efectuat cu ajutorul analizei imunoenzimatice pe suport solid, utilizând reactivile Firmei *UBI*, conform instrucțiunilor anexate. Investigațiile au fost efectuate de către Smeșnoi Valentina

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). Complexul imun format din conjugatul legat se vizualiza la adăugarea de tetrametilbenzidină (TMB), substrat care dă un produs de reacție albastru. Intensitatea produsului obținut este proporțională cu cantitatea de anticorpi specifici anti-*Toxocara canis* IgG în specimen. Investigațiile au fost efectuate în IMSP Spitalul Clinic Boli Infecțioase "Toma Ciorbă" de către D-a Dr., Smeșnoi Valentina.

Western blot a fost efectuat cu kiturile producătorului *Test Line Clinical Diagnostics*, în laboratorul rețelei *Synevo* din or. Berlin, Germania. Western blotting este o metodă analitică performantă cu sensibilitate și specificitate ridicate, folosită pentru a determina proteinelor specifice într-o probă. Pregătirea benzilor pentru blot: în prima etapă s-a utilizat electroforeza (antigenului) proteică într-un gel de poliacrilamidă, pentru a separa lungimea polipeptidelor denaturate. Polipeptidele denaturate migrează într-un câmp electric prin gelul acrilamidic la anod, în timp ce proteinele mai mici se deplasează mai rapid și astfel se separă în funcție de greutatea moleculară. Pentru a face proteinele disponibile pentru anticorpi și pentru detectarea ulterioară, acestea sunt transferate împreună cu banda de gel într-o membrană formată din nitroceluloză sau fluorură de poliviniliden, metoda de transfer a proteinelor se numește *electroblotting* și utilizează un curent electric ce transferă proteinele din gel în membrană. Dacă anticorpii specifici sunt prezenți în probă, ei se vor lega la respectivii antigeni (Mr = 120 kDa, 32 kDa și 26 kDa). Complexul este marcat cu conjugat și e detectat printr-o reacție de culoare cu substrat (BCIP/NBT). Pentru verificarea valabilității testului și a mersului corect al reacției, benzile sunt echipate cu o bandă de control, care indică funcționalitatea kitului.

Rezultatele au fost analizat automat, cu ajutorul software-ului special de la producător.

Testul a fost considerat *pozitiv*, dacă toți cei trei antigeni înalt specifici – 120, 32, 26 Kda – sunt pozitivi și antigenii 70, 55, 40 KDa pot fi pozitivi sau echivoci.

Testul a fost considerat *negativ*, dacă:

- toți cei trei antigeni înalt specifici – 120, 32, 26 KDa – erau negativi;
- unul din trei antigeni înalt specifici – 120, 32, 26 KDa – a fost pozitiv;
- antigenii 70, 55, 40 KDa pot fi pozitivi sau echivoci.

Testul a fost *echivoc*, dacă:

- doi din trei antigeni înalt specifici – 120, 32, 26 KDa – au fost pozitivi;
- toți antigenii înalt specifici – 120, 32, 26 KDa – au fost echivoci.

Investigațiile sau efectuat în rețeaua laboratorului *Synevo* din or. Berlin, Germania, responsabil a fost d-na Dr. Svetlana Caragia.

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). Investigații efectuate de către d-na Dr. Smeșnoi Valentina, IMSP Spitalul Clinic Boli Infecțioase ”Toma Ciorbă”.

Analizele anti-toxoplasma IgM și IgG s-au efectuat prin metoda imunoenzimatică pe suport solid, utilizând kiturile de reactivi ale Firmei *Acon* (USA). Investigații efectuate de către d-na Dr. Balaure Veronica, IMSP Spitalul Clinic Boli Infecțioase ”Toma Ciorbă”

Nivelurile de subpopulații ale limfocitelor T și B (CD3, CD4, CD8, CD19) s-au determinat prin metoda FlowCytometry (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, șef laborator, Dr., hab., șt., med., prof., univ., Ghinda Sergiu

Conținutul de complexe imune circulante a fost determinat conform procedurii descris în [272]. Investigații efectuate de către d-na Dr. Smeșnoi Valentina, IMSP Spitalul Clinic Boli Infecțioase ”Toma Ciorbă”.

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 recomandată de instrucțiunea atașată. Investigații efectuate de către d-na Dr. Smeșnoi Valentina, IMSP Spitalul Clinic Boli Infecțioase ”Toma Ciorbă”.

S-au determinat o serie de indici corelativi, ce oferă informație suplimentară despre echilibrul fiziologic dintre diferite populații și subpopulații de celule imunocompetente:

- indicele leuco-T-limfocitar – raportul numeric dintre leucocite și limfocite T totale;
- indicele T/B – raportul dintre limfocite T și B;
- indicele CD4/CD8 (de imunoreglare) – raportul numeric dintre limfocitele T helper și celulele CD8 (supresori).

Adăugător, în cazuri speciale, în funcție de intensitatea afectării (mai pronunțate) organului sau în scop de a o diferenția de alte etiologii, s-au studiat: ureea, creatinina, proteina generală și fracțiile proteice, albumina, proteina C reactivă, factorul reumatoid, AMA, ANA; s-au efectuat teste de identificare a alergenilor, markerilor tumorali, teste de biologie moleculară întru excluderea altor etiologii, teste de funcționalitate a glandei tiroide, coprocultura etc., utilizând metode de laborator standardizate.

### **2.3.2. Metodele instrumentale**

Metodele instrumentale de bază utilizate au fost: examenul ultrasonografic al organelor abdominale, al glandei tiroide.

În cazul manifestărilor de afectare pulmonară, conform indicațiilor clinice, examenul radiologic (radioscopia) al cutiei toracice a fost efectuat la 53 de pacienți și/sau tomografia computerizată (TC) / imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) la 21, bronhoscopia – la 15 pacienți.

În cazul manifestărilor de afectare digestivă, conform indicațiilor clinice, examenul prin TC/IRM al organelor abdominale s-a efectuat la 21 pacienți, FEGDS – la 12, colonoscopia – la 7 bolnavi.

În cazul manifestărilor de afectare neurologică, la necesitate, TC/IRM a creierului s-a efectuat la 17 pacienți.

În cazul manifestărilor de afectare cardiologică, ECG s-a făcut la 49 pacienți, ecocardiografia – la 32.

### **2.4. Caracteristica metodelor de prelucrare statistică**

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute s-a efectuat computerizat, cu ajutorul pachetelor de prograul statistic SPSS-22 și Medcalc.

S-a efectuat analiză descriptivă, variațională, corelațională și multifactorială discriminantă.

Pentru analiza parametrică și estimarea diferențelor dintre valorile medii ale rezultatelor investigațiilor de laborator s-a utilizat criteriul t-Student. Pentru estimarea diferențelor dintre valorile mai mult de două loturi comparate s-a efectuat prin analiza dispersională monofactorială. Pentru estimarea diferențelor dintre indicatori numerice, s-a folosit criteriul  $\chi^2$ .

Diferențele au fost considerate statistic semnificative la valoarea probabilității  $p < 0,05$ . Valorile lui „p” situate între 0,05 și 0,1 au fost interpretate ca indicatori de tendințe.

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),  $\chi^2$  (chi-patrat), NNT (numărul necesar de tratați) și altele.

Evaluarea RR eate prezentată în tabelul 2.9

Tabelul 2.9. Valorile riscului relativ

| RR               | Rezultat                     |
|------------------|------------------------------|
| 0,00 – 0,39      | Factor de protecție puternic |
| 0,40 – 0,59      | Factor de protecție moderat  |
| 0,60 – 0,99      | Factor de protecție redus    |
| 1,00 – 1,99      | Factor indiferent            |
| 1,20 – 1,69      | Factor de risc redus         |
| 1,70 – 2,59      | Factor de risc moderat       |
| 2,60 și mai mult | Factor de risc puternic      |

Rezultatele obținute sunt prezentate prin diferite tipuri de tabele, grafice și diagrame.

## 2.5. Concluzii la capitolul 2

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

2. Au fost examinați 12 637 adulți și copii, spitalizați pe în perioada 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.

3. Rezultatele examinărilor coproscoparazitologice la prezența ouălor de *Toxocara canis* la 1459 câini și căței Au fost obținute prin studiul efectuat împreună cu Centrul Serviciului Sanitar Veterinar de Stat din municipiul Chișinău.



4. 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.

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

6. Studiul prospectiv s-a efectuat pe 1166 de pacienți cu examinare complexă, supravegheați pe o perioadă de 3–15 ani, dintre care 508 cu monoinvazie toxocară viscerală, 333 – toxocaroză viscerală asociată cu diverse alte parazitoze, 158 – toxocaroză viscerală, diverse parazitoze și hepatite virale, 61 – toxocaroză oculară, 106 – toxocaroză viscerală confirmată și prin metoda Western blot. Supravegherea pacienților a fost efectuată conform fișelor de evaluare clinică și de laborator, descrisă în compartimentul 2.1, fiecare pacient fiind consultat de la 5 până la 25 de ori.

7. Studiul prospectiv a inclus 222 de copii, dintre care cu vârsta cuprinsă în limitele 1-6 ani – 44; 7-12 ani – 81 și 13-18 – 97 copii. Conform vârstei, cei 944 de maturi s-au repartizat: 435 cu vârsta între 19 și 39 ani, 413 – de 40-59 ani, 96 – peste 60 de ani.

8. 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..

9. Numărul mare de pacienți a permis efectuarea studiului clinic în funcție de numărul de organe și sisteme implicate, analiza în funcție de prevalența afectărilor pe sisteme, identificând varianta clinică, durata invaziei parazitare, patologiiile frecvente în asociere cu toxocaroză. Astfel de studii în datele bibliografice nu au fost descrise.

10. 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.

11. 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, ÎÎ, pragul de semnificație (p),  $\chi^2$  (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

Au fost examinați 50 de donatori de sânge și 49 de premilitari din Republica Moldova la prezența în sânge a anti-S<sub>2</sub> *T. canis* IgG prin testul ELISA, utilizând diagnosticul de specificitate și sensibilitate > 98%.

Vârsta premilitarilor varia de la 18 la 29 de ani, vârsta medie = 21,4±1,1 ani. Vârsta donatorilor de sânge varia de la 18 până la 47 de ani, vârsta medie = 28,3±1,5 ani. Din localitățile rurale au fost 20 premilitari și 22 donatori, din cele urbane – 9 și 28, respectiv.

Rezultat pozitiv s-a constatat la 64,0±6,8% donatori de sânge și la 53,0±7,1% premilitari ( $t=1,11$ ,  $p>0,05$ ), în medie pe ambele loturi – la 58,6±4,95% din 99 examinați (Figura 3.1). Valoarea titrelor serologice a fost foarte diferită. Au predominat rezultatele cu valori medii de pozitivitate. Astfel, în 51,7% din cazuri, titrul antitoxocaric depășea de 2,0-3,0 ori valoarea investigației de control, în 32,8% era peste 3,0 valori față de proba de control și doar în 15,5% cazuri titrul de anticorpi varia de la 1,1 până la 2,0 valori comparativ cu rezultatele de control (Figura 3.2). Titrele cu valori intens pozitive, cu grad înalt de probabilitate confirmă toxocaroză viscerală, chiar și în absența clară a manifestărilor clinice și de laborator. Valorile medii de anticorpi toxocarici demonstrează prezența larvei (lor) încapsulate în granuloame ori toxocaroză oculară. Persoanele cu rezultat pozitiv minor sunt supravegheați și periodic sunt examinați.

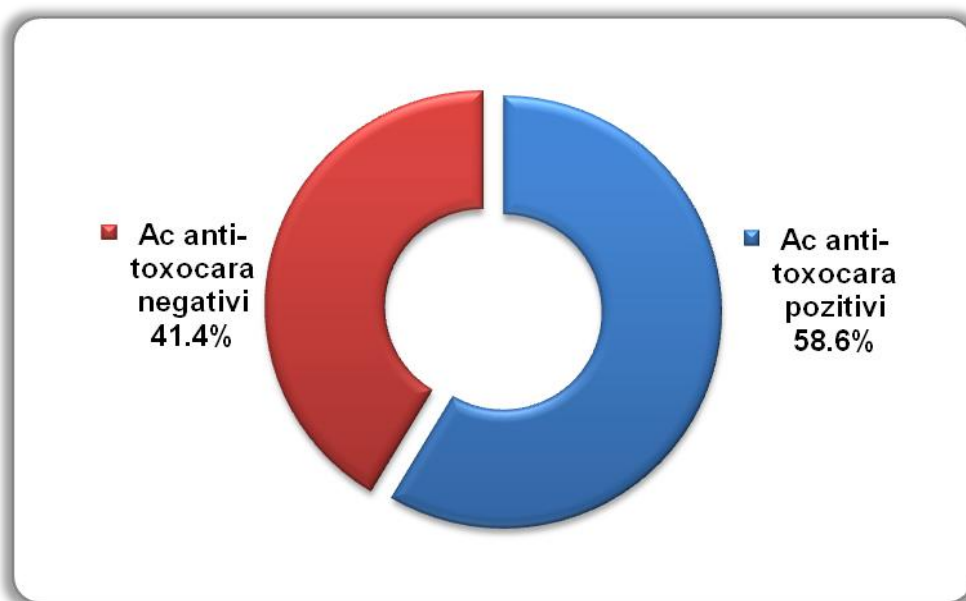


Fig. 3.1. Proporția anticorpilor anti-*Toxocara* la donatorii de sânge și premilitari

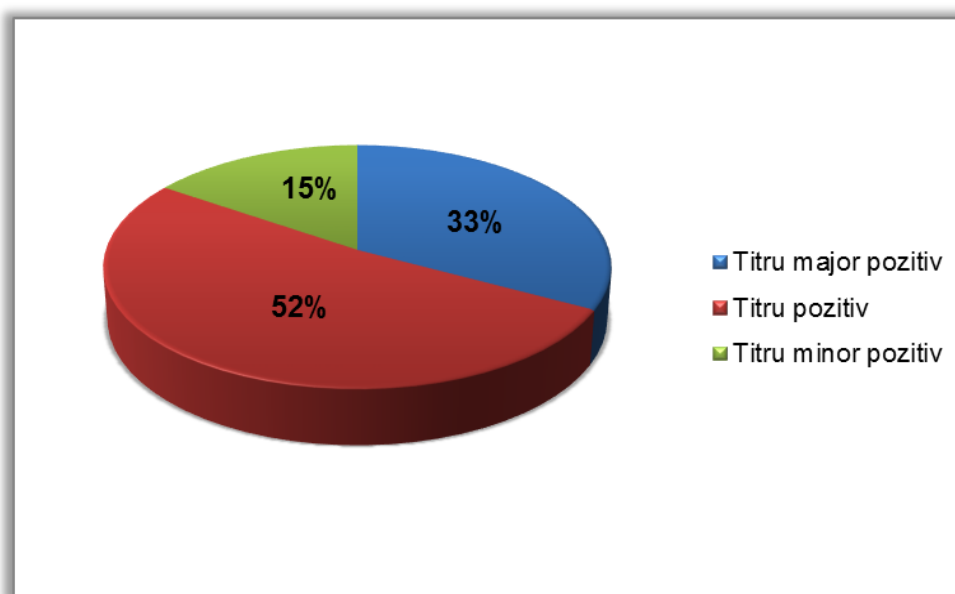


Fig. 3.2. Structura lotului de studiu după titrul de anticorpi toxocarici

Așadar, rezultatele examinării serologice a donatorilor de sânge și a premilitarilor prin testul ELISA demonstrează un grad înalt de răspândire la populația practic sănătoasă a parazitozei determinate de larva S<sub>2</sub> *T. canis*, fiind de  $64\% \pm 6,8\%$  și  $53\% \pm 7,1\%$ , respectiv. Acest fenomen poate fi explicat prin faptul că majoritatea cazurilor de invazie se manifestă cu semne clinice minore, cu sau fără hipereozinofilie sangvină.

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

Au fost analizați 12.637 de pacienți internați în cursul anului 2005 și în primele șase luni ale anului 2006 în secțiile de: alergologie din Spitalul Clinic Republican (SCR) – 1.380; alergologie pediatrică din Institutul Mamei și Copilului – 1.260; secțiile de copii și adulți ale Spitalului Clinic Republican de Boli Infecțioase T. Ciorbă – 3.412; epilepsie și alte afecțiuni ale sistemului nervos central (copii și adulți) din Spitalul Clinic Republican de Psihiatrie – 3.660; cardiologie din componența Centrului Științifico-Practic de Cardiologie – 1.255. Pentru investigații suplimentare au fost selectați 357 (13,5%) din 2.640 de pacienți cu diverse suferințe alergice, 589 (16,1%) din 3.660 bolnavi cu diagnosticul de epilepsie sau alte afecțiuni ale SNC, 309 (9,1%) din 3.412 bolnavi cu hepatopatii acute sau cronice, 221 (13%) din 1.700 cu diverse maladii ale sistemului respirator și 49 (4%) din 1.225 persoane cu diverse maladii

cardiovasculare; în total – 1.525 pacienți (Figura 3.3).

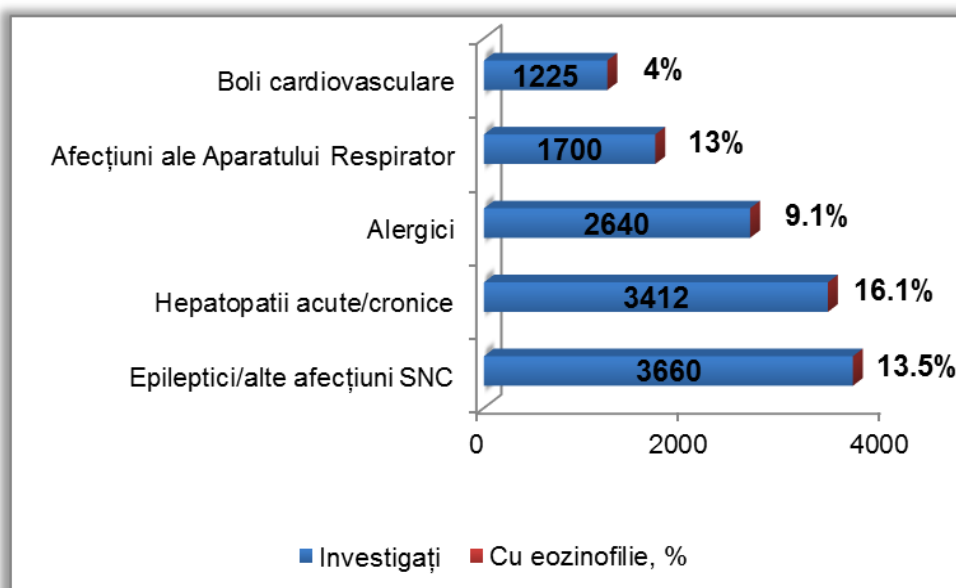


Fig. 3.3. Proporția pacienților cu eozinofilie din numărul celor investigați (abs., %)

Astfel, din totalul celor 12.637 de pacienți, prezența hipereozinofiliei sangvine cu diferite valori supranormale a fost detectată în 1.525 (12,1%) cazuri, iar separat din ei, la copii hipereozinofilia a fost identificată la 842 (15,2%) din 5.529. Repartiția procentuală a copiilor și adolescenților cu eozinofilie după afecțiunile predominante este prezentată în figura 3.4.

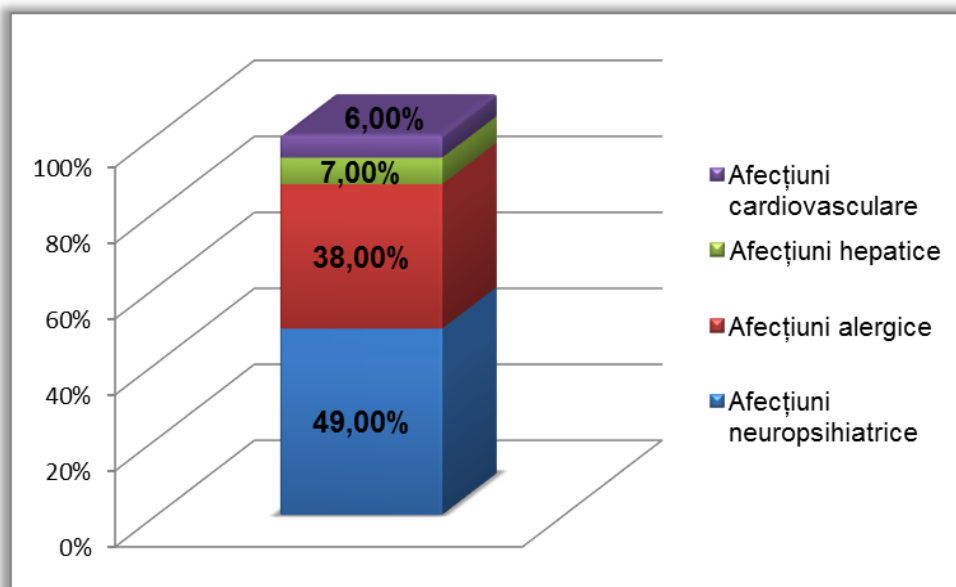


Fig. 3.4. Distribuția copiilor și adolescenților identificați cu eozinofilie sangvină în funcție de afecțiunile predominante (%)

La toți cei 1.525 de pacienți, în hemoleucograma efectuată în prima sau a doua zi de spitalizare și până la inițierea tratamentului medicamentos s-a determinat hipereozinofilie sangvină cu valori relative procentuale peste 5. La nimeni dintre ei, prin metoda coproparazitologică efectuată, n-a fost depistată prezența a careva specii de helminți intestinali, iar prin radiografie (- scopie) și cu izotopi, teste imagistice – prezența parazitozelor pulmonare sau hepatice. Nimeni din cei 1.525 de bolnavi cu hipereozinofilie, pe toată durata aflării în staționat, n-a fost examinat prin testul ELISA la prezența în sânge a anticorpilor către *T. canis* sau ai altor invazii parazitare.

Au predominat persoanele de sex masculin – 850 (55,8%), comparativ cu sexul feminin – 675 (44,2%),  $p < 0,001$ . Conform mediului de reședință, marea majoritate – 937 (61,5%) – a pacienților, la ziua spitalizării, locuiau în mediul rural din Republica Moldova; în or. Chișinău – 365 (23,9%), în centre raionale – 201 (13,2%), în orașe de profil republican (Bălți, Tiraspol, Tighina, Orhei) – 22 (1,4%).

Repartizarea spitalizării pacienților cu hipereozinofilie sangvină în funcție de lunile anului a fost următoarea: în ianuarie au fost internați 142 (9,3%) persoane, în februarie – 185 (12,1%), martie – 241 (15,8%), aprilie – 149 (9,8%), mai – 177 (11,6%), iunie – 137 (9,0%), iulie – 91 (6,0%), august – 86 (5,6%), septembrie – 93 (6,1%), octombrie – 60 (4,0%), noiembrie – 64 (4,2%), decembrie – 100 (6,5%). După cum se observă în figura 3.5, distribuția spitalizării lunare a fost neuniformă, cu prevalența în ordinea descrescândă a lunilor martie, februarie, mai, aprilie, iunie. Astfel, acestor cinci luni le revin majoritatea (58,3%) pacienților spitalizați.

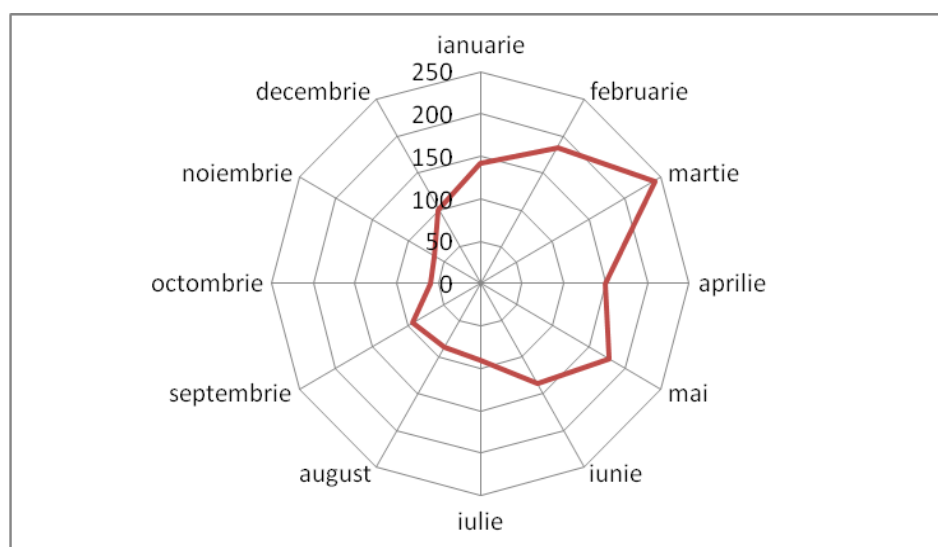


Fig. 3.5. Repartizarea spitalizării pacienților cu hipereozinofilie în IMSP pe luni ale anului (abs.)

Repartizarea bolnavilor conform vârstei este dată în figura 3.6. Cel mai mare număr al pacienților cu hipereozinofilie a fost înregistrat printre copiii cu vârsta între 13 și 18 ani – 354 (23,2%), urmați de 292 (19,1%) copii cu vârsta de 7-12 ani și 143 (9,4%) copii de 1-6 ani.

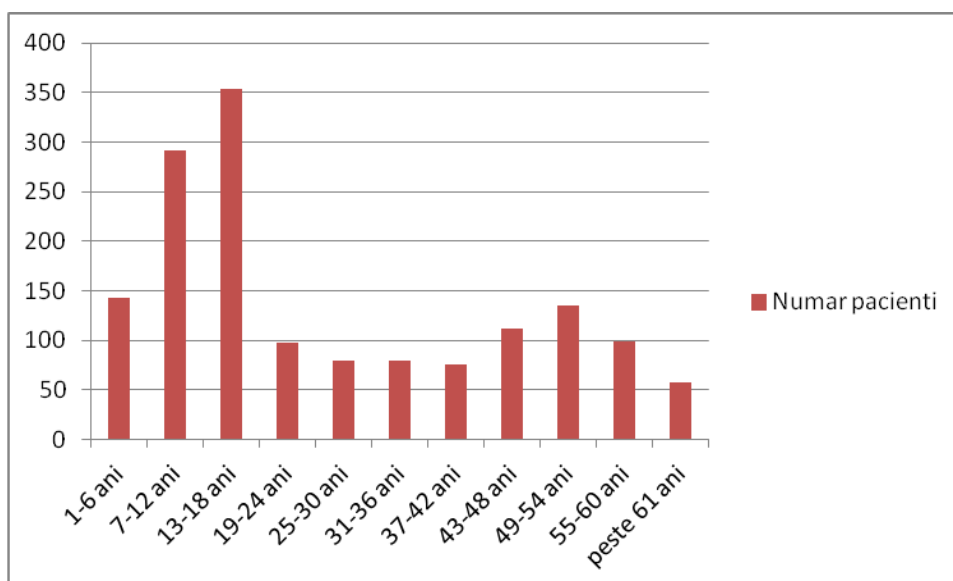


Fig. 3.6. Repartizarea numărului de pacienți cu hipereozinofilie sangvină conform vârstei ( abs)

Printre maturi, cel mai mare număr l-au constituit pacienții cu vârsta cuprinsă între 49 și 54 de ani – 135 (8,9%), urmați de 112 (7,4%) care aveau vârsta de 43-48 ani (Figura 3.6). Cota copiilor și adolescenților (1–18 ani) în structura grupelor de vârstă a pacienților cu hipereozinofilie a fost cea mai numeroasă (51,8%), pe locul doi s-au plasat cei de vârstă maturității (37–60 ani) – 27,7%; pe locul trei cei de vârstă tinereții (19–36 ani) – 16,8%; pe locul patru – de vârstă înaintată (61 ani și mai mult) – 3,7%.

Variațiile procentuale ale eozinofilelor în hemoleucogramă sunt arătate în figura 3.7. Astfel, majoritatea pacienților identificați cu hipereozinofilie sangvină – 930 (61,0%) – aveau valori de 6,0–8,0%, la 336 (22,0%) bolnavi au fost înregistrate variații în limitele 9,0-11,0%, cifre de 12,0-14,0% – la 132 (8,7%), de 15,0-17,0% – la 57 (3,7%), de 18,0-20,0% – la 32 (2,1%), de 21,0-23,0% – la 15 (1%), de 24,0–26,0% – la 10 (0,7%), de 27,0–29,0% – la 5 (0,3%), de 30% și mai mult – la 8 (0,5%) din pacienți (Figura 3.7). Valoarea medie procentuală a eozinofilelor la bolnavii examinați a constituit  $9,3 \pm 0,31\%$ . Mai frecvent, hipereozinofilia a fost înregistrată la pacienții cu epilepsie și alte afecțiuni ale sistemului nervos central –  $16,1 \pm 0,43\%$ , puțin mai rar la cei cu diverse manifestări de tip alergic –  $13,1 \pm 0,36\%$  și diverse patologii ale sistemului respirator -  $13,0 \pm 0,33\%$ , mai rar – la cei cu diferite afecțiuni hepatice acute sau cronice –  $9,1 \pm 0,29\%$  și cel mai rar în cazul pacienților cu boli cardiovasculare –  $4,0 \pm 0,11\%$ .

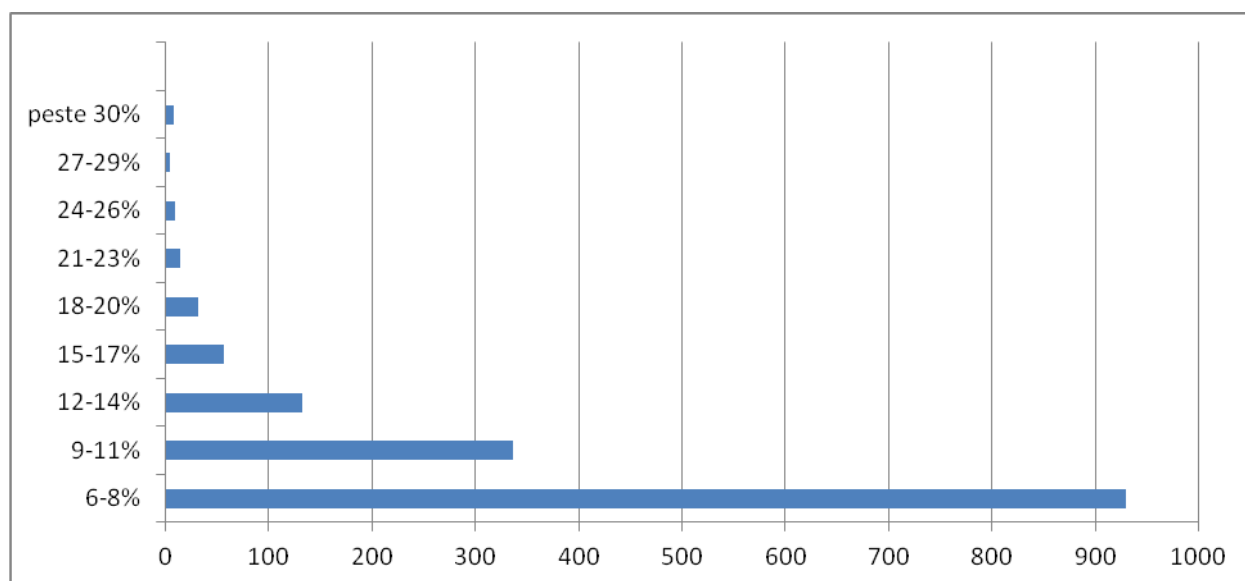


Fig. 3.7. Numărul pacienților în funcție de oscilațiile procentuale ale eozinofilelor (% , abs.)

Analiza separată a valorilor procentuale de hipereozinofilie conform profilului afectărilor demonstrează unele tendințe comune, indiferent de specificul afecțiunilor. În patologia pulmonară, procentul de eozinofile până la 8 în analiza generală a sângelui a fost semnalat la 117 (52,9%) pacienți, între 9 și 11 – la 46 (20,8%), 12-14 – la 31 (14,0%), 15-17 – la 16 (7,2%), 18-20 – la 3 (1,4%), 21-23 – la 3 (1,4%), 24-26 – la 2 (0,9 %), 27-29 – la 2 (0,9%), procent de 30 și mai mare – la 1 (0,5%) bolnav. Procentul mediu de eozinofile la pacienții examinați a fost de  $9,9 \pm 0,28\%$ .

În secțiile de profil pediatric, procentul de eozinofile până la 8 în hemoleucogramă a fost înregistrat la 519 (61,6%) bolnavi, 9-11 – la 177 (21,0%), 12-14 – la 63 (7,5%), 15-17 – la 28 (3,3%), 18-20 – la 28 (3,3%), 21-23 – la 9 (1,1%), 24-26 – la 8 (1,0%), 27-29 – la 5 (0,6%), 30 și mai mare – la 5 (0,6%) pacienți.

La pacienții cu afecțiuni neuropsihiatrice, procentul de eozinofile până la 8 în analiza generală a sângelui a fost înregistrat la 284 (48,2%) pacienți, 9-11 – la 168 (28,5%), 12-14 – la 66 (11,2%), 16-17 – la 31 (5,3%), 18-20 – la 18 (1,5%), 21-23 – la 9 (1,5%), 24-26 – la 5 (0,9%), 27-29 – la 2 (0,3%), 30 și mai mare – 6 (1,0%) pacienți (Tabelul 3.1).

Comun pentru toate profilurile examinate a fost predominarea clară a eozinofiliei în limitele valorilor procentuale de 6-14, cotele sumare ale acestora fiind similare: 87,7% pentru profilul pulmonologie, 87,9% pentru profilul neuropsihiatrie și 90,1% în secțiile pediatrice, iar

în cadrul fiecărui profil predomină cota de la 6% la 8% de eozinofile, aceasta înregistrând valoarea de 52,9% în pulmonologie, 48,2% în neuropsihiatrie și 61,6% în pediatrie.

Tabelul 3.1. Distribuția oscilațiilor eozinofilelor după profilul patologiilor (abs.)

| Profil          | Procent eozinofilie |      |       |       |       |       |       |       |      |
|-----------------|---------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
|                 | 6-8                 | 9-11 | 12-14 | 15-17 | 18-20 | 21-23 | 24-26 | 27-29 | 30 > |
| Pulmonologie    | 52,9                | 20,8 | 14    | 7,2   | 1,4   | 1,4   | 0,9   | 0,9   | 0,5  |
| Neuropsihiatrie | 48,2                | 28,5 | 11,2  | 5,3   | 3,1   | 1,5   | 0,9   | 0,3   | 1    |
| Pediatrie       | 61,6                | 21   | 7,5   | 3,3   | 3,3   | 1,1   | 1     | 0,6   | 0,6  |

Rezultate pozitive prin decelarea anticorpilor către larva S<sub>2</sub> *T. canis* din clasa IgG cu titrul  $\geq 11$  au fost înregistrate la 315 (58,9%) din cei 535 de pacienți testați serologic, mai frecvent s-a constatat la pacienții din secțiile alergologie maturi (82,9%), pulmonologie și pneumoftiziologie – 73%, mai rar (25%) în secția alergologie copii.

Este de menționat faptul că anti-S<sub>2</sub> *T. canis* în titru  $\geq 11$  și mai mare, care demonstrează starea activă a parazitului, au fost constatați la 83 (61,0 $\pm$ 4,18%) din 136 pacienți examinați cu patologie neuropsihiatrică – la 51 copii și 32 adulți, inclusiv la 43 din ei (65,2 $\pm$ 5,86%) cu sindrom convulsiv (epilepsie) – la 11 copii și 32 adulți; la 36 (66,7 $\pm$ 6,41%) din pacienții (toți copii) cu diagnostic de retard mintal și la 4 (25 $\pm$ 11,2%) cu tulburări organice (toți copii).

Astfel, rezultatele examinărilor serologice retrospective ale pacienților, spitalizați cu diferite afecțiuni, însoțite de hipereozinofilie sangvină, demonstrează un grad avansat de probabilitate toxocarică a acestor stări, forma *larva migrans viscerală*.

În studiul efectuat de către noi în anul 2005, prezența în sânge a anticorpilor toxocarici prin analiza imunoenzimatică în titru 1:800 și mai mare a fost determinată la 502 (37,0 $\pm$ 1,3%) din 1355 pacienți, cu diferite manifestări clinice. Rezultat seropozitiv s-a constatat la 38,5 $\pm$ 1,4% copii de vârstă 2-14 ani și la 11,9 $\pm$ 2,55% adulți ( $p < 0,05$ ). Astfel, seroprevalența la copii s-a înregistrat de 3,2 ori mai frecvent decât la adulți. Proporția rezultatelor seropozitive conform grupelor de vârstă este redată în tabelul 3.2.

În structura rezultatelor seropozitive predomină grupa de vârstă 7-12 ani cu ponderea de 30,2%, urmată, la o diferență de 12 puncte, de grupa 13-18 ani cu o greutate specifică de 18,2%. Urmează cota de 11,8%, înregistrată în grupa de vârstă până la 6 ani. Ponderea sumară a



rezultatelor seropozitive la copiii cu vârstă până la 18 ani a fost de 60,2%, devansând-o clar pe cea a adulților – 39,8% ( $p < 0,001$ ).

Tabelul 3.2. Ponderea rezultatelor seropozitive la toxocaroză pe grupe de vârstă (%)

| Grupe de vârstă, ani                   | $\leq 6$ | 7-12 | 13-18 | 19-24 | 25-30 | 31-36 | 37-42 | 43-48 | $\geq 49$ |
|----------------------------------------|----------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| Proporția rezultatelor seropozitive, % | 11,8     | 30,2 | 18,2  | 12,2  | 8,3   | 6,6   | 4,5   | 4,9   | 3,3       |

Rezultatele studiului confirmă o corelație inversă puternică ( $r_{xy} = -0,785 \pm 0,017$ ) între vârstă și proporția rezultatelor seropozitive la *Toxocara canis*.

Din 502 pacienți seropozitivi, diverse semne clinice, descrise în evoluția toxocarozelor la om, au fost constatate în  $65,1 \pm 2,12\%$  cazuri (la 70% copii și la 30% adulți).

Cu siguranță, evoluția și intensitatea afectărilor la pacienții examinați din secțiile enumerate au fost influențate de invazia toxocară cu diferit grad de activitate. A fost necesar de stabilit gradul de influență patogenă toxocară la acel moment – cu siguranță prezent – în majoritatea cazurilor.

Așadar, rezultatele studiului au demonstrat prezența hipereozinofiliei sangvine cu diferite valori supranormale în 1.525 cazuri (12,1%) din cei 12.637 pacienți examinați din diferite instituții și secții medicale cu diferite profiluri patologice, iar separat din ei, la copii hipereozinofilia a fost constatată în 842 (15,2%) din 5.529. Rezultate pozitive prin decelarea anticorpilor către larva *S<sub>2</sub> Toxocara canis IgG* cu titrul  $\geq 11$  au fost înregistrate la 315 (58,9%) din cei 535 de pacienți aleatoriu selectați și invitați pentru această investigație din 1.525 identificați cu hipereozinofilia sangvină. Mai frecvent s-a constatat la pacienții din secția alergologie maturi (82,9%), pulmonologie și pneumoftiziologie – 73%, și mai rar (25%) în secția de alergologie copii.

Anticorpii toxocarici au fost decelați în  $61,0\% \pm 4,18\%$  cazuri în afecțiunile neuropsihiatrice (la 51 copii și 32 adulți) și la  $65,2\% \pm 5,86\%$  din pacienții cu sindrom convulsiv (la 11 copii și 32 adulți); la 36 ( $66,7\% \pm 6,41\%$ ) copii cu retard mintal.

Astfel, rezultatele examinărilor serologice retrospective ale pacienților cu diferite afecțiuni însoțite de hipereozinofilia sangvină demonstrează gradul înalt de probabilitate toxocară a acestor stări, iar lipsa investigațiilor specifice dovedește insuficienta cunoaștere a acestei patologii de către medicii-specialiști de diferite profiluri.

### 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 tabelul 3.3, cu valori absolute și procentuale, și în figura 3.8, cu număr de cazuri repartizate pe luni ale anului 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.

Astfel, cel mai mare număr de pacienți cu titre mari a fost înregistrat în luna martie (118 sau 11,1%) și acest lucru poate fi, probabil, explicat prin exacerbară toxocaroză larvară ca urmare a instalării în această perioadă a hipovitaminozelor și deprimărilor imunologice. Această tendință de creștere a titrelor anti-*Toxocara* este observată începând cu luna februarie la 91 (8,6%) pacienți, față de decembrie la 57, și ianuarie la 84 din cei 1060 aflați în studiu, respectiv valorile procentuale fiind de 5,4% și 7,9% (Tabelul 3.3).

Lunile septembrie (104 pacienți sau 9,8%) și mai (103 sau 9,7%) pot fi considerate lunile cu cel mai înalt risc de infestări și reinfectări. În luna mai se reia contactul cu solul, iar la sfârșit de vară – început de toamnă începe consumul din abundență al zarzavaturilor și fructelor. Astfel, în aceste patru luni (februarie, martie, mai și septembrie), valoarea cea mai mare a titrului anti-*Toxocara* a fost la 416 ( $39,3 \pm 1,5\%$ ) pacienți, față de cei 283 ( $26,7 \pm 1,36\%$ ) care au înregistrat aceste concentrații în lunile octombrie, noiembrie, decembrie și ianuarie ( $p < 0,001$ ).

În celelalte patru luni – perioada estivală (iunie, iulie și august) – și în luna aprilie, numărul celor cu valori mai ridicate ale titrului a fost de 361 ( $34,1 \pm 2,5\%$ ), comparativ cu 283 ( $26,7 \pm 2,6\%$ ) înregistrați în perioada rece a anului (lunile octombrie, noiembrie, decembrie, ianuarie), ( $p < 0,05$ ).

Nu s-au constatat diferențe statistice semnificative între numărul de 276 ( $26,0\% \pm 2,6\%$ ) pacienți cu valori maxime ale titrului serologic anti-*Toxocara*, înregistrați în perioada estivală, și cei 325 ( $30,7\% \pm 2,5\%$ ) identificați în lunile martie, mai, septembrie, luni cu cei mai mulți pacienți prezentând valori maxime antitoxocarice ( $p > 0,05$ ).

Tabelul 3.3. Distribuția pe luni ale anului în funcție de valorile maxime ale titrului serologic anti-Toxocara și adresabilitatea lunară a pacienților cu toxocaroză (abs., %)

| Lunile anului | Valorile maxime de anticorpi |      | Adresabilitatea |     |
|---------------|------------------------------|------|-----------------|-----|
|               | Nr.                          | %    | Nr.             | %   |
| Ianuarie      | 84                           | 7,9  | 88              | 8,3 |
| Februarie     | 91                           | 8,6  | 94              | 8,9 |
| Martie        | 118                          | 11,1 | 98              | 9,2 |
| Aprilie       | 85                           | 8,0  | 92              | 8,7 |
| Mai           | 103                          | 9,7  | 85              | 8,1 |
| Iunie         | 90                           | 8,5  | 84              | 7,9 |
| Iulie         | 98                           | 9,2  | 92              | 8,7 |
| August        | 88                           | 8,3  | 98              | 9,2 |
| Septembrie    | 104                          | 9,8  | 102             | 9,6 |
| Octombrie     | 67                           | 6,3  | 83              | 7,8 |
| Noiembrie     | 75                           | 7,1  | 72              | 6,8 |
| Decembrie     | 57                           | 5,4  | 72              | 6,8 |
| Total         | 1060                         | 100  | 1060            | 100 |

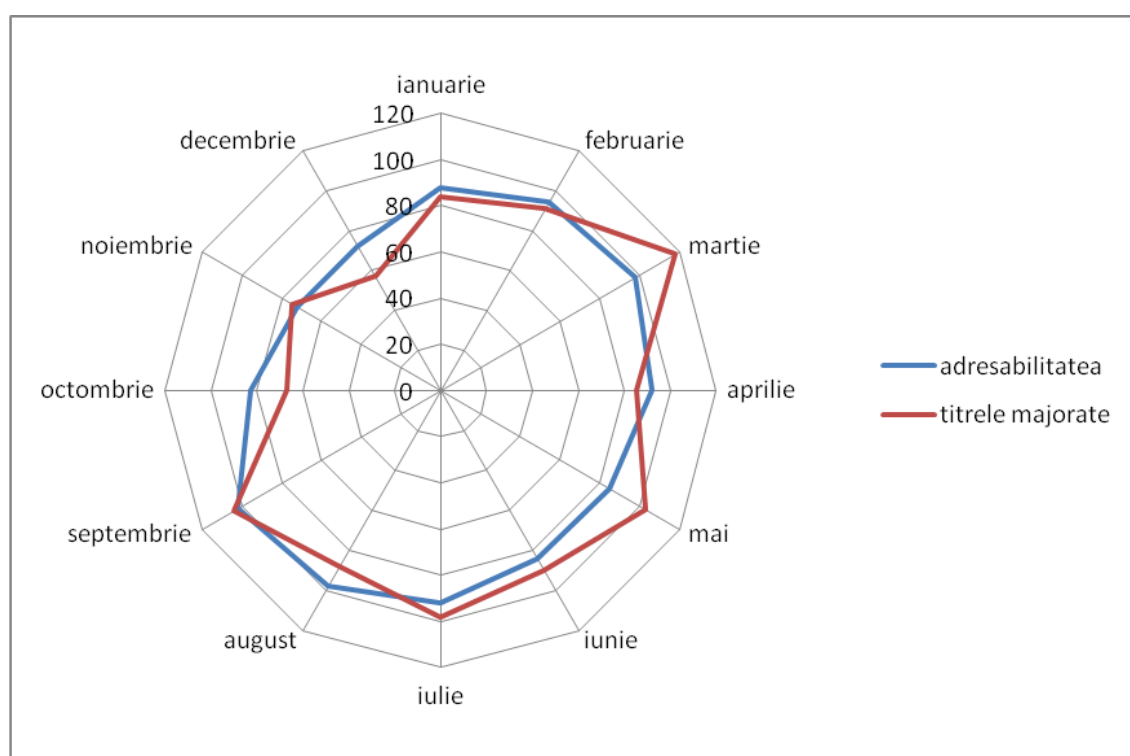


Fig. 3.8. Repartizarea cazurilor cu valori maxime înregistrate ale titrelor anti-Toxocara și de adresabilitate pe luni ale anului la pacienții cu toxocaroză (abs.)

Totodată, evaluând această repartizare în funcție de cele cinci luni din perioada cea mai caldă, când riscul de invazii și reinvazii este cel mai înalt (lunile mai – septembrie), și cele cinci

luni mai reci ale anului (octombrie – februarie) cu probabilități mult mai reduse de infestări, observăm o diferență semnificativă. În lunile mai – septembrie, titrul maxim anti-*Toxocara* IgG a fost înregistrat la 483 ( $45,6 \pm 2,26\%$ ) pacienți, iar respectiv pentru cele cinci luni reci ale anului, numărul lor a fost de 374 ( $35,3 \pm 2,5\%$ ), ( $p < 0,01$ ).

Prin urmare, evoluția toxocarozelor la om reprezintă un proces complex, determinat inclusiv de perioadele anului, atingând valori maxime în lunile calde, comparativ cu cele reci ( $p < 0,01$ ), care explică probabilitatea reinvaziilor și/sau acțiunea altor factori ai mediului, cu repercusiuni asupra sistemului imun. Ultima ipoteză este valabilă pentru luna martie, fiind perioada cu cel mai sporit număr de pacienți înregistrați cu valori maxime de anticorpi.

Rezultatele studiului oglindite în acest subcapitol demonstrează că nivelurile de anticorpi în sânge de anti S<sub>2</sub> *T. canis* IgG, prin utilizarea testului ELISA cu antigen parazitar toxocaric excretor-secretor, sunt în corelație directă cu numărul larvelor de *T. canis* în organismul uman și/sau activitatea lor. Valorile nivelelor de anticorpi reflectă intensitatea parazitară și trebuie luate în calcul în scopul unui management și unei conduite terapeutice eficiente.

Adresabilitatea pacienților este în corelație directă cu valorile maxime de exprimare a intensității parazitare. Analiza comparativă de repartizare dintre numărul pacienților și valoarea exprimată procentual pe lunile anului, în funcție de valoarea maximală de anticorpi înregistrată și adresabilitate, nu a identificat diferențe semnificative statistice ( $p > 0,05$ ). Această coincidență demonstrează o legătură directă între valoarea titrului anti-*Toxocara* și imperativitatea asistenței medicale ca urmare a agravării stării de sănătate. După cum am constatat anterior, și pacienții cu hipereozinofilie sangvină, spitalizați în secții cu diferite profiluri patologice, au avut o distribuție de internare asemănătoare adresabilității celor cu toxocaroză, cu prevalență în ordinea descrescândă a lunilor martie, februarie, mai, aprilie, iunie. Astfel, acestor cinci luni le revin majoritatea (58,3%) din pacienții spitalizați.

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

Conform datelor prezentate de Centrul Național de Sănătate Publică, actualmente în țară se înregistrează 10-12 entități parazitare, cele mai frecvente (în ordine descrescândă) fiind enterobiaza (oxiuriază), ascaridioza, tricocefaloza, himenolepidoza și echinococoza.

Ne-am propus drept scop să analizăm evoluția morbidității prin aceste parazitoze pe parcursul ultimilor 10 ani prin prelucrare statistică, cu determinarea ritmului de dinamică și a

indicelui de dinamică. Indicatorii de morbiditate privind enterobiaza, ascaridioza, tricocefaloza, himenolepidoza și echinococoza au fost oferiți de către Centrul Național de Sănătate Publică.

Morbiditatea prin **enterobiază**, în anul 2015 a constituit 343,2 cazuri la 100.000 populație, fiind cu 278 cazuri / 100.000 populație mai mică decât în 2006 (621,2 cazuri) și cu 24,8/100.000 mai mică comparativ cu nivelul din anul 2014. Ritmul de scădere a morbidității prin maladia menționată a constituit 44,8% pentru perioada supusă analizei. Comparativ cu anul 2014, morbiditatea prin enterobiază în anul 2015 a înregistrat un ritm de micșorare egal cu 6,7% (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Indicatorii de analiză a evoluției morbidității generale prin enterobiază în perioada 2006-2015, număr cazuri la 100.000 populație

| Anul | Enterobiaza,<br>cazuri/100.000<br>populație | Modificare<br>absolută            |                                       | Ritm de dinamică             |                                  | Indice de<br>dinamică        |                                  |
|------|---------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
|      |                                             | Bază<br>fixă,<br>$\Delta^y_{t/1}$ | Bază<br>mobilă,<br>$\Delta^y_{t/t-1}$ | Bază<br>fixă,<br>$R^y_{t/1}$ | Bază<br>mobilă,<br>$R^y_{t/t-1}$ | Bază<br>fixă,<br>$P^y_{t/1}$ | Bază<br>mobilă,<br>$P^y_{t/t-1}$ |
| 2006 | 621,2                                       | 0                                 | -                                     | 100                          | -                                | 100                          | -                                |
| 2007 | 581,6                                       | -39,6                             | -39,6                                 | -6,4                         | -6,4                             | 93,6                         | 93,6                             |
| 2008 | 532,5                                       | -88,7                             | -49,1                                 | -14,3                        | -8,4                             | 85,7                         | 91,6                             |
| 2009 | 499,8                                       | -121,4                            | -32,7                                 | -19,6                        | -6,2                             | 80,4                         | 93,8                             |
| 2010 | 471,8                                       | -149,4                            | -28,0                                 | -24,1                        | -5,6                             | 75,9                         | 94,4                             |
| 2011 | 470,6                                       | -150,6                            | -1,2                                  | -24,2                        | -0,3                             | 75,8                         | 99,7                             |
| 2012 | 482,7                                       | -138,5                            | 12,1                                  | -22,3                        | 2,6                              | 77,7                         | 102,6                            |
| 2013 | 370,3                                       | -250,9                            | -112,4                                | -40,4                        | -23,3                            | 59,6                         | 76,7                             |
| 2014 | 368,0                                       | -253,2                            | -2,3                                  | -40,8                        | -0,6                             | 59,2                         | 99,4                             |
| 2015 | 343,2                                       | -278,0                            | -24,8                                 | -44,8                        | -6,7                             | 55,2                         | 93,3                             |

Sursa: calcule proprii, realizate pe baza datelor Centrului Național de Sănătate Publică.

În anul 2015, morbiditatea prin **ascaridioză** a constituit 72,3 cazuri la 100.000 populație, comparativ cu 196,1 cazuri / 100.000 populație în 2006, scăderea absolută pentru perioada nominalizată fiind de 123,8/100.000 populație, ceea ce corespunde unui ritm de scădere de 63,1%. Nivelul morbidității prin ascaridioză în anul 2015 este cu 16,2 cazuri la 100.000 populație mai mic față de cel din 2014, ritmul de scădere fiind egal cu 18,3% (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Indicatorii de analiză a evoluției morbidității generale prin ascaridioză în perioada 2006-2015, cazuri la 100.000 populație.

| Anul | Ascaridioză,<br>cazuri la 100.000<br>populație | Modificare<br>absolută            |                                       | Ritm de<br>dinamică          |                                  | Indice de<br>dinamică        |                                  |
|------|------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
|      |                                                | Bază<br>fixă,<br>$\Delta^y_{t/1}$ | Bază<br>mobilă,<br>$\Delta^y_{t/t-1}$ | Bază<br>fixă,<br>$R^y_{t/1}$ | Bază<br>mobilă,<br>$R^y_{t/t-1}$ | Bază<br>fixă,<br>$P^y_{t/1}$ | Bază<br>mobilă,<br>$P^y_{t/t-1}$ |
| 2006 | 196,1                                          | 0                                 | -                                     | 100                          | -                                | 100                          | -                                |
| 2007 | 202,2                                          | 6,1                               | 6,1                                   | 3,1                          | 3,1                              | 103,1                        | 103,1                            |
| 2008 | 177,5                                          | -18,6                             | -24,7                                 | -9,5                         | -12,2                            | 90,5                         | 87,8                             |
| 2009 | 139,0                                          | -57,1                             | -38,5                                 | -29,1                        | -21,7                            | 70,9                         | 78,3                             |
| 2010 | 118,0                                          | -78,1                             | -21,0                                 | -39,8                        | -15,1                            | 60,2                         | 84,9                             |
| 2011 | 126,6                                          | -69,5                             | 8,6                                   | -35,4                        | 7,3                              | 64,6                         | 107,3                            |
| 2012 | 126,0                                          | -70,1                             | -0,6                                  | -35,7                        | -0,5                             | 64,3                         | 99,5                             |
| 2013 | 106,0                                          | -90,1                             | -20                                   | -45,9                        | -15,9                            | 54,1                         | 84,1                             |
| 2014 | 88,5                                           | -107,6                            | -17,5                                 | -54,9                        | -16,5                            | 45,1                         | 83,5                             |
| 2015 | 72,3                                           | -123,8                            | -16,2                                 | -63,1                        | -18,3                            | 36,9                         | 81,7                             |

Sursa: calcule proprii, realizate pe baza datelor Centrului Național de Sănătate Publică.

Astfel, pe parcursul ultimilor 10 ani, morbiditatea prin ascaridoză și prin enterobioză a înregistrat o descreștere evidentă (Figura 3.9).

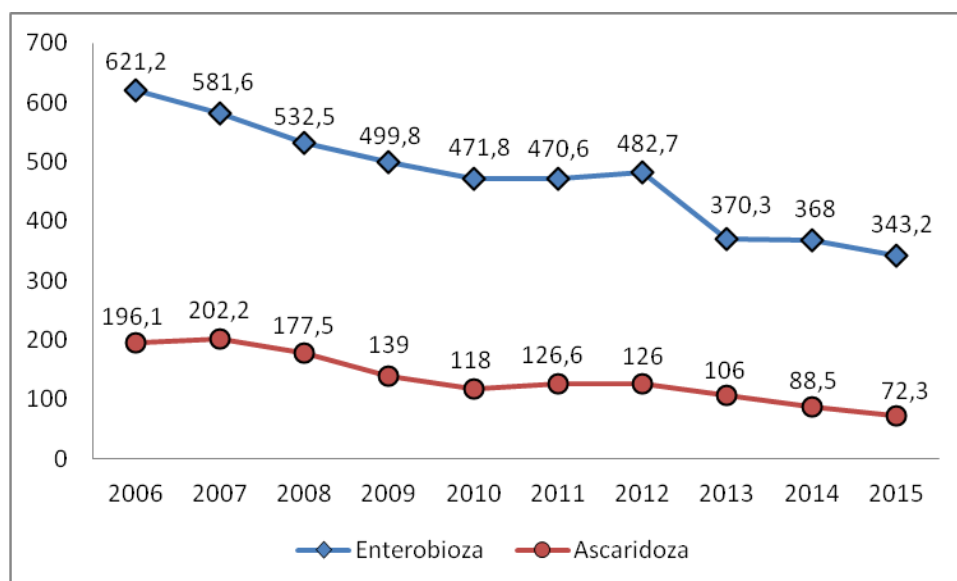


Fig. 3.9. Evoluția morbidității prin enterobioză și ascaridoză în Republica Moldova, anii 2006-2015, cazuri la 100.000 populație

Rata morbidității prin *tricocefaloză* s-a micșorat în anul 2015 cu 3,2 cazuri la 100.000 populație, comparativ cu cea din anul 2006 – de la 4 cazuri la 0,8 cazuri la 100.000 populație, ritmul de scădere fiind de 80%. Nivelul morbidității prin tricocefaloză în anul 2015 este mai mic cu 0,7 cazuri la 100.000 populație față de cel din 2014, ritmul de scădere constituind 46,7% (Tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Indicatorii de analiză a evoluției morbidității generale prin tricocefaloză în anii 2006-2015, cazuri la 100.000 populație

| Anul | Tricocefaloză,<br>cazuri/100.000<br>populație | Modificare<br>absolută            |                                       | Ritm de<br>dinamică          |                                  | Indice de dinamică           |                                  |
|------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
|      |                                               | Bază<br>fixă,<br>$\Delta^y_{t/1}$ | Bază<br>mobilă,<br>$\Delta^y_{t/t-1}$ | Bază<br>fixă,<br>$R^y_{t/1}$ | Bază<br>mobilă,<br>$R^y_{t/t-1}$ | Bază<br>fixă,<br>$I^y_{t/1}$ | Bază<br>mobilă,<br>$I^y_{t/t-1}$ |
| 2006 | 4,0                                           | 0                                 | -                                     | 100                          | -                                | 100                          | -                                |
| 2007 | 3,6                                           | -0,4                              | -0,4                                  | -10                          | -10                              | 90                           | 90                               |
| 2008 | 3,2                                           | -0,8                              | -0,4                                  | -20                          | -11,1                            | 80                           | 88,9                             |
| 2009 | 2,6                                           | -1,4                              | -0,6                                  | -35                          | -18,7                            | 65                           | 81,3                             |
| 2010 | 2,8                                           | -1,2                              | 0,2                                   | -30                          | 7,7                              | 70                           | 107,7                            |
| 2011 | 2,9                                           | -1,1                              | 0,1                                   | -27,5                        | 3,6                              | 72,5                         | 103,6                            |
| 2012 | 4,7                                           | 0,7                               | 1,8                                   | 17,5                         | 62,1                             | 117,5                        | 162,1                            |
| 2013 | 2,1                                           | -1,9                              | -2,6                                  | -47,5                        | -55,3                            | 52,5                         | 44,7                             |
| 2014 | 1,5                                           | -2,5                              | -0,6                                  | -62,5                        | -28,6                            | 37,5                         | 71,4                             |
| 2015 | 0,8                                           | -3,2                              | -0,7                                  | -80                          | -46,7                            | 20                           | 53,3                             |

Sursa: calcule proprii, realizate pe baza datelor Centrului Național de Sănătate Publică.

Morbiditatea prin *himenolepidoză* s-a redus în perioada 2006-2015 cu un ritm de scădere de 87,5% – de la 3,2 cazuri până la 0,4 cazuri la 100.000 populație (-2,8 cazuri la 100.000).

Concomitent, ritmul de micșorare a morbidității în anul 2015, comparativ cu 2014, a fost de 66,7% (-0,8 cazuri la 100.000 populație), (Tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. Indicatorii de analiză a evoluției morbidității generale prin himenolepidoză în perioada 2006-2015, cazuri la 100.000 populație

| Anul | Himenolepidoză,<br>cazuri la 100.000<br>populație | Modificare<br>absolută            |                                       | Ritm de<br>dinamică          |                                  | Indice de dinamică      |                                |
|------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
|      |                                                   | Bază<br>fixă,<br>$\Delta^y_{t/1}$ | Bază<br>mobilă,<br>$\Delta^y_{t/t-1}$ | Bază<br>fixă,<br>$R^y_{t/1}$ | Bază<br>mobilă,<br>$R^y_{t/t-1}$ | Bază<br>fixă, $P_{t/1}$ | Bază<br>mobilă,<br>$P_{t/t-1}$ |
| 2006 | 3,2                                               | 0                                 | -                                     | 100                          | -                                | 100                     | -                              |
| 2007 | 3,4                                               | 0,2                               | 0,2                                   | 6,3                          | 6,3                              | 106,3                   | 106,3                          |
| 2008 | 3,8                                               | 0,6                               | 0,4                                   | 18,8                         | 11,8                             | 118,8                   | 111,8                          |
| 2009 | 2,5                                               | -0,7                              | -1,3                                  | -21,9                        | -34,2                            | 78,1                    | 65,8                           |
| 2010 | 1,8                                               | -1,4                              | -0,7                                  | -43,7                        | -28,0                            | 56,3                    | 72,0                           |
| 2011 | 1,8                                               | -1,4                              | 0,0                                   | -43,7                        | 0                                | 56,3                    | 100                            |
| 2012 | 2,7                                               | -0,5                              | 0,9                                   | -15,6                        | 50                               | 84,4                    | 150                            |
| 2013 | 1,1                                               | -2,1                              | -1,6                                  | -65,6                        | -59,3                            | 34,4                    | 40,7                           |
| 2014 | 1,2                                               | -2,0                              | 0,1                                   | -62,5                        | 9,1                              | 37,5                    | 109,1                          |
| 2015 | 0,4                                               | -2,8                              | -0,8                                  | -87,5                        | -66,7                            | 12,5                    | 33,3                           |

Sursa: calcule proprii, realizate pe baza datelor Centrului Național de Sănătate Publică.

Astfel, și morbiditatea prin tricocefaloză și himenolepidoză, ambele helmintoantropozoze, geohelmintiaze, de asemenea s-a redus simțitor (Figura 3.10).

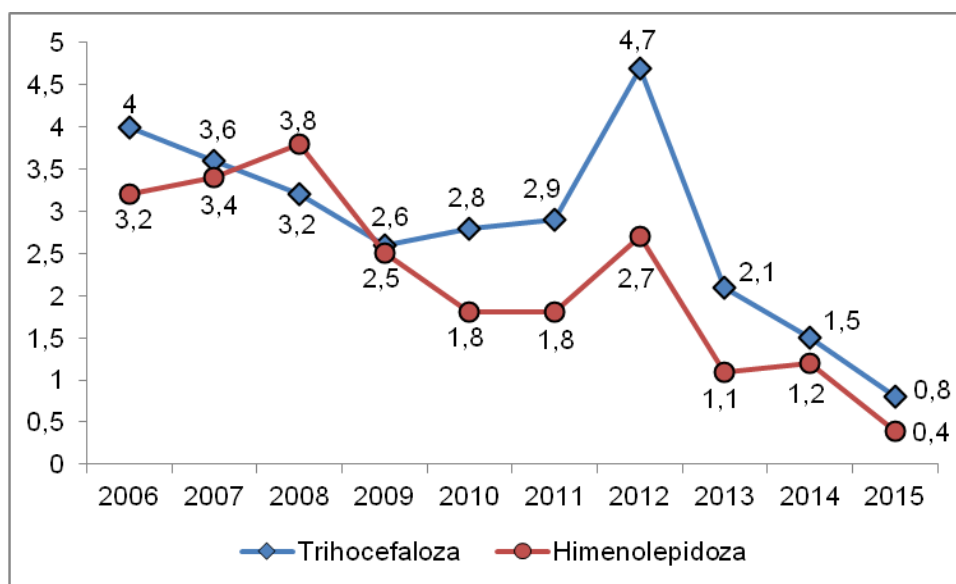


Fig. 3.10. Evoluția morbidității prin tricocefaloză și himenolepidoză în Republica Moldova, anii 2006-2015, cazuri la 100 mii populație



Analiza comparativă a dinamicii morbidității generale prin enterobiază, ascaridioză, tricocefaloză și himenolepidoză, în perioada 2006-2015, evidențiază următoarele aspecte: cea mai pronunțată scădere a morbidității a fost înregistrată în cazul himenolepidozei, ritmul de scădere fiind de 87,5%, urmată de morbiditatea prin tricocefaloză, cu un ritm de scădere de 80,0%, apoi de cea prin ascaridioză, care a s-a redus cu 63,1% în anul 2015 față de 2006, și morbiditatea prin enterobiază, cu ritmul sumar de micșorare de 44,8% în perioada analizată (Figura 3.11).

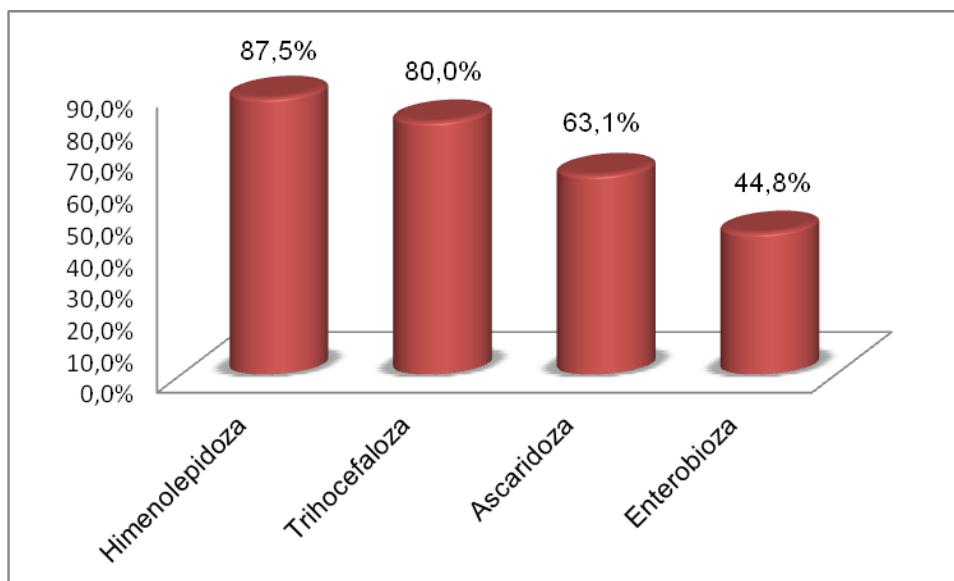


Fig. 3.11. Ritmurile de scădere a morbidității prin enterobiază, ascaridioză, tricocefaloză și himenolepidoză, anul 2015 comparativ cu 2006

Comparativ cu valorile anului 2014, în 2015 morbiditatea prin himenolepidoză a scăzut cu 66,7%, prin tricocefaloză – cu 46,7%, prin ascaridioză – cu 18,3% și morbiditatea prin enterobiază – cu 6,7%.

În anul 2015, morbiditatea prin enterobiază la copii a constituit 17,1‰, comparativ cu 21,8‰ în anul 2006, scăderea absolută pentru perioada nominalizată fiind de 4,7‰, ceea ce corespunde unui ritm de reducere de 21,6%. Totodată, rata morbidității prin enterobiază la copii a fost cu 1,2% mai înaltă în anul 2015, comparativ cu 2014 (Tabelul 3.8).

Nivelul morbidității prin ascaridioză la copii, în anul 2015 (3,3‰), comparativ cu cel din 2006 (6,7‰), s-a micșorat cu 50,7% și, respectiv, cu 10,8% față de nivelul înregistrat în 2014 (3,7‰), (Tabelul 3.9).

Morbiditatea prin tricocefaloză și himenolepidoză la copii nu a suferit schimbări esențiale în perioada analizată.

Tabelul 3.8. Indicatorii de analiză a evoluției morbidității prin enterobiază la copii în perioada 2006-2015, cazuri la 1.000 copii

| Anul | Enterobiaza, cazuri la 1000 copii | Modificare absolută         |                                 | Ritm de dinamică       |                          | Indice de dinamică     |                            |
|------|-----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|
|      |                                   | Bază fixă, $\Delta^y_{t/1}$ | Bază mobilă, $\Delta^y_{t/t-1}$ | Bază fixă, $R^y_{t/1}$ | Bază mobilă, $R^y_{t/1}$ | Bază fixă, $F^y_{t/1}$ | Bază mobilă, $F^y_{t/t-1}$ |
| 2006 | 21,8                              | 0                           | -                               | 100                    | -                        | 100                    | -                          |
| 2007 | 25,2                              | 3,4                         | 3,4                             | 15,6                   | 15,6                     | 115,6                  | 115,6                      |
| 2008 | 23,7                              | 1,9                         | -1,5                            | 8,7                    | -6,0                     | 108,7                  | 94,0                       |
| 2009 | 21,2                              | -0,6                        | -2,5                            | -2,8                   | -10,5                    | 97,2                   | 89,5                       |
| 2010 | 20,9                              | -0,9                        | -0,3                            | -4,1                   | -1,4                     | 95,9                   | 98,6                       |
| 2011 | 21,2                              | -0,6                        | 0,3                             | -2,8                   | 1,4                      | 97,2                   | 101,4                      |
| 2012 | 19,8                              | -2,0                        | -1,4                            | -9,2                   | -6,6                     | 90,8                   | 93,4                       |
| 2013 | 17,1                              | -4,7                        | -2,7                            | -21,6                  | -13,6                    | 78,4                   | 86,4                       |
| 2014 | 16,9                              | -4,9                        | -0,2                            | -22,5                  | -1,2                     | 77,5                   | 98,8                       |
| 2015 | 17,1                              | -4,7                        | 0,2                             | -21,6                  | 1,2                      | 78,4                   | 101,2                      |

Sursa: calcule proprii, realizate pe baza datelor Centrului Național de Sănătate Publică.

Tabelul. 3.9. Indicatorii de analiză a evoluției morbidității prin ascaridioză la copii în perioada 2006-2015, cazuri la 1000 copii

| Anul | Ascaridioza, cazuri la 1000 copii | Modificare absolută         |                                 | Ritm de dinamică       |                          | Indice de dinamică     |                            |
|------|-----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|
|      |                                   | Bază fixă, $\Delta^y_{t/1}$ | Bază mobilă, $\Delta^y_{t/t-1}$ | Bază fixă, $R^y_{t/1}$ | Bază mobilă, $R^y_{t/1}$ | Bază fixă, $F^y_{t/1}$ | Bază mobilă, $F^y_{t/t-1}$ |
| 2006 | 6,7                               | 0                           | -                               | 100                    | -                        | 100                    | -                          |
| 2007 | 6,6                               | -0,1                        | -0,1                            | -11,5                  | -11,5                    | 98,5                   | 98,5                       |
| 2008 | 6,2                               | -0,5                        | -0,4                            | -7,5                   | -6,1                     | 92,5                   | 93,9                       |
| 2009 | 5,4                               | -1,3                        | -0,8                            | -19,4                  | -12,9                    | 80,6                   | 87,1                       |
| 2010 | 4,9                               | -1,8                        | -0,5                            | -26,9                  | -9,3                     | 73,1                   | 90,7                       |
| 2011 | 5,2                               | -1,5                        | 0,3                             | -22,4                  | 6,1                      | 77,6                   | 106,1                      |
| 2012 | 5,1                               | -1,6                        | -0,1                            | -23,9                  | -1,9                     | 76,1                   | 98,1                       |
| 2013 | 4,6                               | -2,1                        | -0,5                            | -31,3                  | -9,8                     | 68,7                   | 90,2                       |
| 2014 | 3,7                               | -3,0                        | -0,9                            | -44,8                  | -19,6                    | 55,2                   | 80,4                       |
| 2015 | 3,3                               | -3,4                        | -0,4                            | -50,7                  | -10,8                    | 49,3                   | 89,2                       |

Sursa: calcule proprii, realizate pe baza datelor Centrului Național de Sănătate Publică.

Rezultatele serologice obținute prin investigații la prezența anticorpilor în sânge din clasa IgG cu metoda imunoenzimatică către diferiți paraziți pe parcursul anului 2015, în secția de parazitologie medicală și boli tropicale din cadrul IMSP SCBI Toma Ciorbă, sunt prezentate în figurile ce urmează. Conform rezultatelor obținute, cea mai frecventă invazie parazitară a

fost toxocaroză, care s-a înregistrat în 52,6% cazuri din cele 1.869 de probe (în anul 2010, din 1.739 probe, 55,4% au fost pozitive), ascaridioză – în 39,7% din cele 1492 probe (în 2010, din cele 1.323 probe, 48,7% au fost pozitive).

Investigațiile au fost efectuate cu diagnostic de antigen secretor-excretor cu specificitate și sensibilitate de 98%. Într-un procent mai mic – 9,9% cazuri din cele 1.553 probe (în anul 2010, acest procent a constituit 16,9% din 1389 probe) – au fost pozitive la lambliază, prin decelarea anticorpilor respectivi din clasa IgM, fapt ce denotă prezența acută a acestei invazii. Este de menționat că aproape în toate cazurile, lambliaza a fost însoțită de manifestări clinice respective, care cedau după curele de tratament, uneori repetate, și cu dispariția anticorpilor în decurs de 1-2 luni.

În proporții mai mici au fost înregistrați anticorpi și către celelalte parazitoze: anti-*Echinococcus* în 14,4 din cele 550 de probe (în anul 2010 – 16,7% din 264 probe), anti-*Trichinella* – în 8,5% din 551 de probe (în 2010 – 11,4% din 381 probe) și anti-*Taenia solium* – în 3,4% din cele 515 probe (în 2010 – 7% din 399 de probe). Distribuția grafică a rezultatelor investigațiilor serologice în intervalul anilor 2010–2015 este prezentată în figura 3.12.

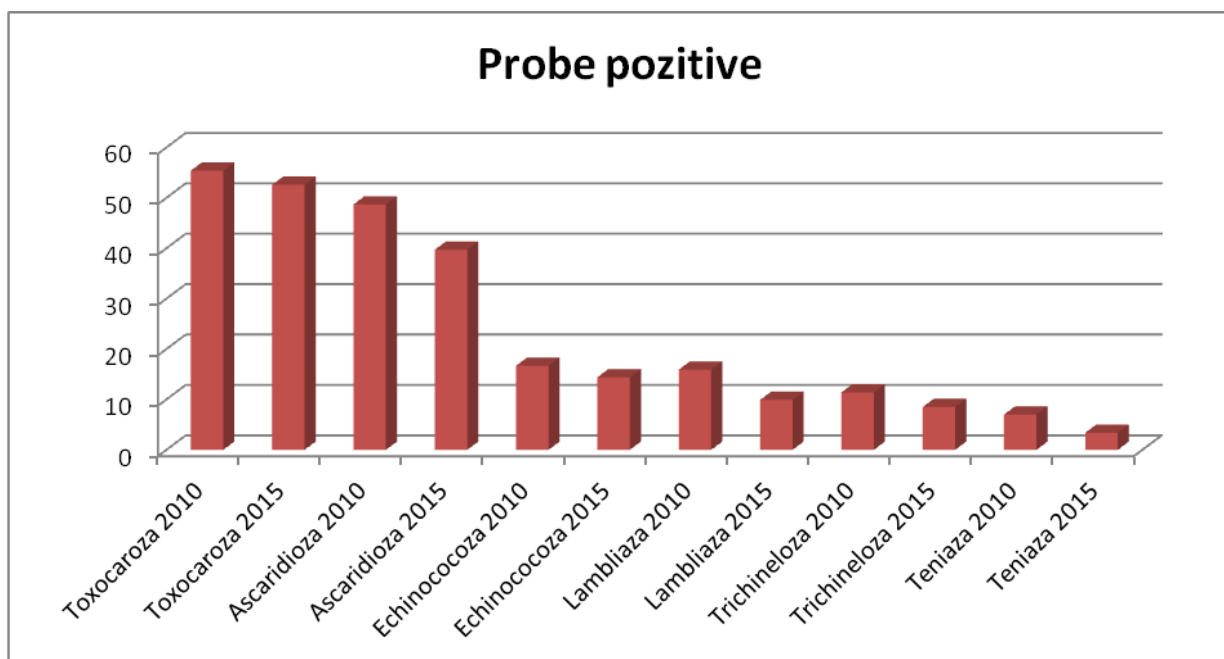


Fig. 3.12. Distribuția procentuală comparativă a probelor seropozitive în anii 2010 și 2015

Astfel, ca și în cazul datelor prezentate privind instalarea morbidității, obținute prin investigații coproparazitologice (ascaridioza, strongiloidoza, himenolipidoza și enterobiaza – din regiunea perianală), seroprevalența acelor, inclusiv prin afectare sistemică, de asemenea este în descreștere, însă cu un ritm mult mai încetinit (Figura 3.13).

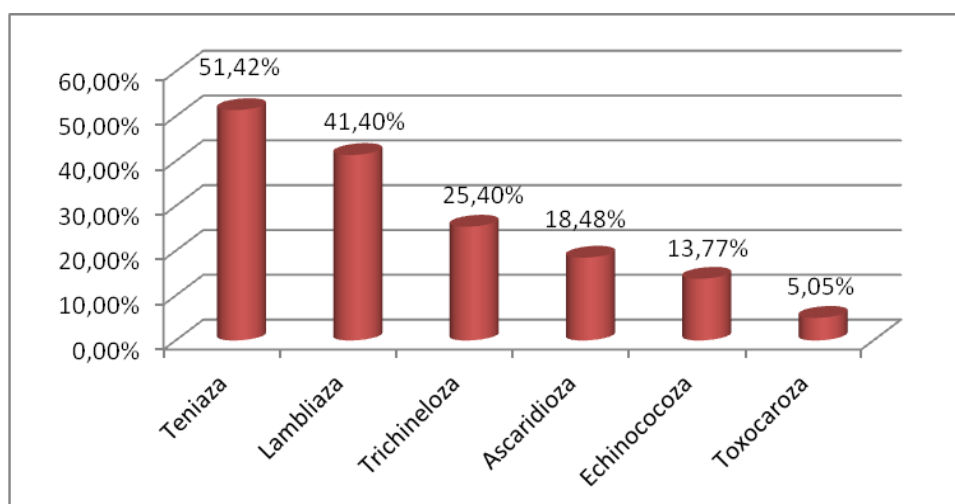


Fig. 3.13. Ritmurile de scădere a morbidității prin teniază, lambliază, trichineloză, ascaridioză, echinococoza și toxocaroză, anul 2015 comparativ cu 2010

Actualmente, invazia toxocarică rămâne cea mai frecvent întâlnită parazitoză în Moldova, cu cel mai înalt ritm de creștere – 37,2% în perioada 2000–2010 – și cea mai mică cadență de descreștere dintre toate parazitozele în ultimii cinci ani (5,05%). De asemenea, s-a constatat și o altă distribuție a invaziei toxocarice conform vârstei pacientului, comparativ cu datele obținute de noi în 2005. Astfel, în 2005, cota sumară a rezultatelor seropozitive la copii de până la 18 ani a fost de 60,2%, devansând-o clar pe cea a adulților – 39,8%. În 2010, distribuția probelor pe vârste a arătat prevalența rezultatelor pozitive în toxocaroză la tinerii (69,0%) cu vârsta între 19 și 59 de ani, și mult mai mică (29,0%) la copiii de până la 18 ani, fiind mult mai mică și comparativ cu persoanele trecute de 50 de ani (Figura 3.14).

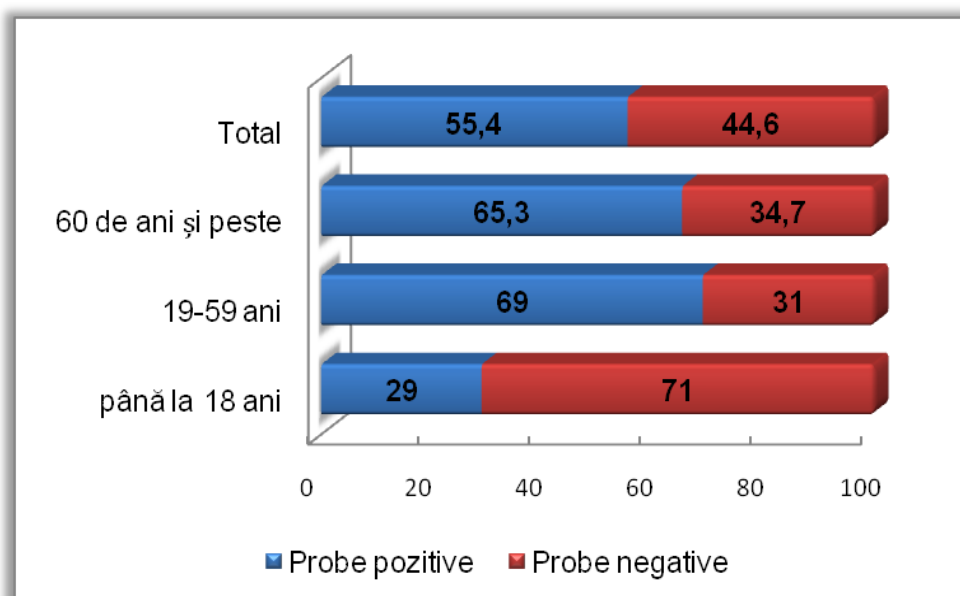


Fig. 3.14. Proportia probelor pozitive și negative la toxocaroză după grupe de vârstă și total, %

În cazul ascaridiozei, distribuția probelor pozitive a avut o repartizare mai uniformă, cu prevalență la persoanele vârstnice (58,1%), iar la copii (36,1%) procentul fiind mai mare decât în toxocaroză (Figura 3.15).

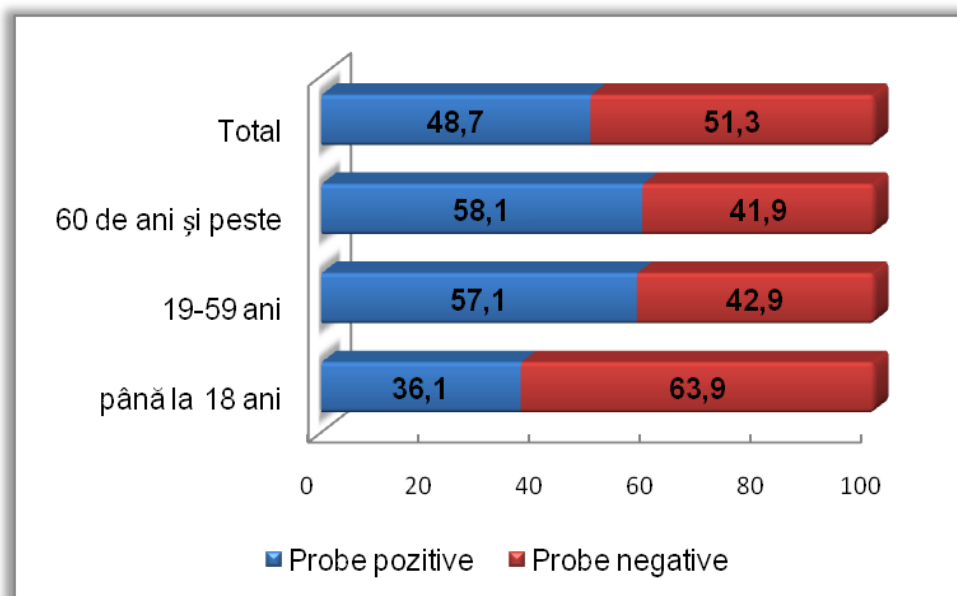


Fig. 3.15. Cota-parte a probelor pozitive și a celor negative la ascaridioză după grupe de vârstă și total, %

Procentul mai mare de afectare prin lambliază a fost atestat în grupul pacienților cu vârsta cuprinsă între 19 și 59 de ani, fiind de 20,2%, iar la copii – 13,1% (Figura 3.16).

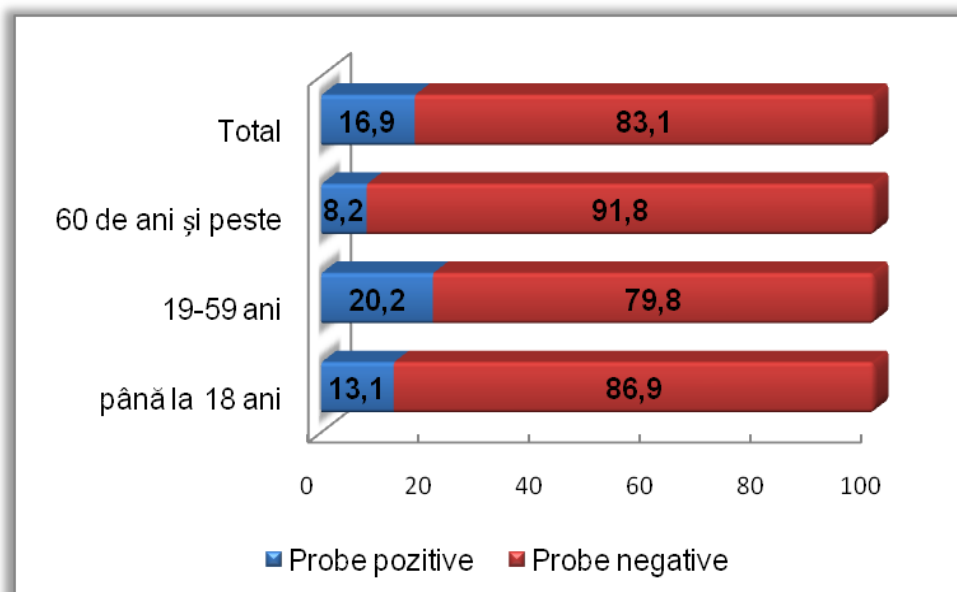


Fig. 3.16. Ponderea probelor pozitive și celor negative la lambliază

după grupe de vârstă și total, %

O repartizare foarte omogenă pe grupe de vârstă a fost obținută în cazul probelor pozitive la echinococ (Figura 3.17), biohelmintiază din clasa cestodelor, în care omul este gazdă intermediară, manifestând forme de chist hidatic.

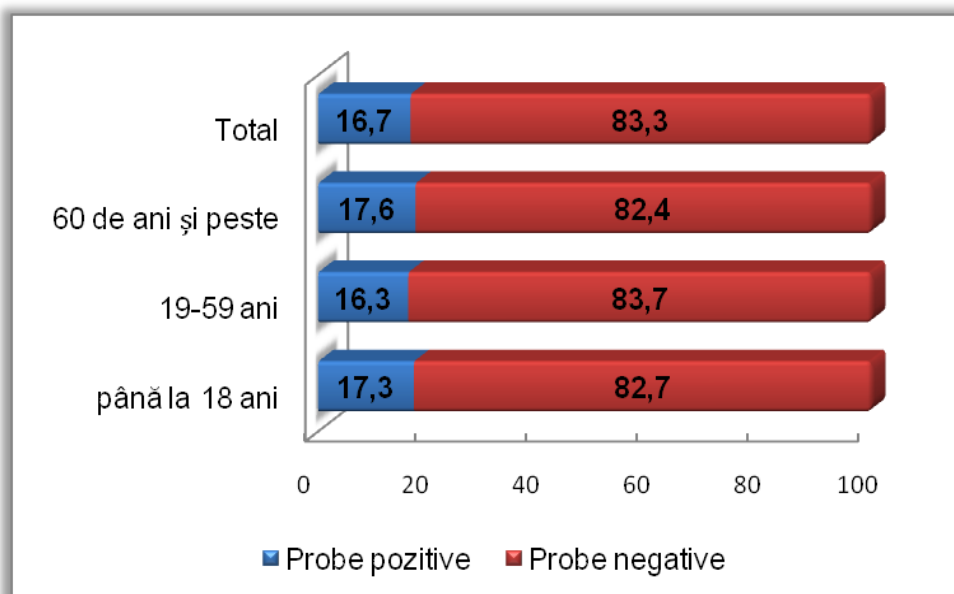


Fig. 3.17. Proporția probelor pozitive și celor negative la echinococoză după grupe de vârstă și total, %

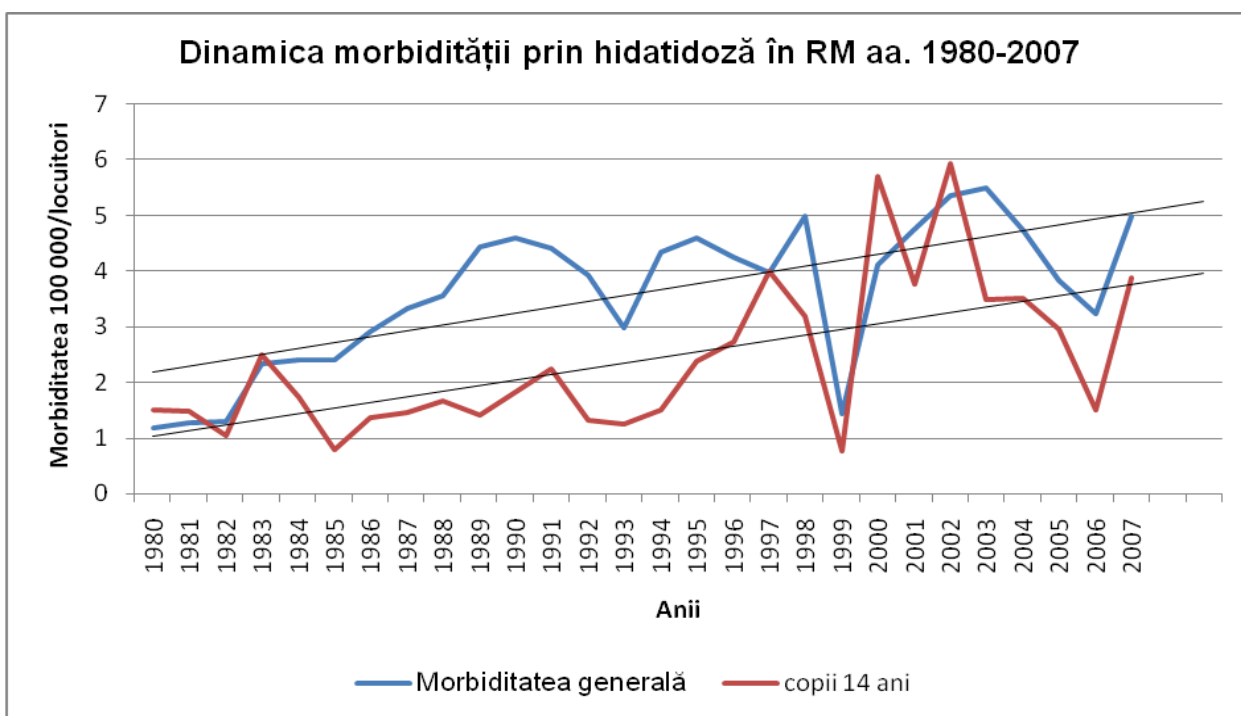


Fig. 3.18. Evoluția morbidității prin echinococoză (hidatidoză)

Conform datelor din rapoartele statistice ale CNSP, morbiditatea prin hidatidoză este în continuă creștere (Figura 3.18). Este de menționat faptul că sursa de invazie, care adăpostește forma adultă, este câinele, de altfel, ca și în toxocaroză.

Rezultatele testelor pozitive de determinare a invaziei prin trichineloză, repartizate pe vârste, denotă prezența mai sporită a acestor anticorpi la persoanele de vârstă înaintată (23,5%), la copii fiind de 6,3% (Figura 3.19). Totodată, formele clinic manifeste de trichineloză, inclusiv prin schimbări hematologice, au fost înregistrate la doar 10 pacienți (3,8%), inclusiv 2 copii investigați dintre toate probele efectuate.

Este evident că și această biohelmintiază poate evolua în forme mai ușoare, fruste, sau fără manifestări clinice. De asemenea, trebuie de menționat că sechelele serologice post-invazie pot persista mult timp

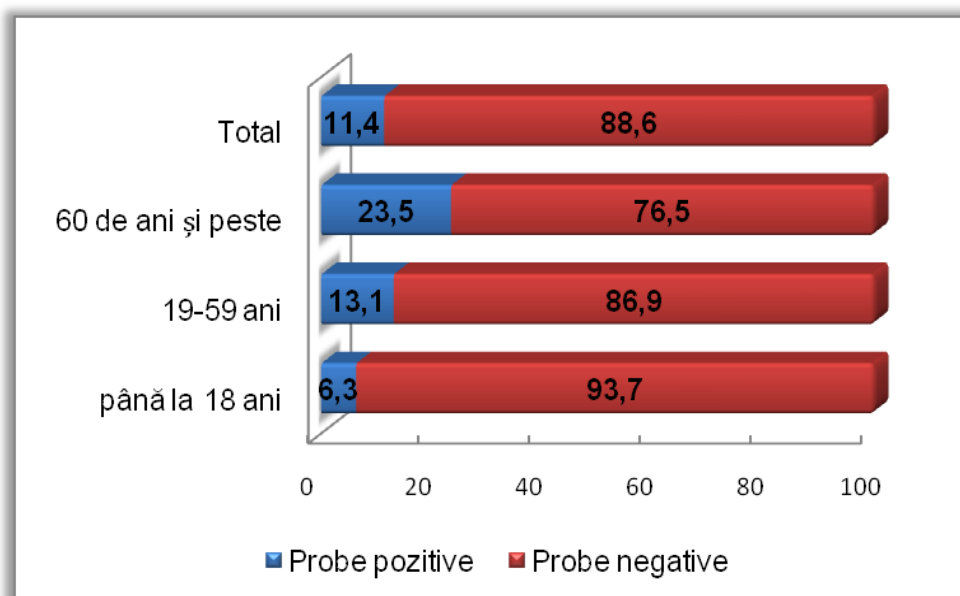


Fig. 3.19. Structura probelor la trichineloză în funcție de grupele de vârstă și total, %

Investigațiile serologice prin determinarea anticorpilor la *Taenia solium* au determinat cele mai mici valori dintre toate seroinvestigațiile efectuate, iar distribuția lor pe vârste a fost uniformă (Figura 3.20).

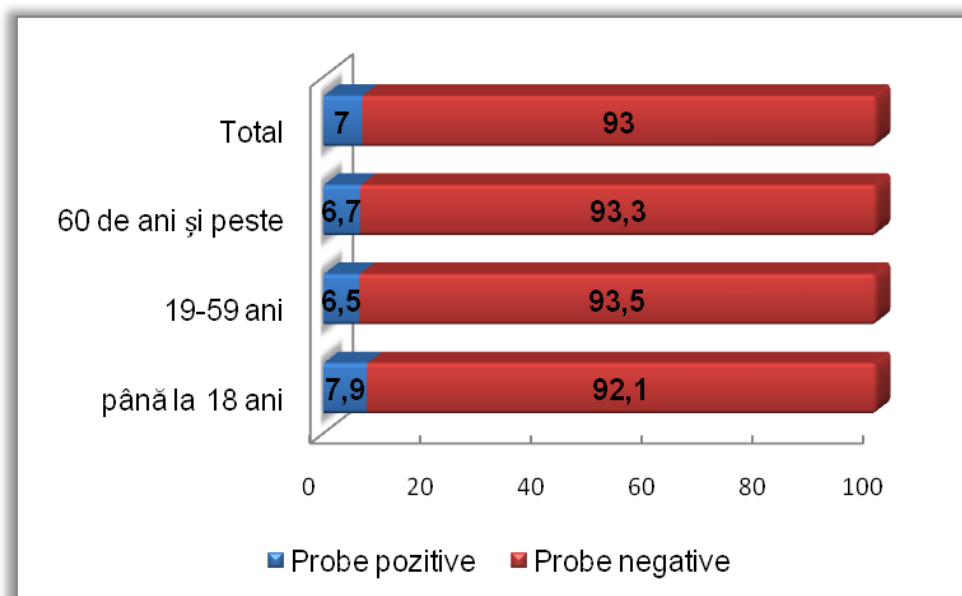


Fig. 3.20. Greutatea specifică a probelor pozitive și a celor negative la teniază după grupe de vârstă și total, %

Din totalul pacienților investigați pe parcursul anului 2010, rezultate seropozitive față de o singură invazie parazitară au prezentat 717 (60,02%) persoane, seropozitive la două invazii au fost 393 (33%), cu trei infestări parazitare au fost 80 (6,72%) și o singură persoană – seropozitivă la patru invazii (0,08%).

Cea mai frecventă asociere seroparazitară a fost cea dintre toxocaroză larvară, cu 425 rezultate pozitive, și anti-*Ascaris*, cu 375 pozitive, urmată de anti-*Lambliia* IgM, cu 99 probe seropozitive, anti-*Echinococcus* – 7, anti-*Trichinella* – 6, anti-*Taenia* – 4.

Este cunoscut faptul că în componența larvelor toxocarice și celor de ascaride există careva elemente antigenice comune. Din aceste considerente, investigațiile serologice prin determinarea anticorpilor către acești antigeni au fost efectuate cu teste care au sensibilitatea și îndeosebi specificitatea de 95-98%. Rezultatele serologice obținute au demonstrat specificitatea acestor anticorpi. Astfel, în 175 de probe sangvine s-au obținut rezultate pozitive doar de anti-*Toxocara*, anticorpi către ascaride nu au fost găsiți. De asemenea, este de menționat că în 207 probe sangvine s-au obținut rezultate pozitive doar către anti-*Ascaris*, iar la anti-*Toxocara* au fost negative.

Așadar, investigațiile serologice efectuate prin metoda imunoenzimatică, cu utilizarea testelor de sensibilitate și specificitate (între 95% și 98%) față de componenta antigenică parazitară corespunzătoare, au demonstrat o creștere semnificativă a morbidității prin toxocaroză. Actualmente, invazia toxocarică rămâne parazitoza cea mai frecvent întâlnită în Republica Moldova, cu cel mai înalt spor de creștere (37,2%) în perioada 2000–2010. Studiul



nostru demonstrează agravarea situației în anii 2005–2010 prin extinderea prevalenței de invazie toxocarică la persoanele cu diverse manifestări clinice de la 37,0% la 58,9%. Totodată, morbiditatea prin unele nematodoze specifice doar omului – himenolepidoza, tricocefaloza, enterobiaza și ascaridioza (prin rezultate coproparazitologice) – s-a diminuat, având un ritm de scădere separat pe aceste forme etiologice de la 44,8% până la 87,5%, în comparație cu 2006.

În structura infestării toxocarice în funcție de vârsta pacienților, în ultimii cinci ani ponderea persoanelor mature cu vârsta de 19-59 ani a crescut simțitor, alcătuind 69,4%. Cu cincinani în urmă, cota sumară a rezultatelor seropozitive la copii a fost de 60,2%, devansând-o evident pe cea a adulților – 39,8% ( $p < 0,001$ ). Rezultatele studiului a constatat o corelație inversă puternică ( $r_{xy} = -0,785 \pm 0,017$ ) între vârstă și proporția rezultatelor seropozitive la *Toxocara canis*.

### **3.5. Factorii determinanți ai gradului înalt de invazie toxocarică în Republica Moldova**

#### **3.5.1. Gradul de răspândire a toxocarozii intestinale la câini**

În decursul anilor 2004-2005 a fost determinat numărul de câini vagabonzi în or. Chișinău prin metoda de determinare a densității câinilor pe 1 km pătrat. Pentru a stabili gradul de răspândire a toxocarozii la câini și căței în or. Chișinău, în perioada 2004-2005, prin coproscopie, utilizând soluție de azotat de natriu cu greutatea specifică de 1,42, au fost examinați 1459 de căței și câini casnici. Nivelul de poluare și intensitatea poluării solului din or. Chișinău cu ouă de *Toxocara canis* au fost precizate prin metoda de microscopie a 467 de probe de sol, colectate din diverse teritorii ale capitalei.

Astfel, în anul 2004, în mun. Chișinău, care avea 750.000 de locuitori, s-a depistat un număr de 50.000 de câini vagabonzi, iar în anul 2005, numărul acestora a crescut cu 10%: la 780.100 locuitori erau 55.000 de câini. Așadar, în doar un singur an, numărul de câini fără stăpân a sporit de la 0,067 la 0,0705 pe cap de locuitor, respectiv câte 6700, apoi tocmai 7050 de câini la 100.000 populație. Totodată, în anul 1985, în or. Chișinău erau 10.000 de câini casnici și vagabonzi [144]. Astfel, în 2005, numărul de locuitori în or. Chișinău a crescut de aproximativ 1,2 ori în comparație cu 1985, iar numărul câinilor s-a mărit de 5,5 ori, ritmul sporului fiind de 450%.

Conform datelor din anul 2005, în mun. București, cu o populație de 1.924.960 de locuitori, erau 100.000 de câini vagabonzi; astfel la un locuitor revenind 0,05 câini vagabonzi sau 5.194 la 100.000 populație.

În or. Moscova, cu 10 mil. de locuitori, în 2003 s-au înregistrat 200.000 de câini casnici și vagabonzi, câte 0,02 câini pe cap de locuitor (2.000 la 100.000 locuitori), care zilnic lăsau pe sol 54 tone de excremente (fiecare câine câte 270 g excremente pe zi).

Analiza comparativă a numărului de câini vagabonzi la 100.000 populație în anul 2005 evidențiază următoarele: numărul de câini la 100.000 populație în mun. Chișinău este de 1,35 ori mai mare decât în mun. București și de 3,5 ori mai mare decât în or. Moscova.

În or. Chișinău, numai câinii vagabonzi în anul 2004 au lăsat pe sol zilnic câte 13,5 tone, iar în 2005 – câte 14,85 tone de excremente, respectiv câte 18,0 și 19,9 g excremente pe cap de locuitor.

Toxocaroză intestinală a fost determinată la  $19,4 \pm 1,03\%$  câini și căței casnici din or. Chișinău. Investigațiile ulterioare, care au fost realizate de către savanții din Institutul de Zoologie al Academiei de Științe a Moldovei, au identificat un procentaj mult mai înalt de toxocaroză intestinală printre câinii fără stăpân (Tabelul 3.10). Conform acestor date, *Toxocara canis* este cea mai frecventă specie de parazit întâlnită la câini, atât în zonele rurale (52,8%), cât și în cele urbane (39,6%).

Tabelul 3.10 Diversitatea faunei endoparazitare la câinii adulți fără stăpân din mun. Chișinău

| <i>Specia de paraziți</i> | <i>Clasa</i>        | <i>Adulți</i>   |                 |
|---------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
|                           |                     | <i>Urban, %</i> | <i>Rural, %</i> |
| Eimeria canis             | <i>Sporozoosida</i> | 2,9             | 4,2             |
| Dipilidium caninum        | <i>Cestoda</i>      | 25,5            | 47,3            |
| Echinococcus granulolosus | <i>Cestoda</i>      | 14,3            | 42,7            |
| Toxocara canis            | <i>Nematoda</i>     | 39,6            | 52,8            |
| Toxascaris leonina        | <i>Nematoda</i>     | 1,9             | 12,4            |
| Ancylostoma caninum       | <i>Nematoda</i>     | 7,4             | 16,2            |
| Trichocephalus vulpis     | <i>Nematoda</i>     | 10,5            | 24,6            |

Sursa: Institutul de Zoologie al Academiei de Științe a Moldovei.

Astfel, pe parcursul ultimilor 20 de ani, în municipiul Chișinău, numărul de câini fără stăpâni este în creștere, cu un ritm de spor de 450% pentru anul 2005, comparativ cu 1985, iar

invazia toxocarică este cea mai frecventă printre câini, comparativ cu alte infecții, și a sporit în ultimii ani de la 19,4% tocmai 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% determinate în anii 1981-1982 [144]. 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).

Cu regret, în următorii ani, gradul de poluare a solului cu ouă de *Toxocara canis* a rămas în creștere. Depistarea oușoarelor din sol în perioada 2007-2009 în mun. Chișinău este arătată în tabelul 3.11.

Tabelul 3.11. Ponderea rezultatelor pozitive prin depistarea oușoarelor de *Toxocara canis* în sol în anii 2007-2009, mun. Chișinău

| Locul<br>colectării                         | 2007           |                     | 2008           |                     | 2009           |                     |
|---------------------------------------------|----------------|---------------------|----------------|---------------------|----------------|---------------------|
|                                             | Total<br>probe | % probe<br>pozitive | Total<br>probe | % probe<br>pozitive | Total<br>probe | % probe<br>pozitive |
| Instituții<br>preșcolare                    | 273            | 18,3                | 334            | 11,0                | 242            | 10,7                |
| Spațiu locativ,<br>plaje, zone de<br>odihnă | 22             | 22,7                | 30             | 86,6                | 46             | 82,6                |
| IMSP                                        | -              | -                   | -              | -                   | 20             | 100                 |
| Total                                       | 295            | 18,6                | 364            | 17,3                | 308            | 27,2                |

Sursa: datele Centrului de Sănătate Publică, municipiul Chișinău.

Studiile efectuate prin examinarea probelor de sol colectate din diferite locuri ale mun. Chișinău indică intensificarea poluării îndeosebi în zonele de odihnă, pe plaje, în spațiile locative, precum și pe teritoriile instituțiilor medico-sanitare publice (IMSP). Ponderea rezultatelor pozitive atinge chiar și cifra de 100% din cele 20 de probe colectate din IMSP. Totuși, în probele colectate de pe teritoriul instituțiilor preșcolare, procentul de depistare este în scădere.

Astfel, datele comparative de poluare cu ouă de *Toxocara canis* a probelor de sol prelevate din diferite zone ale municipiului Chișinău, în perioada 1981-2009, au demonstrat creșterea îngrijorătoare de depistare de la 10,9% până la 82,6%, și chiar de 100% în probele prelevate din IMSP. De asemenea, a sporit și intensitatea poluării solului, alcătuind în medie 820 de ouă în 100 grame de sol, fiind de câteva ori mai mare comparativ cu alte capitale.

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

După cum se observă în figura 3.21, 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% (Tabelul 3.3). Este regretabil faptul că 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, deși 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 ( $p < 0,001$ )

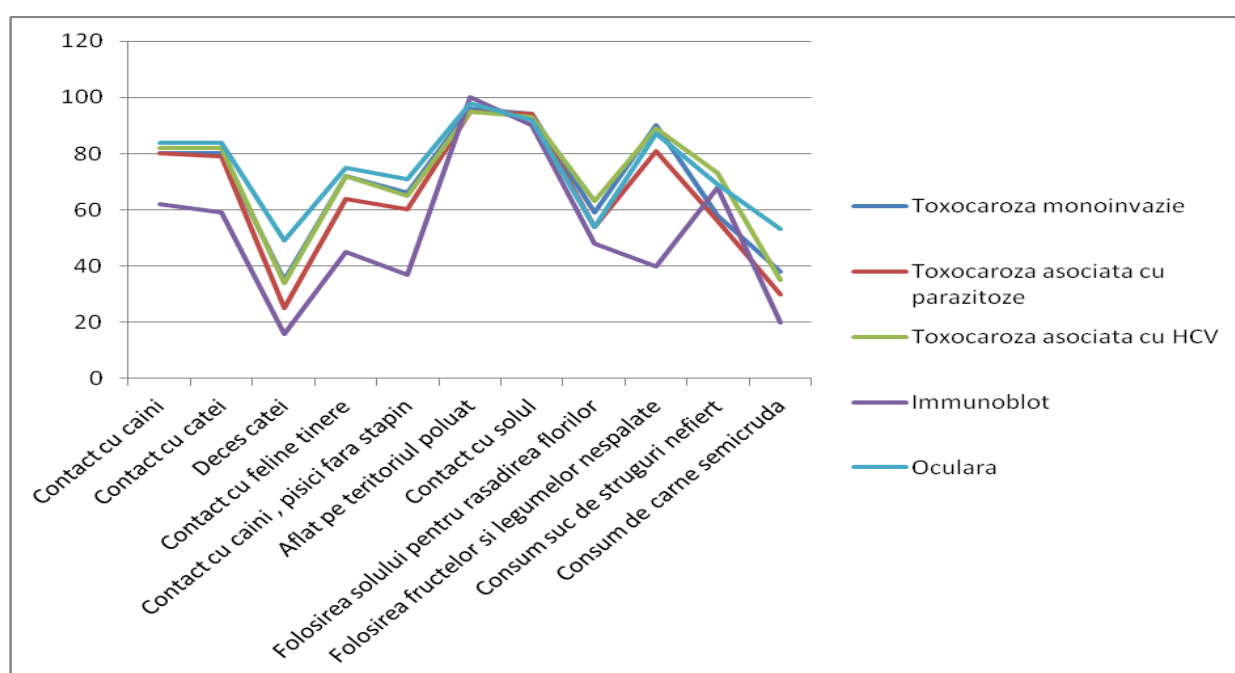


Fig. 3.21. Valoarea procentuală a factorilor care au condiționat infestarea cu *T. canis* în grupurile de pacienți

Contactul cu cel mai bun prieten al omului a fost menționat în 80-84% cazuri, cu căței casnici – în 79-84% cazuri, ambele valori deosebindu-se de lotul celor confirmați prin Western blot, unde au fost de  $62,0 \pm 5,8\%$  și  $59,0 \pm 6,2\%$  respectiv, de asemenea fiind ambele veridic statistic mai mici față de toate celelalte loturi ( $p < 0,01$  și, respectiv,  $p < 0,01$ ). Prezența deceselor cățelilor în gospodărie a fost înregistrată mai frecvent la pacienții cu toxocaroză oculară –  $49,0 \pm 9,1\%$ , fiind veridic statistic mai mare față de cei cu toxocaroză asociată ( $p < 0,05$ ) și confirmată prin Western blot ( $p < 0,05$ ). De altfel, și contactul cu câini și căței fără stăpân a fost întâlnit mai des la bolnavii cu toxocaroză oculară, deosebindu-se veridic față de cea confirmată prin Western blot –  $37,0 \pm 7,6\%$  ( $p < 0,001$ ), (Tabelul 3.12). De la 45% până la 75% pacienți din

diferite grupuri au avut contact cu felinele tinere. Cel mai expus a fost lotul cu forma oculară de toxocaroză, atingând valori de  $75,0 \pm 6,4\%$ , și doar  $45,0\% \pm 7,1\%$  înregistrate în grupul confirmat prin Western blot ( $p < 0,01$ ). În celelalte loturi de pacienți, valorile procentuale oscilau în dimensiuni asemănătoare lotului cu formă oculară (Tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Factorii de infestare cu *T. canis* în grupurile de pacienți cu toxocaroză (abs., %)

| Factori de infestare                        | Toxocaroză monoinvazie, 508 pacienți<br>(Lotul 1) |    | Toxocaroză asociată cu parazitoze, 333 pacienți<br>(Lotul 2) |    | Toxocaroză asociată cu HCV, 158 pacienți<br>(Lotul 3) |    | Confirmat și prin Western blot, 106 pacienți<br>(Lotul 4) |     | Oculară 61 pacienți<br>(Lotul 5) |    |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------|-----|----------------------------------|----|
|                                             | Nr                                                | %  | Nr                                                           | %  | Nr                                                    | %  | Nr                                                        | %   | Nr                               | %  |
| Contact cu câini                            | 406                                               | 80 | 266                                                          | 80 | 129                                                   | 82 | 66                                                        | 62  | 51                               | 84 |
| Contact cu căței                            | 405                                               | 80 | 262                                                          | 79 | 129                                                   | 82 | 63                                                        | 59  | 51                               | 84 |
| Prezența de deces căței                     | 176                                               | 35 | 85                                                           | 25 | 54                                                    | 34 | 18                                                        | 16  | 30                               | 49 |
| Contact cu feline tinere                    | 366                                               | 72 | 213                                                          | 64 | 114                                                   | 72 | 48                                                        | 45  | 46                               | 75 |
| Contact cu câini și pisici fără stăpân      | 334                                               | 66 | 199                                                          | 60 | 102                                                   | 65 | 40                                                        | 37  | 43                               | 71 |
| Aflat pe teritoriul poluat                  | 485                                               | 96 | 316                                                          | 95 | 150                                                   | 95 | 106                                                       | 100 | 60                               | 98 |
| Contact cu solul                            | 479                                               | 94 | 313                                                          | 94 | 147                                                   | 93 | 96                                                        | 90  | 56                               | 92 |
| Folosirea solului pentru răsădirea florilor | 302                                               | 59 | 180                                                          | 54 | 100                                                   | 63 | 51                                                        | 48  | 33                               | 54 |
| Folosirea fructelor și legumelor nespălate  | 455                                               | 90 | 271                                                          | 81 | 141                                                   | 89 | 42                                                        | 40  | 53                               | 87 |
| Consum de must din struguri                 | 296                                               | 58 | 185                                                          | 56 | 115                                                   | 73 | 72                                                        | 68  | 42                               | 69 |
| Consum de carne semicrudă                   | 193                                               | 38 | 100                                                          | 30 | 40                                                    | 35 | 22                                                        | 20  | 33                               | 53 |

În toate loturile s-a înregistrat un procent ridicat de pacienți care au remarcat consumarea mustului din struguri, cel mai mare fiind în lotul cu toxocaroză asociată cu HCV –  $73,0 \pm 4,1\%$ , față de lotul pacienților cu parazitoze asociate și monoinvazie toxocară, cu valori procentuale de  $56,0 \pm 3,6\%$  și de  $58,0 \pm 2,87\%$  respectiv, ambele fiind statistic semnificativ mai mici ( $p < 0,01$ ), (Tabelul 3.12).

Un rol mai mic în infestarea toxocară pentru om îl are consumul de carne insuficient preparată termic, atunci când larvele care pot fi prezente (închistate) în țesutul muscular nu sunt distruse termic. Cel mai mare procent înregistrat prin consum de carne insuficient prelucrată sau crudă a fost înregistrat la pacienții cu formă oculară de toxocaroză –  $33,0 \pm 8,6\%$ , față de lotul confirmat prin Western blot –  $20,0 \pm 8,7\%$  ( $p < 0,01$ ) și față de lotul cu asociere cu alte parazitoze –  $30,0 \pm 4,5\%$  ( $p < 0,05$ ). O diferență statistic veridică între celelalte loturi pe acest criteriu nu a fost înregistrată (Tabelul 3.12).

Studiul epidemiologic prin identificarea factorilor care au condus la infestarea toxocară a demonstrat că la 98,0% din pacienții aflați în cercetare cauză principală a fost aflarea periodică pe teritorii poluate, determinate de prezența în acele teritorii a câinilor și cățelilor, fiind statistic veridic față de ceilalți factori de infestare ( $p < 0,001$ ).

Al doilea factor ca frecvență de infestare, cu o diferență de 30,0% față de primul, a fost consumul de must ( $68,0 \pm 5,49\%$ ;  $p < 0,001$ ), urmat apoi de contactul cu câini și căței, însă fără diferențe statistice față de ultimul ( $p > 0,05$ ). Acest studiu de asemenea a identificat o particularitate epidemiologică pentru lotul pacienților cu toxocaroză oculară. La acești bolnavi, de rând cu prevalența factorilor cei mai frecvenți de infestare prin aflare pe teritoriu poluat și consum de fructe și legume nespălate, se identifică o frecvență mult mai sporită de contact cu câini și căței casnici sau fără stăpân, contactul mai frecvent cu felinele tinere, prezența mai frecventă a decesului cățelilor casnici, precum și consumul de carne insuficient prelucrată termic. În toți acești șase factori enumerați, acest lot de pacienți deține întâietatea față de celelalte loturi, existând diferențe statistice.

Având în vedere rezultatele studiului epidemiologic de identificare a factorilor prioritari de infestare toxocară, se impun o serie de activități care necesită eforturile întregii societăți întru diminuarea morbidității, cu implicare strategică, multisectorială, cu un program complex și de durată.

### 3.7 Concluzii la capitolul 3

1. 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 *S<sub>2</sub> T. canis* și plasează țara noastră printre primele în lume, astfel transformând patologia în problemă de ordin medico-social, de sănătate publică.

2. 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. Seroprevalența toxocară 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 toxocară 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 toxocară 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.

3. 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, toxocaroza 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 toxocară rămâne cea mai frecventă parazitoză întâlnită în Republica Moldova.

4. În ultimii cinci ani, ponderea persoanelor mature (cu vârsta de 19-59 ani) cu toxocaroza 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*. Acest fenomen poate fi explicat prin extinderea efectuării investigațiilor și la maturi, precum și prin intensitatea poluării solului în zonele de odihnă și reducerea poluării în instituțiile preșcolare.

5. Evoluția cronică a toxocarozii larvare la om este un proces patoinvaziv complex, cu perioade de remisiuni și exacerbări, care sunt determinate inclusiv de perioadele anului, atingând valori maxime de manifestări clinico-serologice în lunile calde, comparativ cu cele

reci ( $P < 0,01$ ), ceea ce ar explica posibilele reinvazii și/sau acțiunea altor factori ai mediului, cu repercusiuni asupra sistemului imun. Valorile nivelurilor de anticorpi anti-S<sub>2</sub> *T. canis* IgG reflectă activitatea parazitară și trebuie să fie luate în calcul în managementul eficient și conduita terapeutică. Adresabilitatea pacienților a fost în corelație directă cu nivelurile maxime de exprimare a intensității parazitare. Analiza comparativă de repartizare dintre numărul pacienților și valoarea exprimată procentual pe lunile anului, în funcție de valoarea maximă de anticorpi înregistrată și adresabilitate, nu a identificat diferențe statistice semnificative ( $P > 0,05$ ) și demonstrează o legătură directă între valoarea titrului anti-*Toxocara* și imperativitatea asistenței medicale ca urmare a agravării stării de sănătate. Și bolnavii cu hipereozinofilie sangvină, spitalizați în secții cu diferite profiluri patologice, au avut o distribuție de internare conform lunilor anului, asemănătoare adresabilității celor cu toxocaroză.

6. Factorii de instalare a gradului înalt de invazie toxocarică 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%, fiind identificată ca cea mai frecventă parazitoză la aceste animale; intensificarea și intensitatea crescută a poluării solului cu ouă de *Toxocara canis* (în medie, 820 ouă în 100 g sol) în spațiile adiacente locuințelor, pe plaje, în zone de odihnă – de la 10,9% până la 82,6%, iar în probele prelevate din IMSP, chiar până la 100%; aflarea periodică pe teritorii poluate și contactul cu solul – 95,0% cazuri; consumul de legume și fructe nespălate și contactul cu câini și căței – 77,4%, consumul de must – 64,8%, consumul de carne semipreparată – 35,2% cazuri. În forma oculară de toxocaroză se identifică o frecvență mult mai sporită de contact cu câini și căței casnici și fără stăpân, contactul mai frecvent cu felinele tinere, prezența mai frecventă a decesului cățeilor casnici și consumul de carne insuficient prelucrată termic.

7. 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 maladiei, 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. Acest procent mic de determinare a manifestărilor clinice și celor de laborator indică o evoluție preponderent ascunsă a acestei maladii, cerându-se o analiză separată a acestor forme. 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.

Din totalul de 66 pacienți cu forma acută de boală, 42 (63,6%) au fost din localități rurale, iar 24 (36,4%) – din localități urbane ( $p < 0,01$ ). Pe când în forma subacută, repartizarea după mediul de reședință nu a înregistrat o diferență semnificativă – 39 (55,7%) pacienți din localități rurale și 31 (44,3%) din cele urbane ( $p > 0,05$ ). În ambele forme a prevalat sexul feminin: în forma acută – 40 (60,6%) versus 26 (39,4%) ( $p > 0,05$ ), în cea subacută – 39 (51,4%) versus 34 (48,6%), ( $p > 0,05$ ). Ponderea copiilor a constituit 27,3% pentru forma acută a maladii și 28,6% pentru cea subacută, fiind peste cele 20,5% de reprezentare a copiilor în lotul general de studiu. Corespunzător, procentajul pacienților maturi a constituit 72,7% pentru forma acută de toxocaroză și 71,4% pentru forma subacută, în ambele cazuri procentul a fost semnificativ mai mic față de ponderea de 79,5% a celor maturi în lotul general ( $p < 0,001$ )

Astfel, forma acută și cea subacută clinic manifestă la maturi a fost mult mai rar întâlnită la pacienții identificați cu toxocaroză ( $p < 0,001$ ), iar rata formelor acute și subacute la copii a depășit valoarea procentuală de repartizare a acestora în lotul general, dar fără abateri semnificative ( $p > 0,05$ ). În baza datelor obținute, putem concluziona că forma acută și cea subacută cu manifestări clinice asemănătoare cu sindromul de *larva migrans visceralis* este întâlnită mai frecvent la copii, dar totodată se întâlnește destul de des și între maturi. Mai mult ca atât, 12 (85,7%) din cei 14 pacienți cu forma acută de boală, la care valorile procentuale de eozinofile oscilau în limitele 12-56%, au fost maturi cu vârsta medie de  $44,25 \pm 3,66$  ani.

Distribuția în funcție de severitatea bolii a arătat și în aceste forme prevalența gradului de gravitate ușoară, constituind 60,6% cazuri pentru forma acută și 58,6% pentru cea subacută, însă prevalența formelor grave a fost mult mai mare comparativ cu lotul general, unde erau de 10,6% cazuri pentru forma acută și 10,0% pentru cea subacută.

Atât în forma acută, cât și în cea subacută a prevalat monoinvia toxocară, constituind 53,0% și, respectiv, 51,4%; în asocieri cu alte parazitoze au fost identificate 37,9% și 37,2% cazuri respectiv, iar în asocieri cu HCV – 9,1% și 11,4% respectiv. Această repartizare procentuală a respectat proporția înregistrată și în lotul general de studiu. De asemenea, și distribuția prin afectarea sistemică nu a înregistrat diferențe statistice semnificative, arătând valori procentuale asemănătoare comparativ cu lotul general. Variantele clinice mai frecvent întâlnite în forma acută au fost cea bronhopulmonară și cea digestivă, care împreună au constituit 67,1%, iar în forma subacută – cutanată și bronhopulmonară, înregistrând 58,6%. De altfel, varianta cutanată s-a depistat la 23 (32,9%) pacienți, determinând o diferență semnificativă statistic față de lotul general – 182 (18,2%) cazuri ( $p < 0,05$ ), (Anexa 4).

În situațiile în care a fost posibilă identificarea timpului de infestare, s-a calculat eventuala perioadă de incubație. Astfel, la cei 21 de pacienți care au numit cu certitudine intervalul de timp în care s-a produs infectarea, perioada de incubație a constituit în jur de 3 săptămâni ( $21,9 \pm 1,29$  zile), oscilând între 2 și 4 săptămâni.

Debutul bolii a îmbrăcat diferite variante, probabil fiind influențat de doza de infestare și de starea organismului persoanei la acel moment. Debut acut, în care manifestările clinice au atins apogeul în decurs de 24 ore, a fost determinat la 15 (11,0%) pacienți, de 25-48 ore – la 33 (24,3%), de 49-72 ore – la 17 (12,5%), la ceilalți 71 (52,2%) de pacienți debutul a fost mai lent, insidios. Adresările după asistență medicală de asemenea au avut loc la diferite intervale de timp și au corelat cu severitatea bolii. Astfel, în primele 24-48 de ore de la debutul maladiei s-au adresat 7 (10,6%) pacienți, toți identificați cu forma gravă de infecție, 6 (9,1%) s-au adresat în a 3-5-a zi de la debut, 13 (19,7%) – în a 6-7-a zi. Marea majoritate – 37 (56,0%) – din bolnavi s-au adresat mult mai târziu, peste 1-3 săptămâni de la debutul afecțiunii, cu variate manifestări clinice. La 3 (4,5%) dintre ei, suspectarea de boală parazitară a fost stabilită după efectuarea investigațiilor de rutină (hemoleucograma). Diagnosticul inițial a fost cel sindromal, stabilite în strânsă legătură la nivel de afectare a unui sistem, cu toate că 39 (59,1%) pacienți cu toxocaroză acută din start manifestau semne de implicare a două sau chiar trei sisteme. Lipsa eficacității tratamentului sindromal și specificul schimbărilor din hemoleucogramă au impus investigații suplimentare, inclusiv testarea serologică toxocară. În unele cazuri cu manifestări caracteristice clinice, de laborator și confirmate serologic,

diagnosticul de toxocaroză rămânea a fi ignorat sau i se atribuia un rol secundar în starea prezentă a pacientului.

Din totalul celor 66 de bolnavi cu toxocaroză acută, 8 (12,1%) au fost spitalizați în diferite instituții medicale: 4 – în secțiile de medicină internă cu bronhopneumonie, câte 1 – în secția de pediatrie, secțiile chirurgie, alergologie, boli infecțioase. La toți acești pacienți, inițial au fost stabilite alte diagnostice, marea majoritate a lor au fost tratați cu antibiotice, deseori în asocieri și în cure repetate. Cel mai grav și problematic caz a fost înregistrat la un copil cu vârsta de 1,1 ani, cu evoluție clasică de toxocaroză larvară, *larva migrans viscerală*, care a creat mari dificultăți în diagnostic și în conduita terapeutică.

**Cazul clinic 4.1.** Copilul T. M., cu vârsta de 1 an și 1 lună, din localitate rurală, care a fost internat în regim de urgență în secția de pediatrie a IMSP SCMC la data de 02.10.2008 (în prima zi de boală) cu suspiciune de abdomen acut, invaginație intestinală. Boala a debutat brusc cu dureri abdominale, vomă,  $t = 38^{\circ}\text{C}$ , astenie. La internare, starea generală a fost apreciată ca „foarte gravă”, copilul prezentând miros de acetonă din gură, fiind somnolent. Tegumentele palide, cianoză periorală, cearcăne sub ochi, extremități reci, dispnee cu participarea musculaturii auxiliare în actul de respirație,  $\text{FR} = 29/\text{min}$ . La auscultare, în pulmoni respirație aspră, subscapular pe stânga – diminuată, fără raluri.  $\text{FCC} = 135/\text{min}$ ., șocul apexian – la nivelul spațiului intercostal V pe stânga, cu 1,5 cm lateral de linia medioclaviculară, celelalte limite erau în corespundere cu valorile de vârstă. Zgomotele cordului – ritmice, atenuate cu suflu sistolic apical. Abdomenul moale, sensibil la palpare periombilical. Ficatul cu dimensiuni 3,5 – 3,5 – 3 cm sub rebordul costal drept, elasticitate medie, indolor. Splina cu 1,0 cm sub rebordul costal stâng. Edeme periferice nu se observau. Semne meningiene lipseau. Medicul-chirurg a exclus o patologie chirurgicală acută și copilul a fost internat în secția de pediatrie pentru examinări suplimentare și concretizarea diagnosticului.

Copil născut la termen de 40 săptămâni, din a III-a sarcină, cu greutatea la naștere de 3.100 g, talia = 50 cm, a țipat deodată, cordonul ombilical a căzut la a 4-a zi. A fost alimentat la sân până la vârsta de patru luni. Vaccinat la timp, conform calendarului de vaccinare; alergii nu a avut. A suportat anemie deficitară de gradul II.

Epidemiologic: copilul contactează cu cățelușii din curte de la vârsta de 8 luni, mănâncă pământ (geofagie), introduce în gură materiale necomestibile murdare de pământ („pică”), se joacă în nisip.

Pe parcursul supravegherii în secția de pediatrie, starea copilului rămânea foarte gravă, se repeta voma, se menținea subfebrilitatea, paliditatea pronunțată, era somnolent; abdomenul balonat, dureros, scaun constipat, același tablou la auscultare cardiacă și pulmonară. În a 2-a zi de spitalizare a fost transferat în secția de terapie intensivă, unde s-a aflat timp de trei zile.

Rezultatele investigațiilor de laborator și celor instrumentale pe parcursul spitalizării (02.10.08 – 15.10.08): Hb 85 g/l; eritrocite  $3,1 \times 10^{12}/\text{l}$ ; IC 0,82; leucocite  $39,9 \times 10^9/\text{l}$ ; mielocite 1%; nesegmentate 1%; segmentate 14%; limfocite 16%; eozinofile 61%; monocite 5%; celule plasmatică 2%; VSH 10 mm/h; anizocitoză (microcite) +; hipocromie +; poichilocitoză +.

Hemoleucograma pe parcursul spitalizărilor, precum și cea la vindecare, sunt prezentate în tabelul 4.1. Proteina generală 53,0 g/l; creatinina 57,0 mmol/l; ureea 4,8 mmol/l; bilirubina generală 7,9 mkmol/l; bilirubina liberă 7,9 mkmol/l; glucoza 3,5 mmol/l; Ca 4,0 mmol/l; Na 132,0 mmol/l; ALAT 76,0 ui/ml; AsAT 42,0 ui/ml;  $\alpha$ -amilaza 63,0 ui/ml; proteina C reactivă – neg.; indicele protrombinic 94%; fibrinogen 5,7 g/l; coprograma – steatoree; coproscopia – ouă de helminți, forme vegetative și chisturi de paraziți nu s-au găsit, urograma – fără modificări. Investigația la HIV/SIDA – negativ. Markerii serologici parazitari: anti-Lamblia sum. – negativ, anti-Toxocara IgG la a 9-a zi de boală 38,9, la a 13-a – 65,84 (valoarea de referință  $\leq 11$ ), anti-Ascaris IgG – negativ. Investigațiile la infecțiile TORCH, coproparazitologice repetate nu au identificat prezența unor schimbări. Ultrasonografia organelor abdominale a evidențiat: hepatomegalie (lobul drept – 89 mm, lobul stâng – 59 mm), semne ecografice indirecte pentru pancreatită. La ECG – FCC 150-166, tahicardie sinuzală moderată, tulburări ușoare ale proceselor de repolarizare, axa electrică a cordului – verticală, predominarea activității electrice a miocardului ventriculului drept. EchoCG – în limitele normei de vârstă, insuficiență a valvei mitrale gr. I, a valvei tricuspide gr. I și a valvei pulmonare gr. I. Radiografia cutiei toracice – semne radiologice de afectare cardiacă (cord moderat dilatat în ambele părți). Radiografia de ansamblu a abdomenului – fără schimbări.

În cadrul consiliilor medicale în secțiile de pediatrie și terapie intensivă a fost consultată de medici-specialiști: reanimatolog, cardiolog, hematolog, otorinolaringolog, infecționist, oftalmolog. Concluziile medicilor se refereau la miocardită, sepsis, reacție hematologică la agresivitatea helmintică; toxocaroză ?

A fost externată cu diagnosticul clinic de: miocardită nonreumatică acută, asociată cu tulburare de ritm: tahicardie sinuzală.

Boli concomitente: toxocaroză; anemie deficitară gr. II; encefalopatie toxică, sindrom neuroastenic; hepatită de geneză neidentificată; pancreatită acută; cetoacidoză. Complicații: insuficiență cardiacă clasele funcționale II-III (NYHA). A urmat tratamentul cu remedii de dezintoxicare prin perfuzii intravenoase, antimicrobiene: cefalosporine de generația a II și a III, Metrogyl, antivirale și imunomodulatoare: Viferon; tratament simptomatic: cardioprotectoare, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei I, antihistaminice. Decaris 25 mg per os într-o singură priză (8.10.2008).

La 15.10.2008 copilul a fost externat la domiciliu cu o ușoară ameliorare clinică, dar paraclinic practic fără schimbări (Tabelul 4.1). Pe parcurs, starea se agravează și este spitalizat repetat la data de 19.12.2008 cu diagnosticul: miocardită nonreumatică acută de gravitate medie, IC clasele funcționale I-II (NYHA); nazofaringită acută, bronhopneumonie acută focală pe dreapta superior; hepatită de origine neidentificată; lambliază intestinală; sindrom eozinofil; anemie ferodeficitară gr. I. La examinare: paliditatea tegumentelor, hepatosplenomegalie moderată, leucocitele  $44,7 \times 10^9/l$  eozinofile 80% (Tabelul 4.1), ECG – tahicardie sinuzală, FCC 165-188, axa electrică deplasată spre dreapta, tulburări moderate ale proceselor de repolarizare a miocardului ventriculului stâng, semne de sporire a activității electrice biventricular. EchoCG Doppler color: aparatul valvular este intact, cavitățile cordului nu sunt dilatate. Puncția sternală: măduva osoasă bogată în celule, numărul eozinofilelor majorat, eritrocite cu anizocitoză, hipocromie microcite.

Concluzia medicul-hematolog: eozinofilia probabil este de tip helmintiazic. Examenului seroparazitologic: anti-Lamblia IgG pozitiv, anti-Ascaris IgG negativ, anti-Toxocara IgG

*negativ. Investigațiile coproparazitologice nu au identificat prezența helmintiazelor sau a altor protozoare. Rezultatele examinărilor suplimentare, inclusiv cele de determinare în sânge a ADN – a virusurilor herpetice simplex, infecției cu citomegalovirus, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma pneumonia, Micoplasma genitalis – au fost negative.*

*Tratamentul aplicat a inclus antibiotice, probiotice, cardioprotectoare, antihistaminice.*

*Tabelul 4.1. Hemoleucograma în cursul toxocarozii acute cu sindrom de larva migrans la un copil de 1,1 ani*

| <b>Indicatori / data</b>   | <b>3/10/08</b> | <b>7/10/08</b> | <b>9/10/08</b> | <b>13/10/08</b> | <b>22/12/08</b> | <b>25/12/08</b> | <b>15/12/09</b> | <b>2/12/10</b> | <b>2/04/12</b> | <b>14/01/13</b> |
|----------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|
| Hemoglobina (g/l)          | 85             | 78             | 92             | 90              | 97              | 101             | 101             | 106            | 141            | 129             |
| Eritrocite ( $10^{12}/l$ ) | 3,1            | 2,9            | 3,5            | 3,5             | 3,6             | 3,6             | 3,6             | 3,7            | 4,4            | 4,2             |
| Indice de culoare          | 0,82           | 0,82           | 0,79           | 0,79            | 0,82            | 0,85            | 0,82            | 0,86           | 0,95           | 0,92            |
| Trombocite ( $10^9/l$ )    | -              | -              | 577            | 326             | 604             | 536             | 305             | -              | -              | -               |
| Leucocite ( $10^9/l$ )     | 39,9           | 29,9           | 34,4           | 28              | 44,7            | 51,8            | 9,7             | 4,4            | 8,6            | 8,4             |
| Mielocite (%)              | 1              | -              | -              | 1               | 1               | -               | -               | -              | -              | -               |
| Metamielocite (%)          | -              | -              | -              | 1               | -               | -               | -               | -              | -              | -               |
| Nesegmentate (%)           | 1              | 1              | 4              | 1               | 0               | 2               | 12              | 25             | 8              | 2               |
| Segmentate (%)             | 16             | 15             | 12             | 6               | 6               | 12              | 42              | 35             | 33             | 43              |
| Eozinofile (%)             | 61             | 52             | 56             | 66              | 80              | 70              | 7               | 0              | 10             | 1               |
| Limfocite (%)              | 16             | 26             | 23             | 20              | 11              | 14              | 37              | 28             | 36             | 42              |
| Monocite (%)               | 5              | 6              | 5              | 5               | 2               | 2               | 2               | 12             | 13             | 12              |
| VSH (mm/h)                 | 10             | 13             | 22             | 16              | 19              | 30              | 10              | 17             | 9              | 3               |
| Anizocitoză                | +              | ++             | ++             | ++              | ++              | +               | -               | -              | -              | -               |
| Poichilocitoză             | +              | ++             | ++             | ++              | ++              | +               | -               | -              | -              | -               |

*Starea generală s-a ameliorat treptat, la 26.12.2008 copilul a fost externat, cu ulterioara supraveghere la medicul-cardiolog. S-a prescris tratament, inclusiv Albendazol 200*

mg o dată în zi, 5 zile. E de menționat că anterior tratament specific antitoxocaric nu a fost indicat.

Este din nou internat la data de 14.12.2009 cu diagnosticul de: IRA; bronhopneumonie acută, bronșită acută obstructivă; miocardită acută infecțios-alergică. IC gr. II NYHA. Pancreatită; malnutriție gr. I; anemie feriprivă gr. I.

La data de 02.12.2010, copilul este internat repetat cu: pneumonie segmentară pe dreapta; bronșită acută obstructivă; cardiopatie toxiinfecțioasă; anemie deficitară gr. II.

La Rh-a cutiei toracice – opacitate în lobul superior pe dreapta, cordul mărit în diametrul transversal; la ECG – bradicardie sinuzală, axa electrică a cordului verticală.

La 31.03.2012 este din nou internat cu diagnosticul: bronșită acută obstructivă, IR gr. I; cardiopatie toxică; valvulopatie nonreumatismală, prolaps al valvei mitrale de gr. I, al valvei pulmonare – de gr. I. Diagnosticul a fost stabilit în baza semnelor clinice, radiografiei toracice (cordul mărit în dimensiuni, desen pulmonar accentuat, cu injectare perivasculară), ECG (ritm sinuzal neregulat, axa electrică a cordului verticală), EchoCG (cavitățile cordului nu-s dilatate, funcția de pompă păstrată, prolaps al valvei mitrale de gr. I, insuficiență a valvei pulmonare gr. I).

În cadrul ultimelor trei internări, investigații seroparazitologice nu s-au efectuat. Rezultatele probelor biochimice au fost în limita valorilor de referință.

Ultimul examen medical al copilului a fost efectuat la data de 14.01.2013. Starea generală – satisfăcătoare. Dezvoltarea conform vârstei. Acuze deosebite nu prezintă. Rezultatele de laborator: Ig E totală 146,3 ui/ml (valoarea de referință  $\leq 200$ ), anti-Toxocara negativ, anti-Lambliia IgM negativ, anti-Ascaris pozitiv – 15,17 (valoarea de referință  $\leq 11$ ), ALAT 0,35 mmoli/l (valoarea de referință – 0-0,62 mmoli/l), ASAT 47,1 (valoarea de referință – 0-46 ui/ml), anti-HBsAg – negativ, cu toate că a fost vaccinată contra VHB la datele de 31.07.2007; 04.09.2007; 01.04.2008).

Evoluția cazului demonstrează severitatea afectărilor prin manifestări de afectare sistemică gravă, în primul rând prin atingere cardiacă. De fapt, au existat toate manifestările clinice caracteristice toxocarozelor cu sindrom de “larva migrans viscerală”: febră, bronhopneumopatii, hepatosplenomegalie, miocardită, anemie, hipereozinofilie sangvină, rezultate pozitive cu creșterea nivelului de anticorpi față de *T. canis*. Forma gravă a bolii s-a instalat din cauza infestărilor masive realizate prin geofagie și fenomenul de “pică”, iar evoluția prelungită a bolii poate fi explicată atât prin infestări repetate, cât și prin lipsa de aplicare corespunzătoare a medicației specifice. Atitudinea rezervată a medicilor față de prescrierea tratamentului antitoxocaric a fost determinată de vârsta fragedă a copilului, precum și de atribuire toxocarozelor a unui rol secundar în manifestările de implicare cardiacă. De altfel, nici în literatura de specialitate nu vom găsi un răspuns univoc privitor la necesitatea și eficiența tratamentului specific. Numai că în cazurile grave, cu afectare cardiacă, pulmonară, a SNC, medicația larvicidă este obligatorie, de rând cu cura prescurtată de corticoterapie.

Ca urmare a manifestărilor de durată, a tratamentului anterior prescris, inclusiv prin cure repetate de antibiotice, s-a produs o stare de imunodeficiență prin reducerea capacității de menținere a răspunsului imun postvaccinal (lipsa de anticorpi anti-HBs).

Copilul se află în monitorizare la medicul–cardiolog, în vederea stabilirii gradului de afectare a valvulelor cardiace.

Astfel, cazul descris semnaleză că toxocaroza larvară la copilul de vârstă fragedă îmbracă diverse manifestări clinice grave, care pun în dificultate stabilirea diagnosticului și atitudinea terapeutică ulterioară. Această nosologie este slab cunoscută de medicii-practicieni de diferite specialități. Infestările abundente cu ouă de *T. canis* prin geofagie și fenomenul de „pică” conduc la apariția formelor grave, cu sindrom de *larva migrans viscerală*, inclusiv prin afectare cardiacă, pulmonară, a sistemului nervos central și hematopoietică (leucocitoză pronunțată până la 52.000 pe ml, hipereozinofilie până la 80%).

Dificultăți în stabilirea diagnosticului există și în cursul toxocarozelor la maturi, mascând uneori patologii chirurgicale acute – abdomen acut, pancreatită acută, apendicită acută? Cazul ce urmează demonstrează acest fapt.

**Cazul clinic 4.2.** *Pacientul S. S., cu vârsta de 39 ani, locuitor al or. Chișinău, se îmbolnăvește acut, cu dureri pronunțate în abdomen, este spitalizat și supravegheat în serviciul de urgență chirurgicală, se suspectează apendicită și se efectuează apendicectomia (apendicită catarală). Starea postoperatorie: dureri abdominale, plaga cu cicatrizare fără supurare. Rezultatele de laborator în perioada imediat postoperatorie: Hb 103 g/l, eritrocite  $3,6 \times 10^{12}$ , leucocite  $7,1 \times 10^9$ , nesegmentate 3%, segmentate 48%, eozinofile 30%, VSH 2 mm/oră. Este solicitat consultul medicului-hematolog, care infirmă maladia oncohematologică și recomandă consultația medicului-specialist în parazitologie.*

*Pacientul este îndrumat în Centrul de Parazitologie Medicală al IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase "Toma Ciorbă". În timpul consultului, starea generală relativ satisfăcătoare, acuză dureri nedelimitate în abdomen, cefalee, astenie, dureri musculare, ficat mărit cu 2,0 cm, splina – cu 1,0 cm. În antecedente: colecistectomie, prostatită cronică. Cu 1-2 săptămâni până la debut a băut must din struguri, nefiert. Datele de laborator: Hb 140 g/l, eritrocite  $4,36 \times 10^{12}$ , leucocite  $8,2 \times 10^9$ , nes. 4%, seg. 29%, eoz. 36%, VSH 13 mm/oră, anti-Toxocara – 87,19 (valoarea de referință  $\leq 11$ ); celelalte teste serologice la diverși agenți parazitari, probele biochimice de funcție hepatică, pancreatică, renală nu deviau de la valorile normale. A fost stabilit diagnosticul de: toxocaroză larvarică acută, sindrom de larva migrans viscerală. A urmat două cure de tratament complex, inclusiv cu larvicide, a câte 14 zile, cu pauză de două săptămâni. Tratamentul a fost suportat satisfăcător, semnele clinice s-au redus treptat. După prima cură (peste o lună de la adresare) se menținea doar astenia, însă era mai puțin pronunțată. Rezultatele de laborator: Hb 148 g/l, erit.  $4,9 \times 10^{12}$ , leuc.  $5,4 \times 10^9$ , nes. 2%, seg. 50%, eoz. 2%, VSH 7 mm/oră, anti-Toxocara – 62,22 (valoarea de referință  $\leq 11$ ), ALAT 0,35 mmoli/l (valoarea de referință 0,1-0,68), ASAT 28,5 ui/l (valoarea de referință 0-42), GGTP 20,0 u/l (valoarea de referință 0-61). După a doua cură: Hb 151 g/l, erit.  $5,22 \times 10^{12}$ , leuc.  $6,5 \times 10^9$ , nes. 5%, seg. 40%, eoz. 6%, VSH 5 mm/oră, anti-Toxocara – 30,65, ALAT 0,25 mmoli/l, ASAT 15,0 ui/l. La următoarele vizite, pacientul nu avea acuze, s-au normalizat dimensiunile ficatului, splinei, a menționat și dispariția semnelor de disfuncționalitate de prostată, titrul de anticorpi toxocarici a descrescut treptat – la un an de zile de la debut a fost de 11,9, fiind aproape de valorile de referință.*

Cazul prezentat denotă prezența formelor tipice de toxocaroză larvară și la persoanele adulte, care creează dificultăți în diagnostic, inclusiv mascând patologii chirurgicale, hematologice. Evoluția tipică și medicația larvicidă au contribuit la vindecare, cu dispariția anticorpilor către *T. canis* peste un an de la debutul bolii. Supravegherea pe parcursul următorilor trei ani a constatat vindecarea deplină.

Principalele semne clinice întâlnite mai frecvent în cursul toxocarozelor acute sau subacute sunt ilustrate în figura 4.1. Cele mai frecvente manifestări în toxocaroză *acută* au fost: hepatomegalie – 48,5% cazuri, dureri abdominale – 36,4%, astenie fizică – 33,3%, prurit cutanat – 30,3% cazuri, hipereozinofilie și schimbări cu caracter difuz în parenchimul hepatic – 28,8%, febră – 22,7% cazuri. În forma *subacută*, astenie fizică a fost înregistrată în 70,0% cazuri, dureri abdominale – 47,2%, prurit cutanat – 45,7% cazuri, meteorism – 42,9%, cefalee și schimbări cu caracter difuz în parenchimul hepatic – aceleași valori de 38,6%, scădere în greutate – 32,9% cazuri, tulburări de somn – 31,4%, dureri în hipocondrul drept – 27,1%, hipereozinofilie – 25,7% cazuri (Figura 4.1).

Conform datelor prezentate în figurile 4.1 și 4.2, tabloul clinic a fost foarte variat și a prezentat aceleași manifestări clinice în forma acută și în cea subacută, însă cu valori procentuale diferite. În total, au fost identificate 43 de semne clinice de laborator și ecografice. Cu siguranță, nu toate acestea au fost înregistrate la unul și același pacient, iar intensitatea lor de asemenea este diferită de la caz la caz. Dintre cele 25 de semne mai des întâlnite, doar trei (febra, leucocitoza și hipereozinofilia) au fost mai frecvent înregistrate în forma acută, comparativ cu cea subacută.

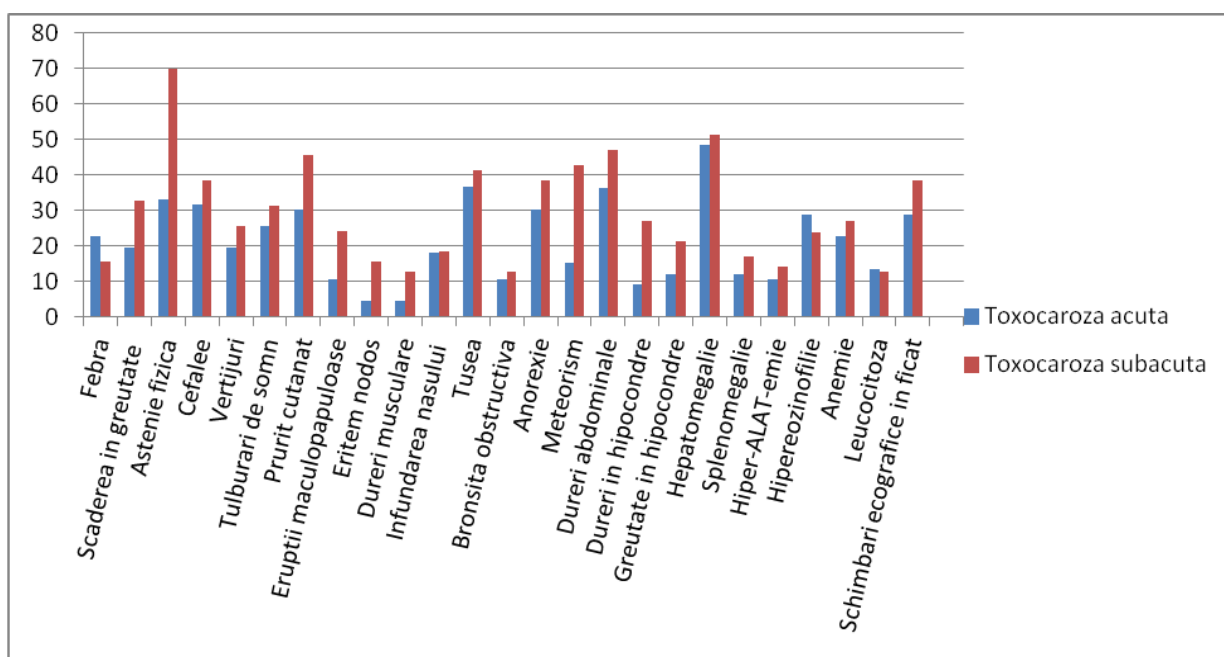




Fig. 4.1. Expirarea procentuală a celor mai frecvente manifestări clinice în cursul toxocarozii acute și celei subacute (%)

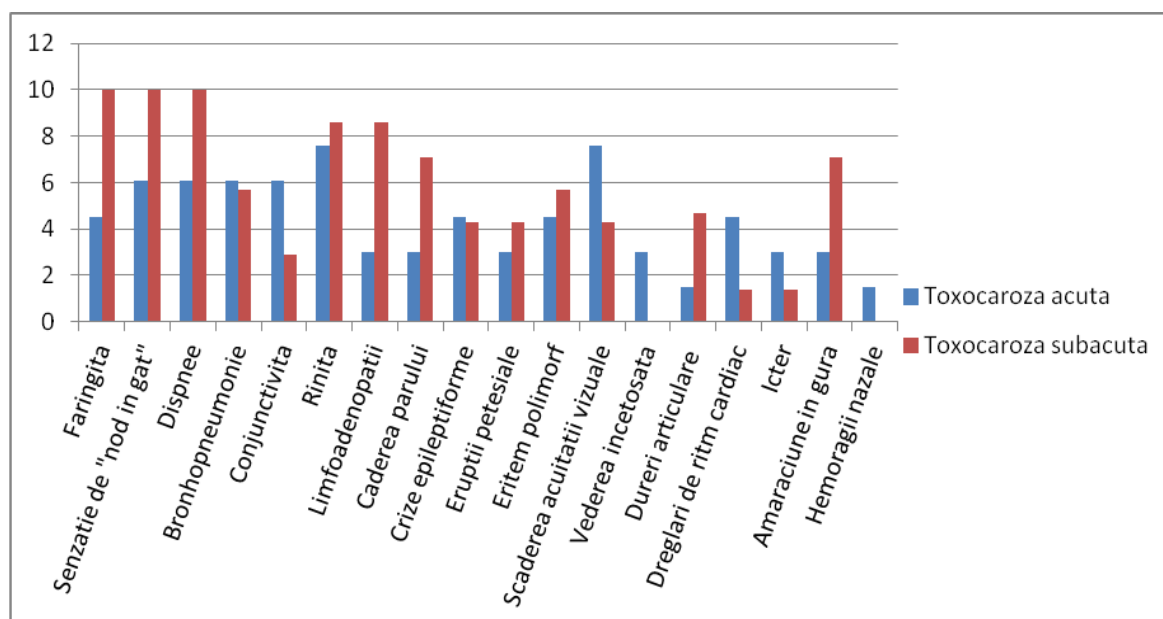


Fig. 4.2. Expirarea procentuală a manifestărilor clinice mai rar întâlnite în cursul toxocarozii acute și celei subacute (%)

Evoluția indicilor de laborator în toxocaroză acută sunt prezentați în tabelul 4.2. S-a constatat creșterea semnificativă, comparativ cu persoanele sănătoase, a mediilor numărului de leucocite până la  $7,1 \pm 0,37$  (la persoanele sănătoase –  $6,2 \pm 0,12$ ),  $p < 0,05$ , și descreșterea vertiginoasă a acestora până la  $4,8 \pm 0,39$ , devenind semnificativ mai mici atât față de valorile inițiale, cât și față de normă ( $p < 0,001$ ). Aceeași evoluție a avut-o și valoarea medie procentuală a eozinofilelor, care inițial au fost de  $12,2 \pm 3,11$ , ulterior ajungând la  $3,8 \pm 1,13$  ( $p < 0,001$ ). Este de menționat că repartizarea numărului de leucocite și valoarea procentuală a eozinofilelor în forma acută au avut o varietate numerică foarte diferită – de la  $2,9 \times 10^9/l$  până la  $51,8 \times 10^9/l$  la leucocite și de la 2,0% până la 80,0% la eozinofile – și au corelat direct cu debutul acut, instalat în primele 24 de ore, severitatea necesitând spitalizare. Au fost constatate creșteri semnificative ale valorilor medii procentuale ale limfocitelor, instalate post-tratament, atât față de valorile normale ( $p < 0,001$ ), cât și comparativ cu cele inițiale ( $p < 0,01$ ). Nivelul mediu al ALAT a înregistrat valori supranormale –  $38,8 \pm 1,9$  ( $p < 0,001$ ), dar a revenit la normal –  $24,9 \pm 1,3$  ( $p < 0,001$ ). Nivelul de anticorpi către *T. canis*, cu toate că s-a redus față de mediile inițiale, a rămas la titre destul de mari, fără a semnală o diferență statistică. IgE totală a scăzut semnificativ, din contul lotului care a primit tratament specific, de la  $282,7 \pm 40,1$  până la  $153,7 \pm 31,3$  ( $p < 0,05$ ), (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Evoluția indicilor de laborator în toxocaroza acută

| Indicii                        | Valori de referință persoane sănătoase (n=50) și P între ele și loturi | Total pacienți cu toxocaroză acută (n=66) |                       | Cu tratament specific (n=44) |                      | Fără tratament specific (n=22) |                      |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|
|                                |                                                                        | Până la tratament                         | După tratament        | Până la tratament            | După tratament       | Până la tratament              | După tratament       |
| Leucocite (10 <sup>9</sup> /l) | 6,2±0,12<br>p                                                          | 7,09±0,37<br>p<0,05                       | 4,8±0,39<br>p<0,001   | 7,04±0,56<br>p>0,05          | 4,7±0,54<br>p<0,01   | 7,22±0,44<br>p<0,05            | 4,9±0,60<br>p<0,05   |
| p                              |                                                                        | p<0,001                                   |                       | p<0,01                       |                      | p<0,01                         |                      |
| Limfocite (%)                  | 25,6±0,39<br>p                                                         | 26,41±0,4<br>p>0,05                       | 38,95±3,9<br>p<0,001  | 25,0±1,32<br>p>0,05          | 35,3±2,9<br>p<0,05   | 28,4±4,4<br>p>0,05             | 39,5 ±2,9<br>p<0,001 |
| p                              |                                                                        | p<0,01                                    |                       | p<0,05                       |                      | p<0,05                         |                      |
| Eozinofile (%)                 | 1,8±0,10<br>p                                                          | 12,24±3,11<br>p<0,001                     | 3,8±1,13<br>p>0,05    | 12,68±2,98<br>p<0,001        | 4,35±1,50<br>p>0,05  | 8,88±1,66<br>p<0,001           | 2,5±1,23<br>p>0,05   |
| p                              |                                                                        | p<0,05                                    |                       | p<0,05                       |                      | p<0,01                         |                      |
| VSH (mm/oră)                   | 10±0,7                                                                 | 12,44±1,0                                 | 7,8±1,2               | 15,06±1,5                    | 12,0±3,1             | 8,75±1,3                       | 6,2±1,24             |
| ALAT (u/l)                     | 28,0±1,3<br>p                                                          | 38,78±1,9<br>p<0,001                      | 24,89±1,3<br>p>0,05   | 24,5±3,11<br>p>0,05          | 24,98±4,<br>p>0,05   | 58,6±7,53<br>p<0,001           | 24,0±3,73<br>p>0,05  |
| p                              |                                                                        | p<0,001                                   |                       | p>0,05                       |                      | p<0,001                        |                      |
| ASAT (u/l)                     | 27,7 ±1,2<br>p                                                         | 27,74±1,5<br>p>0,05                       | 24,3±1,3<br>p>0,05    | 26,52±2,4<br>p>0,05          | 22,2±3,4<br>p>0,05   | 44,5±1,68<br>p<0,001           | 28,86±2,5<br>p>0,05  |
| p                              |                                                                        | p>0,05                                    |                       | p>0,05                       |                      | p<0,001                        |                      |
| Proba cu timol (un)            | 3,0±0,41                                                               | 3,53±0,59                                 | 3,31±0,46             | 4,02±0,98                    | 3,6±0,6              | 3,0±1,04                       | 1,8±0,2              |
| Anti-Toxo IgG (NTU)            | 4,4±0,43<br>p                                                          | 42,01±3,48<br>p<0,001                     | 32,52±3,59<br>p<0,001 | 43,12±4,36<br>p<0,001        | 34,2±4,04<br>p<0,001 | 42,57±6,21<br>p<0,001          | 29,51±7,4<br>p<0,001 |
| p                              |                                                                        | p>0,05                                    |                       | p>0,05                       |                      | p>0,05                         |                      |
| IgE totală (UI/ml)             | 95,3±7,6                                                               | 282,7±40,1<0,001                          | 153,7±31,3>0,05       | 279,6±34,6<0,001             | 117,2±41,2>0,05      | 263,5±46,5<0,001               | 197,2±31,2<0,01      |
| p                              |                                                                        | p<0,05                                    |                       | p<0,01                       |                      | p>0,05                         |                      |

Analiza comparativă între indici la pacienții cu și fără tratament specific nu a înregistrat mari diferențe pe parcursul supravegherii.

În ambele loturi, evoluția datelor de laborator a cunoscut aceleași tendințe, cu ritmicitate și grad de pronunțare în abateri practic similare. Excepție de la cele relatate a făcut doar nivelul

de IgE, care nu a scăzut semnificativ în lotul fără tratament specific, micșorându-se de la  $263,5 \pm 46,6$  până la  $197,2 \pm 31,2$  ( $p > 0,05$ ), comparativ cu lotul în care tratamentul specific a fost aplicat, și această descreștere a fost mult mai pronunțată, pornind de valori puțin mai mari –  $279,6 \pm 34,6$ , a ajuns până la  $117,2 \pm 41,2$  ( $p < 0,001$ ), însă oricum a rămas peste valorile înregistrate la persoanele sănătoase ( $95,3 \pm 7,6$ ;  $p < 0,05$ ). Analiza evoluției ulterioare la pacienții cu toxocaroză acută a arătat că doar la 2 (2,3%) din pacienți vindecarea clinică și cea de laborator au survenit după prima cură de tratament specific, la 32 (48,5%) s-a instalat o ameliorare clinică și de laborator, la 29 (4,3%) s-a stabilit lipsa eficienței clinice și paraclinice, iar la 3 (4,5%) – exacerbare.

După cum am menționat, în evoluția subacută de toxocaroză larvară, intensitatea semnelor clinice și a celor de laborator este mai redusă, însă amploarea manifestărilor clinice este mai extinsă față de perioada acută de boală. Numai 3 (4,3%) pacienți au fost spitalizați: unul cu bronhopneumonie recidivantă și doi cu urticarie în exacerbare. Leucocitoza cu valori cuprinse între  $10,0 \times 10^9/l$  și  $16,200 \times 10^9/l$  a fost stabilită la doar 5 (7,1%) bolnavi, hipereozinofilia cu valori procentuale de 12-17% de asemenea la 5 (7,1%) pacienți. Principalele și cele mai frecvente semne clinice și de laborator întâlnite în cursul toxocarozei subacute, conform frecvenței de înregistrare, sunt arătate în figurile 4.1 și 4.2.

În perioada de evoluție subacută, manifestările clinice sunt atât de variate, încât această afecțiune pe drept cuvânt poate fi numită boală cu „o sută de fețe”. Întru confirmarea celor expuse aducem câteva cazuri observate în studii.

**Cazul clinic 4.3.** *Caz de evoluție subacută la un copil de 9 ani, cu intensificarea sindromului eruptiv pe fundal de tratament antilarvar, ulterior cu dispariția acestuia, cu reacție imună absentă la tripla vaccinare contra VHB.*

*Pacienta G.C. , cu vârsta de 9 ani, din suburbia or. Chișinău, se considera bolnavă timp de șase luni, prezentând: cefalee; erupții polimorfe (papule și acnee) însoțite de prurit cutanat, cu localizare îndeosebi pe față, regiunea cervicală; balonări abdominale; disconfort abdominal de tip „colon iritabil”. Tratamentul simptomatic cu antihistaminice, probiotice, enzime digestive nu ameliorau starea copilului. La examinarea de laborator, titrul de anticorpi către Toxocara canis – 54,83, eozinofilele 8% (541), anti-HBsAg negativ. S-a stabilit diagnosticul de: toxocaroză larvară viscerală, evoluție subacută. Pe parcursul tratamentului cu derivați de benzimidazol, antihistaminice, starea s-a agravat: s-au intensificat erupțiile cutanate, care ulterior au dispărut după a 2-a cură de tratament, s-a normalizat numărul de eozinofile, a descrescut titrul de anticorpi către T. canis, însă care se menținea pozitiv la valori de 15-23 și peste patru ani de supraveghere.*

De asemenea, de rând cu manifestările descrise în cazul prezentat mai sus, se întâlnesc și manifestări clinice în care diagnosticul a fost diferențiat prin excluderea tuturor maladiilor posibile cunoscute, precum și prin confirmarea cu Western blot, iar rezultatul tratamentului

specific a confirmat o dată în plus etiologia toxocarică a semnelor descrise în cazul prezentat în continuare.

**Cazul clinic 4.4.** Pacienta R.O, 43 de ani, economist. Acuza dureri în articulațiile mari timp de șapte luni, căderea intensă a părului, astenie, instabilitate a scaunului, prurit pe picioare. În investigațiile efectuate în trecut – rezultate pozitive CMV, EBV, *Mycoplasma hominis* din clasa IgG. Au fost excluse prin teste specifice maladiile oncologice, autoimune, endocrine, iar probele de activitate reumatologică nu reflectau activitatea. La TC – artroză deformantă a articulațiilor șoldurilor, osteoporoză, osteocondroză a regiunii lombare a coloanei vertebrale. La data de 20.11.2015: testul Western blot *Toxocara* pozitiv, anti-*Toxocara* 18,03, hipereozinofilie 9% (700).

*Concluzie: Toxocaroză larvară ocultă, evoluție subacută, varianta clinică preponderent locomotorie. A urmat tratament: Eskazole 0,41 comprimat de 2 ori pe zi după mese – 14 zile (cu repetarea curei peste 10 zile); Hepasept câte 1 compr. de 3 ori pe zi – 1 lună, apoi câte 1 comprimat de 2 ori pe zi – 1 luna; Wobenzym câte 2 dr. de 3 ori pe zi cu 30 min. până la mese, cu un pahar de apă – 38 zile; Spiruvit 1 compr. de 4 ori pe zi cu 30 min. până la mese – 2 luni; Interleuchină-5 și Citomix (total 60 zile): Citomix primele 5 zile a câte 10 granule sublingval dimineața și seara, cu 1 oră până la masă, în următoarele zile câte 3 gr; Interleuchina-5 a câte 20 picături de 2 ori sublingval peste 20 min. de la luarea Citomixului. În ziua de duminică – pauză.*

*Peste două luni: starea s-a ameliorat: au dispărut durerile în articulații, părul nu mai cade așa de intens, s-a normalizat funcția intestinală, a dispărut pruritul cutanat, a descrescut titrul anti-*Toxocara* – 11,7; IgE total 266,7 UI/ml, eozinofilele s-au redus până la 1,6% (100). Probele hepatice – în limita valorilor normale.*

*Peste două luni: acuze nu prezintă; anti-*Toxocara* 13,0, IgE total 253 (N<20,4). A urmat tratament naturist.*

*Peste trei luni: nu prezintă acuze; anti-*Toxocara* 32,0, IgE 148 (N<130).*

*Peste trei luni: acnee pe față, care apare periodic; a dispărut pruritul cutanat; anti-*Toxocara* 36,19, IgE total 166 (N<100).*

*Continuă să se afle în supraveghere.*

Observăm în acest caz ameliorarea semnelor clinice și celor de laborator prin descreșterea și revenirea la normal a eozinofilelor, scăderea titrului anti-*Toxocara* și a nivelului de IgE total, însă totuși cu creșterea ulterioară a nivelului de anticorpi, dar fără semnificație clinică. Evoluția ulterioară va determina conduita terapeutică. Astfel de pacienți trebuie să rămână în supraveghere îndelungată, fiind monitorizați la anumite intervale de timp împreună cu medicii specialiști în artrologie, reumatologie.

Cazul care va urma a fost deosebit prin specificul afectării hepatice, descrise că către medicul-specialist în ecografie. De facto, erau și alte semne clinice care se încadrau în diagnosticul stabilit.

**Cazul clinic 4.5** de toxocaroză larvară la un adult de 24 de ani, cu schimbări ecografice hepatice caracteristice hepatitei toxocarice.

*Pacientul Ș.V., locuitor al or. Chișinău, se adresează la Centrul de parazitologie medicală al IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” cu acuze de grețuri care persistă jumătate de an, dureri și greutate în hipocondrul drept, balonări abdominale, erupții maculopapuloase și acnee pe față, ficat mărit cu 2,5 cm. Probele de laborator denotă titru mărit de anti-Toxocara – 25,56 ( $N \leq 11$ ), IgE total de asemenea peste valoarea normală – 220 ui/ml ( $N \leq 200$ ), eozinofilele în limita normalului – 2%, probele biochimice hepatice, markerii virali hepatici fără abateri de la normă. La ecografia organelor abdominale – ficat mărit în dimensiuni cu aspect „cristaloid, făinos”, cu granule mici; colecistită cronică cu elemente de stază biliară. Rezultatele suplimentare de laborator nu au identificat o altă cauză de afectare hepatică (inclusiv oncogenă) decât cea toxocarică, iar celelalte manifestări clinice descrise de asemenea se încadrează în specificul acestor afectări. A fost stabilit diagnosticul de toxocaroză larvară, varianta clinică digestivă, hepatită toxocarică.*

*S-a aplicat tratament complex cu larvicide – două săptămâni derivați de benzimidazol, hepatoprotectoare, antihistaminice. Evoluția clinică a fost cu ameliorare parțială, titrul de anti-Toxocara s-a diminuat puțin – 22,27. Peste o lună de la încheierea tratamentului, manifestările clinice mai persistau, din care considerente s-a prescris Ivermectină – două cure scurte la interval de 14 zile, împreună cu tratamentul complex. Ulterior, starea generală a pacientului s-a normalizat, au dispărut semnele clinice descrise, însă titrul anti-Toxocara continuă a fi pozitiv și peste doi ani de la încheierea tratamentului, fiind de 31,1. Ecografia repetată a arătat normalizarea în dimensiuni a ficatului, iar aspectul granuliform s-a diminuat. Pe parcursul tratamentului cu larvicide, probele hepatice nu au depășit valoarea normală.*

Astfel, cazul clinic prezentat confirmă afectarea hepatică semnificativă, care prin examinări instrumentale de performanță neinvazive poate sugera etiologia toxocarică prin specificitatea afectărilor „ficat făinos” sau „cristaloid” cu mici granule. La pacienții cu acest tablou ecografic se impun teste de verificare a etiologiei parazitare, în primul rând toxocarice.

Valorile medii ale indicilor de laborator în cursul toxocarozii cu evoluție trenantă sunt prezentate în tabelul 4.3. S-a constatat descreșterea semnificativă a valorilor medii ale leucocitelor ( $p < 0,001$ ), care din start erau ușor peste media persoanelor sănătoase. Procentul valoric al limfocitelor fiind de la bun început peste media persoanelor sănătoase ( $p < 0,001$ ), a continuat să crească, indiferent de specificul tratamentului aplicat. Este de remarcat că comportamentul eozinofilelor a fost influențat și de terapia specifică medicamentoasă. Astfel, dacă în lotul pacienților doar cu tratament simptomatic și patogenetic valoarea lor procentuală a crescut de la  $4,7 \pm 0,61$  până la  $6,6 \pm 0,73$  ( $p < 0,05$ ), la bolnavii cu terapie antilarvară, dimpotrivă, acest indice s-a redus de la  $4,7 \pm 0,58$  până la  $3,6 \pm 0,67$  (Tabelul 4.3).

Toți indicatorii de laborator din tabelul 4.3 ce reflectă implicarea patologiei hepatice (ALAT, ASAT, proba cu timol) au indicat indirect afecțiunea acestui organ în cursul toxocarozii larvare subacute, mult mai pronunțat față de perioada acută a bolii. Mai mult decât atât, despre etiologia toxocarică a leziunii hepatice vorbesc și rezultatele comparative ale indicatorilor susmenționați, evaluați în funcție de specificul terapiei administrate.

Tabelul 4.3. Valorile medii ale indicilor de laborator în cursul toxocarozii subacute

| Indicii                        | Valori de referință persoane sănătoase (n=50) și P între ele și loturi | Total pacienți cu toxocaroză subacută (n=70) |                       | Cu tratament specific (n=43) |                       | Fără tratament specific (n=27) |                       |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------|
|                                |                                                                        | Până la tratament                            | După tratament        | Până la tratament            | După tratament        | Până la tratament              | După tratament        |
| Leucocite (10 <sup>9</sup> /l) | 6,2±0,12<br>p                                                          | 6,73±0,32<br>p>0,05                          | 5,02±0,37<br>p<0,01   | 6,80±0,47<br>p>0,05          | 5,28±0,33<br>p<0,01   | 6,28±0,35<br>p>0,05            | 5,01±0,34<br>p<0,001  |
| p                              |                                                                        | p<0,001                                      |                       | p<0,01                       |                       | p<0,01                         |                       |
| Limfocite (%)                  | 25,6±0,39<br>p                                                         | 34,7±1,76<br>p<0,001                         | 38,0±3,62<br>p<0,001  | 33,50±2,39<br>p<0,01         | 37,88±4,05<br>p<0,001 | 34,54±2,47<br>p<0,001          | 38,4±2,13<br>p<0,001  |
| p                              |                                                                        | p>0,05                                       |                       | p>0,05                       |                       | p>0,05                         |                       |
| Eozinofile (%)                 | 1,8±0,10<br>p                                                          | 4,94±0,56<br>p<0,001                         | 5,41±1,03<br>p<0,001  | 4,74±0,58<br>p<0,001         | 3,6±0,67<br>p<0,01    | 4,66±0,61<br>p<0,001           | 6,62±0,73<br>p<0,001  |
| p                              |                                                                        | p>0,05                                       |                       | p>0,05                       |                       | p<0,05                         |                       |
| VSH (mm/ora)                   | 10±0,7                                                                 | 11,16±1,15                                   | 11,52±1,72            | 11,69±1,61                   | 9,83±1,29             | 10,89±1,68                     | 12,9±1,53             |
| ALAT (u/l)                     | 28,0±1,3<br>p                                                          | 35,91±3,45<br>p<0,05                         | 44,42±5,17<br>p<0,01  | 43,79±5,43<br>p<0,01         | 31,05±2,64<br>p>0,05  | 24,52±5,0<br>p>0,05            | 63,2±3,92<br>p<0,001  |
| p                              |                                                                        | p>0,05                                       |                       | p<0,05                       |                       | p<0,001                        |                       |
| ASAT (u/l)                     | 27,7 ±1,2<br>p                                                         | 31,12±2,55<br>p>0,05                         | 40,31±5,16<br>p<0,05  | 34,7±2,35<br>p<0,01          | 26,77±3,82<br>p>0,05  | 26,14±2,11<br>p>0,05           | 62,3±5,31<br>p<0,001  |
| p                              |                                                                        | p>0,05                                       |                       | p>0,05                       |                       | p<0,001                        |                       |
| Proba cu timol (un)            | 3,0±0,41<br>p                                                          | 3,39±0,35<br>p>0,05                          | 4,26±1,24<br>p>0,05   | 3,94±0,57<br>p>0,05          | 2,83±0,49<br>p>0,05   | 2,98±0,38<br>p>0,05            | 6,12±0,43<br>p<0,001  |
| p                              |                                                                        | p>0,05                                       |                       | p>0,05                       |                       | p<0,001                        |                       |
| Anti-Toxo IgG (NTU)            | 4,4±0,43<br>p                                                          | 40,72±3,11<br>p<0,001                        | 31,96±3,28<br>p<0,001 | 39,97±4,11<br>p<0,001        | 28,6±3,13<br>p<0,001  | 42,69±5,15<br>p<0,001          | 33,03±3,0<br>p<0,001  |
| p                              |                                                                        | p>0,05                                       |                       | p<0,05                       |                       | p>0,05                         |                       |
| IgE totală (U/ML)              | 95,3±7,6                                                               | 289,6±36,2<br>p<0,001                        | 187,7±21,5<br>p<0,001 | 302,4±48,2<br>p<0,001        | 153,8±23,14<br>p<0,05 | 242,2±46,6<br>p<0,01           | 192,5±25,1<br>p<0,001 |
| p                              |                                                                        | p<0,05                                       |                       | p<0,01                       |                       | p>0,05                         |                       |

Astfel, dacă în lotul cu tratament antitoxocarpic nivel activității ALAT a scăzut semnificativ de la 43,8±5,43 până la 31,1±2,64 (p<0,05), nivelul de ASAT de la 34,7±2,36 la

26,8±3,82 ( $p>0,05$ ), proba cu timol de la 3,9±0,57 la 2,8±0,49 ( $p>0,05$ ), atunci la pacienții fără tratament specific toți indicii menționați, fiind inițial fără abateri semnificative față de valorile medii de referință, au crescut semnificativ, demonstrând indirect lezarea hepatică de geneză toxocară. Activitatea ALAT a crescut semnificativ de la 24,52±5,0 până la 63,2±3,9 ( $p<0,001$ ), ASAT de la 26,14±2,11 până la 62,3±5,3 ( $p<0,001$ ), proba cu timol de la 2,98±0,38 până la 6,12±0,43 ( $p<0,001$ ), (Tabelul 4.3).

În corelație directă cu rezultatele obținute privind afecțiunea hepatică au fost și indicatorii de laborator responsabili de activitatea parazitară. Ca și în cazul cu eozinofilele, nivelul de IgE totală în lotul pacienților cu tratament specific antitoxocaric a descrescut, dar în acest caz chiar semnificativ – de la 302,4±48,2 până la 153,8±23,14 ( $p<0,05$ ), iar nivelul de anticorpi anti-*Toxocara* – de la 39,97±4,11 până la 28,6±3,13 ( $p<0,05$ ). În lotul pacienților fără tratament etiotrop, aceste diminuări au fost nesemnificative, astfel încât nivelul de IgE totală s-a modificat de la 242,2±46,6 până la 292,5±25,1 ( $p>0,05$ ), pe când titrul anti-*Toxocara* s-a micșorat de la 42,7±5,15 până la 33,0±3,0 ( $p>0,05$ ), (Tabelul 4.3).

Deoarece, după cum am menționat, varietatea manifestărilor clinice a fost una imensă, schimbările survenite în tabloul clinic în cursul toxocarozii acute și celei subacute au fost analizate în funcție de diminuarea procentuală a fiecărui simptom, redată în procente față de intensitatea exprimată până la aplicarea tratamentului. Media procentuală de diminuare a simptomelor a demonstrat eficacitatea clinică. Astfel, eficiența clinică a fost notată în funcție de reducerea sau dispariția semnelor clinice: *foarte pronunțată* – eficacitate notată între 75% și 100%, *pronunțată* – 50-75%, *slab pronunțată* – mai puțin de 50% și *absentă*. Exprimarea procentuală a eficacității clinice în cursul toxocarozii cu evoluție acută sau subacută este ilustrată în figura 4.3.

Conform datelor obținute, la marea majoritate de pacienți din ambele loturi s-a obținut o ameliorare clinică, dintre care foarte pronunțată doar în 10,6% cazuri la bolnavii cu evoluție acută și 17,1% la cei cu evoluție subacută. Ameliorare pronunțată a fost înregistrată în 34,8% cazuri cu evoluție acută și în 31,4% cu evoluție subacută, iar slab pronunțată – în 19,7% și 12,9% cazuri, respectiv. În ambele loturi a rămas un număr mare de pacienți (34,9 % în forma acută și 38,6% în cea subacută) fără ameliorare clinică, dar la niciunul dintre ei nu s-a atestat înrăutățirea stării generale (Figura 4.3). Tratamentul specific a avut un impact pozitiv asupra semnelor clinice. Astfel, în forma acută a maladiei, procentajul pacienților cu eficiență foarte pronunțată sau pronunțată a fost semnificativ mai mare, constituind 61,4% (la 27 bolnavi din cei 44), comparativ cu lotul celor care nu au beneficiat de astfel de tratament – 27,3% (6 pacienți din cei 22), ( $p<0,01$ ).

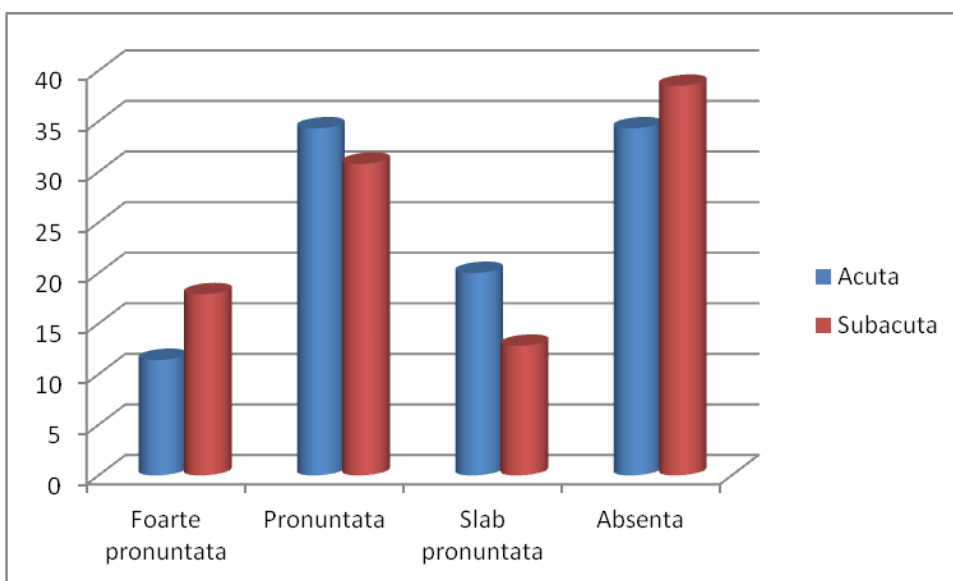


Fig. 4.3. Exprimarea procentuală a eficacității clinice în cursul toxocarozii cu evoluție acută și evoluție subacută (%)

Ca urmare, lipsa randamentului clinic a fost întâlnită mai frecvent în rândul pacienților fără tratament specific, care s-a constatat la 11 din cei 22 (50,0%), pe când în rândul celor care au beneficiat de acest tratament – la 10 din 44 (22,7%), ( $p < 0,05$ ). Procentajul celor cu eficacitate slabă de asemenea a fost mai mare în lotul pacienților fără terapie antitoxocară și a constituit 22,7%, comparativ cu 15,9% înregistrate la cei care au urmat terapie antilarvară (Figura 4.4).

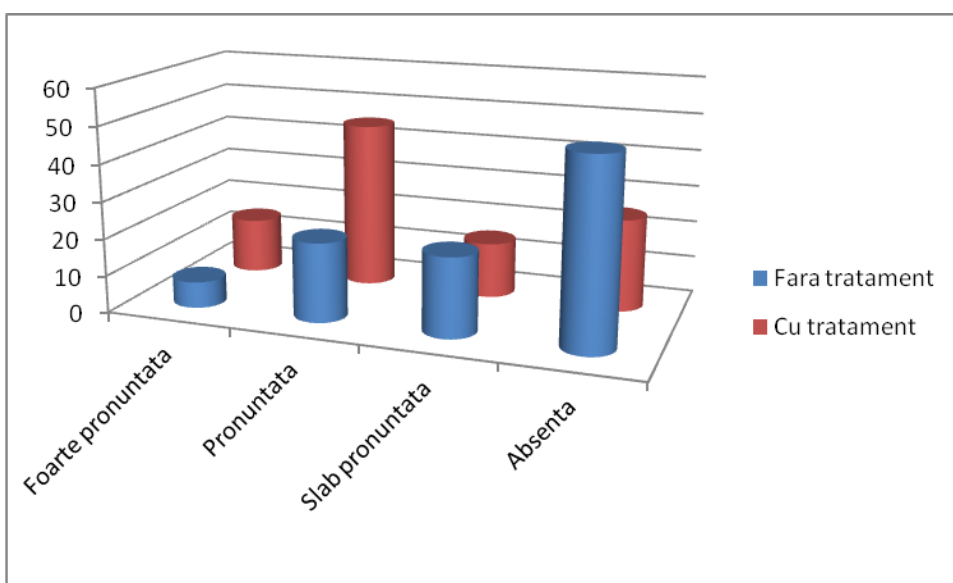


Fig. 4.4. Exprimarea procentuală a eficacității clinice în cursul toxocarozii cu evoluție acută în funcție de aplicarea tratamentului specific



Distribuția procentuală de eficacitate clinică în grupul pacienților cu evoluție subacută a comportat modificări asemănătoare lotului cu forma acută (Figura 4.5). Procentajul sumativ de eficiență clinică foarte pronunțată sau pronunțată în lotul cu tratament specific a constituit 55,8%, înregistrându-se la 24 pacienți, comparativ cu 25,9%, constatat la 7 bolnavi ( $p < 0,05$ ). Eficacitate slab pronunțată de asemenea mai frecvent s-a constatat la pacienții cu medicație antiparazitară (18,6%), comparativ cu lotul fără terapie specifică (11,11%).

Procentajul pacienților la care eficacitatea clinică a fost nulă s-a identificat în 63,0% cazuri (17 pacienți) în lotul persoanelor fără tratament specific, comparativ cu numai 20,9% cazuri (9 pacienți) în lotul pacienților supuși terapiei specifice ( $p < 0,001$ ).

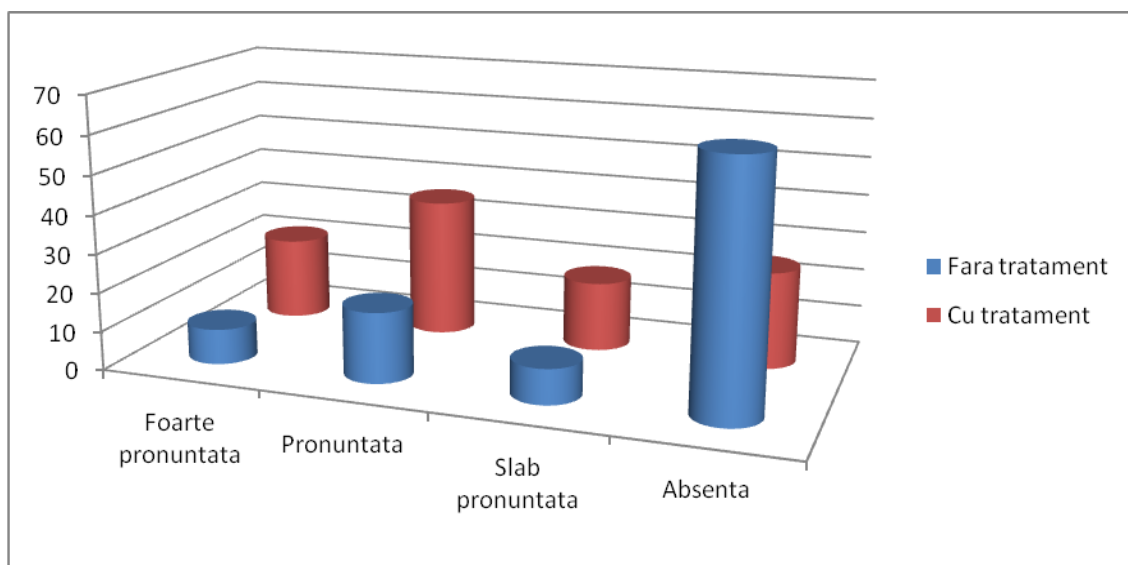


Fig. 4.5. Exprimarea procentuală a eficacității clinice în cursul toxocarozii cu evoluție subacută în funcție de aplicarea tratamentului specific

Frecvența și direcția de schimbare a indicatorilor de laborator, care semnifică direct intensitatea de activitate a procesului parazitar în toxocaroză, analizați până la și după aplicarea tratamentului, sunt prezentate în tabelul 4.4. Nivelul de anticorpi către *T. canis* în lotul cu toxocaroză acută supus tratamentului specific s-a diminuat la 31 (70,5 %) pacienți, față de 8 (36,4%) în lotul fără terapie specifică ( $p < 0,01$ ). În perioada subacută de boală, reducerea nivelului de anticorpi a avut loc la 24 (55,8%) bolnavi din lotul cu tratament specific și la 12 (44,5%) în lipsa acestei terapii ( $p > 0,05$ ). Procentul sumativ al celor la care nivelul de anticorpi a crescut sau a rămas la același nivel în perioada acută a fost mult mai mare la pacienții netratați etiologic – 63,6%, comparativ cu 29,5% la cei care au beneficiat de acest tratament ( $p < 0,01$ ). În perioada subacută, această diferență a fost una nesemnificativă: 55,5% în lipsa tratamentului și 44,2% cu tratament (Tabelul 4.4). Din datele obținute rezultă că reducerea nivelului de anticorpi (însă, după cum am demonstrat în capitolul 3, nivelul de anticorpi este în corelație directă cu

intensitatea parazitară) pe fundalul tratamentului specific este mult mai frecventă în perioada acută a bolii (interval de 1-6 luni) decât de cea subacută (7-12 luni). Prin urmare, cu cât mai devreme se aplică terapia specifică, cu atât mai mare este eficiența serologică (antiparazitară), iar întârzierea prescrierii acestei terapii scade din randamentul ei etiotrop ( $p<0,01$ ).

Tabelul 4. 4. Evoluția indicilor de laborator în cursul toxocarozii acute și celei subacute în funcție de tratament

| Evoluția indicilor de laborator în cursul bolii  |                | Toxocaroză acută |      |                         |      |                           |      | Toxocaroză subacută |      |                         |      |                           |      |
|--------------------------------------------------|----------------|------------------|------|-------------------------|------|---------------------------|------|---------------------|------|-------------------------|------|---------------------------|------|
|                                                  |                | Total<br>n=66    |      | Cu<br>tratament<br>n=44 |      | Fără<br>tratament<br>n=22 |      | Total<br>n=70       |      | Cu<br>tratament<br>n=43 |      | Fără<br>tratament<br>n=27 |      |
|                                                  |                | N                | %    | N                       | %    | N                         | %    | N                   | %    | N                       | %    | N                         | %    |
| Nivelul de anticorpi către <i>Toxocara canis</i> | au scăzut      | 39               | 59,0 | 31                      | 70,5 | 8                         | 36,4 | 36                  | 51,4 | 24                      | 55,8 | 12                        | 44,5 |
|                                                  | au crescut     | 19               | 28,8 | 11                      | 25,0 | 8                         | 36,4 | 28                  | 40,0 | 17                      | 39,5 | 11                        | 40,7 |
|                                                  | fără schimbări | 8                | 12,2 | 2                       | 4,5  | 6                         | 27,2 | 6                   | 8,6  | 2                       | 4,7  | 4                         | 14,8 |
| Valoarea procentuală a eozinofililor             | au scăzut      | 36               | 54,5 | 27                      | 61,5 | 9                         | 40,9 | 33                  | 47,1 | 22                      | 51,2 | 11                        | 40,7 |
|                                                  | au crescut     | 11               | 16,6 | 4                       | 9,0  | 7                         | 31,8 | 20                  | 28,6 | 12                      | 27,9 | 8                         | 29,6 |
|                                                  | fără schimbări | 19               | 28,9 | 13                      | 29,5 | 6                         | 27,3 | 17                  | 24,3 | 9                       | 20,9 | 8                         | 29,6 |
| Concentrația Ig E                                | a scăzut       | 40               | 60,6 | 33                      | 75,0 | 7                         | 31,8 | 25                  | 35,7 | 25                      | 58,1 | 0                         | 0    |
|                                                  | a crescut      | 20               | 30,3 | 5                       | 11,4 | 15                        | 68,2 | 6                   | 8,6  | 3                       | 7,0  | 3                         | 11,1 |
|                                                  | fără schimbări | 6                | 9,1  | 6                       | 13,6 | 0                         | 0    | 39                  | 55,7 | 15                      | 34,9 | 24                        | 88,9 |

Eficiența tratamentului etiotrop în ceea ce privește frecvența de micșorare a valorilor procentuale de eozinofile a fost demonstrată prin rezultatele obținute, elucidate în tabelul 4.4. Valoarea procentuală a eozinofilelor de asemenea a avut o frecvență de scădere mai mare în rândul pacienților supuși tratamentului etiotrop în perioada acută, comparativ cu cea trenantă (61,5 % față de 51,2%, respectiv). Procentul sumativ al pacienților la care acest indice a rămas fără schimbări sau a crescut a fost mult mai mare în perioada acută la cei care nu au beneficiat de terapie antilarvară – 59,1% față de 38,5% cu tratament specific ( $p<0,05$ ), comparativ cu perioada subacută: 59,2% față de 48,8% cu tratament specific ( $p>0,05$ ).

Concentrația de IgE totale de asemenea s-a diminuat mai frecvent în rândul pacienților cu terapie antilarvară, îndeosebi în perioada acută de boală toxocarică, înregistrându-se la 33 (75,0%) pacienți față de 25 (58,1%) în perioada subacută. Totodată, numărul celor la care acest indice s-a menținut sau a crescut a fost vădit mai mare în rândul pacienților fără prescriere de medicamente antitoxocarice, atingând 100% în perioada subacută și 68,2% în cea acută a maladii.

Așadar, manifestările clinice în toxocaroza viscerală cu evoluție acută sunt foarte numeroase, diverse și de intensitate diferită. Mai frecvent această formă a fost identificată la persoanele din localitățile rurale ( $p < 0,01$ ), de sex feminin. Forma clasică prin sindrom de *larva migrans visceralis*, în evoluția acută de toxocaroză larvară, este răspândită în egală măsură atât printre copii, cât și printre maturi ( $p > 0,05$ ), doar că se întâlnește în numai 21,1% cazuri, pe când la absoluta majoritate (78,9%) chiar din debut se instalează manifestări de toxocaroză ocultă ( $p < 0,001$ ).

Ambele forme de manifestare clinică în evoluția acută sunt insuficient cunoscute în medicina practică, fapt confirmat prin stabilirea greșită a diagnosticelor inițiale, iar uneori chiar și prin neglijența sau ignorarea din neștiință a datelor de laborator și instrumentale. Necunoașterea patologiei și insuccesul terapeutic au 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%). Totalizând asupra particularităților evolutive clinice și de laborator în cazul toxocarozelor viscerale subacute, constatăm că intensitatea semnelor clinice și celor de laborator este mai redusă, însă amploarea manifestărilor clinice este mai extinsă, cu implicarea mai multor organe și sisteme (în 68,5% din cele 70 cazuri), comparativ cu perioada acută a bolii (în 59,1% din cele 66 cazuri), ( $p > 0,05$ ), cu prevalență de implicare a 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 genă toxocară ( $p < 0,001$ ), precum și eficiența tratamentului antiparazitar în diminuarea procesului invaziv parazitar și normalizarea indicilor de citoliză hepatică ( $p < 0,05$ ). Contribuția terapiei specifice în sporirea eficienței clinice la pacienții cu formele acută și subacută de toxocaroză larvară a fost una benefică, cu semnificație statistică afirmativă, oscilând între intervalele de încredere  $p < 0,05$  și  $p < 0,01$ . Lipsa semnificației clinice la pacienții cu toxocaroză larvară aflați în perioada acută sau subacută de boală a fost înregistrată cel mai frecvent în lotul bolnavilor care nu au urmat terapie antitoxocară specifică, cu intervalele de încredere  $p < 0,05$  și  $p < 0,001$ . Valorificarea eficienței clinice prin contribuția tratamentului etiotrop a avut drept consecință descreșterea mult mai frecventă la acești pacienți a nivelului de anticorpi toxocarici, a concentrației de IgE totală, a valorii procentuale a eozinofilelor. Rezultatul studiului efectuat a demonstrat de asemenea că cu cât mai devreme se aplică terapia specifică, cu atât mai mare este eficiența serologică (antiparazitară), scade semnificativ intensitatea procesului 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 toxocarozelor 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.

În rândul copiilor cu monoinvazie toxocarică, vârsta medie a constituit  $11,4 \pm 0,47$  ani, cu vârsta cuprinsă între 4 și 7 ani au fost 21 (22,3%), de 8-12 ani – 36 (38,3%) și de 13-18 ani – 37 (39,4%) copii. Varianta bronhopulmonară a predominat la 32 (34,0%) pacienți, urmată de cea neurologică – 30 (31,9%), cutanată – 16 (17,0%), digestivă – 10 (10,5%) și la 6 (7,3%) – alte variante clinice.

Expansiunea procesului a demonstrat implicarea unui singur sistem de organe în valorificarea clinică în 33 (35,1%) cazuri, a două sisteme la 39 (41,5%) bolnavi și a trei și mai multe sisteme în 22 (23,4%) cazuri.

În rândul copiilor cu toxocaroză și parazitoze asociate (ascaridioză – 25 cazuri, oxiuriază – 18, lambliază – 16, ascaridioză cu oxiuriază – 5, ascaridioză cu lambliază – 9, în 14 cazuri s-a constatat și prezența de anticorpi către *Toxoplasma gondi* din clasa IgG). Vârsta medie a bolnavilor a fost de  $11,53 \pm 0,48$ ; cu vârsta de 3-7 ani – 12 (16,4%), de 8-12 ani – 27 (37,0%), de 13-18 ani – 34 (46,6%) persoane. Varianta clinică întâlnită mai frecvent a fost cea neurologică – la 25 (34,2%) pacienți, urmată de cea bronhopulmonară la 19 (26,02%), la 14 (19,2%) – digestivă, la 8 (11%) – cutanată, la 7 (9,6%) – alte variante. Manifestări clinice cu implicarea a doar unui sistem s-au înregistrat la 26 (35,6%) bolnavi, a două sisteme – la 32 (43,8%), a trei și mai multe – la 15 (20,5%). Frecvența semnelor majore întâlnite în cursul bolii la copii în lotul cu monoinvazie sau asociată cu alte parazitoze este arătată în figura 4.6.

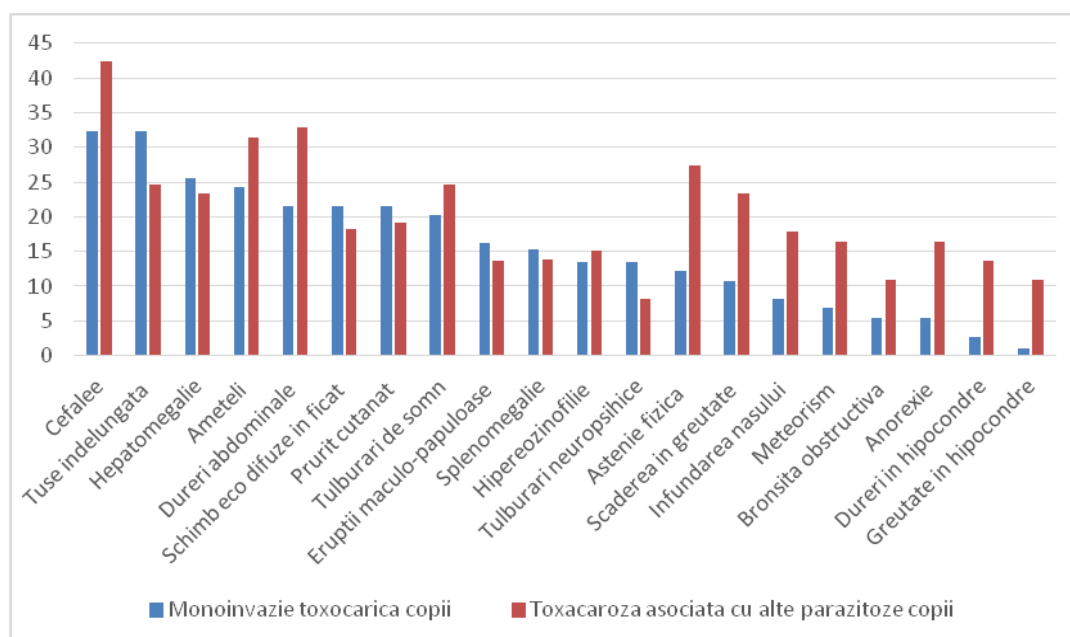


Fig. 4.6. Distribuția procentuală a celor mai frecvente semne întâlnite la copiii cu toxocaroză viscerală cronică, monoinvazie și în asociere cu alte parazitoze (%)

Manifestările clinice au fost foarte variate ca intensitate și ca frecvență. Cele mai frecvente manifestări clinice înregistrate în lotul copiilor cu monoinvazie au fost cefaleea și tusea îndelungată, ambele în 33% cazuri, urmate în descreștere procentuală (de la 25,5% până la 20,3%) de hepatomegalie, vertijuri, dureri abdominale, schimbări ecografice cu caracter difuz în țesutul hepatic, prurit cutanat, tulburări de somn. Celelalte șase semne clinice, cu valoarea procentuală în descreștere de la 20% la 10%, au fost: erupții maculo-papuloase, splenomegalia, tulburările neuropsihice (impulsivitate, incapacitate de concentrare, memorie deficitară, apatie cronică etc.), astenia fizică și scăderea în greutate (Figura 4.6).

În grupul copiilor cu toxocaroză asociată cu parazitoze, cel mai frecvent simptom a fost cefaleea, înregistrându-se în 42,5% cazuri, urmată de durerile abdominale în 32,9% cazuri, vertijuri în 31,5%, tulburările de somn, astenia fizică și tusea îndelungată – toate în câte 27,4% cazuri. Astfel, din cele șase simptome mai frecvent întâlnite, patru au implicat sistemul nervos central. Aceste implicări ale SNC au avut caracter funcțional și treptat s-au diminuat sau chiar au dispărut în diferite intervale de timp. 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 ( $p < 0,05$ ), (Figura 4.6). În celelalte cazuri, incidența semnelor clinice nu a înregistrat deosebiri semnificative statistic, iar unele dintre ele au avut incidență similară, cu o mică prevalență în monoinvazie: hepatomegalie, splenomegalie, schimbări ecografice în ficat, prurit cutanat, erupții maculo-papuloase și hipereozinofilia cu o mică prevalență în toxocaroză asociată (15,1% versus 13,5%). În caz de monoinvazie, mult mai

frecvent s-a înregistrat tusea îndelungată (32,4 % versus 24,7%), pe când în toxocaroza asociată cu parazitoze, mult mai des s-au constatat cefaleea (42,5% vs 32,4%), durerile abdominale (32,9% vs 21,6%), vertijurile (31,5% vs 24,3%), (Figura 4.6).

Manifestările clinice cu incidență mai mică de 10% în cursul toxocarozii cronice la copii sunt prezentate în figura 4.7. În 8,1% cazuri de monoinvazie toxocarică s-au constatat crize epileptiforme, semne de rinită și accese de dispnee; în 6,8 % cazuri – bronhopneumonie, în 5,4 cazuri – hiper-ALAT-emii. În formele asociate însă, mai frecvent s-a înregistrat hiper-ALAT-emia – 8,2% cazuri. Diferențe statistic semnificative în incidența semnelor minore în funcție de lot nu au fost înregistrate.

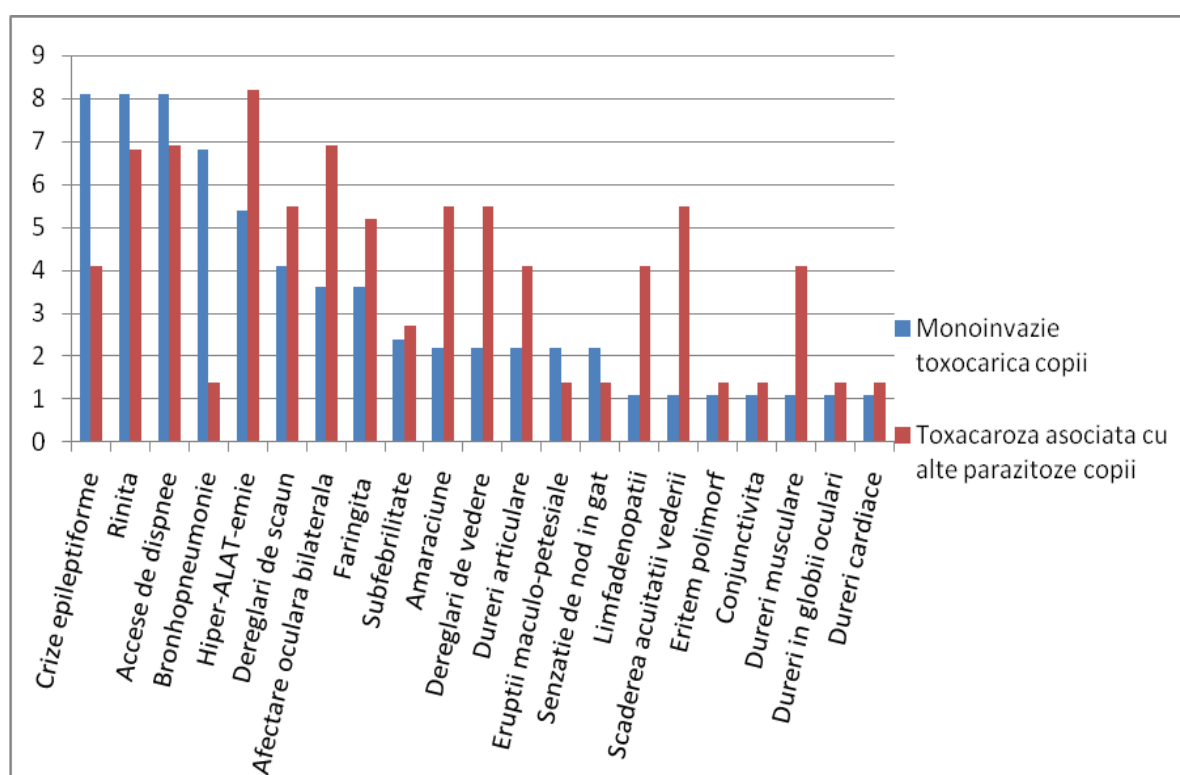


Fig. 4.7. Distribuția procentuală a semnelor rar întâlnite la copiii cu toxocaroză viscerală cronică, monoinvazie și în asociere cu alte parazitoze (%)

Analiza eficacității tratamentului la copii cu toxocaroză monoinvazie în primele 10 zile de tratament prin comparația a două loturi de pacienți cu adăgarea de remedii antilarvarice din grupul benzimidazolului (lotul de cercetare) și a tratamentului fără remedii antilarvarice (lotul de control), a demonstrat superioritatea de eficacitate prin dispariția mult mai rapidă a semnelor clinice în lotul copiilor cu terapie antilarvarică (Tabelul 4.5).

Tabelul 4.5 Eficacitatea tratamentului la copiii cu toxocaroză monoinvazivă în primele 10 zile de tratament

| Nr/o | Semnele clinice   | L <sub>1</sub><br>n <sub>1</sub> =56 | L <sub>0</sub><br>n <sub>0</sub> =38 | RR   | Î 95,0%, p                    | NNT |
|------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------|-------------------------------|-----|
| 1.   | Cefalee           | 2                                    | 7                                    | 0,19 | 0.0426 - 0.8834,<br>p= 0.0340 | 7   |
| 2.   | Dureri abdomen    | 2                                    | 8                                    | 0,19 | 0.0426 - 0.8834,<br>p= 0.0340 | 7   |
| 3.   | Astenie           | 1                                    | 6                                    | 0,11 | 0,0142-0,9022,<br>p=0.0397    | 7   |
| 4.   | Vertijuri         | 2                                    | 9                                    | 0.15 | 0.0345-0.6598,<br>p=0.0120    | 5   |
| 5.   | Prurit cutanat    | 3                                    | 8                                    | 0.25 | 0.0721-0.8983,<br>p=0.0335    | 6   |
| 6.   | Tusa              | 6                                    | 10                                   | 0,41 | 0.1615 - 1.0263,<br>p= 0.0568 | 6   |
| 7.   | Tulburări de somn | 3                                    | 7                                    | 0,29 | 0.0802 - 1.0546,<br>p= 0.0602 | 8   |
| 8.   | Subfebrilitate    | 1                                    | 6                                    | 0,11 | 0,0142-0,9022,<br>p=0.0397    | 7   |

Administrarea tratamentului larvicid este factor de protecție puternic cu valorile RR de 0,19 pentru cefalee (RR=0,19, Î<sub>95,0</sub>: 0.0426 - 0.8834, p= 0.0340), ameliorare durerilor abdominale (RR=0,19, Î<sub>95,0</sub>: 0.0426 - 0.8834, p= 0.0340). Pentru a obține astfel de rezultate și preveni unele complicații trebuie să fie tratați a câte 7 pacienți (NNT=7). Rezultatele pentru celelalte semne clinice analizate sunt prezentate în tabelul 4.5

Ameliorarea semnelor clinice în primele 10 zile de tratament la copiii cu toxocaroză asociată cu alte parazitoze în urma administrării tratamentului modificat a devenit ca factor de protecție puternic cu valorile indicatorului riscul relativ (RR) de la 0,10 pentru prurit cutanat până la 0,29 pentru cefalie cu excepție pentru vertijuri, tusa, tulburări de somn și subfebrilitate cu rezultat statistic nesemnificative. Rezultatele pentru semne clinice analizate sunt prezentate în tabelul 4.6.

Tabelul 4.6. Eficacitatea tratamentului la copiii cu toxocaroză asociată cu alte parazitoze în primele 10 zile de tratament

| Nr/o | Semnele clinice   | L <sub>1</sub><br>n <sub>1</sub> =56 | L <sub>0</sub><br>n <sub>0</sub> =38 | RR   | Î 95,0%, p                     | NNT |
|------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------|--------------------------------|-----|
| 1.   | Cefalee           | 5                                    | 7                                    | 0,29 | 0.1030 to 0.8078,<br>p= 0.0180 | 4   |
| 2.   | Dureri abdomen    | 3                                    | 5                                    | 0,24 | 0.0635 to 0.9242,<br>p= 0.0379 | 6   |
| 3.   | Astenie           | 2                                    | 5                                    | 0,16 | 0.0340 to 0.7684,<br>p= 0.0220 | 6   |
| 4.   | Vertijuri         | 4                                    | 5                                    | 0,32 | 0.0960 to 1.0869,<br>p= 0.0680 | 6   |
| 5.   | Prurit cutanat    | 1                                    | 4                                    | 0,10 | 0.0120 to 0.8512,<br>p= 0.0350 | 6   |
| 6.   | Tusea             | 3                                    | 4                                    | 0,30 | 0.0741 to 1.2389,<br>p= 0.0965 | 8   |
| 7.   | Tulburări de somn | 3                                    | 4                                    | 0,30 | 0.0741 to 1.2389,<br>p= 0.0965 | 8   |
| 8.   | Subfebrilitate    | 0                                    | 3                                    | 0.06 | 0.0032-1.1009,<br>P=0.0580     | 7   |

În lotul pacienților cu boli asociate, tratamentul nespecific a inclus terapia parazitozelor asociate (ascaridioza, lambliaza, enterobiaza) cu derivați de benzimidazol, doar că în doză unică și repetată peste 14 zile în oxiuriază, de trei zile în ascaridioză și cinci zile în lambliază, în toate cazurile medicamentele fiind administrate doar într-o singură priză pe zi. Tratamentul specific a fost doar unul antitoxocarcic și a inclus, în majoritatea cazurilor, și derivați de benzimidazol, numai că s-a administrat în două prize pe zi a câte 10 mg/kg/corp, cu durata de 10-14 zile.

Numărul de leucocite în ambele loturi nu a înregistrat abateri de la valorile medii normale, însă pe parcurs, în ambele loturi au scăzut semnificativ: în lotul pacienților cu tratament specific pentru monoinvazie toxocarcică – de la  $6,8 \pm 0,47$  până la  $5,5 \pm 0,47$  ( $p < 0,05$ ), precum și în lotul cu toxocaroză asociată cu parazitoze; iar în lotul în care nu s-a prescris tratament antitoxocarcic – de la  $6,2 \pm 0,41$  până la  $5,1 \pm 0,23$  ( $p < 0,05$ ), (Tabelul 4.7). De asemenea, a crescut și numărul de eritrocite comparativ cu valorile de până la tratament, înregistrând valori semnificative statistic în cazul toxocarozei în monoinvazie, indiferent de specificul tratamentului aplicat ( $p < 0,001$ ), și doar în cazul terapiei specifice în lotul pacienților cu comorbidități parazitare ( $p < 0,05$ ).



Tabelul 4.7. Valorile medii ale principalilor indici de laborator înregistrați în cursul toxocarozii cronice la copii

| Indicii                        | Valori referință persoane sănătoase (n=50) și P între ele și loturi | Pacienți: copii cu monoinviază toxocară cronică (n=94) |                                |                                  | Pacienți: copii cu toxocaroză cronică în asociere cu alte parazitoze (n=73) |                                |                                  |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
|                                |                                                                     | Până la tratament (n=94)                               | După tratament specific (n=56) | După tratament nespecific (n=38) | Până la tratament (n=73)                                                    | După tratament specific (n=52) | După tratament nespecific (n=21) |
| Leucocite (10 <sup>9</sup> /l) | 6,2±0,12<br>p                                                       | 6,8±0,47                                               | 5,5±0,37                       | 5,8±0,66                         | 6,2±0,41                                                                    | 5,9±0,31                       | 5,1±0,23                         |
| p                              |                                                                     | p<0,05 p>0,05                                          |                                |                                  | p>0,05 p<0,05                                                               |                                |                                  |
| Eritr. (10 <sup>12</sup> /l)   |                                                                     | 4,0±0,05                                               | 4,3±0,08                       | 4,5±0,16                         | 4,0±0,11                                                                    | 4,3±0,06                       | 4,2±0,21                         |
| p                              |                                                                     | p<0,001 p<0,001                                        |                                |                                  | p<0,05 p>0,05                                                               |                                |                                  |
| Hb (g/l)                       |                                                                     | 123,4±1,9                                              | 137,4±3,4                      | 137,6±6,0                        | 124,31±1,3                                                                  | 134,9±2,5                      | 132,02±2,1                       |
| p                              |                                                                     | p<0,001 P<0,05                                         |                                |                                  | p<0,001 p<0,05                                                              |                                |                                  |
| Limfocite (%)                  | 25,6±0,39                                                           | 38,0±2,85                                              | 37,5±5,66                      | 36,1±4,3                         | 33,5±4,15                                                                   | 37,0±3,3                       | 38,1±3,7                         |
| p                              |                                                                     | p>0,05                                                 |                                |                                  | p>0,05 p>0,05                                                               |                                |                                  |
| Eozinofile (%)                 | 1,8±0,10                                                            | 6,27±0,61                                              | 3,66±1,00                      | 3,1±0,76                         | 4,92±0,67                                                                   | 3,48±0,3                       | 5,0±0,41                         |
| p                              |                                                                     | p<0,05 p<0,01                                          |                                |                                  | p<0,05 p>0,05                                                               |                                |                                  |
| ALAT (u/l)                     | 28,0±1,3                                                            | 23,8±2,4                                               | 28,7±5,30                      | 62,8±14,2                        | 29,8±4,24                                                                   | 33,2±7,6                       | 45,5±5,23                        |
| p                              |                                                                     | p>0,05 p<0,01                                          |                                |                                  | p>0,05 p<0,05                                                               |                                |                                  |
| ASAT (u/l)                     | 27,7±1,2                                                            | 30,7±2,4                                               | 34,23±2,6                      | 33,9±4,9                         | 29,5±4,12                                                                   | 32,5±6,1                       | 29,2±3,15                        |
| p                              |                                                                     | p>0,05 p>0,05                                          |                                |                                  | p>0,05 p>0,05                                                               |                                |                                  |
| AntiToxo IgG (NTU)             | 4,4±0,43                                                            | 29,9±2,2                                               | 32,6±3,82                      | 31,0±2,9                         | 35,5±2,45                                                                   | 37,4±3,5                       | 44,4±5,01                        |
| P                              |                                                                     | p>0,05 p>0,05                                          |                                |                                  | p>0,05 P>0,05                                                               |                                |                                  |
| Anti-Asca. IgG (NTU)           | 4,1±0,41<br>p                                                       | Negativ                                                | Negativ                        | Negativ                          | 23,8±2,25                                                                   | 16,3±2,1                       | 18,2±4,2                         |
| p                              |                                                                     |                                                        |                                |                                  | p<0,05 p>0,05                                                               |                                |                                  |
| Anti-Lambliia IgM (NTU)        | 3,9±0,33                                                            | Negativ                                                | Negativ                        | Negativ                          | 20,7±2,59                                                                   | 15,0±1,1                       | 13,2±3,5                         |
| p                              |                                                                     |                                                        |                                |                                  | p<0,05 p>0,05                                                               |                                |                                  |
| IgE totală (UI/ml)             | 95,3±7,6                                                            | 302,2±41,0                                             | 145,4±29,2                     | 152,2±31,9                       | 187,6±31,9                                                                  | 172±37,1                       | 220,7±43,2                       |
| p                              |                                                                     | p<0,05 p>0,05                                          |                                |                                  | p>0,05 p>0,05                                                               |                                |                                  |

Valorile procentuale ale limfocitelor au avut scăderi minore față de cele inițiale în lotul cu monoinvazie, indiferent de terapia aplicată, însă oricum au rămas peste valorile medii, comparativ cu persoanele sănătoase, iar în toxocaroza asociată cu alte parazitoze, acest indice, dimpotrivă, a crescut față de valorile inițiale (Tabelul 4.7). Procentul de eozinofile, pornind de la valori supranormale comparativ cu mediile persoanelor sănătoase ( $6,3 \pm 0,61$  față de  $1,8 \pm 0,10$ ,  $p < 0,001$ ), s-a micșorat indiferent de tratamentul aplicat: în lotul cu monoinvazie toxocară cu terapie antilarvară – până la  $3,7 \pm 1,0$ ; în lipsa acestui tratament – până la  $3,1 \pm 0,76$  ( $p < 0,05$  pentru ambele loturi). În cazul toxocarozelor asociate cu parazitoze, valorile inițiale medii procentuale ale eozinofilelor au fost de asemenea peste mediile la persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ), însă nu în așa măsură ca în lotul cu monoinvazie, fiind de  $4,9 \pm 0,67$  versus  $6,27 \pm 0,61$  ( $p > 0,05$ ).

Analizând valorile procentuale ale eozinofilelor obținute pe loturi, observăm că intensitatea activității parazitare este mai exprimată în monoinvazia toxocară, comparativ cu toxocaroza asociată cu alte parazitoze. În sprijinul celor relatate este și comportamentul procentual al eozinofilelor la pacienții cu boli asociate, analizat în funcție de terapia aplicată. Astfel, valoarea procentuală a eozinofilelor a scăzut semnificativ doar în lotul cu terapie specifică antitoxocară – de la  $4,92 \pm 0,67$  până la  $3,48 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ), pe când în lotul doar cu terapie contra parazitozelor asociate, acest indice a crescut până la  $5,0 \pm 0,41$  ( $p > 0,05$ ). În loturile copiilor fără tratament specific, atât în monoinvazia toxocară, cât și în toxocaroza asociată cu parazitoze, nivelurile de activitate a ALAT au crescut semnificativ față de valorile inițiale și cele înregistrate la persoanele sănătoase. În monoinvazie, acestea s-au mărit de la  $23,8 \pm 2,4$  până la  $62,8 \pm 14,2$  ( $p < 0,01$ ), în formele asociate – de la  $29,8 \pm 4,24$  până la  $45,5 \pm 5,23$  ( $p < 0,05$ ). Aceste constatări de comportament al enzimei hepatice demonstrează implicarea nemijlocită a larvelor și a toxinelor toxocarice în instalarea sindromului de citoliză hepatică. Totodată, în ambele loturi cu tratament specific, activitatea ALAT a rămas aproape de valorile medii inițiale, fără deosebiri față de cele înregistrate la persoanele sănătoase, ceea ce demonstrează inofensivitatea tratamentului antilarvar și la copii. Nivelurile de activitate a enzimei ASAT nu a suferit schimbări pe parcursul diferitelor scheme de tratament și au rămas constante în limitele valorilor medii normale (Tabelul 4.7).

Pare paradoxal, însă în ambele loturi, indiferent de tratament, nivelurile de anticorpi către *T. canis* au crescut, înregistrând valori medii mai mari față de cele constatate până la tratament. Nivelurile medii de anticorpi din clasa IgG către *Ascaris lumbricoides* și IgM către *Lambliia intestinalis* s-au redus semnificativ doar la copiii care au urmat tratament specific cu o durată de 10-14 zile (indicat pentru toxocaroza), pe când la cei care au urmat cure prescurtate,

destinate parazitozelor identificate, aceste scăderi ale nivelului de anticorpi nu au demonstrat valori semnificative statistic din cauza valorilor mari ale erorii-standard (Tabelul 4.7).

Nivelul de IgE total a fost mult mai mare în cazul de toxocaroză monoinvazie –  $302,2 \pm 41,0$ , în comparație cu toxocaroză asociată cu parazitoze –  $187,6 \pm 31,9$  ( $P < 0,05$ ). Tratatamentul specific a influențat pozitiv asupra evoluției nivelului de IgE totală, îndeosebi în lotul cu toxocaroză fără comorbidități, înregistrând valori semnificativ mai mici comparativ cu cele inițiale ( $145,4 \pm 29,2$  versus  $302,2 \pm 41,0$ ;  $p < 0,01$ ). În cazul toxocarozei asociate cu parazitoze, nivelul IgE totale pe fundal de tratament specific de asemenea a descrescut, însă fără semnificație statistică, iar în lotul fără terapie toxocară, dimpotrivă, a crescut până la  $220,7 \pm 43,2$ , comparativ cu  $187,6 \pm 31,9$  ( $p > 0,05$ ), (Tabelul 4.7).

Cu scopul de a identifica capacitatea acestor copii în formarea și menținerea răspunsului postvaccinal, am testat prezența de anti-HBsAg în ser 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.

Deoarece, după cum am menționat, manifestărilor clinice au fost foarte variate ca intensitate și frecvență, schimbările survenite în tabloul clinic, în cursul toxocarozei cronice la copii, au fost analizate în funcție de diminuarea procentuală a fiecărui simptom, redat în procente față de intensitatea exprimată înaintea aplicării tratamentului. Media procentuală de diminuare a simptomelor a determinat eficacitatea clinică a terapiei. Astfel, eficiența clinică a fost notată în funcție de reducerea sau dispariția semnelor clinice: *foarte pronunțată* – eficacitate notată cu reducerea a 75-100% din intensitatea manifestărilor anterioare, *pronunțată* – 50-75%, *slab pronunțată* – mai puțin de 50% și *absentă*. În figura 4.8 sunt prezentate schimbările exprimate procentual în funcție de eficiența clinică instalată la copii în cursul toxocarozei și al toxocarozei asociate cu parazitoze, indiferent de terapia aplicată. După cum se observă, în monoinvazia toxocară mai frecvent s-a constatat o eficiență clinică pronunțată sau slab pronunțată, iar lipsa de eficacitate clinică mult mai frecvent s-a confirmat la copiii cu comorbidități parazitare – la 35,6% din cei 73 copii, față de 17,0% din cei 94 cu monoinvazie toxocară ( $p < 0,01$ ).

Analiza separată pe grupuri în funcție de specificul terapiei administrate a evidențiat un comportament diferit în repartizarea procentuală a eficienței clinice. În monoinvazia toxocară, tratament specific antilarvar au primit 56 (59,6%) copii, pe când 38 (40,4%) nu au urmat acest tratament. În cursul toxocarozei cronice fără comorbidități, o eficiență clinică foarte pronunțată la copiii cu tratament antilarvar a fost înregistrată în 16,1% cazuri, pe când în lotul fără acest

tratament în doar 5,3% cazuri ( $p<0,05$ ), (Figura 4.9). Eficacitate clinică pronunțată de asemenea mult mai mare a fost constatată în lotul pacienților cu terapie antitoxocarăică – 48,2% cazuri din cei 56 bolnavi tratați, față de 23,7% din cei 38 fără tratament ( $p<0,05$ ). Și procentul celor cu tratament specific, care au înregistrat eficiență clinică slab pronunțată, a fost mai mare – 23,2% versus 15,8% (Figura 4.9).

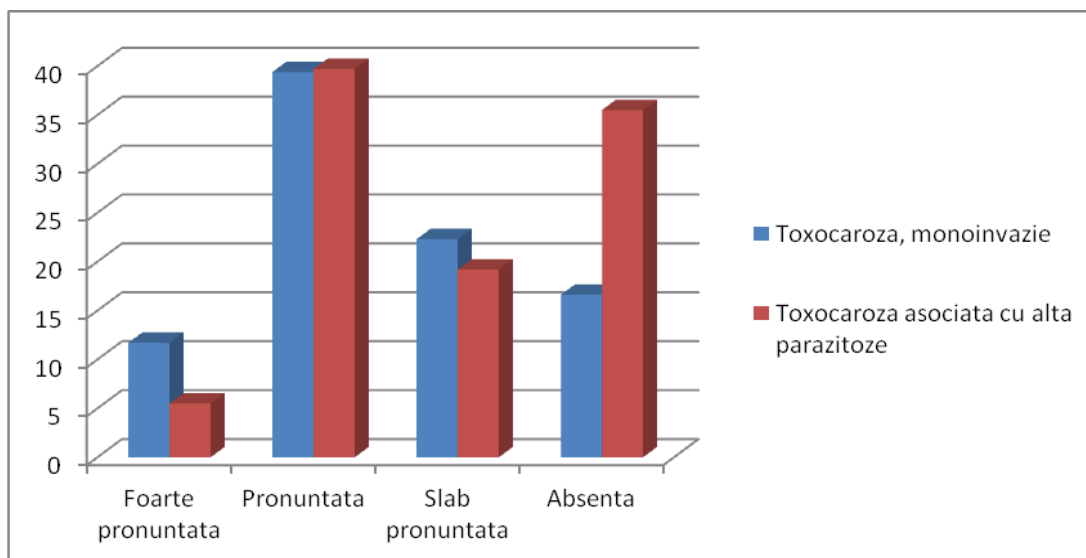


Fig. 4.8. Exprimarea procentuală a eficacității clinice în toxocaroză cu evoluție cronică la copii

Lipsa eficacității clinice a fost înregistrată în 55,2% cazuri la copiii fără terapie specifică și doar la 12,5% la cei care au beneficiat de această terapie ( $p<0,001$ ).

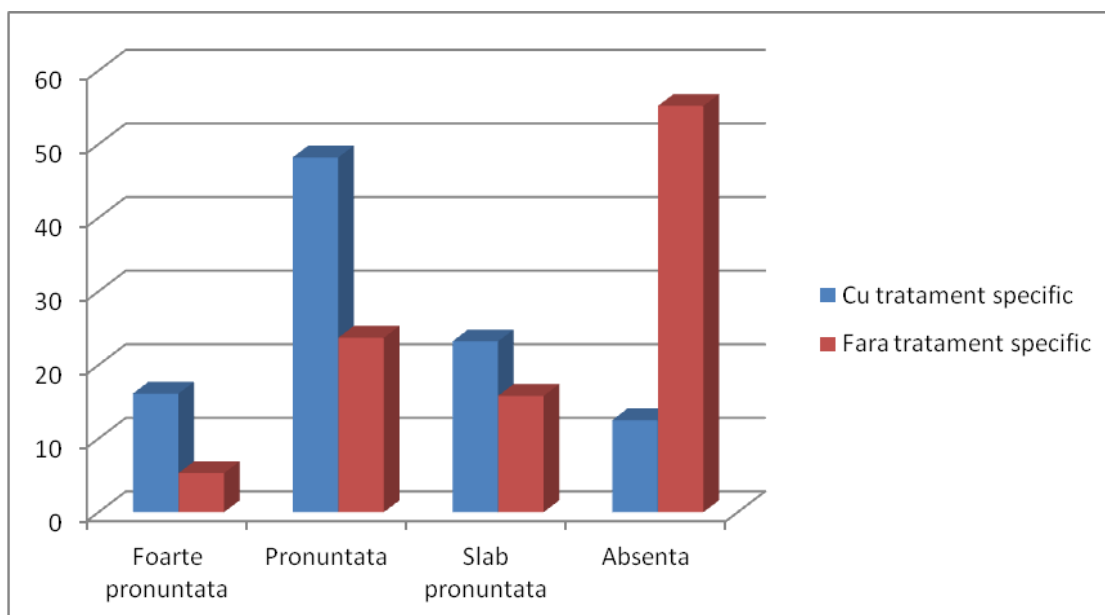


Fig. 4.9. Exprimarea procentuală a eficacității clinice în cursul toxocarozii cronice, monoinvazie, la copii în funcție de aplicarea tratamentului specific

Distribuția procentuală a randamentului terapiei specifice în evoluția manifestărilor clinice la copiii cu comorbidități parazitare este ilustrată în figura 4.10. Din cei 73 de copii cu

toxocaroză asociată cu alte parazitoze, 52 au beneficiat de terapie antitoxocară, pe când ceilalți 21 au urmat doar terapie antiparazitară a comorbidităților. Eficacitate foarte pronunțată a fost constatată la doar 7,7% bolnavi din cei 52 aflați în tratament și la niciunul din copiii fără tratament antitoxocară ( $p<0,05$ ). Randament clinic cu diminuare în proporție de 50-75% din intensitatea anterioară a semnelor clinice s-a constatat la majoritatea pacienților cu tratament antitoxocară – 51,9% comparativ cu 0,0% la cei fără acest tratament ( $p<0,001$ ). De asemenea, și îmbunătățirea clinică parțială s-a remarcat mai frecvent în lotul copiilor cu tratament antilarvar contra toxocarozii – în 19,2% cazuri față de 4,8% cazuri înregistrate la copiii cu prescripție medicamentoasă doar contra celorlalte parazitoze ( $p<0,05$ ). Ineficiența clinică a terapiei specifice antitoxocarice a fost stabilită în 21,2% cazuri și tocmai în 95,2% la copiii care au urmat doar tratament asupra parazitozelor identificate după caz, ca o comorbiditate ( $p<0,001$ ), (Figura 4.10).

Datele comparative de eficiență clinică a terapiei specifice în funcție de monoinvazie sau asociată cu alte parazitoze denotă o repartizare procentuală asemănătoare pe loturi, fără semnificații statistice, ceea ce înseamnă că, indiferent de boala parazitară asociată, tratamentul (ca durată, ritmicitate de administrare) și conduita ulterioară trebuie să fie ajustate toxocarozii.

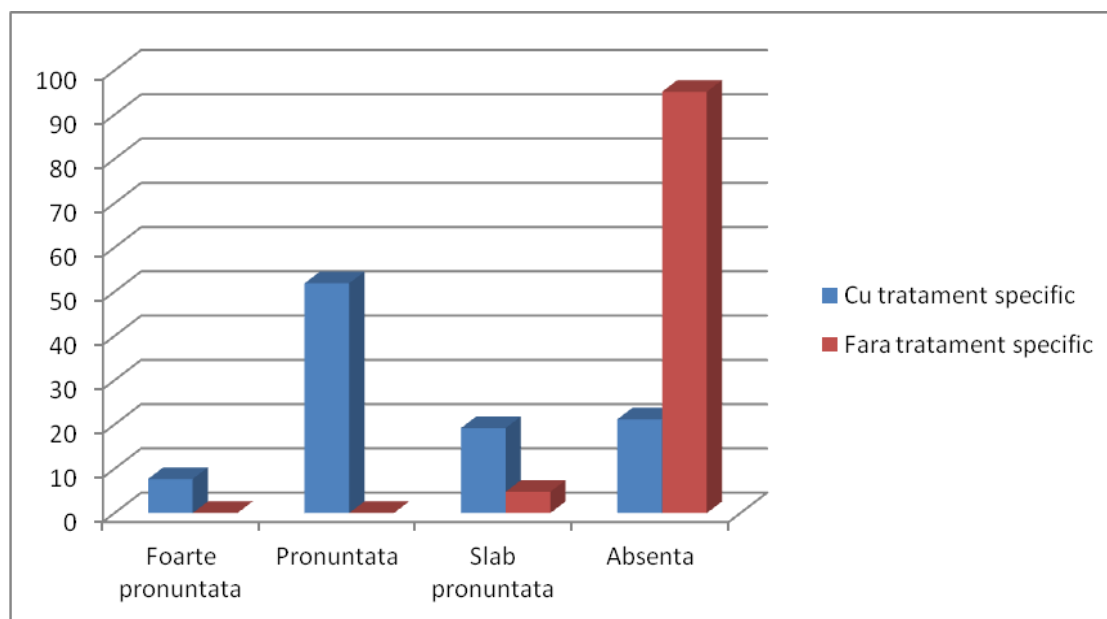


Fig. 4.10. Exprimarea procentuală a eficacității clinice în cursul toxocarozii cronice asociate cu parazitoze la copii în funcție de aplicarea tratamentului specific

Frecvența și direcția de schimbare a indicatorilor de laborator, care semnifică direct intensitatea de activitate a procesului parazitar în toxocaroză, analizate până la și după aplicarea tratamentului, sunt arătate în tabelul 4.6. Nivelul de anticorpi către *T. canis* la copiii cu monoinvazie toxocară, la care s-a aplicat tratament specific, s-a diminuat la 31 (55,4%)

bolnavi, față de 18 (47,4%) printre cei fără terapie specifică. În toxocaroză asociată cu comorbidități, micșorarea nivelului de anticorpi a avut loc la 34 (65,4%) din lotul cu tratament specific și la doar 2 (9,5%) copii în lipsa acestei terapii ( $p > 0,001$ ). Totuși, în ambele loturi, după tratamentul antitoxocarpic s-a remarcat creșterea nivelurilor de anticorpi la aproximativ 1/3 din pacienți – în 39,2% cazuri de monoinvazie și în 30,8% asociată cu alte parazitoze, cu toate că majoritatea acestor copii au prezentat o ameliorare clinică exprimată.

Eficiența tratamentului etiotrop în diminuarea valorilor procentuale de eozinofile a fost demonstrată prin rezultatele obținute, elucidate în tabelul 4.6. Valoarea procentuală a eozinofilelor de asemenea a avut o frecvență de scădere mai mare în rândul copiilor supuși tratamentului etiotrop, atât în varianta de monoinvazie, constatată în 66,9% cazuri, cât și în prezența comorbidităților – în 61,5% cazuri. Procentul sumativ la care valoarea procentuală a eozinofilelor a rămas fără schimbări sau a crescut a fost mult mai mare în cazul copiilor cu boli asociate care nu au beneficiat de terapie antilarvară/antitoxocarpică – 90,5% versus 38,5% înregistrat la copiii cu comorbidități și care au urmat tratament specific antitoxocarpic ( $p < 0,001$ ). În rândul copiilor cu monoinvazie toxocarpică și tratament specific, valoarea sumativă de creștere sau de menținere la aceleași valori procentuale a eozinofilelor a fost de 30,4%, comparativ cu 71,1% înregistrate în lotul fără tratament etiotrop toxocarpic ( $p < 0,001$ ).

Concentrația de IgE totale s-a diminuat de asemenea mai frecvent în rândul pacienților cu terapie antilarvară, în monoinvazie – 33,9% cazuri față de 26,3%, pe când în toxocaroză asociată diferența a fost semnificativă – 32,7% comparativ cu 4,8% cazuri înregistrate la copiii fără tratament antitoxocarpic ( $p < 0,001$ ). Procentul celor la care nivelurile de IgE totală nu a înregistrat modificări esențiale a fost destul de mare în toate loturile și a variat de la 42,3% până la 48,2% și chiar 76,2% înregistrate în lotul copiilor cu comorbidități parazitare și fără tratament antitoxocarpic, demonstrând semnificație statistică față de toate loturile ( $P < 0,05$ ), (Tabelul 4.8).

Așadar, manifestările clinice în cursul toxocarozii cronice, atât în varianta de monoinvazie, cât și în asociere cu alte parazitoze la copii, sunt foarte numeroase (peste 40 de semne clinice), diverse ca intensitate și incidență, iar cele mai frecvente dintre ele sunt cefaleea și tusea seacă, ambele înregistrate în forma de monoinvazie în 33,0% cazuri, iar în varianta asociată cu alte parazitoze – cefaleea, durerile abdominale și vertijurile în 42,5 %, 39,2% și 32,5% respectiv.

Tabelul 4.8. Evoluția indicilor de laborator în cursul toxocarozii cronice la copii în funcție de comorbidități și tratament

| Evoluția indicilor de laborator în cursul bolii  |                | Toxocaroza viscerală cronică la copii, monoinvazie |      |                      |      |                        |      | Toxocaroza viscerală cronică la copii, asociată cu alte parazitoze |      |                      |      |                        |      |
|--------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------|------|----------------------|------|------------------------|------|--------------------------------------------------------------------|------|----------------------|------|------------------------|------|
|                                                  |                | Total<br>n=94                                      |      | Cu tratament<br>n=56 |      | Fără tratament<br>n=38 |      | Total<br>n=73                                                      |      | Cu tratament<br>n=52 |      | Fără tratament<br>n=21 |      |
|                                                  |                | N                                                  | %    | N                    | %    | N                      | %    | N                                                                  | %    | N                    | %    | N                      | %    |
| 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 |

În toxocaroza asociată cu parazitoze, comparativ cu monoinvazia, mult mai frecvent au fost prezente astenia, scăderea în greutate, anorexia, durerile și greutatea în hipocondrul drept ( $p<0,05$ ). În ambele loturi, hipereozinofilia sangvină se înregistrează la doar fiecare al 6-7-lea copil, în 13,5% cazuri de monoinvazie toxocarică și în 15,1% cazuri în cea asociată cu parazitoze. Rezumând asupra evoluției indicilor de laborator în toxocaroza cu caracter cronic la copii, se remarcă descreșterea semnificativă a numărului de leucocite în lotul fără tratament specific în toxocaroza asociată cu alte parazitoze și în lotul cu monoinvazie cu terapie antilarvară specifică ( $p<0,05$ ). Acțiunea ofensivă parazitară asupra indicilor de laborator 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 toxocaroza asociată cu parazitoze –  $187,6\pm 31,9$ ;  $p<0,05$ ) și ale eozinofilelor ( $6,27\pm 0,61$  versus  $4,92\pm 0,67$ ;  $p>0,05$ ). Acțiunea îndelungată invaziv-parazitară la copii menține în permanentă alertă sistemul imunitar, conducând la epuizarea capacităților de formare și menținere a răspunsului postvaccinal. Astfel, în 58,8% de cazuri la copiii cu vârstă medie de  $9,18\pm 0,64$  ani (din ei 10 sau 33,3% aveau vârstă până la 7 ani) anti-HBsAg în ser a fost sub limita protecției. Toți aceștia au fost vaccinați în mod planic, conform Calendarului național de vaccinare, cu trei doze de vaccin împotriva

hepatitei B. Tratamentul specific a redus semnificativ valoarea procentuală a eozinofilelor în ambele loturi de pacienți ( $p<0,05$ ), a IgE în lotul cu monoinvazie ( $p<0,01$ ), pe când în lotul cu toxocaroză asociată cu alte parazitoze, în lipsa terapiei antilarvare, IgE totală și procentul de eozinofile, dimpotrivă, au sporit. Creșterea nivelului de ALAT de la  $23,8\pm 2,4$  la  $62,8\pm 14,2$  ( $p<0,01$ ) în lipsa tratamentului specific și menținerea acestei enzime în limita valorilor normale pe fundalul terapiei specifice demonstrează implicarea nemijlocită a larvelor și a toxinelor toxocarice în instalarea sindromului de citoliză hepatică la copii. Nivelul valorilor medii de anticorpi către *T. canis*, indiferent de tratamentul aplicat, a avut o tendință de creștere în toate loturile de studiu, totodată, indicatorii serologici anti-*Ascaris* IgG și anti-*Llamblia* IgM au descrescut semnificativ doar în urma tratamentului aplicat, ca durată și regim de administrare, după schemele prescrise în toxocaroză ( $p<0,05$ ).

Rezumând asupra contribuției terapiei specifice la copiii cu toxocaroză viscerală, evoluție cronică, ca patologie unică sau în asociere cu alte parazitoze, constatăm un randament clinic mult superior obținut la pacienții cu tratament antitoxocaric, comparativ cu celelalte medicații, inclusiv cu terapia de eradicare a parazitozelor comorbide ( $p<0,05$ ). Principalii indici de laborator care redau nemijlocit activitatea parazitară (nivelul de anticorpi, de IgE totală și valoarea procentuală a eozinofilelor) au avut o frecvență de modificare pozitivă superioară în loturile cu tratament specific, atât în cazul monoinvaziei toxocarice, cât mai ales în prezența comorbidităților parazitare la copii ( $p<0,05$ ). 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 toxocarozei viscerale cronice la maturi**

Evoluția cronică a toxocarozei larvare sub formă de monoinvazie a fost înregistrată la 343 (62,1%) pacienți, comparativ cu 209 (37,9%) pacienți cu asociere a altor parazitoze ( $p<0,001$ ). Dintre invaziile asociate toxocarozei, 129 (61,7%) cazuri au fost cu rezultate serologice pozitive de ascaridioză; la 92 (44,0%) – către toxoplasma IgG, iar la un pacient – și IgM; la 52 (24,9%) bolnavi în ser s-a determinat anti-*Lambliia* IgM, iar antigenul lambliazic în materiile fecale a fost depistat la 18 (81,9%) din 22 investigați din rândul celor 52 pacienți confirmați serologic; în 15 (7,2%) cazuri în ser s-a determinat anti-*Trichinella*, iar la 13 (6,2%) bolnavi, de rând cu prezența toxocarozei, au fost atestate ascaridioza cu lambliaza. În toate



cazurile de parazitoze asociate, manifestările clinice nu purtau un caracter deosebit de expresiv, caracteristic unei parazitoze. Nici la pacienții identificați cu titre pozitive de anticorpi către *Trichinella spiralis* ansamblul semnelor clinice nu a fost foarte deosebit față de lotul general.

În cazul monoinvaziei toxocarice, repartizarea conform mediului de trai nu a evidențiat diferențe între zone, pe când în toxocaroză asociată cu alte parazitoze, paradoxal, au dominat semnificativ cei din zonele urbane – 124 pacienți (59,3%) față de 85 (40,7%) din localitățile rurale ( $p < 0,01$ ). În ambele loturi a predominat clar sexul feminin ( $p < 0,001$ ), (Tabelul 4.9). Vârsta medie a fost aproape identică –  $41,8 \pm 0,78$  ani la pacienții cu monoinvazie toxocarică și  $40,0 \pm 1,02$  ani la cei cu comorbidități parazitare. Un număr de 54 (15,7%) pacienți cu monoinvazie au avut o durată a toxocarozei între 1 și 2 ani, pe când în cazul asocierilor cu alte parazitoze, numărul pacienților a fost de 58 (27,8% din totalul celor 209 pacienți) ( $p < 0,001$ ). Cei mai mulți pacienți în ambele loturi au fost cei cu durata bolii între 2 și 5 ani – 158 (46,1%) cazuri în monoinvazie și 82 (39,2%) în formele asociate ( $p > 0,05$ ). Această durată a bolii a fost mai frecvent întâlnită în ambele loturi, comparativ cu celelalte perioade de durată ( $p < 0,05$ ). Mult mai frecvent, monoinvazia a fost atestată la bolnavii cu durata invaziei de 5-7 ani – 100 (29,2%) cazuri față de 31 (14,8%) cazuri cu asociere a altor parazitoze ( $p < 0,001$ ), pe când la cei cu durata toxocarozei peste 7 ani, mai frecvent au fost depistate asocieri parazitare – 38 (18,2%) cazuri față de monoinvazie cu 31 (9,0%) cazuri ( $p < 0,01$ ), (Tabelul 4.9). Distribuția indicatorilor în funcție de durata în ani a toxocarozei viscerale este prezentată în Anexa 5.

Asocierile parazitare au influențat benefic asupra gravității bolii de bază, astfel forma ușoară a fost înregistrată mult mai frecvent (65,1%) în toxocaroză cu comorbidități parazitare, comparativ cu monoinvazia (56,6%;  $p < 0,05$ ), pe când formele de gravitate medie s-au înregistrat mai frecvent la pacienții cu monoinvazie toxocarică – 41,4%, comparativ cu 33,0% cazuri în lotul celor cu comorbidități parazitare ( $p < 0,05$ ), (Tabelul 4.9). Formele grave s-au înregistrat mult mai rar – 1,9% în asociere și 2,0% în monoinvazie.

Variatatea semnelor clinice de amploare, prin implicarea sistemelor, a avut în ambele loturi o distribuție procentuală asemănătoare ( $p > 0,05$ ). Varianta clinică înregistrată mai frecvent în ambele loturi a fost cea digestivă, urmată de cea bronhopulmonară. Implicarea prin afectarea pielii și țesuturilor moi a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu asocieri parazitare – 23,4%, comparativ cu monoinvazia – 16,0% ( $p < 0,05$ ), iar alte variante (locomotorie, tumorală, hematopoietică, cardiacă) mai frecvent s-au înregistrat la pacienții cu monoinvazie toxocarică – 10,2%, comparativ cu 4,3% în toxocaroză asociată cu alte parazitoze ( $p < 0,01$ ), (Tabelul 4.9).

Tabelul 4.9. Valorile absolute și cele procentuale de distribuție a indicatorilor demografici, clinici în toxocaroza cronică monoinvazie și asociată cu parazitoze la maturi

| Indicatori               | Toxocaroză viscerală cronică maturi, monoinvazie (n=343) |      | Toxocaroză viscerală cronică asociată cu parazitoze (n=209) |      | Total (n=552) |      |
|--------------------------|----------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------|------|---------------|------|
|                          | n                                                        | %    | n                                                           | %    | n             | %    |
| Rural                    | 169                                                      | 49,3 | 85                                                          | 40,7 | 254           | 46,0 |
| Urban                    | 174                                                      | 50,7 | 124                                                         | 59,3 | 298           | 54,0 |
| p>0,05                   |                                                          |      | p<0,01                                                      |      | p>0,05        |      |
| Feminin                  | 228                                                      | 66,5 | 146                                                         | 69,9 | 374           | 67,8 |
| Masculin                 | 115                                                      | 33,5 | 63                                                          | 30,1 | 178           | 22,2 |
| p<0,001                  |                                                          |      | p<0,001                                                     |      | p<0,001       |      |
| Vârsta medie (ani)       | 41,82±0,78                                               |      | 40,02±1,02                                                  |      | 40,99±0,61    |      |
| p>0,05                   |                                                          |      |                                                             |      |               |      |
| Durata bolii 1-2 ani     | 54                                                       | 15,7 | 58                                                          | 27,8 | 112           | 20,3 |
| Durata bolii 2-5 ani     | 158                                                      | 46,1 | 82                                                          | 39,2 | 240           | 43,5 |
| Durata bolii 5-7 ani     | 100                                                      | 29,2 | 31                                                          | 14,8 | 131           | 23,7 |
| Durata bolii peste 7 ani | 31                                                       | 9,0  | 38                                                          | 18,2 | 69            | 12,5 |
|                          |                                                          |      |                                                             |      |               |      |
| Ușoară                   | 194                                                      | 56,6 | 136                                                         | 65,1 | 330           | 59,8 |
| Gravitate medie          | 142                                                      | 41,4 | 69                                                          | 33,0 | 211           | 38,2 |
| Gravă                    | 7                                                        | 2,0  | 4                                                           | 1,9  | 11            | 2,0  |
|                          |                                                          |      |                                                             |      |               |      |
| Afectare 1 sistem        | 113                                                      | 33,0 | 62                                                          | 29,6 | 175           | 31,7 |
| Afectare 2 sisteme       | 115                                                      | 33,5 | 76                                                          | 36,4 | 191           | 34,6 |
| Afectare 3 sisteme       | 115                                                      | 33,5 | 71                                                          | 34,0 | 186           | 33,7 |
|                          |                                                          |      |                                                             |      |               |      |
| Bronhopulmonară          | 104                                                      | 30,3 | 51                                                          | 24,4 | 155           | 28,1 |
| Digestivă                | 106                                                      | 30,9 | 65                                                          | 31,1 | 171           | 31,0 |
| Cutanată                 | 55                                                       | 16,0 | 49                                                          | 23,4 | 104           | 18,8 |
| Neurologică              | 43                                                       | 12,5 | 35                                                          | 16,7 | 78            | 14,1 |
| Altele                   | 35                                                       | 10,2 | 9                                                           | 4,3  | 44            | 8,0  |
|                          |                                                          |      |                                                             |      |               |      |
| Cu tratament specific    | 198                                                      | 57,7 | 132                                                         | 63,2 | 330           | 59,8 |
| Fără tratament specific  | 145                                                      | 42,3 | 77                                                          | 36,8 | 222           | 40,2 |
| p<0,001                  |                                                          |      | p<0,001                                                     |      | p<0,001       |      |

Manifestările clinice în cursul toxocarozii cronice la maturi au fost foarte diferite ca intensitate și incidență. S-au înregistrat 52 semne clinice în monoinvazia toxocară și 44 în toxocaroza asociată cu alte parazitoze. Manifestările clinice cel mai frecvent întâlnite sunt prezentate în figura 4.11. În ambele loturi, semnele clinice mai frecvente în ordinea

descrescândă, cu incidența de la 38,5% până la 25,7%, au fost: cefaleea, durerile abdominale, vertijurile, astenia fizică, anorexia, tusea îndelungată, tulburările de somn, pruritul cutanat.

Cu toate că fiecare semn clinic a avut o frecvență puțin diferită, diferențe statistice semnificative între primele nouă semne pe loturi nu au fost constatate ( $p>0,05$ ). Următoarele ca incidență, cu oscilații procentuale între 22,4% și 11,7%, în monoinvazie au fost: semne de faringită cu senzație de corp străin în gât, balonări abdominale, dureri în hipocondre, scăderea acuității vederii, greutate în hipocondre, accese periodice de dispnee, semne de bronșită obstructivă, erupții maculo-papuloase. În caz de asociere parazitară, semnele clinice cu valoare procentuală, cu frecvență între 26,8% și 12,4%, în ordinea descrescândă au fost următoarele: balonări abdominale, erupții maculo-papuloase, greutate și dureri în hipocondre, senzație de „nod” în gât, scăderea în greutate, hipereozinofilie, schimbări ecografice difuze în parenchimul ficatului (Figura 4.11).

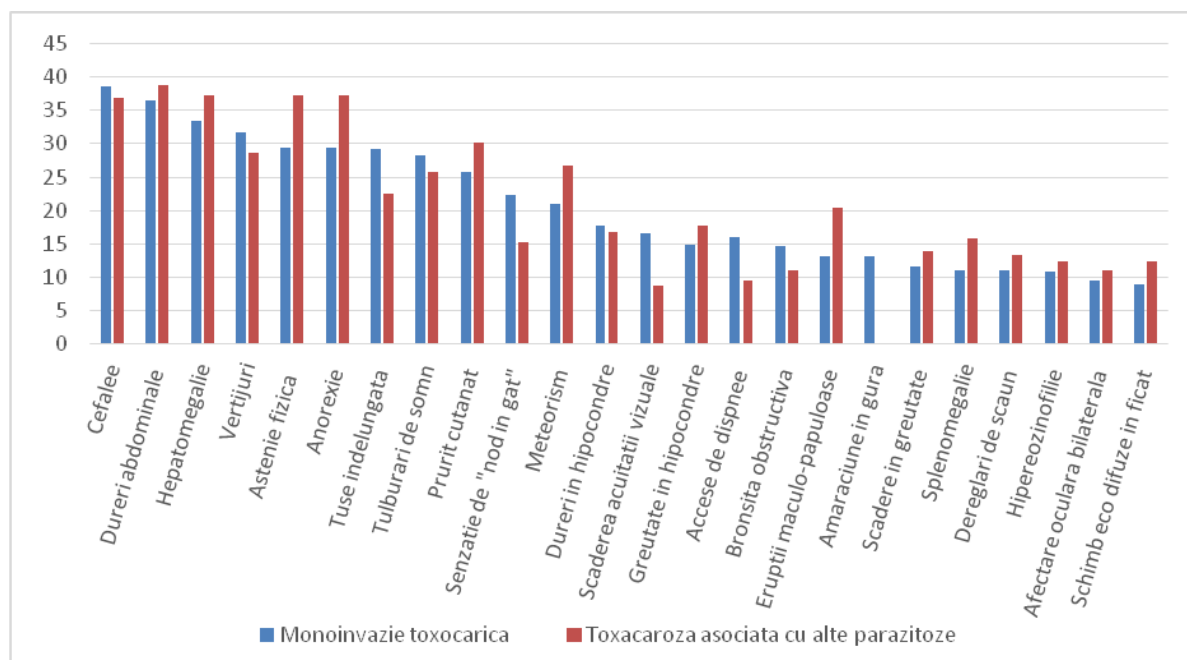


Fig. 4.11. Distribuția procentuală a celor mai frecvente semne întâlnite la mături cu toxocaroză viscerală cronică, monoinvazie și în asociere cu alte parazitoze

Astfel, în monoinvazie mai frecvent au fost întâlnite semnele clinice de: faringită cu perceperea de corp străin în gât în 22,4% cazuri față de 15,3% cazuri în asociere cu parazitoze ( $p<0,05$ ), accese de dispnee în 16,0% versus 9,5%, respectiv ( $p<0,05$ ), scăderea acuității vederii în 16,7% cazuri față de 8,7% ( $p<0,01$ ), însă erupțiile maculo-papuloase au fost întâlnite mai frecvent în comorbidități cu parazitoze – 20,5% cazuri, comparativ cu monoinvazia – 13,1% ( $p<0,05$ ). Următoarele semne clinice au avut o frecvență puțin mai mare în toxocaroză asociată

cu alte parazitoze, însă nu au depășit pragul de semnificație statistică. Astfel, splenomegalia a fost înregistrată în 15,8% cazuri față de 11,1% în monoinvazie, scăderea în pondere în 13,7% față de 11,7% în monoinvazie; dereglările de scaun – în 13,4%, comparativ cu 11,1% în monoinvazie; hipereozinofilia - în 12,4% versus 10,8% în monoinvazie.

În figura 4.12 sunt arătate celelalte 27 de semne clinice cu incidența mai mică de 10% în evoluția toxocarozii cronice la maturi; în caz de asociere cu alte parazitoze, numărul lor a fost mai mic – 20. O diferență statistică între loturi a fost stabilită doar în incidența afectării uniloculare, care s-a înregistrat în 8,1% cazuri la pacienții cu monoinvazie, față de 1,9% în asociere cu alte parazitoze ( $p < 0,001$ ). În monoinvazie, mai frecvent comparativ cu stările asociate de comorbidități, s-au determinat dereglări de vedere (9,0% versus 8,1%), rinită (7,9% vs 3,3%), semne de faringită (6,1% vs 1,4%), dureri cardiace (5,0% vs 2,9%), subfebrilitate (4,4% vs 3,3%), dereglări de ritm cardiac (4,7% vs 3,8%), eritem polimorf (4,4% vs 1,0%), crize epileptiforme (3,9% vs 2,9%), dureri articulare (3,9% vs 2,9%), dureri musculare (3,5% vs 2,9%), vedere încețoșată (3,2% vs 1,0%), limfadenopatii (3,2% vs 0,0%), erupții maculopeteșiale (2,9% vs 2,4%), semne de conjunctivită (2,6% vs 1,4%), bronhopneumonie (2,3% vs 1,4%). Următoarele semne clinice mai frecvent s-au semnalat în toxocaroză asociată cu parazitoze, comparativ cu monoinvazia: hiper-ALAT-emia (9,1% vs 6,1%), eritemul nodos (4,8% vs 3,2%), căderea intensă a părului (4,8% vs 2,6%), tulburări neuropsihice (2,4% vs 2,3%).

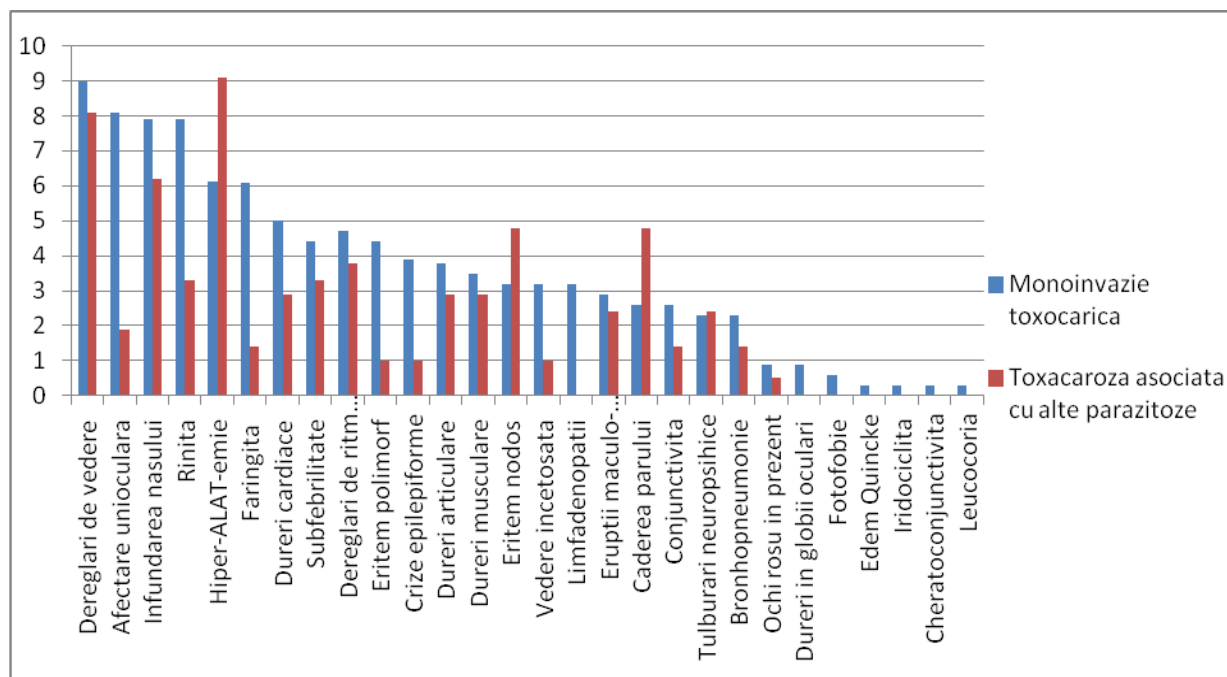


Fig. 4.12. Distribuția procentuală a semnelor rar întâlnite la maturii cu toxocaroză viscerală cronică, monoinvazie și în asociere cu alte parazitoze

Au fost întâlnite doar în cursul monoinvaziei toxocarice percepere de amărăciune în gură în 13,1% cazuri, limfadenopatii – 3,2%, dureri în globii oculari – 0,9%, fotofobie – 0,9%, edem Q, semne de iridociclită, chertoconjunctivă, leucoree – 0,3% cazuri.

Terapia specifică administrată a inclus remedii antilarvare, antitoxocarice, antilambliazice, majoritatea fiind din grupul derivaților de benzimidazol, prescriși în posologie de 0,4 g de 2 ori pe zi, cu durata tratamentului de  $10,2 \pm 1,2$  zile. În lotul pacienților cu parazitoze asociate (ascaridioză), tratamentul nespecific (antitoxocaric) a inclus și administrarea de albendazol în doză de 0,4 g timp de trei zile. În toate cazurile, evaluarea clinică și cea de laborator au fost efectuate repetat peste trei luni de la încheierea tratamentului aplicat.

De către noi au fost determinate rezultate clinice ale eficacității tratamentului pacienților adulți cu toxocaroză monoinvazie în primele 10 zile de tratament cu remedii antitoxocarice (antilarvarice) din grupul remediilor benzimidazol în lotul experimental ( $L_1$ ), prin comparația cu lotul de control ( $L_0$ ) care au beneficiat doar de tratament simptomatic și patogenetic, care desigur au urmat și pacienții lotului experimental.

Menționăm, ca tratament modificat 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 și anume: vertijuri (RR=0,03,  $\hat{I}_{95,0}$ : 0.0037 - 0.2028,  $p= 0.0004$ ), pentru a obține acest rezultat și prevenirea unor complicații trebuie să fie tratați 10 pacienți (NNT=10); cefalee și subfebrilitate a câte RR=0,05,  $\hat{I}_{95,0}$ : 0.0029 - 0.9461,  $p= 0.0458$ , reeșind din faptul că asupra acestor semne clinice influențiază mai mulți factori și indicatorul NNT este egal cu 38 (Tabelul 4.10) Este de menționat că, terapia antilarvarică a condus la ameliorarea semnelor clinice în primele 10 zile de tratament și la pacienții adulți la care toxocaroză a fost asociată cu alte parazitoze.

Astfel, în urma administrării tratamentului modificat (adăugare de remedii antilarvarice după schema aplicată pacienților cu monoinvazie) în lotul  $L_1$  redresarea semnelor clinice s-a constatat mai frecvent comparativ cu lotul de control ( $L_0$ ) care au urmat doar terapie standard împreună cu remedii de eradicare a parazitozei asociate (Tabelul 4.11.)

Prin urmare tratamentul antilarvaric a devenit ca factor de protecție puternic cu valorile indicatorului RR de la 0,04 pentru eliminarea sau diminuarea vădită a cefaleei până la 0,32 pentru astenie, însă doar cu excepție pentru subfebrilitate cu rezultat statistic nesemnificativ. Rezultatele pentru semne clinice principale analizate sunt prezentate în tabelul 4.11.

Tabelul 4.10. Eficacitatea tratamentului pacienților adulți cu toxocaroză monoinvazivă în primele 10 zile de tratament

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

Tabelul 4.11. Eficacitatea tratamentului pacienților adulți cu toxocaroză asociată cu alte parazitoze în primele 10 zile de tratament

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

Valorile medii ale indicatorilor principali de laborator în toxocaroza cronică pe parcursul supravegherii în funcție de tratamentul aplicat sunt expuse în tabelul 4.12. Valorile medii ale leucocitelor, în ambele loturi de cercetare, până la instituirea tratamentului au fost în limitele valorilor de referință. Valorile procentuale ale eozinofilelor și limfocitelor în ambele loturi au fost peste media persoanelor sănătoase ( $p < 0,05$ ). În ambele loturi, nivelurile de activitate a ALAT și ASAT au fost în limita valorilor de referință. Nivelul mediu de anticorpi către *Toxocara canis* a fost mult mai mare în rândul pacienților cu toxocaroză asociată cu alte parazitoze –  $39,8 \pm 1,75$ , comparativ cu monoinvazia –  $33,2 \pm 1,28$  ( $p < 0,01$ ). Concentrația medie de IgE totală, precum și valorile medii procentuale ale eozinofilelor, de asemenea au fost mai ridicate în lotul pacienților cu parazitoze asociate, comparativ cu monoinvazia (Tabelul 4.12).

Evoluția acestor indici pe loturi a comportat, în linii generale, schimbări asemănătoare, totodată s-au identificat și unele diferențe semnificative (Tabelul 4.12). Valorile medii ale leucocitelor au coborât semnificativ în ambele loturi, indiferent de specificul terapiei aplicate ( $p < 0,05-0,01$ ). Valorile medii procentuale ale limfocitelor, dimpotrivă, au crescut în ambele loturi, cu excepția pacienților cu parazitoze asociate care au urmat tratament nespecific, pe când în lotul celor cu monoinvazie în lipsa tratamentului etiotrop această creștere a fost semnificativă, urcând de la  $30,7 \pm 1,92$  până la  $38,0 \pm 2,16$  ( $p < 0,05$ ), iar în lotul bolnavilor cu parazitoze care au urmat tratament specific, această creștere a fost și mai pronunțată – de la  $32,2 \pm 1,65$  la  $44,0 \pm 2,1$  ( $p < 0,001$ ). Valorile medii procentuale ale eozinofilelor au cunoscut o descreștere semnificativă în lotul pacienților cu parazitoze asociate, indiferent de aplicarea terapiei antitoxocarice, de la  $5,29 \pm 0,84$  până la  $2,91 \pm 0,23$  la cei cu tratament antitoxocaric ( $p < 0,01$ ) și până la  $2,33 \pm 0,31$  la cei fără această terapie ( $p < 0,001$ ). În lotul pacienților cu monoinvazie, de asemenea s-a constatat scăderea valorilor medii ale eozinofilelor de la  $4,74 \pm 0,81$  până la  $4,01 \pm 0,31$  ( $p > 0,05$ ) la bolnavii cu terapie specifică, pe când la pacienții care nu au urmat tratament antilarvar diminuarea a fost mai vădită – până la  $3,54 \pm 0,45$  ( $p < 0,05$ ).

Rezultatele obținute privind modificarea valorilor de citoliză hepatică prin aplicarea tratamentului specific au demonstrat tendințe de reducere a acestora. Astfel, activitatea ALAT a descrescut, iar în cazurile fără terapie etiotropă, dimpotrivă, a crescut, fiind de  $39,0 \pm 5,2$  în lotul asociat cu parazitoze față de  $24,3 \pm 3,4$  în cel cu tratament specific ( $p < 0,05$ ).

Tabelul 4.12. Variațiile indicilor de laborator în cursul toxocarozii cronice la maturi (abs.,%)

| Indicii                        | Valori de referință persoane sănătoase (n=50) | Pacienți maturi cu monoinvazie toxocarică cronică (n=343) |                                 |                                   | Pacienți maturi cu toxocaroză cronică în asocieră cu alte parazitoze (n=209) |                                 |                                  |
|--------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
|                                |                                               | Până la tratament (n=343)                                 | După tratament specific (n=198) | După tratament nespecific (n=145) | Până la tratament (n=209)                                                    | După tratament specific (n=132) | După tratament nespecific (n=77) |
| Leucocite (10 <sup>9</sup> /l) | 6,2±0,12                                      | 6,21±0,14                                                 | 5,55±0,22                       | 5,3±0,28                          | 6,46±0,33                                                                    | 5,35±0,26                       | 5,53±0,21                        |
| p                              |                                               | p<0,05                                                    |                                 | p<0,01                            | p<0,01 p<0,05                                                                |                                 |                                  |
| Limfocite (%)                  | 25,6±0,39                                     | 30,7±1,92                                                 | 34,36±1,61                      | 38,0±2,16                         | 32,2±1,65                                                                    | 44,0±2,19                       | 32,0±5,5                         |
| p                              |                                               | p>0,05                                                    |                                 | p<0,05                            | p<0,001 p>0,05                                                               |                                 |                                  |
| Eozinofile (%)                 | 1,8±0,10                                      | 4,74±0,81                                                 | 4,01±0,31                       | 3,54±0,45                         | 5,29±0,84                                                                    | 2,91±0,23                       | 2,33±0,31                        |
| p                              |                                               | p>0,05                                                    |                                 | p<0,05                            | p<0,01 p<0,001                                                               |                                 |                                  |
| ALAT (u/l)                     | 28,0±1,3                                      | 37,01±5,4                                                 | 35,08±4,92                      | 39,14±3,8                         | 31,33±3,03                                                                   | 24,3±3,43                       | 39,04±5,2                        |
| p                              |                                               | p>0,05                                                    |                                 | p>0,05                            | p>0,05 p>0,05                                                                |                                 |                                  |
| ASAT (u/l)                     | 27,7 ±1,2                                     | 27,53±3,1                                                 | 32,36±4,4                       | 39,4±5,47                         | 26,76±2,11                                                                   | 31,13±3,1                       | 34,99±6,92                       |
| p                              |                                               | p>0,05                                                    |                                 | p>0,05                            | p>0,05 p>0,05                                                                |                                 |                                  |
| Anti-Toxocara IgG (NTU)        | 4,4±0,43                                      | 33,2±1,28                                                 | 34,5±1,8                        | 34,3±2,29                         | 39,79±1,75                                                                   | 32,7±2,36                       | 28,32±3,2                        |
| p                              |                                               | p>0,05                                                    |                                 | p>0,05                            | p<0,05 p<0,01                                                                |                                 |                                  |
| Anti-Ascaris IgG (NTU)         | 4,1±0,41                                      | Negativ                                                   | Negativ                         | Negativ                           | 21,94±1,13<br>142 cazuri                                                     | 18,45±2,6<br>12 cazuri          | 19,02±2,9<br>19 cazuri           |
| p                              |                                               |                                                           |                                 |                                   | p>0,05 p>0,05                                                                |                                 |                                  |
| Antitrichinela IgG (NTU)       |                                               | Negativ                                                   | Negativ                         | Negativ                           | 33,89±6,9<br>15 cazuri                                                       | 14,4±3,1<br>3 cazuri            | Au urmat tratament specific      |
| p                              |                                               |                                                           |                                 |                                   | p<0,05                                                                       |                                 |                                  |
| Anti Lambliia IgM(NTU)         | 3,9±0,33                                      | Negativ                                                   | Negativ                         | Negativ                           | 21,02±2,2<br>65 cazuri                                                       | 15,2±1,62<br>5 cazuri           | Au urmat tratament specific      |
| p                              |                                               |                                                           |                                 |                                   | p<0,05                                                                       |                                 |                                  |
| Anti-toxoplasma IgG            |                                               | Negativ                                                   | Negativ                         | Negativ                           | 35,81±4,22<br>92 cazuri                                                      |                                 |                                  |
| p                              |                                               |                                                           |                                 |                                   |                                                                              |                                 |                                  |
| IgE totală (UI/ml)             | 95,3±7,6                                      | 191,2±21,2                                                | 133,01±15,3                     | 184,2±17,2                        | 229,9±22,7                                                                   | 127,1±15,3                      | 178,4±16,3                       |
| p                              |                                               | p<0,05                                                    |                                 | p>0,05                            | p<0,001 p>0,05                                                               |                                 |                                  |



Nivelul mediu de anticorpi către *T. canis* în lotul pacienților cu monoinvazie toxocarică, indiferent de tratamentul aplicat, a avut tendință de majorare ne semnificativă, pe când la bolnavii cu asocieri parazitare, titrul de anticorpi fiind inițial mult mai mare decât în monoinvazie ( $39,8 \pm 1,75$  vs  $33,2 \pm 1,28$ ;  $p < 0,01$ ), a cunoscut o descreștere semnificativă în lotul pacienților fără tratament antitoxocaric până la  $28,3 \pm 3,2$  ( $p < 0,01$ ) și până la  $32,7 \pm 2,36$  la cei cu astfel de tratament ( $p < 0,05$ ), (Tabelul 4.12). Datele obținute sugerează ipoteza intensificării activității toxocarice prin creșterea nivelului de anticorpi în cazul asocierii altor parazitoze și descreșterea lor semnificativă în urma eradicării parazitozelor asociate ( $p < 0,05$ ).

La 12 (18,5%) din cei 65 de pacienți cu anticorpi anti-ascaridieni care au urmat tratament anti-*Toxocara canis* și 19 (24,7%) din cei 77 bolnavi care au primit tratament *antiascaridian* s-a menținut în sânge prezența acestor anticorpi timp îndelungat după terapie, probabil ca sechelă serologică. La acești pacienți, nivelul mediu de anticorpi către *Ascaris lumbricoides* a descrescut fără semnificație în ambele loturi: de la  $21,9 \pm 1,13$  până la  $18,5 \pm 2,6$  în lotul cu tratament antitoxocaric și până la  $19,0 \pm 2,9$  în cel cu tratament *antiascaridian* ( $p > 0,05$ ), (Tabelul 4.12).

Tratamentul antitoxocaric cu derivați de benzimidazol a avut un efect benefic asupra lambliazei intestinale, ducând la dispariția anticorpilor antilambliatici la 60 (92,3%) din totalul celor 65 care au urmat acest tratament ( $p < 0,001$ ). Doar la 5 (7,7%) pacienți se păstrau în sânge anti-*Lamblia* IgM, cu valori medii de  $15,2 \pm 1,62$ , și numai la doi din ei în materiile fecale s-a depistat antigenul lambliatic prin metoda imunoenzimatică.

Și în cazul asocierilor serologice de anti-*Trichinella spiralis* terapia antitoxocarică cu derivați de benzimidazol a avut efect pozitiv. Astfel, la 12 (80,0%) din cei 15 pacienți, anticorpii au dispărut din sânge, ceea ce demonstrează prezența unor forme ușoare sau chiar oculte de trichineloză, deoarece la niciunul dintre ei, după cum a fost menționat anterior, manifestările clinice nu erau caracteristice pentru această parazitoză.

Nu ne-am propus drept scop să analizăm comportamentul evolutiv al toxoplasmozei și influența reciprocă a acestei parazitoze asupra toxocarozelor și viceversa. Totodată, cazul clinic care urmează impune efectuarea unui studiu separat asupra acestor două comorbidități.

**Cazul clinic 4.6.** Pacientul S. O., 41 de ani, din localitate rurală, antreprenor, administrator, practică vânătoarea animalelor de pădure, are mulți câini.

Acuza slăbiciune generală, astenia periodic devenea foarte pronunțată, cefalee, balonări abdominale, pruritul pleoapelor, față edematoasă. Este bolnav de 1,5 ani. În această perioadă a fost consultat și investigat de mai mulți specialiști din medicina internă – cardiolog, endocrinolog, oncolog, neurolog, alergolog, gastroenterolog, pneumoftiziolog, care au exclus

patologiile corespunzătoare. În 2013, rezultatele la toxocaroză – negative. În trecut se considera practic sănătos. La data de 02.10.2015: antitoxocara 18,25, Western blot toxocara pozitiv, anti-toxoplasma IgM pozitiv – 0,794/0,276, anti-toxoplasma IgG >1000 UI/ML (N<50), ALAT, ASAT, HLG în limitele valorilor de referință, patologia oculară exclusă.

*Concluzie medicală: toxocaroză larvară ocultă, evoluție cronică, varianta clinică predominant neurologică, toxoplasmoza dobândită, probabil cronică, în exacerbare.*

*A urmat tratament cu derivați de benzimidazol (Eskazole) de 0,4 g 1 comprimat de 2 ori pe zi după mese – 2 cure de 14 zile, cu pauză între ele de 10 zile, hepatoprotector din plante – Hepasept, câte 1 compr. de 3 ori pe zi 1 lună, apoi câte 1 compr. de 2 ori pe zi 1 lună; Wobenzym câte 2 dr. de 3 ori pe zi cu 30 min. până la mese, cu un pahar de apă – 38 zile; Spirulină 0,4 g de 4 ori pe zi cu 30 min. până la mese, 2 luni, și Interleuchină-5 și Citomix primele 5 zile a câte 10 granule sublingval dimineța și seara, cu 1 oră până la masă, următoarele zile a câte 3 g; Interleuchina-5 a câte 20 picături de 2 ori sublingval peste 20 min. de la administrarea Citomixului – în total 2 luni. În ziua de duminică – pauză pentru ultimele două preparate.*

*Peste o lună de la încheierea tratamentului (peste trei luni de la inițiere), starea generală s-a ameliorat: a dispărut pruritul pleoapelor, oboseala, edemele de pe față, balonările abdominale, cefaleea s-a micșorat ca intensitate și ritmicitate – apare o dată la 2–3 săptămâni, Toxocara Western blot a devenit slab pozitiv, anti-Toxocara 3,41 (N<11), anti-toxoplasma IgM – negativ, IgG 348 (N<35), ALAT, ASAT, HLG și IgE totală – în limitele valorilor de referință.*

*La un an de supraveghere, starea generală satisfăcătoare, nu prezenta acuze, anti-Toxocara negativă, anti-toxoplasma IgG >650 (N <30). S-a prescris: inductor de interferon – Lavomax 1 comprimat pe zi primele 2 zile, apoi câte 1 compr. peste 1 zi, în total 20 de pastile.*

*La 1,5 ani (21.03.2017) de supraveghere, nu prezenta acuze, anti-Toxocara negativă (4,69), anti-toxoplasma gondi IgG – 248 IU/ml (N<35); deoarece leucocitele au fost  $4,25 \times 10^9/l$ , s-a prescris o cură cu spirulină timp de trei luni. Rămâne în supraveghere.*

Cazul prezentat demonstrează acțiunea imunodepresivă a invaziei toxocarice, cu exacerbarea toxoplasmozei cronice, iar terapia antitoxocară și imunocorectoare de lungă durată a contribuit la vindecarea (la acest moment) toxocarozei și la remisiunea toxoplasmozei.

Nivelul mediu de imunoglobulină E a descrescut semnificativ în loturile pacienților cu tratament antitoxocară, în monoinvazie, de la  $191,2 \pm 21,2$  la  $133,01 \pm 15,3$  ( $p < 0,05$ ), în asocierea cu parazitoze – de la  $229,9 \pm 22,7$  la  $127,1 \pm 15,3$  ( $p < 0,001$ ). În loturile pacienților fără tratament antitoxocară, descreșterea a fost nesemnificativă ( $p > 0,05$ ), (Tabelul 4.12).

Principalii indicatori imunologici în monoinvazia toxocară și în cea asociată cu diverse parazitoze sunt prezentați în tabelul 4.9. Conform datelor obținute, în ambele loturi de pacienți indicatorii imunologici – CD3, CD4, CD8 – au fost sub nivelul mediu al persoanelor sănătoase ( $p < 0,001$ ), iar indicele de imunoreglare (CD4/CD8) a fost semnificativ mai mare de asemenea în ambele loturi ( $p < 0,01$  pentru monoinvazie și  $p < 0,05$  pentru formele asociate), în principal pe seamă scăderii mai evidente a celulelor CD8 (Tabelul 4.13). Lanțul imunologic umoral,

reprezentat de CD19, dimpotrivă, a fost în exces numeric în ambele loturi, depășind statistic valorile medii ale persoanelor sănătoase ( $p<0,001$ ).

Disproporționalitatea în echilibrul imunologic a condus la perturbarea indicilor de confortabilitate imunologică. Raportul dintre componenta imună celulară și cea umorală a fost în evidentă creștere, pe de o parte, din cauza imunodeficienței mediate celular, iar pe de altă parte, din cauza excesului limfocitelor B. Astfel, raportul T/B în ambele loturi a înregistrat valori de două ori mai mici comparativ cu persoanele aparent sănătoase ( $p<0,01$ ). Indicele LTL, indiferent de patologii asociate, a confirmat prezența imunodeficienței celulare avansate, deviind semnificativ comparativ cu valorile înregistrate la persoanele aparent sănătoase ( $p<0,01$ ).

Tabelul 4.13. Valorile medii ale indicatorilor imunologici în toxocaroza cronică la maturi, în monoinvazie și în asociere cu diverse parazitoze

| Indicii             | Valori de referință la persoanele sănătoase (n=50) | Toxocaroză cronică monoinvazie (n=26) | Toxocaroza cronică în asociere cu parazitoze (n=21) | p      |
|---------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------|
| CD3 ( $10^9/l$ )    | 1,26±0,047                                         | 0,81±0,07 <sup>nnn</sup>              | 0,83±0,08 <sup>nnn</sup>                            | p>0,05 |
| CD4 ( $10^9/l$ )    | 0,72±0,024                                         | 0,50±0,05 <sup>nnn</sup>              | 0,50±0,04 <sup>nnn</sup>                            | p>0,05 |
| CD8 ( $10^9/l$ )    | 0,51±0,032                                         | 0,27±0,03 <sup>nnn</sup>              | 0,28±0,04 <sup>nnn</sup>                            | p>0,05 |
| CD4/CD8 (un. conv.) | 1,32±0,038                                         | 3,44±1,0 <sup>nn</sup>                | 3,20±0,92 <sup>n</sup>                              | p>0,05 |
| CD19 ( $10^9/l$ )   | 0,18±0,010                                         | 0,46±0,07 <sup>nnn</sup>              | 0,377±0,04 <sup>nnn</sup>                           | p>0,05 |
| T/B                 | 5,2±1,2                                            | 2,44±0,32 <sup>nnn</sup>              | 2,50±0,23 <sup>nn</sup>                             | p>0,05 |
| LTL                 | 5,2±0,27                                           | 8,08±0,89 <sup>nn</sup>               | 6,61±0,44 <sup>nn</sup>                             | p>0,05 |
| CIC (u.d.o.)        | 65,0±3,86                                          | 45,04±8,20                            | 70,42±9,50                                          | p<0,05 |

Notă. Diferență semnificativă între indici: <sup>n</sup> – cu valoarea la persoanele sănătoase.

Deoarece, după cum am menționat, manifestările clinice au fost foarte variate ca intensitate și frecvență, schimbările survenite în tabloul clinic în cursul toxocarozii cronice la maturi au fost analizate în funcție de diminuarea procentuală a fiecărui simptom, redat în procente față de intensitatea exprimată până la aplicarea tratamentului. Media procentuală de diminuare a simptomelor a determinat eficacitatea clinică a terapiei.

Astfel, eficiența clinică a fost estimată în funcție de diminuarea sau dispariția semnelor clinice: *foarte pronunțată* – eficacitate notată cu reducerea între 75% și 100% din intensitatea

manifestărilor anterioare; *pronunțată* – 50-75%, *slab pronunțată* – mai puțin de 50% și eficacitate *absentă*. În figura 4.13 sunt prezentate schimbările exprimate procentual în funcție de eficiența clinică instalată la maturi în cursul toxocarozelor și al toxocarozelor asociate cu diverse parazitoze, indiferent de terapia aplicată.

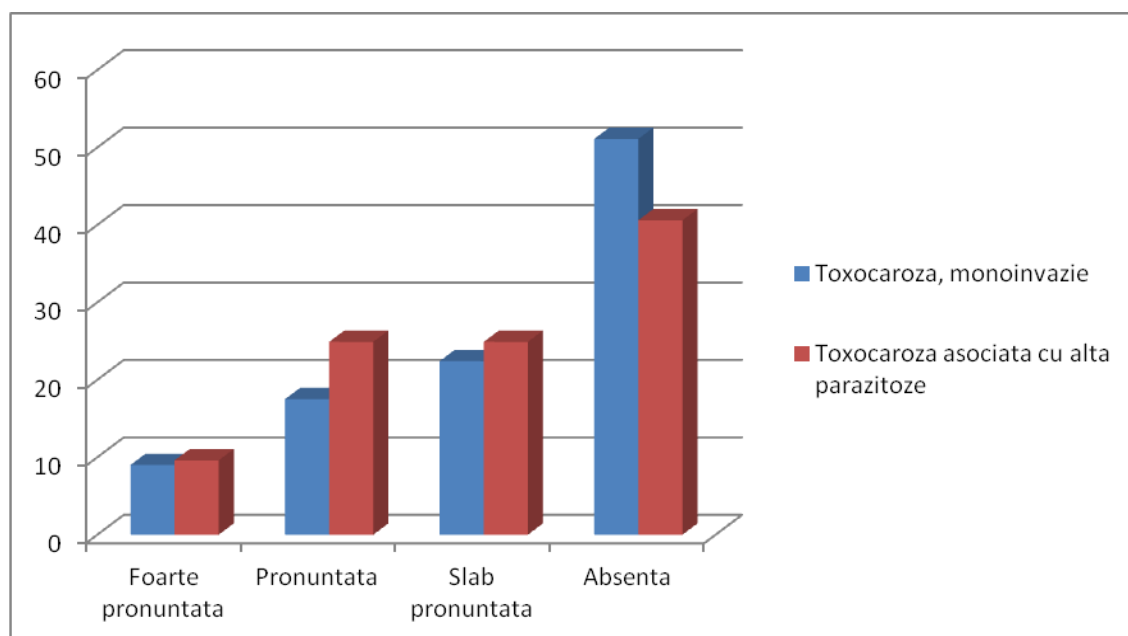


Fig. 4.13. Exprimarea procentuală a eficacității clinice obținute în cursul toxocarozelor cu evoluție cronică la maturi (%)

După cum se observă, în ambele loturi distribuția procentuală de eficiență clinică pronunțată și slab pronunțată a fost aproape identică, fără abateri semnificative, însă totuși în monoinvazie diminuarea manifestărilor clinice a fost mai dificilă. Astfel, eficiența clinică pronunțată s-a înregistrat mult mai frecvent la pacienții cu comorbidități parazitare – 24,9%, comparativ cu monoinvazia – 17,5% ( $p < 0,05$ ), iar absența modificărilor clinice a fost de 51,1% în monoinvazie, comparativ cu 40,6% cazuri la pacienții cu comorbidități parazitare ( $p < 0,05$ ).

Analiza separată pe grupuri în funcție de specificul terapiei administrate a evidențiat un comportament diferit în repartizarea procentuală a eficienței clinice. În monoinvazia toxocarăică, tratament specific antilarvar au primit 198 (57,7%) de maturi, iar 145 (42,3%) nu au urmat tratament etiotrop. În cazul toxocarozelor cronice la pacienții maturi fără comorbidități parazitare, care au urmat tratament antilarvar, o eficiență clinică foarte pronunțată a fost constatată în 14,6% cazuri, pe când în lotul fără acest tratament în doar 5,5% cazuri ( $p < 0,01$ ), (Figura 4.14). Eficacitate clinică pronunțată de asemenea a fost obținută în proporție mult mai mare în lotul pacienților cu terapie antitoxocarăică – 28,8% cazuri din cei 198 tratați, față de 19,3% din cei 145 bolnavi fără tratament specific ( $p < 0,05$ ). Și mai mare a fost procentul persoanelor supuse

tratamentului specific care au înregistrat eficiență clinică slab pronunțată – 34,3% față de 16,6% ( $p<0,001$ ), (Figura 4.14). Totodată, absența modificărilor sau ineficiența clinică a fost constatată la majoritatea pacienților care nu au urmat terapie specifică – 58,6%, comparativ cu 26,3% cazuri de inutilitate clinică observată la pacienții care au beneficiat de tratament specific ( $p<0,001$ ).

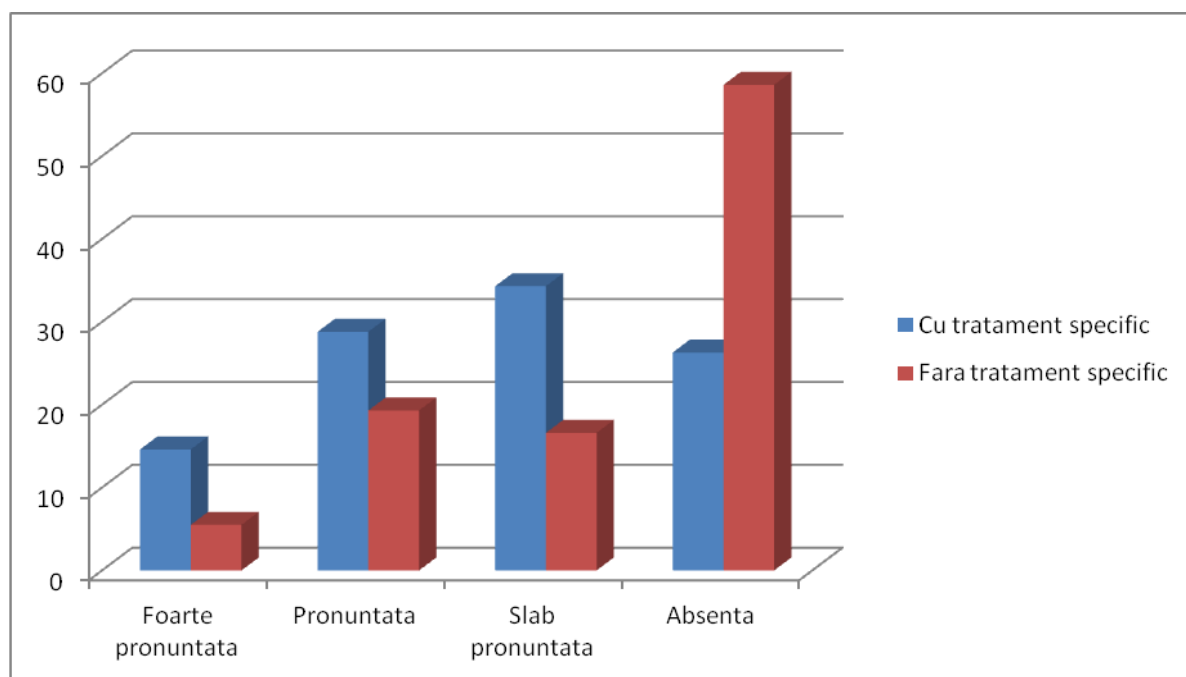


Fig. 4.14. Explicarea procentuală a eficienței clinice în cursul toxocarozii cronice, în monoinvia, la maturi în funcție de aplicarea tratamentului specific (%)

Semnificația terapiei specifice în aprecierea eficienței clinice la pacienții cu toxocaroză cronică în asocieră cu diverse comorbidități parazitare este ilustrată în figura 4.15. Datele obținute în funcție de exprimarea procentuală de eficiență demonstrează utilitatea acestei terapii și în lotul pacienților cu asocieri parazitare. Eficiență clinică foarte pronunțată cu diminuarea aproape totală a semnelor clinice s-a constatat în 11,4% cazuri în lotul pacienților cu tratament toxocaric și doar în 6,5% la cei care au urmat cură prescurtată de eradicarea parazitoei asociate.

Eficiență clinică cu diminuare ca intensitate și ca frecvență a manifestărilor clinice în proporție de 50-75% s-a înregistrat în 33,3% cazuri de tratament antitoxocaric și în doar 10,4% la bolnavii cu terapie a parazitoezelor asociate ( $p<0,001$ ). Și efectul slab pronunțat, cu reducerea din intensitate mai puțin de 50% din tabloul inițial, a fost de asemenea semnificativ, întâlnit mai frecvent în lotul pacienților cu terapie specifică antitoxocarică – 31,1%, comparativ cu 15,6% înregistrate în lotul cu terapie prescurtată de eradicare a parazitoezelor asociate ( $p<0,01$ ).

Inutilitatea clinică a tratamentului antitoxocaric a fost constatată în 24,2% cazuri la pacienții cu comorbidități parazitare și tocmai în 67,5% cazuri printre cei care nu au urmat terapia antitoxocarică ( $p<0,001$ ).

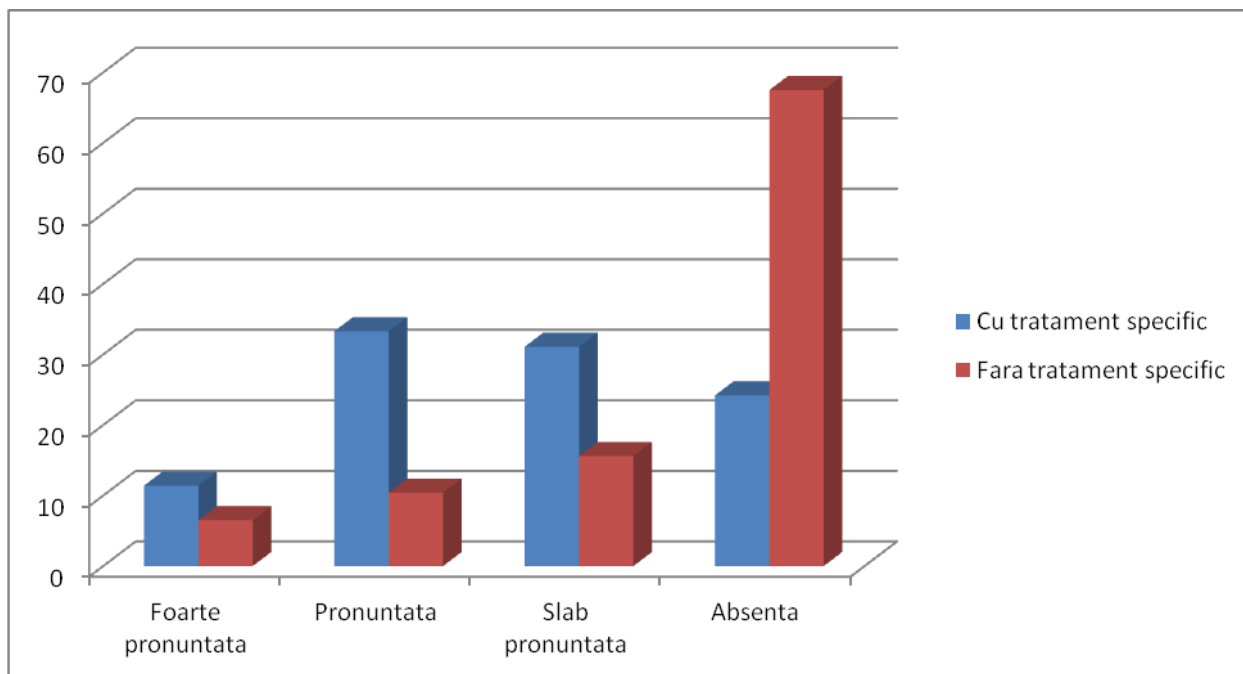


Fig. 4.15. Exprimarea procentuală a eficacității clinice în cursul toxocarozii cronice asociate cu parazitoze la adulți în funcție de aplicarea tratamentului specific (%)

Frecvența abaterilor indicatorilor principali de activitate toxocarică pe fundalul tratamentului este arătată în tabelul 4.14. În ambele loturi (monoinvazie și asociată), rata de micșorare a nivelului de anticorpi toxocarici a fost mult mai mare în cazul tratamentului specific – 57,6% în monoinvazie și 56,1% în asociere, pe când fără tratament – 35,2% și 28,6% respectiv ( $p<0,001$ ). Rămâne un procent destul de ridicat de pacienți în ambele loturi la care după aplicarea tratamentului antitoxocaric nivelurile de anticorpi către *T. canis*, dimpotrivă, au crescut – 36,4% în monoinvazie și 27,3% în toxocaroză asociată cu alte parazitoze, iar în lipsa acestui tratament, proporția lor a fost și mai mare – 53,1% în monoinvazie și 41,5 % în cazurile asociate cu diverse parazitoze, determinând o diferență semnificativă ( $p<0,01$  pentru monoinvazie și  $p<0,05$  în caz de asociere). În 6,0% cazuri de monoinvazie și 9,1% cazuri de invazii mixte, tratamentul antitoxocaric nu a influențat nivelul titrului de anticorpi toxocarici, pe când în grupurile pacienților fără tratament specific, ponderea nivelului de anticorpi fără modificări a fost de 11,7% în monoinvazie și tocmai 29,9% în toxocaroză asociată cu alte parazitoze ( $p<0,01$ ).

Tabloul procentual al eozinofilelor de asemenea a fost influențat de specificul tratamentului administrat, însă fără semnificații statistice. În ambele loturi cu tratament antitoxocaric, ponderea pacienților cu diminuarea procentuală a eozinofilelor a fost mai mare – 58,6% în monoinvazie și 55,3% în formele asociate, pe când în lipsa tratamentului specific – 53,1% în monoinvazie și 42,9% în formele asociate ( $p>0,05$ ). În monoinvazia toxocarică, ponderea pacienților cu creșterea valorii procentuale a eozinofilelor a fost de 23,4% în rândul celor fără tratament specific, comparativ cu 9,6% cazuri identificate în rândul bolnavilor cu terapie specifică ( $p<0,001$ ), (Tabelul 4.14).

Tabelul 4.14. Evoluția indicilor de laborator în cursul toxocarozii cronice la maturi în funcție de comorbidități și tratament

| Evoluția indicilor de laborator în cursul bolii |                | Toxocaroză viscerală cronică la maturi, monoinvazie |      |                               |      |                                 |      | Toxocaroză viscerală cronică la maturi, asociată cu alte parazitoze |      |                               |      |                                |      |
|-------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------|------|-------------------------------|------|---------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------|------|--------------------------------|------|
|                                                 |                | Total<br><i>n</i> =343                              |      | Cu tratament<br><i>n</i> =198 |      | Fără tratament<br><i>n</i> =145 |      | Total<br><i>n</i> =209                                              |      | Cu tratament<br><i>n</i> =132 |      | Fără tratament<br><i>n</i> =77 |      |
|                                                 |                | <i>N</i>                                            | %    | <i>N</i>                      | %    | <i>N</i>                        | %    | <i>N</i>                                                            | %    | <i>N</i>                      | %    | <i>N</i>                       | %    |
| Nivelul de anti- <i>Toxocara canis</i>          | a scăzut       | 165                                                 | 48,1 | 114                           | 57,6 | 51                              | 35,2 | 96                                                                  | 45,9 | 74                            | 56,1 | 22                             | 28,6 |
|                                                 | a crescut      | 149                                                 | 43,4 | 72                            | 36,4 | 77                              | 53,1 | 68                                                                  | 32,5 | 36                            | 27,3 | 32                             | 41,5 |
|                                                 | fără schimbări | 29                                                  | 8,5  | 12                            | 6,0  | 17                              | 11,7 | 45                                                                  | 21,5 | 22                            | 16,7 | 23                             | 29,9 |
| Eozin. (%)                                      | au scăzut      | 193                                                 | 56,2 | 116                           | 58,6 | 77                              | 53,1 | 106                                                                 | 50,7 | 73                            | 55,3 | 33                             | 42,9 |
|                                                 | au crescut     | 53                                                  | 15,5 | 19                            | 9,6  | 34                              | 23,4 | 12                                                                  | 5,7  | 9                             | 6,8  | 3                              | 3,9  |
|                                                 | fără schimbări | 97                                                  | 28,3 | 63                            | 31,8 | 34                              | 23,4 | 91                                                                  | 43,6 | 50                            | 37,9 | 41                             | 53,2 |
| Concentrația Ig E                               | a scăzut       | 130                                                 | 37,9 | 82                            | 41,4 | 48                              | 33,1 | 111                                                                 | 53,1 | 76                            | 57,6 | 35                             | 45,5 |
|                                                 | a crescut      | 52                                                  | 15,2 | 16                            | 8,1  | 36                              | 24,8 | 29                                                                  | 13,9 | 14                            | 10,6 | 15                             | 19,5 |
|                                                 | fără schimbări | 161                                                 | 46,9 | 100                           | 50,5 | 61                              | 42,1 | 69                                                                  | 33,0 | 42                            | 31,8 | 27                             | 35,0 |

Frecvența tendințelor spre micșorare ale concentrației serice de IgE totală, comparativ cu valorile inițiale, a fost înregistrată mai des la pacienții cu toxocaroză asociată cu diverse invazii parazitare, care au beneficiat de tratament antitoxocaric – 57,6%, pe când la cei cu monoinvazie această frecvență a fost de 41,4% ( $p<0,01$ ). În loturile pacienților fără tratament

specific toxocaric, descreșterea IgE totale s-a constatat mai frecvent de asemenea la bolnavii cu asocieri parazitare – 45,5% față de 33,1% în monoinvazie ( $p<0,05$ ), (Tabelul 4.14).

Astfel, manifestările clinice în cursul toxocarozii cronice la maturi au fost foarte diferite ca intensitate și incidență. S-au înregistrat 52 de semne clinice în monoinvazia toxocarică, iar 44 (84,6%) din ele s-au regăsit și în toxocaroză asociată cu alte parazitoze, pe când în toxocaroză asociată cu alte parazitoze nu a fost identificat niciun semn clinic care nu ar fi fost întâlnit în monoinvazie. Toxocaroză cronică la maturi în proporție de 37,9% evoluează în asocieri cu alte parazitoze, dintre care cea mai frecventă este asocierea cu nematodozele, invazia toxoplasmozică și lambliaza și, paradoxal, dar cu prevalență semnificativă în zonele urbane – 124 (59,3%) pacienți față de 85 (40,7%) din localitățile rurale ( $p<0,01$ ).

În ambele loturi, cele mai frecvente semne clinice în ordine descrescândă, cu incidența de la 38,5% până la 25,7%, au fost: cefaleea, durerile abdominale, vertijurile, astenia fizică, anorexia, tusea îndelungată, tulburările de somn, pruritul cutanat (fără diferențe statistice pe loturi –  $p>0,05$ ). Diferențe vădite apar între semnele clinice cu incidență mai mică. Astfel, în monoinvazia toxocarică mai frecvent au fost întâlnite semnele clinice de: faringită cu perceperea de corp străin în gât – 22,4%, față de 15,3% în caz de asocieri cu parazitoze ( $p<0,05$ ); accese de dispnee – 16,0%, față de 9,5% respectiv ( $p<0,05$ ); scădere a acuității vederii – 16,7% cazuri versus 8,7% respectiv ( $p<0,01$ ), însă erupțiile maculo-papuloase mai des au fost întâlnite în comorbiditățile cu parazitoze – 20,5%, comparativ cu monoinvazia – 13,1% ( $p<0,05$ ). Hipereozinofilia sangvină a fost constatată în 12,4% cazuri de toxocaroză asociată cu alte parazitoze și doar în 10,8% cazuri de monoinvazie toxocarică. Varianta clinică înregistrată mai frecvent în ambele loturi a fost cea digestivă, urmată de cea bronhopulmonară. Implicarea prin afectarea pielii și a țesuturilor moi statistic semnificativă s-a depistat la pacienții cu asocieri parazitare – 23,4%, comparativ cu monoinvazia – 16,0% ( $p<0,05$ ), iar alte variante (locomotorie, tumorală, hematopoietică, cardiacă) mult mai frecvent s-a constatat la pacienții cu monoinvazie toxocarică – 10,2% versus 4,3% constatate în toxocaroză asociată cu alte parazitoze ( $p<0,01$ ). În cazul asocierii altor parazitoze, activitatea procesului cronic toxocaric (invaziv-parazitar) este în creștere, fapt confirmat prin valori mai mari ale concentrației de IgE totale, eozinofilelor și prin nivelul mediu mai mare de anticorpi către *Toxocara canis* –  $39,8\pm 1,75$ , comparativ cu monoinvazia –  $33,2\pm 1,28$  ( $p<0,01$ ).

Eradicarea invaziilor asociate reduce semnificativ nivelul anticorpilor toxocarici, chiar și atunci când terapia antitoxocarică nu a fost prescrisă ( $p<0,01$ ). Tendința spre/sau leucopenie/a și oscilațiile în creștere ale ALAT și ASAT au fost datorate lezării hepatice de geneză invaziv-parazitară, și nu reacțiilor adverse ale medicației antitoxocarice ( $p<0,05$ ). În cazul invaziei



asociate dintre toxocaroză și lambliază, tratamentul antitoxocarinic cu derivați de benzimidazol a avut efect puternic asupra lambliazei intestinale, cu dispariția anticorpilor antilambliaici din clasa IgM la 60 (92,3%) persoane din totalul celor 65 care au urmat acest tratament ( $p < 0,001$ ). Rezultatele obținute privitor la incidența mare (16,7%) în toxocaroză și toxoplasmoză, ambele de obicei cu evoluție cronică, interrelația invaziv parazitara, specificul afecțiunii și consecințele patologiei, rezultatele parțiale în terapia actuală, impun efectuarea unui studiu separat al stărilor morbide cauzate de asocierea toxocarozei și toxoplasmozei la om. În cursul toxocarozei cronice, indiferent de asocierea altor comorbidități parazitare, se instalează un grad înalt de imunodeficiență celulară, cu reducerea semnificativă, în egală măsură, a CD3, CD4, CD8 ( $p < 0,001$ ), cu perturbări de imunoreglare prin creșterea semnificativă a indicelui CD4/CD8, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,01$  în monoinvazie și  $p < 0,05$  pentru toxocaroză cu comorbidități), răspuns umoral exagerat, exprimat prin valori excesive ale CD19, comparativ cu valorile medii la persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). Datele comparative ale indicatorilor imunologici nu au stabilit diferențe între monoinvazie și toxocaroză asociată cu diverse parazitoze, chiar dimpotrivă, în monoinvazie aceste abateri sunt și mai pronunțate, ceea ce demonstrează prevalența etiologiei toxocarice în dereglările imunologice instalate. Rezultatele obținute la pacienții cu toxocaroză cronică asociate cu diverse parazitoze demonstrează dominarea clară a semnelor clinice de toxocaroză ca o consecință a exacerbarii procesului invaziv toxocarinic, datorat asocierii altor parazitoze.

Ameliorarea clinică prin dispariția sau reducerea din intensitate a semnelor clinice este constatată mult mai frecvent la pacienții cu tratament antitoxocarinic. Contribuția tratamentului antitoxocarinic a avut semnificație clinică atât în lotul pacienților cu monoinvazie toxocarinică, cât și în cel cu asociere a altor parazitoze. În lotul cu monoinvazie, ameliorare clinică de peste 50% (eficiență clinică foarte pronunțată sau pronunțată) a fost atestată în 43,4% cazuri, față de 24,8% cazuri la cei fără tratament antitoxocarinic ( $p < 0,001$ ); în cazul asocierilor cu diverse parazitoze, diferența a fost și mai mare – 44,7% comparativ cu 16,9% ( $p < 0,001$ ). Ineficacitate clinică s-a înregistrat mult mai frecvent în loturile fără tratament antitoxocarinic – 58,6% în monoinvazie și tocmai 67,5% în toxocaroză asociată cu parazitoze, față de 26,3% și 24,2% respectiv la cei cu tratament antitoxocarinic ( $p < 0,001$ ). Terapia specifică antitoxocarinică a contribuit la descreșterea titrului de anticorpi toxocarici în proporție de 57,6% în monoinvazie și de 56,1% în asociere cu alte parazitoze, pe când în lipsa tratamentului specific, scăderea titrelor de anticorpi a avut loc în 35,2% cazuri de monoinvazie și în 28,6% cazuri în toxocaroză cu comorbidități parazitare ( $p < 0,001$ ). Mărirea nivelului de anticorpi toxocarici a fost constatată în 36,4% cazuri de monoinvazie și în 27,3% cazuri de boală asociată cu alte parazitoze la

pacienții cu tratament antitoxocarinic, comparativ cu 53,1% cazuri în monoinvazie și 41,5% cazuri în asocieri cu parazitoze, care nu au urmat tratament antitoxocarinic ( $p < 0,01$  pentru monoinvazie și  $p < 0,05$  în asocieri).

În monoinvazia toxocarinică, ponderea pacienților cu creșterea valorii de eozinofile a fost de 23,4% în rândul celor fără tratament specific, comparativ cu 9,6% cazuri identificate în rândul celor supuși terapiei specifice ( $p < 0,001$ ). Frecvența tendințelor spre micșorare ale concentrației serice de IgE totale, comparativ cu valorile inițiale, mai des a fost înregistrată la pacienții cu toxocaroză asociată cu diverse invazii parazitare care au beneficiat de tratament antitoxocarinic – 57,6%, pe când la bolnavii cu monoinvazie acest procent a fost de 41,4% ( $p < 0,01$ ). În loturile pacienților fără tratament specific toxocarinic, descreșterea de IgE totală s-a constatat mai frecvent de asemenea la cei cu asocieri parazitare – 45,5% față de 33,1% în monoinvazie ( $p < 0,05$ ).

#### **4.4. Concluzii la capitolul 4**

1. Sindromul de *larva migrans visceralis* în evoluția acută a toxocarozii larvare este întâlnit în egală măsură printre copii și maturi ( $p > 0,05$ ), însă se înregistrează doar în 21,1% cazuri, pe când la absolută 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 toxocarozii 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%).

2. 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 toxocarinică  $r = 0,75$ , ( $p < 0,001$ ), precum și eficiența tratamentului antiparazitar în diminuarea procesului invaziv parazitar și în normalizarea indicilor de citoliză hepatică ( $p < 0,05$ ).

3. Contribuția terapiei specifice la sporirea eficienței clinice la pacienții cu formele acută și subacută de toxocaroză larvară a fost una benefică, cu semnificație statistică

demonstrată, oscilând între intervalele de încredere  $p<0,05$  și  $p<0,01$ . Lipsa semnificației clinice la pacienții cu toxocaroză larvară aflați în perioada acută și în cea subacută de boală a fost înregistrată cel mai frecvent în lotul bolnavilor care nu au urmat terapie antitoxocară specifică, înregistrată între intervalele de încredere  $p<0,05$  și  $p<0,001$ . 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. Manifestările clinice în cursul toxocarozei 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 toxocară și 15,1% cazuri asociate cu parazitoze.

5. Toxocaroză reduce din capacitatea de formare și menținere a răspunsului postvaccinal. Astfel, în 58,8% cazuri la copiii cu vârsta medie de  $9,18\pm 0,64$  ani (din ei 10 sau 33,3% aveau vârsta până la 7 ani), anti-HBsAg în ser a fost sub limita protecției. Toți aceștia au fost vaccinați în mod planic, conform Calendarului național de vaccinare, cu trei doze de vaccin împotriva hepatitei B. 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  $4,92\pm 0,67$ ;  $p>0,05$ ).

6. Terapia specifică în toxocaroză cronică viscerală la copii 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 ( $p<0,05$ ). Administrarea tratamentului larvicid este factor de protecție puternic cu valorile RR de 0,19 pentru cefalee ( $RR=0,19$ ,  $II_{95,0}$ : 0.0426 - 0.8834,  $p=0.0340$ ), ameliorare durerilor abdominale ( $RR=0,19$ ,  $II_{95,0}$ : 0.0426 - 0.8834,  $p=0.0340$ ) în cazul de monoinvazie la copii și cu valorile indicatorului risc relativ (RR) de la 0,10 până la 0,29 pentru prurit cutanat, astenie, dureri abdominale, cefalee la copii cu asociere dintre toxocaroză cu alte parazitoze.

7. 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. Tratamentul specific a redus

semnificativ valoarea procentuală a eozinofilelor în ambele loturi de pacienți ( $p < 0,05$ ), IgE în lotul cu monoinvazie ( $P < 0,01$ ), pe când în lotul cu toxocaroză asociată cu alte parazitoze, în lipsa terapiei antilarvare, IgE totală și procentul de eozinofile, dimpotrivă, au sporit.

8. Semnele clinice în cursul toxocarozii cronice la maturi au fost multiple – 52 în monoinvazia toxocară, iar 44 (84,6%) din ele s-au regăsit și în toxocaroza asociată cu alte parazitoze, pe când în toxocaroza 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 (fără diferențe statistice între loturi –  $p > 0,05$ ). Diferențe vădite apar între semnele clinice cu incidență mai mică. Astfel, în monoinvazia toxocară 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 toxocară. Toxocaroza cronică la maturi în 37,9% cazuri este asociată cu alte parazitoze, cel mai frecvent din grupele nematodozelor, invaziei toxoplasmozice și lambliazei, și, paradoxal, dar cu prevalență semnificativă în zonele urbane – 124 (59,3%) pacienți versus 85 (40,7%) în localitățile rurale ( $p < 0,01$ ).

9. Varianta clinică predominantă întâlnită mai frecvent în evoluția cronică la maturi, indiferent de comorbidități, a fost cea digestivă, urmată de cea bronhopulmonară. Implicarea prin afectarea pielii și a țesuturilor a fost întâlnită mai des la pacienții cu asocieri parazitare – 23,4%, comparativ cu monoinvazia – 16,0% ( $p < 0,05$ ), iar alte variante (locomotorie, tumorală, hematopoietică, cardiacă) s-au înregistrat la bolnavii cu monoinvazie toxocară – 10,2% versus 4,3% înregistrate în caz de asociere cu alte parazitoze ( $p < 0,01$ ).

10. Asocierea altor parazitoze sporește activitatea procesului cronic toxocară (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 antitoxocară nu a fost prescrisă ( $p < 0,01$ ). Tratatamentul antitoxocară cu derivați de benzimidazol în 92,3% cazuri a avut efect puternic și asupra lambliazei intestinale, cu dispariția anticorpilor antilamblatici din clasa IgM ( $p < 0,001$ ).

11. 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). Analiza comparativă a valorilor medii imunologice nu a stabilit diferențe între monoinvazie și toxocaroza asociată cu diverse parazitoze, din contra, în monoinvazie aceste turbulențe sunt și mai pronunțate, ceea ce demonstrează prevalența etiologiei toxocarice în dereglările imunologice instalate.

12. Ca și la copii, în cazul toxocarozii cronice la maturi, tendința spre/sau leucopenie/a și oscilațiile în creștere ale ALAT și ASAT au fost datorate leziunii hepatice de geneză invaziv-parazitară, și nicidecum reacțiilor adverse ale medicației antitoxocarice ( $P < 0,05$ ).

13. 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 toxocarozii și toxoplasmozei la om.

Asocierea sau evoluția în comorbiditate a invaziilor parazitare cu toxocaroza se manifestă prin dominarea semnelor clinice de toxocaroză, ca o consecință a exacerbarii procesului invaziv toxocaric. Terapia antitoxocarică a avut semnificație clinică atât în monoinvazia toxocarică, cât și în asocierea maladiei cu alte parazitoze. Tratamentul specific antitoxocaric în monoinvazie și în coinvazii 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 și anume: vertijuri ( $RR = 0,03$ ,  $II_{95,0}: 0.0037 - 0.2028$ ,  $p = 0.0004$ ), cefaleea și subfebrilitatea a câte  $RR = 0,05$ ,  $II_{95,0}: 0.0029 - 0.9461$ ,  $p = 0.0458$  și cu valorile indicatorului RR de la 0,04 până la 0,32 pentru eliminarea sau diminuarea vădită a cefaleei, asteniei, tulburărilor de somn, durerilor abdominale.

14. Ineficacitate clinică s-a înregistrat mult mai frecvent în loturile fără tratament antitoxocaric – în monoinvazie 58,6% și tocmai 67,5% în coinvazii, comparativ cu 26,3% și respectiv 24,2% cazuri cu medicație antitoxocarică ( $p < 0,001$ ).

15. 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, pe când în lipsa tratamentului specific, scăderea titrelor de anticorpi a avut loc în 35,2% cazuri de monoinvazie și în 28,6% cazuri de asociere cu comorbidități parazitare ( $p < 0,001$ ).

16. Studiul a demonstrat un impact parțial al tratamentului specific asupra principalilor indicatori de laborator. În cazul tratamentului antitoxocarcic, sporirea nivelului de anticorpi toxocarici a fost constatată în 36,4% cazuri de monoinvazie toxocarcică și în 27,3% în coinvazii, comparativ cu 53,1% cazuri în monoinvazie și 41,5% în toxocaroză asociată cu diverse parazitoze, care nu au urmat tratament antitoxocarcic ( $p < 0,01$  pentru monoinvazie și  $p < 0,05$  în asociere). În monoinvazia toxocarcică, ponderea pacienților cu creșterea valorii procentuale a eozinofilelor a fost de 9,6% cazuri în rândul celor cu terapie specifică, comparativ cu 23,4% în rândul pacienților fără tratament etiotrop ( $p < 0,001$ ). Frecvența de reducere a concentrației serice de IgE totală a fost mai mare la pacienții cu coinvazie după tratamentul antitoxocarcic – 57,6%, comparativ cu monoinvazia – 41,4% ( $p < 0,01$ ). În lipsa tratamentului specific, descreșterea IgE totale de asemenea a avut loc în coinvazii – 45,5% față de 33,1% în monoinvazie ( $p < 0,05$ ).

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

Pentru a identifica împrejurările care au determinat evoluția diferită a toxocarozelor 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.

### 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, 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. Conform indicatorilor demografici, 40 (72,7% din totalul celor 55 și 8,0% din cei 498 din localități rurale) din ei au fost din localități rurale și numai 15 (27,3% și doar 3,0% din totalul celor cu reședință urbană) din localități urbane, determinând o diferență semnificativă statistic ( $p < 0,001$ ). Repartizarea în funcție de sexul și vârsta pacienților nu a semnalat o diferență statistică. Acest lot a fost foarte

divers și a cuprins pacienți din diferite loturi analizate în capitolele precedente: 32 (58,18% din totalul celor 55 și 6,3% din toți pacienții cu monoinvazie) au avut monoinvazie toxocară, 16 (29,1% din 55 și 4,8% cu forme asociate cu alte parazitoze) au fost cu asociere de alte parazitoze, iar 7 (12,7% din 55 și 4,4% din numărul celor cu HCV) – cu asociere de HCV. Cu toate că vindecarea timpurie s-a înregistrat mai frecvent la pacienții cu monoinvazie, valoarea procentuală analizată comparativ în interiorul grupurilor nu a identificat diferențe statistice semnificative ( $p>0,05$ ). În funcție de gravitate, au predominat formele *de gravitate medie* – 6,5% și *gravă* – 6,25% din totalul celor cu aceste severități, și doar 4,9% din totalul bolnavilor erau cu forma *ușoară* ( $p>0,05$ ). În acest lot de asemenea au prevalat pacienții cu manifestare clinică de implicare a unui singur sistem (6,5%) față de trei și mai multe sisteme (4,2%), însă ne semnificativ statistic ( $p>0,05$ ). Studiul comparativ în funcție de durata invaziei a identificat un număr mai mare al pacienților cu durata de invazie de 1-2 ani, constituind 7,7% din totalul pacienților cu o astfel de durată. Doar doi pacienți din lotul celor identificați cu vindecare timpurie au fost cu forma acută de toxocaroză larvară și au constituit 3,0% din totalul bolnavilor cu evoluție acută. Repartizarea după prevalența afecțiunilor în sisteme a arătat un procent cu șansa de vindecare mai mare la pacienții cu prevalența afecțiunii pielii și a Țesuturilor subcutanate – 8,24%, cu afecțiune neurologică – 6,3%, digestivă – 5,9%, bronhopulmonară – 4,61% și 0% pentru prevalența afecțiunilor altor organe (locomotor, cardiologic, hematopoietic, manifestări de tip tumoral), (Anexa 6).

Astfel, pacientul din localitate rurală ( $p<0,001$ ), cu monoinvazie toxocară, cu forma de gravitate medie sau forma gravă, cu manifestări clinice de implicare a unui sistem, mai frecvent cu prevalența afecțiunii pielii și Țesuturilor moi, cu o evoluție de durată între 1 și 2 ani poate fi considerat cel mai caracteristic pentru vindecarea timpurie de toxocaroză larvarică.

Rezultatele indicatorilor de laborator la acești 55 de pacienți sunt prezentate în tabelul 5.1. Indicatorii principali de laborator au fost analizați separat, în funcție de aplicarea sau neaplicarea tratamentului specific. Ultimul a fost prescris la 39 (70,1%) pacienți într-o singură cură cu durata de 10 zile. Criteriul de prescriere a fost intensitatea manifestărilor clinice, care erau în concordanță cu indicatorii de laborator arătați în tabelul 5.1. După cum se observă, pentru ambele loturi a fost caracteristică tendința de creștere a numărului absolut de leucocite, iar valoarea procentuală a limfocitelor a fost semnificativ mărită, comparativ cu valorile de referință, per total și în ambele loturi, indiferent de tratamentul aplicat. Același tablou s-a observat și în distribuția pe loturi a valorilor procentuale de eozinofile, însă cu ulterioara lor descreștere semnificativă per total și în lotul cu tratament specific ( $p<0,05$ ). În ambele loturi s-au determinat valori mult mai mici, veridice statistic, ale nivelului de anticorpi toxocarici. În



lotul cu prescripția terapiei antilarvare, acest nivel a descrescut de la  $37,8 \pm 2,25$  până la  $13,4 \pm 5,05$  ( $p < 0,001$ ), iar în lotul fără terapie de asemenea a avut valori semnificative de reducere – de la  $22,9 \pm 5,26$  a ajuns la  $8,8 \pm 3,07$  ( $p < 0,05$ ).

Tabelul 5.1. Modificările indicatorilor de laborator la instalarea vindecării timpurii la pacienții cu toxocaroză viscerală

| Indicii                | Valori de referință persoane sănătoase (n=50) și P între ele și loturi | Total pacienți (n=55)     |                           | Cu tratament specific (n=39) |                            | Fără tratament specific (n=16) |                            |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|
|                        |                                                                        | Până la tratament         | După tratament            | Până la tratament            | După tratament             | Până la tratament              | După tratament             |
| Leucocite ( $10^9/l$ ) | $6,2 \pm 0,12$<br>p                                                    | $5,75 \pm 0,2$            | $5,87 \pm 0,24$           | $5,95 \pm 0,22$              | $6,09 \pm 0,22$            | $5,40 \pm 0,22$<br>p<0,05      | $5,56 \pm 0,5$             |
| p                      |                                                                        | p>0,05                    |                           | p>0,05                       |                            | p>0,05                         |                            |
| Limfocite (%)          | $25,6 \pm 0,39$<br>p                                                   | $30,31 \pm 1,5$<br>p<0,01 | $31,2 \pm 1,1$<br>p<0,001 | $30,25 \pm 1,33$<br>p<0,01   | $32,4 \pm 1,04$<br>p<0,001 | $30,01 \pm 1,23$<br>p<0,001    | $30,4 \pm 2,24$<br>p<0,001 |
| p                      |                                                                        | p>0,05                    |                           | p>0,05                       |                            | p>0,05                         |                            |
| Eozinofile (%)         | $1,8 \pm 0,10$<br>p                                                    | $4,73 \pm 0,4$<br>p<0,01  | $3,51 \pm 0,3$<br>p<0,01  | $5,79 \pm 0,89$<br>p<0,001   | $3,11 \pm 0,57$<br>p<0,01  | $4,00 \pm 0,45$<br>p<0,001     | $3,8 \pm 0,55$<br>p<0,001  |
| p                      |                                                                        | p>0,05                    |                           | p<0,05                       |                            | p>0,05                         |                            |
| VSH                    | $10 \pm 0,7$                                                           | $9,88 \pm 2,31$           | $10,21 \pm 1,2$           | $9,7 \pm 1,4$                | $9,75 \pm 2,91$            | $9,9 \pm 1,9$                  | $10,23 \pm 1,9$            |
| ALAT (u/l)             | $28,0 \pm 1,3$<br>p                                                    | $28,72 \pm 1,9$           | $30,39 \pm 1,1$           | $27,21 \pm 1,5$              | $28,15 \pm 1,8$            | $31,4 \pm 1,8$                 | $30,2 \pm 1,9$             |
| p                      |                                                                        | p>0,05                    |                           | p>0,05                       |                            | p>0,05                         |                            |
| ASAT (u/l)             | $27,7 \pm 1,2$                                                         | $28,56 \pm 1,5$           | $32,51 \pm 1,8$           | $29,31 \pm 1,5$              | $30,28 \pm 1,3$            | $31,9 \pm 2,3$                 | $31,7 \pm 2,1$             |
| p                      |                                                                        | p>0,05                    |                           | p>0,05                       |                            | p>0,05                         |                            |
| Proba cu timol (un)    | $3,0 \pm 0,41$<br>p                                                    | $3,27 \pm 0,3$            | $2,77 \pm 0,2$            | $3,04 \pm 0,23$              | $2,3 \pm 0,32$             | $3,42 \pm 0,18$                | $2,97 \pm 0,3$             |
| p                      |                                                                        | p>0,05                    |                           | p>0,05                       |                            | p>0,05                         |                            |
| Anti-Toxo IgG (NTU)    | $4,4 \pm 0,43$<br>p                                                    | $31,5 \pm 7,73$           | $11,13 \pm 5,4$           | $37,81 \pm 2,25$             | $13,38 \pm 5,05$           | $22,92 \pm 5,26$               | $8,81 \pm 3,07$            |
| p                      |                                                                        | p<0,05                    |                           | p<0,001                      |                            | <0,05                          |                            |

Rezultatele investigațiilor imunologice au constatat reducerea semnificativă față de normă a numărului de celule T totale ( $p < 0,001$ ), care au crescut semnificativ de la  $0,701 \pm 0,0095$  până la  $0,985 \pm 0,109$  ( $p < 0,05$ ), 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 ( $1,61 \pm 0,68$  versus  $1,56 \pm 0,38$ ), fiind puțin peste valorile normale (Tabelul 5.2). Astfel, indicele de imunoreglare la acești pacienți a avut un raport de distribuție constant pe parcursul evoluției spre vindecare și s-a menținut la un nivel peste normă.

Dispariția imunodeficienței mediate celulară a fost confirmată și prin revenirea la valorile de referință a indicelui LTL, care a cunoscut o descreștere semnificativă de la  $7,13 \pm 0,57$  până la  $5,2 \pm 0,23$  ( $p < 0,05$ ), constatată ca o consecință a creșterii CD3. Totodată, raportul dintre limfocitele T și B a rămas la valori semnificativ mai inferioare față de valorile normale, cu tendință de scădere de la  $3,6 \pm 0,46$  la  $3,3 \pm 0,34$ , ca urmare majorării valorilor numerice ale CD19 (Tabelul 5.2). A fost remarcată și descreșterea până la valori normale a nivelelor CIC și IgE ( $p < 0,05$ ). IgE inițial a avut o sporire semnificativă față de valorile înregistrate la persoanele sănătoase ( $p < 0,01$ ), însă în decurs de trei luni a revenit la normal.

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 ( $10^9/l$ )    | $1,26 \pm 0,047$                                   | $0,701 \pm 0,095^{nnn}$ | $0,985 \pm 0,109^n$ | $p < 0,05$ |
| CD4 ( $10^9/l$ )    | $0,72 \pm 0,024$                                   | $0,431 \pm 0,14^n$      | $0,514 \pm 0,090^n$ | $p > 0,05$ |
| CD8 ( $10^9/l$ )    | $0,51 \pm 0,032$                                   | $0,267 \pm 0,181$       | $0,394 \pm 0,072$   | $p > 0,05$ |
| CD4/CD8 (un. conv.) | $1,32 \pm 0,038$                                   | $1,61 \pm 0,068^{nnn}$  | $1,56 \pm 0,388$    | $p > 0,05$ |
| CD19 ( $10^9/l$ )   | $0,18 \pm 0,010$                                   | $0,38 \pm 0,12^n$       | $0,408 \pm 0,116$   | $p > 0,05$ |
| T/B                 | $5,2 \pm 1,2$                                      | $3,59 \pm 0,46$         | $3,3 \pm 0,344$     | $p > 0,05$ |
| LTL                 | $5,2 \pm 0,27$                                     | $7,13 \pm 0,57^{nn}$    | $5,64 \pm 0,23$     | $p < 0,05$ |
| CIC (u.d.o.)        | $65,0 \pm 3,86$                                    | $76,75 \pm 17,80$       | $32,5 \pm 6,06$     | $p < 0,05$ |
| IgE (UI/ml)         | $95,3 \pm 7,6$                                     | $276,04 \pm 56,57^{nn}$ | $98,04 \pm 38,29$   | $p < 0,05$ |

Notă. Diferență semnificativă între indici: <sup>n</sup> – cu valoarea la persoanele sănătoase.

Revenirile la nivel normal ale indicilor de laborator au fost însoțite și de însănătoșirea clinică, constatată prin dispariția manifestărilor clinice. Eficiență clinică *foarte pronunțată*, prin dispariția tuturor manifestărilor clinice, a fost remarcată de 45 (81,8%) pacienți, și *pronunțată*, prin diminuarea a 75% din intensitate – la 10 (18,2%).

Rezumând asupra indicatorilor clinici și celor de laborator care au stat la baza vindecării timpurii, putem conchide că bolnavii din localitățile rurale ( $p < 0,001$ ), cu monoinvazie

toxocarică, cu forma medie sau gravă, cu manifestări clinice de implicare a unui sistem, mai frecvent cu prevalența afecțiunii pielii și a țesuturilor moi, cu o evoluție de durată de 1-2 ani, cu tendință de creștere a numărului de leucocite, revenirea la normal a celulelor CD3 ( $p<0,05$ ), a IgE totale ( $p<0,05$ ), a 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 moderate de nivel antitoxocaric și descreșterea semnificativă, după o cură prescurtată de tratament specific ( $p<0,001$ ), sau chiar revenirea la normal, precum și dispariția tuturor manifestărilor clinice inexplicabile de durată ( $p<0,001$ ) – toate acestea pot servi ca criterii de instalare a vindecării timpurii. Totodată, la astfel de pacienți, în situațiile în care manifestările clinice sunt minime, cu valori normale în hemoleucogramă și niveluri ale titrelor anti-*Toxocara* ce nu depășesc două valori supranormale, vindecarea ar putea surveni și în lipsa tratamentului specific. Totuși, acești pacienți urmează să fie monitorizați, inclusiv pentru excluderea formelor de afectare oculară.

## **5.2. Evoluția determinantelor clinice și de laborator în starea de exacerbare a toxocarozii viscerale**

Au fost selectați pacienții cu toxocaroză viscerală la care indicatorii clinici și cei de laborator au constatat agravarea evoluției procesului patologic, exprimată prin intensificarea manifestărilor clinice și înrăutățirea principalilor parametri de laborator. În acest lot au fost incluși 51 (5,0%) pacienți (9 copii sau 4,2% din cei 214 cu forma viscerală și 5,4% din totalul celor maturi – 785) din cei 999 cu toxocaroză viscerală, înrolați în studiu.

La 20 (39,2%) pacienți a fost aplicat tratament specific – antilarvar, ceilalți 31 (60,8%) au primit doar tratament simptomatic și patogenetic ( $p<0,05$ ).

Distribuția indicatorilor demografici a fost alta decât în lotul pacienților la care s-a instalat vindecarea. Astfel, numai 22 (43,13% din totalul de 51 și 4,41% din cei 498 din localități rurale) din ei au fost din localități rurale, iar 29 (56,86% și 5,78% din totalul celor cu reședință urbană) – din localități urbane. Repartizarea în funcție de sexul pacienților a constatat prevalența statistic semnificativă a femeilor – 32 (62,75%), față de 19 (37,25%) bărbați ( $p<0,01$ ). Procentajul obținut în funcție de comorbidități a demonstrat aceeași repartitie înregistrată în totalitatea pacienților cu toxocaroză viscerală. Astfel, 54,9% au fost cu monoinvazie toxocarică, 29,4% cu toxocaroză asociată cu alte parazitoze și 15,7% – asociată cu HCV. Prin urmare, agravarea bolii la pacienți nu a fost condiționată de prezența comorbidităților. În funcție de severitatea maladiei, au predominat formele de gravitate medie – 5,7% și ușoară – 4,9% din totalul pacienților cu aceste severități, și doar 3,12% erau cu formă

gravă. În acest lot de asemenea au prevalat pacienții cu manifestări clinice de implicare a unui singur sistem – 6,78% față de trei și mai multe sisteme – 4,29%, însă fără semnificație statistică.

Procentajul de repartitie după durata invaziei, exprimată în ani, a fost obținut din totalitatea pacienților cu durata respectivă de toxocaroză viscerală. Astfel, din cei 234 de pacienți cu durata de invazie de 5-7 ani, la 19 (8,1%) s-a înregistrat agravarea, urmați de bolnavii cu durata maladiei până la 1 an – 6,8% (9 pacienți din 133 cu durata de până la 1 an), de la 2 la 5 ani – 4,7% (17 din 362), și doar 3,8% (6 din cei 160) cu durata de 1-2 ani. Agravarea nu a fost întâlnită la pacienții cu durata acestei parazitoze de peste 7 ani. Deși criteriul privind durata bolii nu a înregistrat diferențe statistice semnificative ( $t=1,87$ ), totuși la bolnavii cu o durată de 5-7 ani și la cei cu o durată până la un an, probabilitatea de agravare este mult mai mare, comparativ cu cei care au 2-5 ani sau peste 7 ani de boală. Aceste date trebuie luate în considerație la stabilirea ritmicității de monitorizare, la selectarea și prescrierea terapiei specifice. Repartizarea după prevalența afecțiunilor în sisteme a arătat un procent cu șansa de agravare mai mare la pacienții cu prevalența afecțiunii tractului digestiv – 6,9%, a țesuturilor moi și a pielii – 6,6%, neurologice – 6,4%, tractului respirator – 2,7 %, și doar de 1,0% în prevalența afecțiunilor altor organe (locomotor, cardiologic, hematopoietic, manifestări de tip tumoral), (Anexa 6).

Astfel, la pacienții de sex feminin ( $p<0,01$ ) care nu au urmat tratament specific ( $p<0,05$ ), cu o durată între 5 și 7 ani de monoinvazie toxocară, cu manifestări clinice de implicare a unui sistem, cu prevalența afecțiunii tractului digestiv, mai frecvent se poate instala exacerbară clinică și de laborator a toxocarozii. Rezultatele indicatorilor de laborator la acești 51 de pacienți sunt prezentate în tabelul 5.3. Indicatorii principali de laborator au fost analizați separat, în funcție de aplicarea sau neaplicarea tratamentului specific. Ultimul a fost prescris la 20 (39,2%) de pacienți într-o singură cură cu durata de 10 zile. Criteriul de prescriere a fost intensitatea manifestărilor clinice, care erau în concordanță cu indicatorii de laborator arătați în tabelul 5.3. După cum se observă din tabel, pentru toate loturile a fost caracteristică tendința de scădere a numărului absolut de leucocite, semnificativă statistic, la toți cei 51 de pacienți și în lotul celor fără tratament specific ( $p<0,05$ ), creșterea procentuală a limfocitelor, care de asemenea au depășit pragul semnificativ în loturile după tratament, sporirea semnificativă a eozinofilelor în toate loturile până la și după tratament, crescând chiar și în lotul cu tratament specific față de valorile înregistrate până la tratament ( $p<0,05$ ).

Paradoxal, însă în lotul pacienților fără tratament specific au crescut semnificativ statistic valorile ALAT ( $p<0,001$ ), (Tabelul 5.3).

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

| Indicii                        | Valori de referință 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 <sup>9</sup> /l) | 6,2±0,2<br>p                                                           | 6,2±1,5               | 5,5±0,3<br>p<0,05        | 6,3±0,39                       | 5,3±0,43 <sup>n</sup> | 6,0±0,69                     | 5,7±0,42           |
| p                              |                                                                        | p>0,05                |                          | p>0,05                         |                       | p>0,05                       |                    |
| Limfocite (%)                  | 25,6±0,3<br>9<br>p                                                     | 31,1±2,8<br>9         | 35,5±3,6<br>8<br>p<0,001 | 29,0±4,8<br>8                  | 34,6±3,81<br>p<0,05   | 34,0±2,0<br>p<0,001          | 39,0±11,0          |
| p                              |                                                                        | p>0,05                |                          | p>0,05                         |                       | p>0,05                       |                    |
| Eozinofile (%)                 | 1,8±0,10<br>p                                                          | 4,7±0,81<br>p<0,001   | 5,8±1,05<br>p<0,001      | 5,0±1,01<br>p<0,01             | 4,3±0,92<br>p<0,01    | 4,3±0,76<br>p<0,01           | 7,7±1,89<br>p<0,01 |
| p                              |                                                                        | p>0,05                |                          | p>0,05                         |                       | p<0,05                       |                    |
| VSH                            | 10±0,7                                                                 | 11,2±1,4              | 9,3±1,24                 | 12,0±1,8<br>6                  | 9,7±1,8               | 10,3±2,31                    | 7,9±1,16           |
| ALAT (u/l)                     | 28,0±1,3<br>p                                                          | 33,2±5,8              | 80,6±19,<br>p<0,001      | 35,7±5,0                       | 78,4±6,64<br>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<br>p                                                          | 33,9±4,1              | 53,3±9,1<br>p<0,01       | 36,1±9,3                       | 48,7±9,61<br>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<br>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                       |                    |
| Anti-Toxo IgG (NTU)            | 4,4±0,43<br>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                       |                    |

Este de menționat că la cei 5 pacienți din acest lot care concomitent suportau și HCV, activitatea ALAT, dimpotrivă, a descrescut. Tot în acest context este de menționat că la bolnavii care au primit tratament larvicid, unde ca efect advers este menționată hepatotoxicitatea, valorile ALAT și ASAT au avut tendință de creștere, însă nu au depășit valorile normale. Ca urmare a acestor constatări, putem conchide că citoliza hepatică a fost consecința agravării toxocarozii. De altfel, și majorarea probei cu timol, ce reflectă intensitatea

procesului mezenchimal inflamator, per total la acești pacienți a avut o semnificație statistică de creștere ( $p<0,05$ ), (Tabelul 5.3). În ambele loturi s-au stabilit valori mult mai mari, cu veridicitate statistică, ale nivelului de anticorpi toxocarici ( $p<0,05$ ). În lotul cu prescripție de terapie antilarvară, acest nivel a crescut și mai mult – de la  $29,7\pm 18,62$  la  $48,1\pm 24,69$  ( $p<0,01$ ), (Tabelul 5.3).

Rezultatele investigațiilor imunologice au constatat descreșterea semnificativă a nivelelor absolute de celule T totale CD3 de la  $0,938\pm 0,123$  până la  $0,597\pm 0,059$  ( $p<0,05$ ), pe când față de valorile de referință înregistrate la persoanele sănătoase, această descreștere a fost și mai pronunțată ( $p<0,001$ ). Nivelul de celule CD4 a înregistrat o micșorare de la  $0,592\pm 0,09$  până la  $0,353\pm 0,08$  ( $p<0,05$ ), chiar mult mai semnificativă față de persoanele sănătoase ( $P<0,001$ ), (Tabelul 5.4).

Tabelul 5.4. Modificările indicatorilor imunologici în instalarea stării de exacerbare clinică la pacienții cu todocaroză viscerală

| Indicii             | Valori de referință la persoanele sănătoase | Total pacienți ( $n=21$ ) |                         | p        |
|---------------------|---------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|----------|
|                     |                                             | Până la tratament         | După tratament          |          |
| CD3 ( $10^9/l$ )    | $1,26\pm 0,047$                             | $0,938\pm 0,123^n$        | $0,597\pm 0,059^{nnn}$  | $p<0,05$ |
| CD4 ( $10^9/l$ )    | $0,72\pm 0,024$                             | $0,592\pm 0,09$           | $0,353\pm 0,08^{nnn}$   | $p<0,05$ |
| CD8 ( $10^9/l$ )    | $0,51\pm 0,032$                             | $0,344\pm 0,093$          | $0,24\pm 0,023^{nnn}$   | $p>0,05$ |
| CD4/CD8 (un. conv.) | $1,32\pm 0,038$                             | $2,04\pm 0,271^n$         | $1,66\pm 0,108^{nn}$    | $p>0,05$ |
| CD19 ( $10^9/l$ )   | $0,18\pm 0,010$                             | $0,734\pm 0,147^{nnn}$    | $0,395\pm 0,039^{nnn}$  | $p<0,05$ |
| T/B (un. conv.)     | $5,2\pm 1,2$                                | $1,78\pm 0,38^{nn}$       | $1,72\pm 0,21^{nn}$     | $p>0,05$ |
| LTL (un. conv.)     | $5,2\pm 0,27$                               | $6,09\pm 0,70$            | $8,92\pm 2,19$          | $p>0,05$ |
| CIC (u.d.o.)        | $65,0\pm 3,86$                              | $88,75\pm 30,12$          | $84,46\pm 10,63$        | $p>0,05$ |
| IgE (UI/ml)         | $95,3\pm 7,6$                               | $277,0\pm 61,05^{nn}$     | $329,19\pm 36,30^{nnn}$ | $p>0,05$ |

Notă. Diferență semnificativă între indici: <sup>n</sup> – cu valoarea la persoanele sănătoase.

De asemenea, au descrescut și nivelurile medii de celule CD8 de la  $0,344\pm 0,093$  la  $0,24\pm 0,023$ , iar față de valorile normale, reducerea lor a fost foarte semnificativă ( $p<0,001$ ) (Tabelul 5.4). Indicele de imunoreglare (CD4/CD8) de asemenea a scăzut de la  $2,04\pm 0,8$  la  $1,66\pm 0,84$ , însă comparativ cu valorile normale a rămas mult mai înalt ( $p<0,01$ ). Și dacă, la acești pacienți, nivelurile componentelor imunității mediate celular au cunoscut o descreștere

semnificativă, atunci celulele B (CD19) au înregistrat valori supranormale, atât până, cât și după tratament ( $p<0,001$ ), deși nivelul lor post-tratament s-a redus semnificativ ( $p<0,05$ ). (Tabelul 5.4). De asemenea, concentrația IgE, pornind de la valori supra normă ( $p<0,01$  față de valorile medii normale), s-a majorat și mai mult ( $p<0,001$  comparativ cu valorile medii normale).

Prin urmare, exacerbarea clinică și cea de laborator în toxocaroza viscerală se instalează la pacienții de sex feminin ( $p<0,01$ ) care nu au urmat tratament specific ( $p<0,05$ ), cu o durată între 5 și 7 ani de monoinvazie toxocară, cu manifestări clinice de implicare a unui singur sistem, cu prevalența afecțiunii tractului digestiv, cu scăderea semnificativă față de normă ( $p<0,05$ ) a numărului de leucocite, cu sporirea numărului de eozinofile ( $p<0,05$ ) și a concentrației de IgE totale, amplificarea afectării hepatice de geneză invazivă parazitar-alergică, cu creșterea concentrației ALAT și a probei cu timol ( $p<0,05$ ), cu agravarea imunodeficienței componente mediate celular ( $p<0,001$ ), dar totodată cu sporirea indicelui de imunoreglare ( $p<0,01$ ) și un nivel supranormal 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. Repartizarea în funcție de principalii indicatori demografici în acest grup a fost următoarea: din localitățile rurale – 296 (59,2%), fiind semnificativ statistic mai mulți față de cei 204 (40,8%) din localitățile urbane ( $P<0,001$ ); de sex feminin – 294 (58,8%), comparativ cu sexul masculin – 206 (41,2%), comportând de asemenea diferență statistic semnificativă ( $p<0,001$ ). Ca și în celelalte loturi, au prevalat maturii (423), cu o distribuție de 84,6%, însă mai superioară față de repartizarea per total (999), care a constituit 79,5% ( $p<0,05$ ), iar copiii au alcătuit 15,4% (77) versus repartizarea din lotul total – 20,5% (205). Monoinvazia toxocară a avut întâietate și în acest lot, fiind puțin peste repartizarea din lotul total (53,8% versus 50,9%). Nu au fost găsite semnificații statistice procentuale nici în distribuția între pacienții cu comorbidități, comportând aceeași tendință ca și în lotul general. Procentajul obținut în funcție de durata bolii de asemenea nu a semnalat diferențe statistice, comparativ cu distribuția după acest principiu în lotul general.

Rezultatele privind diversitatea manifestărilor clinice prin implicarea organelor și sistemelor a remarcat un procent mai înalt de afectare polisistemică (37,4%), comparativ cu lotul general (30,3%), cu afectarea unisistemică (33,0%) și a două sisteme (29,6%). Cu toate că nu au fost stabilite diferențe statistic semnificative ( $t=1,6$ ), afectarea polisistemică a fost

întâlnită cel mai frecvent în lotul pacienților cu ameliorare clinică și de laborator, comparativ cu toate celelalte loturi analizate. Varianta clinică întâlnită mai des în acest lot a fost cea bronhopulmonară, care s-a constatat la 145 (29,0%) pacienți, urmată de cea digestivă la 125 (25,0%) bolnavi, cutanată la 95 (19,0%), neurologică la 85 (17,0%), alte variante clinice au fost constatate la 50 (10,0%) pacienți. În lotul general și în toate celelalte loturi, mai frecvent s-a înregistrat varianta clinică digestivă, variind de la 30,5% până la 41,2%.

Ameliorarea stării generale a pacienților prin diminuarea semnelor clinice și celor de laborator a fost influențată de terapia specifică prescrisă. Astfel, contribuția tratamentului antilarvar a fost confirmat statistic, întrucât acesta a fost aplicat la 407 (81,4%) bolnavi, comparativ cu 93 (18,6%) care nu au primit această terapie ( $p < 0,001$ ), (Anexa 6).

Astfel, studiul comparativ între repartitia în interiorul lotului și cu lotul general, bazat pe datele clinice și demografice, a demonstrat că ameliorarea clinică și de laborator se înregistrează mai frecvent la: pacienții maturi (față de lotul general –  $p < 0,05$ ), cei din localități rurale (în interiorul lotului –  $p < 0,001$ , cu lotul general –  $p < 0,01$ ); de sex feminin (în interior –  $p < 0,001$ ), cu varianta clinică bronhopulmonară, cu tratament specific (în interior –  $p < 0,001$ ).

Principalii indicatori de laborator sunt redați în tabelul 5.5. Conform rezultatelor prezentate, la toți acești pacienți, indiferent dacă au primit sau nu tratament specific, s-a remarcat o descreștere semnificativă a numărului de leucocite, atât comparativ cu valorile inițiale, cât și în raport cu valorile medii la persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). Valorile procentuale inițiale ale limfocitelor au depășit cu mult pragul valorilor normale ( $p < 0,001$ ), iar ulterior această creștere a fost și mai pronunțată, având valori semnificativ mai mari față de cele înregistrate până la inițierea tratamentului ( $p < 0,05$ ). Modificările procentuale ale eozinofilelor față de valorile de referință au fost mai mari pe tot parcursul supravegherii, dar cu scăderi semnificative în totalitatea generală de la  $5,05 \pm 0,21$  până la  $3,76 \pm 0,19$  ( $p < 0,001$ ), însă oricum au rămas mai mari comparativ cu valorile medii înregistrate la persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ), (Tabelul 5.5). Indicatorii de laborator cu semnificație de citoliză hepatică până la aplicarea tratamentului aveau valori supranormale, cu ulterioară revenire post-tratament. Astfel, activitatea ALAT și ASAT inițial depășea semnificativ statistic mediile, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$  pentru ALAT și  $p < 0,05$  ASAT), au descrescut în toate loturile, inclusiv la pacienții cu tratament antilarvar, înregistrând valori normale.

Datele obținute confirmă indirect prezența lezării hepatice în cursul invaziei toxocarice prin creșterea ușoară a enzimelor, care revin la normal, inclusiv pe fundalul preparatelor din grupa benzimidazolului administrate împreună cu hepatoprotectoarele ce conțin semințe de armurariu. Nivelul anticorpilor către *T. canis* a descrescut semnificativ statistic la toți acești



pacienți – de la  $34,85 \pm 1,19$  la  $30,92 \pm 1,08$  ( $p < 0,05$ ), sau chiar de la  $33,62 \pm 2,64$  până la  $22,19 \pm 2,15$  constatat în lotul fără tratament specific ( $p < 0,01$ ).

Tabelul 5.5. 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 ( $10^9/l$ ) | $6,2 \pm 0,12$ p                                   | $6,4 \pm 0,21$             | $5,2 \pm 0,12$ $p < 0,001$ | $6,2 \pm 0,22$                | $4,9 \pm 0,31$ $p < 0,001$  | $7,4 \pm 1,02$                 | $5,0 \pm 0,29$ $p < 0,001$ |
| p                      |                                                    | $p < 0,001$                |                            | $p < 0,001$                   |                             | $p < 0,001$                    |                            |
| Limfocite (%)          | $25,6 \pm 0,9$ p                                   | $32,8 \pm 1,6$ $p < 0,001$ | $36,5 \pm 1,9$ $p < 0,001$ | $33,1 \pm 1,8$ $p < 0,001$    | $35,5 \pm 1,31$ $p < 0,001$ | $31,3 \pm 2,09$ $p < 0,01$     | $41,2 \pm 6,19$ $p < 0,05$ |
| p                      |                                                    | $p < 0,05$                 |                            | $p > 0,05$                    |                             | $p > 0,05$                     |                            |
| Eozinofile (%)         | $1,8 \pm 0,10$ p                                   | $5,1 \pm 0,21$ $p < 0,001$ | $3,8 \pm 0,19$ $p < 0,001$ | $4,4 \pm 0,22$ $p < 0,001$    | $3,9 \pm 0,18$ $p < 0,001$  | $5,1 \pm 0,63$ $p < 0,001$     | $2,8 \pm 0,36$ $p < 0,01$  |
| p                      |                                                    | $p < 0,001$                |                            | $p > 0,05$                    |                             | $p < 0,01$                     |                            |
| ALAT (u/l)             | $28,0 \pm 1,3$ p                                   | $49,0 \pm 1,8$ $p < 0,001$ | $24,9 \pm 1,4$             | $52,7 \pm 1,5$ $p < 0,001$    | $25,2 \pm 1,2$              | $50,3 \pm 4,20$ $p < 0,001$    | $28,7 \pm 4,75$            |
| p                      |                                                    | $p < 0,001$                |                            | $p < 0,001$                   |                             | $p < 0,001$                    |                            |
| ASAT (u/l)             | $27,7 \pm 1,2$ p                                   | $33,9 \pm 1,6$ $p < 0,01$  | $29,3 \pm 1,4$             | $50,3 \pm 1,7$ $p < 0,001$    | $29,4 \pm 1,4$              | $24,7 \pm 2,61$                | $37,8 \pm 5,43$            |
| p                      |                                                    | $p < 0,05$                 |                            | $p < 0,001$                   |                             | $p < 0,05$                     |                            |
| Proba cu timol (un)    | $3,0 \pm 0,41$                                     | $3,1 \pm 0,3$              | $2,9 \pm 0,25$             | $3,0 \pm 0,3$                 | $2,8 \pm 0,28$              | $2,4 \pm 0,42$                 | $3,3 \pm 0,61$             |
| p                      |                                                    | $p > 0,05$                 |                            | $p > 0,05$                    |                             | $p > 0,05$                     |                            |
| Anti-Toxo IgG (NTU)    | $4,4 \pm 0,43$                                     | $34,9 \pm 1,1$ 9           | $30,9 \pm 1,0$ 8           | $36,6 \pm 1,2$ 3              | $32,5 \pm 1,1$              | $33,6 \pm 2,64$                | $22,2 \pm 2,15$            |
| p                      |                                                    | $p < 0,05$                 |                            | $p < 0,05$                    |                             | $p < 0,01$                     |                            |

Acest lot de 93 de pacienți la care ameliorarea s-a instalat și în lipsa tratamentului specific, a înregistrat unele particularități în indicatorii de laborator: numărul de leucocite la ei inițial a fost cel mai mare –  $7,35 \pm 1,02$ , care ulterior a descrescut vertiginos până la  $4,98 \pm 0,29$ ; valorile procentuale ale limfocitelor au fost cele mai mici –  $31,33 \pm 2,09$ , care la stabilirea ameliorării clinice au devenit cele mai mari -  $41,2 \pm 6,19$ ; eozinofilele au înregistrat cele mai ridicate valori –  $5,14 \pm 0,63$ , dar cu descreșterea cea mai pronunțată –  $2,84 \pm 0,36$ , fiind și statistic semnificativă comparativ cu valorile prezentate de pacienții după aplicarea tratamentului specific –  $3,92 \pm 0,18$  ( $p < 0,01$ ); nivelurile de anticorpi către *Toxocara canis* au cunoscut cele mai pronunțate scăderi, de la  $33,62 \pm 2,64$  la  $22,19 \pm 2,15$ , față de lotul cu tratament specific, la care această descreștere nu a fost atât de spectaculoasă – de la  $36,55 \pm 1,23$  până la  $32,53 \pm 1,1$ . Această descreștere a fost una semnificativă față de întregul lot și față de lotul cu tratament specific ( $p < 0,001$ ).

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 totuși s-a instalat pe fundalul stimulării în permanență a verigii umorale, menținerii stării de imunodeficiență mediată celular, cu disproporționalitate între componentele celulare, contribuind la sporirea indicelui de imunoreglare. Studiul a demonstrat posibila ameliorare și în lipsa aplicării tratamentului specific la pacienții cu toxocaroză la care numărul de leucocite și eozinofile au fost ușor peste valorile medii normale, cu un nivel de anticorpi moderat crescut și micșorarea semnificativă a acestor indici într-o perioadă de până la trei luni ( $p<0,001$ ;  $p<0,01$ ;  $p<0,01$  respectiv pe indici). Și dacă, analiza indicatorilor descriși au evidențiat unele particularități și au avut unele contribuții în ameliorarea clinică, atunci rezultatele componentelor celulare de mediere a răspunsului imun nu au demonstrat schimbări evidente pe parcursul supravegherii (Tabelul 5.6).

Tabelul 5.6. Modificările indicatorilor imunologici în instalarea remisiunii clinice la pacienții cu toxocaroză viscerală

| Indicii             | Valori de referință la persoanele sănătoase ( $n=50$ ) | Total pacienți ( $n=53$ ) |                        | <i>p</i> |
|---------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|----------|
|                     |                                                        | Până la tratament         | După tratament         |          |
| CD3 ( $10^9/l$ )    | $1,26\pm0,047$                                         | $0,70\pm0,06^{nnn}$       | $0,78\pm0,07^{nnn}$    | $p>0,05$ |
| CD4 ( $10^9/l$ )    | $0,72\pm0,024$                                         | $0,47\pm0,03^{nnn}$       | $0,49\pm0,03^{nnn}$    | $p>0,05$ |
| CD8 ( $10^9/l$ )    | $0,51\pm0,032$                                         | $0,29\pm0,03^{nnn}$       | $0,30\pm0,03^{nnn}$    | $p>0,05$ |
| CD4/CD8 (un. conv.) | $1,32\pm0,038$                                         | $1,91\pm0,18^{nn}$        | $2,19\pm0,31^{nn}$     | $p>0,05$ |
| CD19 ( $10^9/l$ )   | $0,18\pm0,010$                                         | $0,40\pm0,04^{nnn}$       | $0,39\pm0,04^{nnn}$    | $p>0,05$ |
| T/B (un. conv.)     | $5,2\pm1,2$                                            | $2,15\pm0,18^{nn}$        | $2,51\pm0,26^{nn}$     | $p>0,05$ |
| LTL (un. conv.)     | $5,2\pm0,27$                                           | $6,58\pm0,53^{nn}$        | $6,48\pm0,74^{nn}$     | $p>0,05$ |
| CIC (u.d.o.)        | $65,0\pm3,86$                                          | $56,5\pm4,5$              | $52,21\pm4,1$          | $p>0,05$ |
| IgE (UI/ml)         | $95,3\pm7,6$                                           | $231,96\pm18,2^{nnn}$     | $159,13\pm17,21^{nnn}$ | $p<0,01$ |

Indicatorii de bază analizați separat pe grupuri în funcție de comorbidități la pacienții cu ameliorare sunt arătați în tabelul 5.7.

Tabelul 5.7. Modificările indicatorilor la pacienții cu toxocaroză monoinvazie și cu comorbidități în cazurile de instalare a remisiunii clinice

| Indicii                        | Valori medii persoane sănătoase (n=50); P între ele și loturi | Monoinvazie toxocarică (n=269, dintre care 211 cu tratament specific) |                     | Toxocaroză asociată cu alte parazitoze (n=164, dintre care 138 cu tratament specific) |                      | Toxocaroză asociată cu HCV (n=67, dintre care 58 cu tratament specific) |                      |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------|
|                                |                                                               | Până la tratament                                                     | După tratament      | Până la tratament                                                                     | După tratament       | Până la tratament                                                       | După tratament       |
| Leucocite (10 <sup>9</sup> /l) | 6,2±0,12<br>p                                                 | 6,4±0,19                                                              | 5,2±0,16<br>p<0,001 | 6,1±0,2                                                                               | 5,2±0,19<br>p<0,001  | 7,4±1,25                                                                | 5,4±0,41<br>p<0,001  |
| p                              |                                                               | p<0,001                                                               |                     | p<0,001                                                                               |                      | p>0,05                                                                  |                      |
| Limfocite (%)                  | 25,6±0,9<br>p                                                 | 31,8±2,3<br>p<0,001                                                   | 35,8±1,7<br>p<0,001 | 36,5±1,9<br>p<0,001                                                                   | 40,0±2,11<br>p<0,001 | 33,4±2,91<br>p<0,001                                                    | 34,2±3,09<br>p<0,001 |
| p                              |                                                               | p>0,05                                                                |                     | p>0,05                                                                                |                      | p>0,05                                                                  |                      |
| Eozinofile (%)                 | 1,8±0,10<br>p                                                 | 5,1±0,43<br>p<0,001                                                   | 3,8±0,32<br>p<0,001 | 5,4±0,49<br>p<0,001                                                                   | 4,2±0,3<br>p<0,001   | 4,5±0,67<br>p<0,001                                                     | 4,6±0,77<br>p<0,001  |
| p                              |                                                               | p<0,05                                                                |                     | p<0,05                                                                                |                      | p>0,05                                                                  |                      |
| ALAT (u/l)                     | 28,0±1,3<br>p                                                 | 57,3±8,9<br>p<0,01                                                    | 33,1±6,8            | 28,5±1,43                                                                             | 20,1±2,77            | 68,9±8,22<br>p<0,001                                                    | 37,8±6,11            |
| p                              |                                                               | p<0,05                                                                |                     | p>0,05                                                                                |                      | p<0,01                                                                  |                      |
| ASAT (u/l)                     | 27,7±1,2<br>p                                                 | 41,3±1,8<br>p<0,001                                                   | 29,4±1,15           | 30,6±3,18                                                                             | 31,1±3,21            | 43,3±3,5<br>p<0,001                                                     | 24,2±2,8             |
| p                              |                                                               | p<0,001                                                               |                     | p>0,05                                                                                |                      | p<0,001                                                                 |                      |
| Anti-Toxo IgG (NTU)            | 4,4±0,43<br>p                                                 | 33,2±1,63                                                             | 30,0±1,39           | 38,2±2,43                                                                             | 30,7±1,9             | 33,7±3,05                                                               | 33,4±3,59            |
| p                              |                                                               | p>0,05                                                                |                     | p<0,05                                                                                |                      | p>0,05                                                                  |                      |

Veriga imunologică mediată celular (CD3, CD4, CD8) a fost și a rămas la un nivel semnificativ statistic mai jos față de valorile medii normale (p<0,001), pe când raportul CD4/CD8 și celule CD19 s-au menținut ridicate peste valorile normale (p<0,01 și p<0,001 respectiv). Același parcurs au urmat și raporturile T/B și LTL, având valori semnificative

statistic comparativ cu nivelurile înregistrate la persoanele sănătoase ( $p<0,01$ ), demonstrând menținerea stării de imunodeficiență mediată celular, cu stimularea continuă a verigii umorale.

Starea de imunodeficiență celulară a fost însoțită și de disproporționalitatea între componentele celulare, sporind indicele de imunoreglare. Nivelurile CIC au rămas mereu în limita valorilor de referință. Concentrația de imunoglobuline E totale a descrescut de la  $231,96\pm 18,2$  până la  $159,13\pm 17,21$  ( $p<0,01$ ), însă se menținea peste valorile normale ( $p<0,001$ ), (Tabelul 5.6).

Astfel, sa-u identificat aceleași tendințe în toate aceste trei grupuri, însă anumiți indicatori au avut o distribuție diferită. În lotul celor 269 pacienți cu monoinvazie toxocară și la cei 164 bolnavi cu toxocaroză asociată cu alte parazitoze tabloul numărului de leucocite și cel al valorilor procentuale ale eozinofilelor au fost identice, fapt confirmat prin aceleași deviații semnificative statistic până și după tratament (Tabelul 5.7). Ameliorare se poate instala și în lipsa tratamentului specific atunci când numărul de leucocite și eozinofile sunt ușor peste valorile medii normale, cu nivel de anticorpi moderat crescut, cu o ulterioară descreștere semnificativă a acestor indici într-o perioadă de până la trei luni ( $p<0,001$ ;  $p<0,01$ ;  $p<0,01$  respectiv pe indici). De asemenea, și nivelul mediu de IgE totale a scăzut de la  $231,96\pm 18,2$  până la  $159,13\pm 17,21$  ( $p<0,01$ ), însă se menținea peste valorile normei ( $p<0,001$ ).

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 parcursului 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%), ( $p<0,001$ ). A predominat sexul feminin – 230 (58,5%) – față de cel masculin – 263 (41,5%), ( $p<0,001$ ). 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. Distribuția în funcție de durata bolii a avut același caracter, cu prevalența bolnavilor cu o durată de 2-5 ani – 136 (34,4%), urmați de cei cu durată de peste 7 ani – 76 (19,4%).

Este de remarcat faptul că din 110 pacienți cu durată de peste 7 ani, la 76 (69,1%) din ei evoluția bolii nu a înregistrat oarecare schimbări, demonstrând lipsa eficienței tratamentului aplicat. 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. Totodată, cel mai mic procent conform duratei bolii în acest lot i-au revenit celor 53 (13,6%) pacienți cu durată de 5-7 ani, fiind cel mai mic și în comparație cu toate celelalte loturi. La 39 (55,7%) din cei 70 de bolnavi aflați în studiul cu evoluție subacută a maladiei de asemenea nu au fost înregistrate careva schimbări în evoluția clinică. Severitatea bolii a influențat asupra evoluției ei și a remarcat o legitate generală comună infectologiei – formă ușoară s-a înregistrat la 260 (66,2%) de pacienți și a fost întâlnită cel mai frecvent în acest lot, având cel mai mare procent, comparativ cu celelalte loturi, pe când forma gravă a fost întâlnită la doar 6 (1,5%) pacienți, constatat ca cel mai mic procent dintre toate celelalte loturi. Implicarea de sisteme și organe a demonstrat afectarea mai frecvent a două sisteme, care s-a atestat la 174 (44,3%) bolnavi, având cel mai mare procent dintre toate loturile, și semnificație statistică față de lotul în care s-a stabilit ameliorare clinică, ce s-a întâlnit la 148 (29,6%) pacienți ( $p < 0,01$ ), (Anexa 6).

Varianța clinică digestivă a fost stabilită la 140 (35,6%) bolnavi, urmată la mare distanță de cea pulmonară – 96 (24,4%), apoi cutanată și neurologică, întâlnite mult mai rar (15,3% și respectiv 13,2%), înregistrând cele mai joase valori procentuale dintre toate loturile, în schimb alte variante evolutive au acumulat cel mai mare procent (11,5%) dintre toate loturile, înregistrându-se la 45 (46,87%) din cei 96 pacienți cu astfel de manifestări aflați în studiu.

Medicația specifică antilarvară a fost aplicată în 177 (45,0%) cazuri. Modificările rezultatelor de laborator sunt arătate în tabelul 5.8. Rezultatele investigațiilor de laborator efectuate până și după tratament au comportat diferite schimbări, atât cu tendință spre normalizare, cât și spre agravare. Numărul de leucocite a înregistrat inițial aceleași valori normale în toate loturile de pacienți, însă post-tratament a descrescut îndeosebi în lotul pacienților fără tratament specific – de la  $6,4 \pm 0,31$  până la  $5,4 \pm 0,29$  ( $p < 0,05$ ), indicând o diferență statistic semnificativă și față de valorile normale ( $p < 0,01$ ). În lotul pacienților cu tratament specific, scăderea numărului de leucocite a fost mai puțin însemnată, nu a înregistrat diferențe semnificative nici cu valoarea inițială, nici cu valorile de referință (Tabelul 5.8). Marea majoritate a acestor pacienți au primit medicație cu derivați de benzimidazol, care, de rând cu alte efecte adverse, poate determina și leucopenia, însă în cazul de față, acești bolnavi, dimpotrivă, au prezentat un număr mai mare de leucocite, comparativ cu grupul fără tratament. Nivelurile de ALAT de asemenea s-au înrăutățit în grupul de control față de cel cu tratament

specific ( $p<0,001$ ). Astfel, comportarea acestor doi indicatori confirmă geneza parazitară de inhibare a leucopoezei, precum și de inducere a hepatopatiilor.

Tabelul 5.8. Modificările indicatorilor de laborator la pacienții cu toxocaroză larvară stagnantă

| Indicii                | Valori medii persoane sănătoase (n=50); P între ele și loturi | Total pacienți (n=393)  |                         | Cu tratament specific (n=177) |                          | Fără tratament specific (n=216) |                          |
|------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|
|                        |                                                               | Până la tratament       | După tratament          | Până la tratament             | După tratament           | Până la tratament               | După tratament           |
| Leucocite ( $10^9/l$ ) | 6,2±0,12<br>p                                                 | 6,5±0,3<br>1            | 5,6±0,2<br>3<br>p<0,05  | 6,5±0,2<br>4                  | 5,8±0,28                 | 6,4±0,31                        | 5,4±0,29<br>p<0,01       |
| p                      |                                                               | p<0,05                  |                         | p>0,05                        |                          | p<0,05                          |                          |
| Limfocite (%)          | 25,6±0,9<br>p                                                 | 33,0±3,<br>4<br>p<0,001 | 37,1±3,<br>6<br>p<0,001 | 32,2±2,<br>13<br>p<0,001      | 39,3±3,1<br>0<br>p<0,001 | 33,2±1,2<br>4<br>p<0,001        | 34,7±1,3<br>7<br>p<0,001 |
| p                      |                                                               | p>0,05                  |                         | p>0,05                        |                          | p>0,05                          |                          |
| Eozinofile (%)         | 1,8±0,10<br>p                                                 | 5,7±0,7<br>1<br>p<0,001 | 3,6±0,6<br>2<br>p<0,01  | 5,8±1,0<br>0<br>p<0,001       | 4,2±0,92<br>p<0,01       | 5,1±1,02<br>p<0,001             | 3,7±0,47<br>p<0,01       |
| p                      |                                                               | p<0,05                  |                         | p>0,05                        |                          | p>0,05                          |                          |
| ALAT (u/l)             | 28,0±1,3<br>p                                                 | 31,1±7,<br>3            | 30,6±4,<br>5            | 31,3±4,<br>4                  | 27,0±4,0<br>2            | 13,7±1,1<br>2                   | 45,2±3,1<br>1<br>p<0,001 |
| p                      |                                                               | p>0,05                  |                         | p>0,05                        |                          | p<0,001                         |                          |
| ASAT (u/l)             | 27,7 ±1,2<br>p                                                | 31,5±4,<br>1            | 35,6±4,<br>3            | 31,5±3,<br>5                  | 32,3±3,8<br>5            | 37,1±2,1<br>1                   | 38,5±5,4<br>8            |
| p                      |                                                               | p>0,05                  |                         | p>0,05                        |                          | p>0,05                          |                          |
| Anti-Toxo IgG (NTU)    | 4,4±0,43<br>p                                                 | 35,1±1,<br>1            | 42,0±1,<br>7            | 37,2±2,<br>2                  | 43,95±2,<br>16           | 32,16±2,<br>15                  | 38,32±2,<br>66           |
| p                      |                                                               | <p0,001                 |                         | p<0,05                        |                          | p>0,05                          |                          |

Valorile procentuale ale eozinofilelor au avut o tendință de scădere, însă au rămas peste nivelurile înregistrate la persoanele sănătoase în toate loturile de studiu ( $p<0,01$ ). Nivelurile de anticorpi toxocarici au crescut indiferent de tratament, dar totuși cu semnificație statistică în lotul general și în cel cu tratament specific ( $p<0,001$  și  $p<0,05$ , respectiv), (Tabelul 5.8).

Indicatorii responsabili de statusul imunologic analizați în evoluție la pacienții fără modificări în manifestările clinice sunt prezentați în tabelul 5.9. După cum se observă,

componenta imunologică celulară reprezentată prin celulele CD3, CD4, CD8 au semnalat niveluri semnificative statistic sub valorile normale ( $p < 0,001$ ), care nu au suferit ulterior modificări evidente ( $p > 0,05$ ). Indicele de imunoreglare (CD4/CD8), celulele CD19 și IgE totală s-au menținut în permanență la valori supranormale ( $p > 0,001$ ). Astfel, niciun indice din cei analizați nu a comportat schimbări semnificative, ceea ce probabil a și determinat lipsa semnificațiilor clinice la acești pacienți (Tabelul 5.9).

Analiza tuturor indicatorilor evaluați în acest subcapitol ne permită să constatăm că lipsa eficienței clinice în evoluția toxocarozii cronice are loc mai frecvent la pacienții din localități urbane ( $p < 0,001$ ), de sex feminin ( $p < 0,001$ ), la majoritatea copiilor (53,7%), în comorbiditate cu HVC și parazitoze, la majoritatea celor cu durată de boală peste 7 ani (69,1% dintre cei 110 cu această vechime), în perioada subacută (55,7% din cei 70 aflați în studiu cu forma subacută), cu forma ușoară, cu implicarea de regulă a două sisteme, dintre care mai frecvent cel digestiv.

Tabelul 5.9. Modificările indicatorilor imunologici la pacienții cu toxocaroză larvară stagnantă

| Indicii                | Valori de referință<br>la persoanele<br>sănătoase ( $n=50$ ) | Total pacienți ( $n=32$ )   |                            | p          |
|------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------|
|                        |                                                              | Până la tratament           | După tratament             |            |
| CD3 ( $10^9/l$ )       | 1,26±0,047                                                   | 0,74±0,07 <sup>nnn</sup>    | 0,84±0,13 <sup>nn</sup>    | $p > 0,05$ |
| CD4 ( $10^9/l$ )       | 0,72±0,024                                                   | 0,46±0,05 <sup>nnn</sup>    | 0,56±0,10                  | $p > 0,05$ |
| CD8 ( $10^9/l$ )       | 0,51±0,032                                                   | 0,23±0,026 <sup>nnn</sup>   | 0,30±0,07 <sup>nn</sup>    | $p > 0,05$ |
| CD4/CD8<br>(un. conv.) | 1,32±0,038                                                   | 2,16±0,24 <sup>nnn</sup>    | 2,38±0,22 <sup>nnn</sup>   | $p > 0,05$ |
| CD19 ( $10^9/l$ )      | 0,18±0,010                                                   | 0,38±0,05 <sup>nnn</sup>    | 0,36±0,05 <sup>nnn</sup>   | $p > 0,05$ |
| T/B<br>(un. conv.)     | 5,2±1,2                                                      | 2,18±0,17 <sup>n</sup>      | 2,2±0,24 <sup>n</sup>      | $p > 0,05$ |
| LTL<br>(un. conv.)     | 5,2±0,27                                                     | 8,68±1,21 <sup>nn</sup>     | 7,25±0,88 <sup>n</sup>     | $p > 0,05$ |
| CIC (u.d.o.)           | 65,0±3,86                                                    | 32,95±5,18                  | 58,25±10,71                | $p > 0,05$ |
| IgE (UI/ml)            | 95,3±7,6                                                     | 222,74±22,17 <sup>nnn</sup> | 206,51±35,69 <sup>nn</sup> | $p > 0,05$ |

Notă. Diferență semnificativă între indici: <sup>n</sup> – cu valoarea la persoanele sănătoase.

Lipsa schimbărilor clinice se datorează probabil hipofuncției imune mediate celular, prin reducerea semnificativă a numărului de leucocite ( $p < 0,05$ , comparativ cu valorile de referință) și menținerea la nivel subnormal a celulelor CD3, CD4, CD8 ( $p < 0,001$ , comparativ cu valorile

de referință), precum și prin persistența la valori supranormale a componentelor CD19, IgE totale, eozinofilelor, cu variații statistice în limitele  $p < 0,01$  –  $p < 0,001$ ; iar nivelul de anticorpi către *Toxocara canis* a crescut semnificativ ( $p < 0,001$ , comparativ cu valorile inițiale). Studiul a demonstrat că leucopenia și sporirea activității ALAT au fost o consecință a implicării parazitare, și nicidecum o urmare a medicației antilarvare, creând diferențe veridice ( $p < 0,01$ ).

## 5.5. Concluzii la capitolul 5

1. Vindecarea timpurie la pacienții cu toxocaroză, stabilită în primele șase luni din momentul înrolării în studiu și supravegherii, se constată în doar 5,5% cazuri. Circumstanțele 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, cu 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 moderate de anti-*Toxocara* și descreșterea semnificativă după o cură prescurtată de tratament specific ( $p < 0,001$ ), dispariția tuturor manifestărilor clinice inexplicabile de durată ( $p < 0,001$ ). La pacienții care întrunesc circumstanțele enumerate, în cazul în care manifestările clinice sunt minime, cu valori normale în hemoleucogramă și dacă nivelurile titrelor anti-*Toxocara* nu depășesc două valori supranormale, vindecarea ar putea surveni și în lipsa tratamentului antitoxocarcic. Totuși, acești pacienți trebuie să fie monitorizați, inclusiv pentru excluderea formelor de afectare oculară.

2. Factorii de stabilire a stării de exacerbare în toxocaroză viscerală pot fi: sexul feminin ( $p < 0,01$ ), lipsa tratamentului specific ( $p < 0,05$ ), durată maladii între 5 și 7 ani, monoinvazia toxocarcică, cu manifestări de implicare a unui singur sistem, cu prevalența afecțiunii tractului digestiv, cu scăderea semnificativă față de normă ( $p < 0,05$ ) a numărului de leucocite, cu sporirea numărului de eozinofile ( $p < 0,05$ ) și a concentrației de IgE totală, amplificarea implicării afectării hepatice de geneză invazivă – parazitar–alergică, cu creșterea concentrației ALAT și a probei cu timol ( $p < 0,05$ ), cu agravarea imunodeficienței componente mediate celular ( $p < 0,001$ ), însoțite de sporirea indicelui de imunoreglare ( $p < 0,01$ ), și nivel exagerat de limfocite CD19 ( $p < 0,001$ ).

3. Ameliorarea clinică și de laborator în toxocaroză s-a instalat la pacienții care au întrunit următoarele caracteristici: pacienți 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 activității 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 celular cu disproporționalitatea între componentele celulare, conducând la sporirea indicelui de imunoreglare. 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.

4. La menținerea toxocarozei în stare stagnantă au contribuit o multitudine de factori: pacienți din localități urbane ( $p<0,001$ ), de sex feminin ( $p<0,001$ ), majoritatea copiilor (53,7% din copii), asocierea cu HCV sau parazitoze, cu vechime de boală de peste 7 ani (69,1% dintre cei 110 cu această durată), în perioada subacută (55,7% din cei 70 aflați în perioada subacută), forma ușoară, cu implicarea de regulă a două sisteme, dintre care mai frecvent cel digestiv, insuficiență stabilă imunologică prin descreșterea semnificativă a numărului de leucocite ( $p<0,05$ ) și menținerea la nivel subnormal a celulelor CD3, CD4, CD8 ( $p<0,001$ ), persistența la valori peste normă a CD19, IgE totale, eozinofilelor, comparativ cu valorile de referință ( $p<0,01$ ;  $p<0,01$ ;  $p<0,001$ ), sporirea nivelului de anticorpi către *Toxocara canis* ( $p<0,001$ , comparativ cu indicatorii precedenți). Leucopenia și creșterea activității ALAT au fost consecințe ale implicării parazitare ( $p<0,01$ ).

## **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 e.t.c.

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. În acest context personal am avut 2 emisiuni televizate dedicate profilaxiei invaziilor parazitare.

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. În comun accord este necesar de elaborat Regulamentul privind întreținerea animalelor de companie în localitate. Acest act de conduită va stabili modalitatea de întreținere a animalelor de companie, va determina gradul de pericolozitate al acestora (adaptarea socială) în mediul urban și rural, drepturile și obligațiunile persoanelor care dețin animale de companie, precum și controlul în acest domeniu. Elaborarea Regulamentului se va baza pe atitudinea umană față de animale; evitarea comportamentului dur; evidența și controlul numărului de animale prin metode umane; asigurarea condițiilor adecvate pentru coexistența armonioasă a oamenilor și animalelor în mediul urban.

Structura Regulamentului va include: dispoziții generale; definirea termenilor; înregistrarea animalelor de companie; drepturile și obligațiunile persoanelor care dețin animale de companie; întreținerea animalelor de companie; deținerea câinilor care necesită o responsabilitate sporită din partea proprietarului; regulile de plimbare a câinilor; norme privind transportarea animalelor de companie în transportul public urban; responsabilitatea persoanelor care dețin animale de companie; reglementarea numărului și controlul capturării animalelor fără adăpost; colectarea, înhumarea și eliminarea cadavrelor animalelor de companie; funcționarea azilurilor pentru animalele fără adăpost; controlul respectării prezentului regulament; dispoziții finale.

Problema cea mai dificilă de rezolvat este cea a câinilor și pisicilor fără adăpost, a căror număr, conform datelor prezentate, este în continuă creștere.

Câinii care se află în locuri publice (străzi, zonele curților, parcuri, piețe și alte locuri), fără însoțitori, cu excepția celor cu clipsuri, sunt considerați fără adăpost și trebuie să devină obiectul capturării obligatorii efectuată de către serviciile speciale obligatorii. Capturarea animalelor trebuie realizată de către angajații întreprinderilor specializate și autorizate de autoritățile locale.

Animalele de companie capturate trebuie plasate în carantină în încăperi speciale sau izolator, unde vor fi ținute 10 zile, după care vor fi predate medicului - veterinar pentru sterilizare, cu eliberarea ulterioară în fostul habitat, returnarea animalelor către proprietar sau plasarea în adăpost/azil. Azilurile și canisele pentru toate tipurile de câini și pisici, trebuie plasate într-o zonă îngrădită, în spații special amenajate, cu respectarea legislației în vigoare a Republicii Moldova, a normelor sanitar-veterinare și cu acordul autorității competente de supraveghere sanitaro-epidemiologică și veterinară.

Este necesară educarea/reeducarea populației privitor la plimbarea câinilor în afara apartamentului, curții, organizațiilor, întreprinderilor etc. Aceasta trebuie să fie doar în lesă, cu jeton atașat la zgardă și având în posesie containere pentru excremente. Efectuarea plimbărilor câinilor fără lesă se face doar în locuri și zone special prevăzute în acest scop de către pretura de sector, marcate prin panouri de informare, semne sau inscripții corespunzătoare. Necesită de a interzice strict, cu marcarea semnelor de interdicție, plimbatul câinilor pe terenul de joacă, pe plajele municipale, pe terenurile pentru sport, pe teritoriile instituțiilor de învățământ preșcolar, ale instituțiilor medicale e.t.c. Este interzis scăldatul și spălatul animalului de companie în locurile publice pentru scăldat: iazuri, havuzuri, bazine etc.

În caz de deces din cauze naturale sau deces prematur, persoana care deține animalul este obligată să raporteze imediat acest fapt la instituțiile competente ale medicinei veterinare, pentru obținerea unui document standard, ce confirmă decesul animalului.

Locurile pentru înhumarea cadavrelor de animale (terenuri sau gropi biotermice) necesită a fi determinate de către autoritățile locale, în conformitate cu legislația veterinară, legislația privind starea sanitaro-epidemiologică a populației și a mediului.

Abaterile de la aceste reguli, inclusiv pentru necolectarea la timp a excrementelor lăsate de animale în locurile neprevăzute pentru plimbatul animalelor, trebuie sancționate prin aplicarea amenzilor.

În scopul înlăturării factorilor de transmitere se va asigura înnoirea periodică (de 3 ori pe an) a nisipului pe terenurile de joacă pentru copii și la necesitate se va recomanda salubritatea periodică (de cel puțin 3 - 4 ori pe an) a localităților, instituțiilor preșcolare, zonelor de recreere etc.

De rând cu evidența și controlul asupra înregistrării și reînregistrării pisicilor și câinilor *Direcția de Supraveghere Sanitar-Veterinară* va: întocmi certificatele sanitar-veterinare la vânzarea și transportarea câinilor și pisicilor; monitoriza respectarea cerințelor sanitar-veterinare de către proprietarii de câini și pisici; stabili diagnosticul de laborator al toxocarozii la animale; aplica tratamentul câinilor și pisicilor infestate și deparazitarea planificată a cățelelor; efectua investigarea sanitaro - helminthologică a terenurilor de plimbare a animalelor și centrelor de deservire (clinicile veterinare, cluburile de amatori e.t.c., prelucrarea cu substanțe ovicide a terenurilor de plimbare a animalelor și localurilor de deservire (clinicile veterinare, cluburile de amatori etc.); oferi educația pentru sănătate a proprietarilor de animale domestice, personalului cluburilor de dresare și azilurilor de întreținere a animalelor etc.

Direcția de supraveghere epidemiologică, și Laboratorul supravegherea parazitozelor din cadrul ANSP vor: monitoriza respectarea regulilor de întreținere și plimbare a câinilor; monitoriza calitatea lucrărilor de salubritate a localităților; organiza studii sero-epidemiologice în focarele de toxocaroză, în scopul evaluării gradului de endemicitate a invaziei.

Studiile de seroprevalență se vor efectua în diferite grupuri de populație (copii, adulți, diferite grupuri profesionale) în conformitate cu criterii, stabilite de timp și loc. Indicatorul de contaminare se determină în grupuri constante la persoane la care, pentru prima dată în perioada de studiu (1 an), la examenul repetat, s-au constatat anticorpi specifici.

$$\text{Indicatorul de contaminare} = \frac{\text{Numărul de seropozitivi identificați la data } t \text{ într-un an}}{\text{Numărul persoanelor examinate într-un an}} \times 100$$

Grupele în care se identifică rate înalte ale seropozitivității sunt considerate grupuri de risc. Pentru a determina riscul de infestare a populației se repetă examinarea serologică a populației în diferite anotimpuri (primăvara-vara, toamna- iarna). Perioada în care s-a detectat numărul maximal de persoane cu anticorpi specifici, este privită ca un sezon de risc.

Se va monitoriza situația sanitaro-helminologică a factorilor de mediu. Pentru a elucida rolul factorilor de mediu în realizarea procesului epidemic, stabilirea intensității procesului epizootic și riscului de toxocaroză la populație, se vor efectua examene sanitaro-helminologice a solului, apei, legumelor, mătului, lavajelor de pe mâini. Selecția obiectelor de mediu preconizate pentru aceste examinări se vor efectua de către medicii-epidemiologi.

Vor fi supuse examinării sanitaro-helminologice: instituțiile de educație, instruire, odihnă a copiilor și alte instituții pentru copii, inclusiv taberele de odihnă; teritoriul IMSP;

locurile de odihnă și agrement, zonele de recreere, terenurile adiacente caselor de locuit. Prelevarea și examinarea probelor se va efectua în conformitate cu *IM nr.585 din 20.07.2011 "Metode de investigații sanitaro-parazitologice a componentelor mediului ambiant"*. Activități similare se vor întreprinde și în gospodăriile private, de comun cu angajații serviciului veterinar sanitar, la depistarea epizootiilor de toxocaroză la câini.

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 toxocarică, 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. Spre regret, 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, 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. Se aprobă anual Planul de activitate, volumul și diversitatea investigațiilor de laborator. IMSP SCBI "Toma Ciorbă" anual

contractează volumul investigațiilor prestate în diagnosticul și tratamentul invaziilor parazitare, acoperite cu către CNAM.

Indicatorii de baza în activitatea Centrului în perioada anilor 2013-2017 sunt prezentați în tabelul 6.1

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<br>978/2306 | 3038<br>853/2185 | 3009<br>786/2223 | 3256<br>1015/2241 | 3100<br>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-Lamblia 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              |

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.

Rezultatele investigațiilor efectuate, seropozitivitatea pe specii parazitare la copii și maturi, comorbiditățile în asocierea parazitară sunt prezentate în subcapitolul 3.4, paginile 100 - 107.

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, pulmoni, cord, coloană vertebrală, creier, etc.

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.

Rezultatele obținute în identificarea unui număr în creștere de pacienți cu diverse patologii parazitare, managementul defectuos constatat în acordarea asistenței medicale la etapele anterioare au creat premise de formarea și implementarea modulelor noi în educația medicală continuă: parazitologia clinică – 50 ore; medicina călătorului - 50 ore.

Activitatea Centrului este evaluată anual de către Serviciul audit intern și CNAM.

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 aceluia de import, acordă asistență consultativă și de conduită pentru întregul sistem sanitar din țară

### **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.

Distribuția procentuală a repetat caracteristicile întregului lot. Astfel, 321 (49,9%) au fost din localități rurale, de sex feminin – 369 (57,4%), copii – 131 (20,4%), cu monoinvazie

toxocarică – 302 (47,0%), asociată cu alte parazitoze – 267 (41,5%) și asociată cu hepatite cronice virale – 74 (11,5%). Repartizarea în funcție de durata bolii până la stabilirea diagnosticului de toxocaroză a fost: până la un an – 80 (12,4%) bolnavi, cu durata de 1-2 ani – 118 (18,4%), 2-5 ani – 236 (36,7%), 5-7 ani – 137 (21,3%) și peste 7 ani – 72 (11,2%). Depistați în perioada acută a bolii au fost 38 (5,9 %) pacienți, în perioada subacută – 58 (9,0 %) și cu evoluție deja cronică – 547 (85,1%). Forma ușoară de boală a fost constatată la 363 (56,5%) pacienți, de gravitate medie – 254 (39,4%) și forma gravă – 26 (4,0%). Implicarea unui singur organ sau sistem a fost constatată în 190 (29,5%) cazuri, a două – 243 (37,8%), trei și mai multe – 210 (32,75%). Varianta clinică bronhopulmonară a fost stabilită la 180 (28,0%) pacienți, cea digestivă – 194 (30,2%), cutanată – 129 (20,1%), neurologică – 96 (14,9%), alte variante clinice (musculo-scheletică, cardiacă, hematopoietică, pseudotumorală) – 44 (6,8%) cazuri (Anexa 5).

Vindecarea clinică și cu dispariția anticorpilor serologici toxocarici s-a constatat la doar 60 (9,3%) pacienți, vindecare clinică cu sechelă serologică – la 163 (25,3%), evoluția cronică stabilă, latentă (stagnantă) s-a confirmat la 156 (24,3%), pe când o evoluție cronică în salturi cu exacerbări clinice și de laborator s-a înregistrat la 246 (41,1%) pacienți.

Vindecarea clinică și serologică în timp a fost constatată la 60 (9,3%) pacienți, dintre care 29 (48,3%) erau copii. Ponderea copiilor a fost una afirmativ statistic mai mare, constituind 22,1% din totalul celor 131 de copii aflați în studiu, comparativ cu 6,1% înregistrate în lotul celor 512 maturi ( $p < 0,001$ ). Vârsta medie a tuturor pacienților cu vindecare în timp a fost de  $22,0 \pm 1,85$  ani, la persoanele mature cu vârsta cuprinsă între 19 și 51 de ani, vârsta medie varia în limitele  $32,9 \pm 2,06$  ani, iar copiii au avut vârstele cuprinse între 3 și 17 ani, vârsta medie alcătuind  $10,3 \pm 0,80$  ani. Monoinvia toxocarică a fost constatată la 31 (51,7%) pacienți, toxocaroză asociată cu alte parazitoze – la 28 (46,7%) și doar 1 (1,6%) pacient suporta toxocaroză asociată cu HCV, față de 74 (11,5%) din lotul general de 643 pacienți, determinând o diferență statistic veridică ( $p < 0,001$ ), (Anexa 7).

Vindecarea clinică prin dispariția oricăror manifestări clinice s-a constatat în medie într-o perioadă de  $1,7 \pm 0,1$  ani, iar dispariția anticorpilor sangvini către *Toxocara canis* s-a obținut în  $3,4 \pm 0,17$  ani.

Doar la un singur pacient pe parcursul supravegherii, la un interval de două luni de la aplicarea tratamentului specific, a avut loc o singură recădere clinică și de laborator, în 59 (98,3%) de cazuri boala a evoluat fără recăderi. De asemenea, și diminuarea continuă, treptată, a nivelului de anticorpi specifici a fost înregistrată la absoluta majoritate (59 sau 98,3%) din pacienți și doar într-un singur caz, la un copil de 3 ani, s-au înregistrat variații oscilante ale



nivelurilor de anticorpi specifici pe parcursul a primilor trei ani de supraveghere, la care vindecarea a survenit abia la al 6-lea an, după patru cure de tratament antilarvar.

Tratament specific antilarvar au urmat 56 (93,3%) de pacienți, numărul de cure a fost în medie de  $1,4 \pm 0,09$ . Majoritatea (38 sau 63,3%) au suportat o singură cură de tratament specific, cu durată medie de  $7,1 \pm 0,3$  zile, 18 (30,0%) pacienți au urmat în medie  $2,27 \pm 0,13$  cure a câte 7–14 zile, cu pauză de 7 zile. Doar la 4 (6,6%) bolnavi tratament specific nu a fost aplicat, doi dintre ei primind imunomodulatoare.

19 (31,7%) bolnavi au suportat varianta clinică respiratorie, dintre care la un copil de 4 ani, în decurs de 1,2 ani s-au diagnosticat trei pneumonii; un copil de 6 ani și un matur de 50 ani au folosit tratament cu salbutamol ( $\beta$ -adrenomimetic) și flexotide (hormonal) timp de 1 și respectiv 2 ani.

Varianta prin afectarea țesuturilor moi și a pielii s-a înregistrat la 17 (28,3%) pacienți, cea digestivă – la 14 (23,3%), neurologică – la 7 (11,7%), iar la 3 (5,0%) pacienți – alte forme evolutive, dintre care un copil de 13 ani cu miocardită toxico-alegică, forma gravă, cu dereglări de ritm cardiac, edem Q, pancreatită, gastroduodenită, urticarie acută, spitalizat în perioada 28.09.2008 – 12.10. 2008.

Implicarea doar a unui organ sau sistem a fost constatată la 21 (35,0%) pacienți, a două – la 26 (43,3%) și doar la 13 (21,7%) – trei și mai multe organe și sisteme. Forma ușoară de evoluție a bolii a fost întâlnită la 30 (50,0%) bolnavi, gravitate medie – la 25 (41,7%) și forma gravă – la 5 (8,3%). Distribuția în funcție de durată bolii a evidențiat o pondere mai mare de vindecare în timp a celor cu durată până la un an – 12 (20,0%) pacienți, față de 80 din totalul celor 643 (12,4%), însă fără semnificație statistică ( $t=1,42$ ;  $p>0,05$ ). Pe când ponderea celor 8 (13,3%) pacienți cu durată de peste 5 ani a fost mult mai mică față de lotul general – 209 (33,5%),  $p<0,001$ . Astfel spus, pacienții cu o vechime de boală mai mare de cinci ani au o șansă de vindecare în timp mult mai mică, comparativ cu cei cu durată de până la cinci ani ( $p<0,001$ ), (Anexa 7).

Dintre cei 163 de pacienți cu vindecare clinică, dar cu sechelă serologică, 75 (46,0%) au fost din localități rurale, de sex feminin – 83 (50,1%), copii – 41 (25,2%), cu intervalul de vârstă de la 1,5 la 18,0 ani, având media de  $9,7 \pm 0,71$  ani. În rândul maturilor – 122 (74,8%) cu intervalul de vârstă 18,1-76,0 ani, media a constituit  $38,83 \pm 1,18$  ani, fiind statistic veridic mai mare față de lotul de pacienți la care vindecarea s-a produs și prin dispariția nivelului de anticorpi toxocarici ( $32,87 \pm 2,06$ ;  $p<0,05$ ).

Dispariția semnelor clinice s-a constatat în medie la intervalul de  $2,07 \pm 0,07$  ani, comparativ cu  $1,7 \pm 0,1$  ani înregistrat la pacienții cu vindecare clinico-serologică ( $p<0,01$ ).

În cazul sechelei serologice, monoinvazie toxocarică a fost întâlnită la 74 (45,4%) pacienți, în comorbiditate cu alte parazitoze – la 80 (49,1%), iar asociată cu HVC – în doar 9 (5,5%) cazuri, comparativ cu 74 în lotul general de 643 (11,5%) pacienți, astfel determinând o diferență evidentă statistic ( $p < 0,01$ ). Ca și în lotul pacienților cu vindecare totală (clinică și serologică), a prevalat ponderea celor cu durata de boală până la 5 ani, constituind 72,4%, însă acest procentaj nu a deviat statistic față de cel din lotul general, unde acest indice a alcătuit 67,5%, iar cota-parte a bolnavilor cu durata de boală de peste 5 ani a fost de 27,6% în lotul cu vindecare clinică în timp, față de 32,5% înregistrate în lotul general ( $p > 0,05$ ). De asemenea, ca și la pacienții cu vindecare clinică și serologică, în acest grup de pacienți varianta clinică respiratorie a avut întâietate, constituind 31,3%, urmată de cea prin afectarea predominantă a pielii și a țesuturilor moi – 25,7%, digestivă – 25,2%, neurologică – 12,3%, alte variante – 3,7%. Marea majoritate (95,7%) a pacienților din acest lot au beneficiat de tratament larvicid antitoxocaric (Anexa 7), dintre care 72 (44,2%) au urmat o singură cură de tratament larvicid, 54 (33,1%) – două cure, 21 (12,9%) – trei cure, 6 (3,7%) – patru, 2 (1,2%) – cinci, tocmai 6 cure a primit un copil de 2,5 ani, evoluția prescurtată fiind descrisă în cazul clinic 6.1

**Cazul clinic 6.1.** *Pacientul P.M., cu vârsta de 2,5 ani, avea tuse îndelungată (de circa 8-9 luni), procentajul de eozinofilele la vârsta de 2 ani a fost de 20% . În această perioadă a urmat trei cure de tratament antibacterian. S-a constatat că creșterea titrelor anti-Toxocara coincidea cu intensificarea acceselor de tuse, cu acutizarea bronșitei, pneumonii repetate. S-a observat că administrarea de antihistaminice preîntâmpina dezvoltarea pneumoniei. S-a aflat în evidența specialistului și a fost spitalizat în secția de fiziologie. Ulterior a fost exclusă patologia pneumoftiziologică, a fost în evidență la Centrul de Parazitologie Medicală cu diagnosticul de toxocaroză larvară, larva migrans visceralis. Cel mai bun răspuns terapeutic cu vindecare clinică a fost obținut la administrarea de ivermectină.*

La 25 (15,3%) de pacienți (inclusiv la 3 din cei 7 care nu au urmat tratament larvicid) din acest lot a fost aplicată o cură de terapie imunomodulatoare, prescrisă în funcție de devierile imunologice constatate.

Cazul clinic 6.2 demonstrează corelația dintre expresia semnelor clinice și datele de laborator, eficiența tratamentului prin aplicarea diferitelor scheme terapeutice, apariția rezistenței la unele remedii larvicide administrate repetat, și în sfârșit evoluția cu succes obținută prin vindecarea clinică, cu menținerea titrelor antitoxocarice la valori echivoce.

**Cazul clinic 6.2.** *Pacientul P.E., cu vârsta de 39 ani (la primele manifestări cu debut din 2002), din localitate rurală, medic de familie. Acuza: dispnee, cefalee, astenie, nas înfundat, dereglări de somn, senzație de „nod în gât”, membrele superioare edematoase, dereglări de vedere. Diagnosticale, sindroamele și simptomele la pacient anterior stabilite: Tbc pulmonar ?, la TM – multiple focare mici în ambii pulmoni, ganglionii paraaortici măriți în dimensiuni, hipertensiune intracraniană, distonie vasculară, miocardită ?, schimbări difuze în*

miocard, dermatită alergică, colecistită cronică alitiazică, pancreatită, schimbări difuze în parenchimul pancreasului, colpită, endocervicită. Evoluția manifestărilor clinice și rezultatele investigațiilor de laborator pe parcursul supravegherii sunt prezentate în tabelul 6.2.

Din cele prezentate în tabel se constată o corelare direct proporțională între valorile de anticorpi toxocarici, nivelul de IgE și intensitatea manifestărilor clinice. Diminuarea semnelor clinice după administrarea îndelungată și în cure repetate de larvicide a fost însoțită de scăderea titrului de anticorpi toxocarici și reducerea nivelului de IgE totală.

După primele două cure a câte 14 zile de tratament complex, inclusiv cel de bază – escazole, care este derivat al benzimidazolului (substanța activă – albendazol 0,4), de 2 ori pe zi după mese, s-a micșorat titrul de anticorpi toxocarici de două ori, nivelul de IgE a descrescut cu 200 ui/ml. Rezultatele de laborator obținute au fost însoțite de diminuarea evidentă a intensităților clinice, inclusiv cu dispariția unora din semnele descrise în tabelul 6.2.

După sistarea tratamentului (în decurs de o lună), starea generală s-a agravat treptat, au revenit unele dintre simptome, s-au agravat cele diminuate (Tabelul 6.2), nivelul de anticorpi toxocarici a crescut de la 26,42 la 45,6, iar IgE totală s-a majorat cu aproximativ 200 ui. Situația descrisă a fost interpretată ca exacerbarea toxocarozii larvare, ca urmare a eficienței parțiale larvicide. Prin precizare epidemiologică, factorii de comportament, ulterioara atitudine conștientizată personală etc., o posibilă reinviazie a fost exclusă. S-a indicat a treia cură cu larvicide (escazole 0,4 g de 2 ori pe zi, timp de 21 zile) concomitent cu hepatoprotectoare, antihomotoxice (lymphomiosot, traumel). Datele post-tratament de asemenea au demonstrat eficiență clinică și de laborator: s-au micșorat astenia, edemele, au dispărut durerile în membre; pe imaginile peliculei TC s-au normalizat în dimensiuni ganglionii paraaortici; titrul anticorpilor toxocarici a scăzut până la 18,08, nivelul de IgE a coborât la 321,7 ui/ml. În următoarele cinci luni, pe fundalul pauzei medicamentoase, starea treptat s-a agravat: au reapărut cefaleea, dereglările de somn, tusea, nasul înfundat, din nou au crescut valorile de anticorpi toxocarici până la 34,37 și IgE total până la 742,2. Având în vedere eficacitatea terapeutică obținută anterior, s-a decis de a prescrie a 4-a cură de terapie specifică cu aceleași remedii, dar cu o durată de patru săptămâni. Conform datelor din tabelul 6.2 (perioada 15.10.08 – 01.12.08), eficiența clinică a fost de scurtă durată, iar testele de laborator au demonstrat o tendință de intensificare a procesului parazitar. Probabil, ineficiența terapeutică a fost cauzată de rezistența la chimioterapice din grupa benzimidazolului, din care considerente s-a prescris a 5-a cură de tratament antitoxocaric cu ivermectină. Tratamentul a fost suportat satisfăcător, starea generală s-a ameliorat treptat: au dispărut dereglările de somn, tusea, s-a diminuat astenia, s-a restabilit respirația nazală. Nivelul de IgE a scăzut de două ori, a descrescut titrul anticorpilor toxocarici. Supravegherea pe parcursul următoarelor șase luni (26.01.09 – 12.06.09), perioadă în care nu s-a aplicat medicație, a demonstrat revenirea treptată a semnelor clinice: au progresat cefaleea, astenia, senzație de „nod în gât”, periodic apăreau edeme pe membrele superioare, dispnee. Nivelul de anticorpi toxocarici a crescut semnificativ – de la 22,98 la 78,85, IgE totală a avut tendință de majorare. Reieșind din evoluția cazului, având rezultate anterioare de eficiență parțială la curele repetate și de durată cu larvicide, s-a hotărât, cu acordul pacientului, aplicarea tratamentului imunomodulator cu doze mici de interleuchină-5. După cum se observă din tabelul 6.2, pentru prima dată pe tot parcursul de supraveghere au dispărut semnele clinice prezente de mai mulți ani, iar titrul anticorpilor toxocarici a coborât spectaculos – de la 78,85

la 13,86, s-a normalizat conținutul IgE totale. Pe parcurs de un an după ultima schemă aplicată, nu s-au repetat manifestările clinice și cele de laborator, caracteristice recăderilor toxocarice.

Tabelul 6.2. Evoluția manifestărilor clinice și celor de laborator pe parcursul supravegherii cazului clinic 6.2

| Până la tratament |                             |                    |                                                                                                                                       |                                                               | După tratament |                             |                    |                                                                                                                                |
|-------------------|-----------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Data              | Titrul anti-Toxocara (N≤11) | IgE (N ≤200 ui/ml) | Manifestări clinice                                                                                                                   | Tratament, durata                                             | Data           | Titrul anti-Toxocara (N≤11) | IgE (N ≤200 ui/ml) | Manifestări clinice                                                                                                            |
| 12.01.08          | 41,61                       | 841,1              | Dispnee, astenie, cefalee, dereglări de somn, nas înfundat, senzație de nod în gât, membre superioare edematoase, dereglări de vedere | Albendazol – 14 zile                                          | 27.02.08       | 51,58                       | 632,4              | Aceleași manifestări, însă toate în diminuare                                                                                  |
| 27.02.08          | 51,58                       | 632,4              | Aceleași manifestări, însă toate în diminuare                                                                                         | Albendazol – 14 zile                                          | 28.03.08       | 26,42                       | 615,1              | S-a ameliorat vederea, nu mai folosește ochelari, au dispărut cefaleea, dispneea                                               |
| 28.03.08          | 26,42                       | 615,1              |                                                                                                                                       | Fără tratament                                                | 30.04.08       | 45,6                        | 810,6              | Se mențin: nas înfundat, edeme și dureri în membre, astenie                                                                    |
| 30.04.08          | 45,6                        | 810,6              | Se mențin: nas înfundat, edeme și dureri în membre, astenie                                                                           | Albendazol – 21 zile + antihomotoxice (lymphomiosot, traumel) | 12.06.08       | 18,08                       | 321,7              | Starea cu ameliorare: au dispărut durerile în membre, la TM au dispărut ganglionii paraaortici, s-au micșorat astenia, edemele |
| 12.06.08          | 18,08                       | 321,7              |                                                                                                                                       | Fără tratament                                                | 15.10.08       | 34,37                       | 742,2              | Starea cu agravare: semne de IRA, fără febră, tuse, nas înfundat, cefalee, dereglări de                                        |

|              |       |       |                                                                                                           |                                                                                               |              |       |       |                                                                                                                                             |
|--------------|-------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              |       |       |                                                                                                           |                                                                                               |              |       |       | somn                                                                                                                                        |
| 15.10.0<br>8 | 34,37 | 742,2 | Tuse, nas<br>înfundat, cefalee,<br>deregări de somn,<br>astenie                                           | Albendazol – 28<br>zile +<br>AHT<br>(Guna-<br>Detox)                                          | 01.12.0<br>8 | 35,54 | 811,2 | Pe parcursul<br>tratamentului –<br>cu ameliorare,<br>apoi aceleași<br>manifestări                                                           |
| 01.12.0<br>8 | 35,54 | 811,2 | Tuse, nas<br>înfundat, cefalee,<br>deregări de somn,<br>astenie                                           | Ivermectină (18<br>mg<br>la 19.12.0<br>8 și 18<br>mg la 09.<br>01.09)                         | 26.01.0<br>9 | 22,98 | 421,0 | Starea cu<br>ameliorare: au<br>dispărut tusea,<br>deregările de<br>somn, s-a<br>restabilit<br>respirația<br>nazală, s-a<br>diminuat astenia |
| 26.01.0<br>9 | 22,98 | 421,0 |                                                                                                           | Fără<br>tratament                                                                             | 12.06.0<br>9 | 78,85 | 448,7 | Treptat au<br>progresat<br>astenia,<br>cefaleea,<br>senzație de „nod<br>în gât”, periodic<br>dispnee, membre<br>superioare cu<br>edeme      |
| 12.06.0<br>9 | 78,85 | 448,7 | Astenie, cefalee,<br>senzație de „nod<br>în gât”, periodic<br>dispnee, membre<br>superioare<br>edematoase | Tratamen<br>t cu<br>citomix și<br>doze mici<br>de<br>interleuc<br>hină-5<br>timp de 2<br>luni | 16.10.0<br>9 | 13,86 | 195,0 | Starea cu<br>ameliorare,<br>pacientul nu<br>prezintă acuze                                                                                  |
| 24.03.1<br>0 | 28,28 | 225   | Starea<br>satisfăcătoare,<br>pacientul nu<br>prezintă acuze                                               | Fără<br>tratament                                                                             | 24.12.1<br>0 | 16,14 | 190   | Starea<br>satisfăcătoare,<br>nu prezintă<br>acuze                                                                                           |
| 24.12.1<br>0 | 16,14 | 190   | Starea<br>satisfăcătoare,<br>pacientul nu<br>prezintă acuze                                               | Fără<br>tratament                                                                             | 16.11.1<br>1 | 10,93 | 182,4 | Starea<br>satisfăcătoare,<br>fără acuze                                                                                                     |

Nivelul de anticorpi toxocarici a atins cifra de 10,93, încadrându-se în limita valorilor de incertitudine. Pentru confirmarea diagnosticului s-a recurs la testul ELISA prin detectarea în sânge a anti-S<sub>2</sub> Toxocara canis IgG (către antigenul secretor-excretor) cu grad de specificitate și sensibilitate >95-98%. Totuși, prin teste coproparazitologice și serologice s-au exclus și alte parazitoze (Trichinella, Ascaris, Lambliia, Echinococcus, Taenia).

Numărul de eozinofile pe întreaga perioadă de monitorizare a fost în limitele valorilor de referință, doar după administrarea de inteleuchină-5 și citomix au crescut până la 6%.

*Celelalte componente hemoleucocitare nu au avut abateri. Activitatea sangvină a enzimelor hepatice (ALAT, ASAT, GGTP) se menținea în limita valorilor de referință. Componenta imunologică celulară (CD3, CD8; CD19) a fost fără abateri de la normă, numai CD4 a fost puțin sub limită (610 celule/mm<sup>3</sup>). Nu au fost identificate abateri în valorile parametrilor responsabili de funcționalitatea glandelor tiroidă, parotide, proceselor autoimune, reumatologice, alergologice, oncologice. Toate schemele terapeutice aplicate au fost suportate satisfăcător.*

Astfel, evoluția cronică a toxocarozii larvarice la om include diverse manifestări clinice, fapt care nu este încă conștientizat de sistemul actual de sănătate. Ca la și orice boală infecțioasă cu evoluție de durată, cronică, cu perioade de recăderi și remisiuni, se impun abordări complexe în elaborarea criteriilor de conduită managerială și terapeutică. Declanșarea rezistenței la medicamentele antitoxocarice cunoscute impune necesitatea elaborării și studierii eficacității noilor remedii medicale, inclusiv imunocorectoare, cum a fost interleuchina-5 în cazul de față.

Descrerea titrului de anticorpi toxocarici, ca urmare a tratamentului larvicid, s-a constatat la majoritatea pacienților – 108 (66,3%), a crescut la 21 (12,9%), pe când la 34 (20,8%) a rămas la aceleași valori. La 119 (73,0%) pacienți nu au fost înregistrate recăderi clinice după tratamentul aplicat. În 26 (16,0%) de cazuri a avut loc o singură exacerbare clinică și de laborator post-tratament, la 9 (5,5%) pacienți s-au constatat două reșute, – la 5 (3,1%) – trei; la 4 (2,5%) patru recăderi. Cu interval de recădere până la o lună după tratament au fost 3 (1,8%) pacienți, până la două luni – 14 (8,6%), până la trei luni – 7 (4,3%), până la patru – 8 (4,9%), până la șase luni au fost 5 (3,1%), până la 24 luni – 7 (4,3%) pacienți.

Relevanța clinică a fost în marea majoritate a cazurilor uluitoare, impresionând prin diminuarea sau dispariția diverselor manifestări clinice, care au fost variate ca nivel de afectare, durată și intensitate. Din aceste considerente, pentru o redare explicită a schimbărilor survenite ca urmare a tratamentului aplicat, unele cazuri sunt prezentate în variantă de rezumat.

**Rezumatul cazurilor clinice 6.3.** *Pacienta A.S. de 36 ani, până la tratament se pregătea pentru grupa de invaliditate din cauza astmului bronșic (șapte ani de bronșită obstructivă), după două cure de tratament specific, starea treptat s-a ameliorat, a dispărut componenta obstructivă, semnele de bronșită, de asemenea a dispărut patologia glandei tiroide. Pacienta B.A., cu vârsta de 16 ani: timp de șase ani a avut hemoglobina joasă, cea mai mică de 68 g/l, stare de leșin repetat, dureri în oase, abdomen, amigdalectomie; după tratament antitoxocaric: Hb 148 g/l, au dispărut durerile în oase, stările de leșin. Pacient F.D., 11 ani: până la adresare – pneumonie, febră, dispnee; la spitalizare s-a determinat astm bronșic, s-a prescris flexotide, peste un an, după cinci cure de tratament larvicid, tusea și dispneea au dispărut. Pacientul E.A., 18 ani: debut acut cu șase luni în urmă, cu multiple erupții, suspexie de tumoare a mediastinului, care nu s-a adeverit și a dispărut peste un an după tratament larvicid. Pacientul C.A., 49 de ani: până la depistare, timp de patru luni asuportat erupții și prurit pronunțat, a*

urmat patru cure de plasmofereză, însă fără efect, vindecare clinică după prima cură de tratament. Pacienta E.E., 21 de ani: efect terapeutic până la sarcină, au dispărut erupțiile cutanate și pruritul, sarcina a suportat-o satisfăcător; acutizare după naștere și remisiune îndelungată după a doua cură de tratament. Pacienta D.A., 24 de ani: pneumonie, bronșită astmatiformă, care au dispărut după a doua cură; pacienta nu a știut și nu a comunicat despre prezența sarcinii timpurii în timpul tratamentului cu derivați de benzimidazol, care sunt contraindicate gravidelor, ulterior a refuzat avortul medical, copilul s-a născut sănătos. Pacientul G.V., 18 ani: starea cu ameliorare după a cincea cură de tratament, au dispărut tusea, astenia, s-au normalizat eozinofilele, pe ecografie schimbări micronodulare în ficat. Pacientul I.V., 32 de ani: cu șase luni până la depistarea pneumoniei eozinofile, sindrom osteoarticular, subfebrilitate timp de trei luni, ganglioni limfatici măriți – 0.4-0,7 cm. Pacientul R.L., 35 de ani: din cauza pruritului cutanat timp de nouă luni primea zilnic zirtec și a urmat două cure de plasmofereză cu rezultat slab; s-a vindecat după două cure cu ivermectină. Pacientul P.L., 51 de ani: timp de cinci ani a avut insomnie, cefalee, uneori insuportabilă, semne de bronșită cu o componentă astmatiformă; toate au dispărut după trei cure de tratament antilarvar. Pacientul D.C., 3,4 ani: cu doi ani până la depistare – pneumonie, bronșită obstructivă, doi ani a folosit flexotide; s-a vindecat după trei cure de tratament. Pacientul L.V., 26 de ani: cu doi ani până la depistare – pneumonie, a scăzut în greutate cu 10 kg, nu a răspuns la trei doze de vaccin contra VHB. Pacientul L.V., 9 ani: cu doi ani până la depistare s-au început dureri neexplicabile în oase, articulații, infecții respiratorii, febră, activitate neepileptiformă la EGG; toate au dispărut treptat, în decurs de opt ani, după două cure de tratament antilarvar. Pacientul J.M., 13 ani: periodic cefalee, rinită, angine, în trei luni după tratament, splina s-a redus de la 16,7/5,1 la 11,3/4,4 cm. Pacientul M.M., 46 de ani: s-a normalizat temperatura corporală, subfebrilitatea a durat câțiva ani, a dispărut astenia. Pacientul H.A., 43 de ani: reacții alergice pe mâini și picioare, alergii la ouă de găină de mai mulți ani, care au dispărut după trei cure de tratament antitoxocaric. Pacientul U.P., 57 de ani: pneumonie recidivantă pe timp de vară, apoi suspectată TBC sau Cr pulmonar, care nu s-au adeverit. Pacienta T.L., 23 de ani: depistată în timpul sarcinii, care a decurs cu prurit, unele erupții; tratament contraindicat, după naștere a avut vasculită idiopatică, a urmat o cură de tratament specific antilarvar, după care vasculita nu s-a mai repetat; la copil anti-Toxocara în sânge – negativ.

Cazurile demonstrate denotă o slabă cunoaștere și conștientizare a toxocarozelor atât în societate, cât și în rândul celor care activează în sistemul de sănătate publică.

Rezumând asupra rezultatelor prezentate în acest subcapitol, putem conchide că doar o mică parte a pacienților cu toxocaroză larvară viscerală pot atinge vindecarea clinică și serologică. Astfel, supravegherea cu o durată de 10 ani a acestor pacienți a demonstrat o vindecare clinică și serologică în timp în doar 6,1% cazuri printre maturi și în 22,14% cazuri la copii ( $p < 0,001$ ). Prin urmare, însănătoșirea la copii este de 3,6 ori mai frecventă decât la persoanele mature. Vindecarea clinică s-a stabilit în medie de  $1,7 \pm 0,1$  ani, iar dispariția anticorpilor toxocarici – într-o perioadă de  $3,41 \pm 0,17$  ani. Circumstanțe favorabile pentru vindecarea clinică și serologică în timp pot fi considerate: absența recăderilor clinice și de

laborator ( $p<0,001$ ), absența asocierilor hepatitelor virale cronice ( $p<0,001$ ), aplicarea tratamentului specific ( $P<0,001$ ), durata de boală până la cinci ani ( $p<0,001$ ), vârsta tânără ( $32,87\pm 2,06$  ani).

Vindecare clinică cu restanță imunologică prin păstrarea unui titru mic de anticorpi toxocarici survine în 31,3% cazuri (din totalul celor 131 la copii) și în 23,8% cazuri din cei 512 maturi ( $t=1,68$ ,  $p>0,05$ ). Media de vârstă a maturilor vindecați clinic cu sechelă serologică a fost de  $38,83\pm 1,18$  ani, fiind statistic veridic mai mare față de lotul de pacienți la care vindecarea s-a realizat și prin ameliorarea nivelului de anticorpi antitoxocarici ( $32,87\pm 2,06$ ;  $p<0,05$ ). Disparația semnelor clinice s-a constatat în medie la intervalul de  $2,07\pm 0,07$  ani, comparativ cu  $1,7\pm 0,1$  ani înregistrați la bolnavii cu vindecare clinico-serologică ( $p<0,01$ ). Invaziile parazitare asociate nu au influențat ponderea vindecării clinice și serologice în toxocaroza viscerală, comparativ cu monoinvazia ( $p<0,05$ ).

Totodată, atât în lotul pacienților cu vindecare clinică și serologică, cât și în lotul bplnavilor cu însănătoșire doar clinică, procentul celor vindecați a fost mult mai mic printre cei cu toxocaroză asociată cu HVC (1,6% și 5,5% respectiv), comparativ cu 11,5% înregistrate în lotul general ( $p<0,001$  și  $p<0,05$ , respectiv). Cea mai mare rată de vindecare s-a constatat la pacienții cu varianta respiratorie – 31,7% pentru însănătoșirea clinică și serologică și 31,3% cu vindecare clinică, urmată de varianta prin afectarea preponderentă a pielii și a țesuturilor moi – 28,3% și 25,7% respectiv.

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

Lotul pacienților cu evoluție cronică stabilă, fără exacerbări clinice și de laborator, a inclus 156 de persoane, constituind 24,3% din totalul celor 643 luați în evidență pe perioada de supraveghere de 10 ani. Pacienții s-au repartizat aproximativ egal în funcție de mediul de reședință – 50,6% din localități rurale și 49,4% din urbe; ca și în lotul general, a prevalat sexul feminin – 56,4%, față de cel masculin – 43,6%. Cota copiilor a fost mult mai mică (14,1%) față de loturile în care s-a constatat vindecarea clinică și serologică (48,3%;  $p<0,001$ ), precum și față de lotul în care s-a stabilit vindecarea clinică cu sechelă serologică (25,2%;  $p<0,05$ ). Vârsta medie a copiilor a fost de  $10,3\pm 0,85$  ani și a variat de la 3,0 la 18 ani. Vârsta medie a maturilor a constituit  $40,7\pm 1,18$  ani și a oscilat de la 19,0 la 76 ani.

Monoinvazia toxocarică a avut cel mai mic procentaj comparativ cu toate loturile și a constituit 42,3%, dar totuși nu a înregistrat diferențe statistic semnificative față de niciun lot. Totodată, în acest lot, cota pacienților cu asocieri parazitare a fost cea mai mare și a constituit



tocmai 50,0%, față de lotul general, cu 41,5% ( $t=1,91$ ,  $p>0,05$ ). Asocierea cu HVC a fost de 7,7%, fiind mult mai mare comparativ cu lotul în care s-a constatat vindecarea – 1,6% ( $p<0,05$ ). Cota-parte a pacienților cu durata de boală până la un an din momentul înrolării în studiu a fost de 11,5%, fiind mult mai mică față de 22,7% înregistrate în lotul celor cu vindecare clinică ( $p<0,01$ ). Pe când ponderea bolnavilor cu durata maladiei de peste cinci ani a fost mult mai mare – 32,7%, comparativ cu 13,3% constatate în lotul cu vindecare clinică și serologică ( $p<0,001$ ). Acestui lot de asemenea i-a fost caracteristică prevalența formelor ușoare de boală (58,3%), față de toate celelalte loturi (50,0%, 55,5%, 57,6%), pe când forma cu gravitate medie s-a înregistrat în cel mai mic procent față de celelalte loturi (37,2% comparativ cu 41,7%, 38,7% și 40,9%), (Anexa 5). Implicarea a trei și mai multe sisteme și organe de asemenea mai frecvent a fost întâlnită în lotul cu evoluție cronică stabilă – 38,5%, comparativ cu lotul unde a avut loc vindecarea clinică și serologică – 21,7% ( $p<0,05$ ), cu lotul doar cu vindecare clinică – 26,4% ( $p<0,05$ ), (Anexa 5).

Varianta clinică întâlnită cel mai frecvent a fost cea digestivă – 34,0%, comparativ cu celelalte loturi (23,3%, 25,2% și 32,6%), urmată de cea bronhopulmonară cu 29,5%, cutanată cu 16,7%, neurologică cu 11,5% și altele cu 8,3%. Varianta cu afectare a pielii și a țesuturilor moi a fost întâlnită mult mai rar – la 26 (16,7%) din bolnavi, comparativ cu loturile cu vindecare clinică și serologică (28,3%) și la cei cu restanțe serologice, dar cu vindecare clinică (25,2%). Ponderea de acoperire terapeutică prin aplicarea tratamentului specific a constituit 89,7% (Anexa 7). O singură cură de tratament a fost aplicată la majoritatea pacienților – 85 (54,5%), 48 (30,8%) au urmat două cure, 11 (7,1%) – trei cure și un singur pacient (0,6%) – patru cure. Tratament cu imunomodulatoare au urmat 9 (5,8%) pacienți, dintre care 5 în lipsa terapiei etiotope.

Manifestările clinice pe tot parcursul supravegherii aveau caracter permanent, de intensitate redusă, cu perioade de dispariție și reapariție în perioade diferite de timp, însă fără oscilarea semnificativă a indicilor de laborator, ce reflectă activitatea parazitară. Tratamentele specifice, inclusiv în cure repetate, în proporție de până la 25-50% reduceau din intensitatea manifestărilor clinice, însă nu influențau semnificativ rezultatele de laborator, inclusiv titrele serologice.

Cele mai caracteristice semne clinice care se întâlneau în proporție de 35% au fost cele de implicare a tractului digestiv, manifestate prin dispepsii, dereglări de pasaj intestinal, dispancreatisme, dischinezia căilor biliare, semne de faringită cu senzația de „nod în gât”, dureri abdominale, sindrom de colon iritabil etc. La toți acești pacienți, prin diferite metode de

investigați, inclusiv imagistice, endoscopice, teste de specificitate, au fost excluse alte cauze de afectare. De asemenea, pacienții respectau regimul alimentar și dieta corespunzătoare.

Specificitatea prin implicarea afecțiunilor tractului respirator a fost constatată în 29,5% cazuri și se reducea la diferite manifestări de activitate minimă sau medie, care includeau tusea, de obicei neproductivă, senzația insuficienței de oxigen, uneori dispnee la efort fizic de intensitate medie, respirație nazală îngreuiată, rinită etc. La toți acești pacienți au fost excluse alte patologii, împreună cu medicii de specialitate – pulmonologi, pneumoftiziologi, alergologi, cu utilizarea metodelor de laborator și celor imagistice.

Varianta clinică prin implicarea patologică preponderent a țesuturilor moi și a pielii a fost constatată în 16,7% cazuri și s-a manifestat periodic cu prurit cutanat, de obicei slab pronunțat, uneori însoțit de diferite erupții pe piele, mai frecvent papuloase, iar la o parte din pacienți – cu acnee, pielea devenea mai aspră, uscată, cu căderea mai intensă a părului. Marea majoritate a acestor pacienți au fost consultați de specialiștii dermatologi și alergologi, fiind excluse alte etiologii de afecțiune tegumentară. Aplicarea tratamentului antiparazitar reducea din intensitatea clinică, însă avea efect temporar, iar indicatorii de laborator ce reflectau activitatea parazitară nu variaau semnificativ.

Manifestări clinice prin implicarea preponderent a sistemului psihoneurologic au fost stabilite în 11,5% cazuri, fiind caracterizate de cefalee de tip psihogen și simptomatic, care era periodică, deseori însoțită de dereglări ale somnului, mai frecvent insomnii, astenie fizică, stări depresive, tulburări de memorie și concentrare etc. De regulă, acești pacienți se aflau și în evidența medicilor-neurologi cu diagnostice de sindroame neurologice minore, imagistic fără substrat de afectare organică. Tratamentul specific antilarvar diminuea din intensitatea simptomelor neurologice, însă fără modificări semnificative ale indicilor de intensitate parazitară.

În lotul pacienților cu alte diverse variante clinice dominante (locomotorie, cardiologică, hematopoietică), manifestările simptomatologice erau minore, aveau caracter intermitent, cu o periodicitate de reapariție o dată la 5-8 luni și cu o durată de până la o lună. Datele de laborator doar în varianta hematopoietică înregistrau creșteri neînsemnate periodice ale numărului de eozinofile, pe când concentrațiile nivelelor de anticorpi toxocarici oscilau cu valori ne semnificative statistic, depășind pragul de referință până la două niveluri. Eficacitatea terapeutică prin aplicarea remediilor antilarvare a fost în proporție de  $70,1 \pm 4,2\%$  exprimată prin dispariția sau reducerea de peste 50% a intensității simptomelor clinice, fără a influența semnificativ nivelurile anticorpilor toxocarici.

Totuși în timp, în perioada de supraveghere de 10 ani, la pacienții care au urmat cel puțin o cură de tratament antilarvar, titrul anticorpilor toxocarici s-a diminuat treptat, constituind  $17,21 \pm 2,32$ , față de  $25,15 \pm 3,12$  stabilit la cei care nu au efectuat tratament specific ( $p < 0,05$ ). Nu s-au constatat diferențe statistice în mediile nivelelor de anticorpi în funcție de numărul curelor aplicate.

Evoluție cronică în salturi a fost constatată la 264 (41,1%) pacienți. Cu mediul de reședință din localități rurale au fost 137 (51,9%) bolnavi, din urbe – 127 (48,1%). De sex feminin – 163 (61,7%), masculin – 101 (38,3%;  $p < 0,001$ ). Sexul feminin a fost mai predispus către evoluția în salturi a toxocarozii cronice, comparativ cu evoluția stabilă, în care procentul femeilor a fost de 56,4% și de lotul general cu 57,4%, însă fără a înregistra diferențe statistice semnificative ( $p > 0,05$ ,  $t = 1,06$  și  $1,2$  respectiv). Ponderea copiilor a fost mult mai mică (14,8%), comparativ cu loturile în care s-a constatat vindecarea (48,3% și 25,2%), precum și față de lotul general (20,4%;  $p < 0,05$ ). Vârsta medie a copiilor a fost mai mare față de celelalte loturi și a constituit  $12,5 \pm 0,8$  ani, fiind statistic mai mare comparativ cu lotul copiilor la care s-a constatat vindecarea clinică –  $9,7 \pm 0,71$  ( $p < 0,05$ ). Vârsta medie a persoanelor adulte a constituit  $43,1 \pm 0,94$  ani, fiind mult mai mare comparativ cu persoanele vindecate –  $32,9 \pm 2,06$  ani ( $p < 0,001$ ), cu pacienții cu vindecare clinică și sechelă serologică –  $38,8 \pm 1,18$  ani ( $p < 0,01$ ), precum și comparativ cu bolnavii la care evoluția cronică a fost fără exacerbari –  $40,7 \pm 1,18$  ani ( $p > 0,05$ ,  $t = 1,62$ ).

Ca și în celelalte loturi, a dominat monoinviazia toxocarică în 49,6% cazuri, asocierea cu alte parazitoze a avut cel mai mic procentaj dintre toate loturile – 30,7%, comparativ cu lotul cu vindecare – 46,7% ( $p < 0,05$ ), cu lotul cu vindecare clinică și sechelă serologică – 49,1% ( $p < 0,001$ ), cu evoluție cronică stabilă – 50,0% ( $p < 0,001$ ), cu lotul general – 41,5% ( $p < 0,001$ ). Prin urmare, toxocaroză asociată cu alte parazitoze nu a condus la evoluția în salturi a toxocarozii cronice. Totodată, în acest lot s-a constatat cel mai înalt procent de asociere a toxocarozii cu HCV – 19,7%, identificând diferențe majore comparativ cu celelalte loturi – 1,6% constatate în vindecare ( $p < 0,001$ ), 5,5% în vindecare clinică cu sechelă serologică ( $P < 0,001$ ), 7,7% în evoluția cronică stabilă ( $p < 0,001$ ) și 11,2% în lotul general ( $p < 0,01$ ), (Anexa 7). Astfel, asocierea HCV intensifică și determină evoluția cronică în salturi a toxocarozii viscerale.

Analiza în funcție de durata bolii până la înrolarea în studiu și supravegherea pe durata de 10 ani au demonstrat că pacienții cu durata bolii până la un an, în urma conduitei terapeutice ulterioare corespunzătoare, au avut cel mai mic procent de evoluție în salturi – de doar 4,9%, comparativ cu lotul general cu 12,4% ( $p < 0,001$ ), cu lotul pacienților vindecați cu 20,0%

( $p < 0,01$ ), cu lotul cu vindecare clinică și sechelă serologică – 22,7% ( $p < 0,001$ ) și cu 18,0% înregistrate în lotul pacienților cu evoluție cronică stabilă ( $p < 0,001$ ). De altfel, și ponderea pacienților cu durata între 1 și 2 ani a fost cea mai mică în acest lot – 13,3%, comparativ cu lotul general de studii – 18,4% ( $p < 0,05$ ), cu 21,7% în lotul cu vindecare ( $p > 0,05$ ), 22,7% în cel cu vindecare clinică și sechelă serologică ( $p < 0,05$ ), 21,2% în lotul cu evoluție cronică stabilă ( $p < 0,05$ ). Și dimpotrivă, cu cât pacienții au fost înrolați mai târziu în monitorizare, cu atât riscul de evoluție cronică în salturi a fost mai mare. Astfel, cota pacienților cu durata de boală între 5 și 7 ani a fost cea mai mare în acest lot – 27,3%, comparativ cu 8,3% înregistrate la cei vindecați ( $p < 0,001$ ), 19,6% la cei cu vindecare clinică și cu restanțe de anticorpi ( $p > 0,05$ ), 17,9% în rândul pacienților cu evoluție cronică de activitate minimală (stabilă), ( $p < 0,05$ ), 21,3% în lotul general ( $p > 0,05$ ). Durata bolii de peste 7 ani de asemenea a fost mai frecvent întâlnită în acest lot – 12,5%, cu 5,0% în vindecare ( $p < 0,05$ ).

Așadar, studiul efectuat prin supravegherea pacienților timp de 10 ani de la înrolare a constatat că evoluția cronică în salturi, cu perioade de exacerbare clinică și de laborator, se întâlnește mult mai frecvent la pacienții cu vechime de boală de peste cinci ani până la includerea în sistemul de monitorizare și conduită terapeutică specializată. Și viceversa, cu cât mai devreme pacientul este inclus în sistemul de monitorizare și supraveghere clinică și de laborator, cu includerea terapiei specifice la necesitate, cu atât riscul de evoluție cronică în salturi este mai mic.

Severitatea maladiei de asemenea a influențat evoluția ulterioară a afecțiunii. Astfel, în lotul studiat, rata formelor cu severitate gravă a fost de doar 1,5%, comparativ cu 8,3% înregistrat în lotul pacienților cu vindecare ( $p > 0,05$ ,  $t = 1,87$ ), cu 6,1% înregistrate în lotul cu vindecare clinică ( $p < 0,05$ ), de 4,5% constatate la bolnavii cu evoluție cronică fără exacerbări ( $p > 0,05$ ,  $t = 1,65$ ) și de 4,0 % la pacienții din lotul general  $p < 0,05$ ).

S-au înregistrat diferențe și în funcție de numărul de organe și sisteme antrenate în complexitatea patologiei toxocarice. Astfel, cum era și de așteptat, procentul persoanelor cu implicarea a trei și mai multe organe și sisteme a fost mult mai mare – 35,6%, comparativ cu lotul pacienților vindecați – 21,7% ( $p < 0,05$ ), de 26,4% în lotul celor doar cu vindecare clinică ( $p < 0,05$ ).

Ca și în lotul pacienților cu evoluție cronică fără exacerbări, a prevalat varianta clinică cu afectare preponderentă a tractului digestiv – 32,6%, comparativ cu 25,2% în lotul cu vindecare clinică ( $p > 0,05$ ,  $t = 1,66$ ) și de 23,3% în cel cu vindecare completă ( $p > 0,05$ ,  $t = 1,51$ ). Varianta clinică bronhopulmonară, situată pe locul doi, a constituit cel mai mic procent – 23,1%, comparativ cu 37,0% înregistrate în lotul pacienților cu vindecare clinică ( $p < 0,05$ ), cu

31,7% în lotul cu vindecare completă ( $p>0,05$ ,  $t=1,31$ ) și cu 29,5% în cel cu evoluție cronică stabilă ( $p>0,05$ ,  $t=1,43$ ). Varianta clinică preponderentă prin afectare neurologică a atins cel mai înalt nivel dintre toate loturile – 19,3%, comparativ cu 11,7% în lotul cu vindecare ( $p>0,05$ ,  $t=1,58$ ), 12,3% în cel cu vindecare clinică ( $p<0,05$ ) și 11,5% la cei cu evoluție cronică stabilă ( $p<0,05$ ). Varianta clinică preponderentă prin afectarea țesuturilor moi și a pielii a avut un procent mai mic – 16,7%, același ca și în evoluția cronică fără exacerbari, față de 28,3% în vindecare ( $p>0,05$ ,  $t=1,89$ ) și 25,7% în vindecare clinică ( $p<0,05$ ). Alte variante predominante clinic au fost de asemenea mai frecvent întâlnite, în valoare de 8,3%, în formele cu evoluție cronică, comparativ cu 5,0% în vindecare și 3,7% în vindecare clinică ( $p<0,05$ ). Astfel, evoluția cronică în toxocaroză viscerală cu exacerbari clinice și de laborator se întâlnește mai frecvent în varianta clinică predominant digestivă, în cea neurologică și în alte variante (locomotorie, pseudotumorală), și mult mai rar în afectarea predominantă a pielii și a țesuturilor moi și în cea bronhopulmonară.

Este de menționat că în acest lot, procentul de acoperire medicamentoasă specifică a fost de doar 61,4%, mult mai mic față de lotul cu vindecare – 93,3% ( $p < 0,001$ ), față de lotul cu vindecare clinică – 95,7% ( $p < 0,001$ ), față de cel cu evoluție cronică latentă (stabilă) – 89,7% ( $P < 0,001$ ), precum și față de lotul general – 79,9% ( $p<0,001$ ), (Anexa 5).

Pe parcursul supravegherii, la pacienții fără tratament specific – 102 (38,6%) –, media titrelor de anticorpi toxocarici depășea de 3,3-4,1 ori valorile de referință, intervalul de recădere clinică și de laborator oscila între 1 și 8 luni, având media de  $1,94 \pm 0,25$  luni. Numărul recăderilor a variat de la 1 până la 9, fiind în medie de  $4,41 \pm 0,52$ .

În cazul tratamentului specific efectuat la 162 (61,4%) pacienți, mediile nivelului de anticorpi balansa cu 2,5–3,7 valori peste cele de referință, recăderile s-au instalat în intervalul mediu de  $2,4 \pm 0,43$  luni și au oscilat de la o lună până la 36 luni. Numărul de recăderi a constituit în medie  $3,43 \pm 0,31$  și a variat de la 1 până la 8.

Durata perioadei de exacerbare clinică a fost mult mai scurtă la pacienții cu tratament specific, reducându-se la  $12,3 \pm 1,2$  zile din momentul aplicării tratamentului și  $28,2 \pm 3,2$  zile la bolnavii fără această terapie ( $p<0,001$ ). Factorii de instalare a exacerbarilor au fost: infecțiile cailor respiratorii în 34,2% cazuri, surmenajul și stresul – 23,2%, dereglările de alimentație și acutizările de afectare a tractului digestiv – 9,1%. În 33,5% cazuri, cauzele exacerbarilor nu au fost determinate.

În cazul clinic 6.4, reapariția manifestărilor clinice a survenit chiar și după dispariția rezultatelor serologice confirmate prin Western blot, iar punctul de pornire a fost stresul și presiunile de durată efectuate asupra persoanei

**Cazul clinic 6.4.** Pacientul P.S., 45 de ani, contabil, din or. Chişinău. Se adresează la medic la data de 20.10.2015. Acuza dureri în umăr, astenie, nas înfundat, periodic alergii cutanate după dulciuri, făinoase; balonări abdominale. În 2013 a fost primar investigat la toxocaroză, rezultatele – pozitive. În septembrie 2015, anti-Toxocara – 28,2. Până în aceea perioadă, tratament antilarvar nu a primit. Investigația prin Western blot: Toxocara pozitiv, ALAT, ASAT, HLG, IgE total în limitele valorilor de referință.

S-a stabilit diagnosticul de toxocaroză larvară ocultă, cu evoluție cronică, recidivantă, cu exacerbare. A urmat tratament cu derivați de benzimidazol, două cure a câte 14 zile, cu pauză între ele de 14 zile, Interleuchina-5, hepatoprotectoare. Peste două luni (15.12.2015), starea cu ameliorare, nu s-a repetat alerggia, au dispărut durerile în umăr, oboseala (care a fost prezenta timp de ani de zile). A descrescut titrul de anticorpi de la 28,2 până la 18,2, HLG, IgE totală și probele hepatice – cu valori normale. Western blot Toxocara spp. – negativ. S-a prescris tratament cu plante. La data de 25.01.2016, nu prezenta acuze, anti-Toxocara – negativ. Pe parcursul ultimului an, starea satisfăcătoare. În lunile martie – aprilie 2017 s-a aflat în circumstanțe de stres și treptat reapar semnele clinice sus-menționate, cu excepția asteniei, anti-Toxocara devine pozitivă – 18,9, testul Western blot Toxocara spp. – pozitiv. S-a prescris tratament cu ivermectină, se află în supraveghere.

Numărul de cure de tratament specific aplicat la cei 162 (61,4%) de pacienți a oscilat de la 1 până la 25, media fiind de  $3,1 \pm 0,41$  cure. Durata curelor a fost de la 7 la 21 de zile cu derivați de benzimidazol, iar în cazul de aplicare a ivermectinei (cu acțiune prelungită) – până la 28 de zile. Nu s-au determinat diferențe statistice de eficacitate diferită a grupelor de preparate.

O pacientă cu 25 de cure repetate a urmat de sine stătător tratamentul, după ce a observat efect temporar clinic și de laborator pozitiv după două cure (cazul clinic 6.5).

**Cazul clinic 6.5.** Pacienta R.E, 47 de ani, din or. Chişinău, pedagog, timp de 2,5 ani a folosit albendazol (eskaoli) a câte 400 mg de 2 ori pe zi timp de 21 zile, cu pauză între cure de 14 zile, în total 25 de cure. Tratamentul a fost suportat satisfăcător, anti-Toxocara a dispărut la finele tratamentului, apoi peste trei luni de la încheierea terapiei a revenit la valori de 32,7. Cu cinci ani înainte de tratament a suportat pneumonie cu evoluție îndelungată, a fost consultată de cinci ori la ftiziatru, a făcut tomografii și radiografii repetate. Se află în evidență cu anomalia Pelgher, endocervicită.

Rezistență la tratamentul specific s-a instalat la 31 din cei 162 (19,1%) de pacienți tratați din lotul cu evoluție cronică cu salturi și la 12 din cei 140 (8,6%) tratați din lotul cu toxocaroză cronică fără exacerbări. Rezistența apare de obicei la a 2-3-a cură de tratament, din care considerente 43 (26,5 %) au urmat cure de tratament specific din diferite grupe.

Marea majoritate – 191 din cei 202 (94,5%) – au suportat satisfăcător tratamentul specific aplicat, doar la 7 (3,5%) bolnavi au crescut ALAT și mai puțin ASAT și GGTP, la 1 (0,5%) pacient – căderea intensă a părului, la 2 (1,0%) – febră până la  $38,5^{\circ}\text{C}$ , într-un caz (0,5%) – grețuri, vome repetate. În 2 din cele 11 cazuri cu efect advers, tratamentul a fost

întrerupt – în cazul pacientului cu vome și în cazul de creșteri considerabile ale enzimelor hepatice (cazul clinic 6.6).

**Cazul clinic 6.6.** *Pacienta P.M., 32 de ani, învățător în clasele primare, soție de pădurar. Debut de boală acut, cu semne clinice caracteristice urticariei, care nu cedau la terapia cu antihistaminice, din care considerente a fost spitalizată în clinica de dermatologie. A fost consultată de oncohematologi, deoarece avea Hb=56 g/l. Patologia oncohematologică a fost exclusă. Numai peste trei luni de la debut s-a concretizat posibila etiologie toxocară a manifestărilor descrise. Au fost aplicate cure repetate de terapie cu escazole a câte 800 mg pe zi, divizat în 2 prize, cu durată de 5-7 zile, după care starea generală s-a ameliorat, intensitatea și periodicitatea erupțiilor s-au diminuat evident. În luna iulie 2012, apar câteva erupții de hiperpigmentare, din care considerente bolnava de sine stătător inițiază tratament cu albendazol 400 mg per os. Peste câteva ore apare astenia, grețuri și la a 3-a zi s-a adresat în centrul diagnostic-consultativ de parazitologie medicală și boli tropicale din SCBI "Toma Ciorbă". La examinare, starea generală satisfăcătoare, se constată hepatomegalie, ALAT 9,08 mmol/l (valoarea normală – 0,1-0,68 mmol/l), proba cu timol – 9,1 un (valoarea normală – 0-4 un), indicele de protrombină – 82% (valoarea normală – 80-100%), Hb 109, eoz. 3%, VSH 31 mm/oră, IgE totală 298 ui/ml (valoarea normală – până la 200), anti-Toxocara 67,8; toți markerii hepatici de afectare virală (B, C, A, E, D, CMV, HSV) și autoimună au fost negativi, alte cauze de afectare hepatică au fost excluse. S-a stabilit diagnosticul de hepatită toxică medicamentoasă (albendazol), invazie cronică cu larve de Toxocara. Pe fundalul tratamentului cu hepatoprotectoare, valorile transaminazelor au revenit la normal peste trei luni, proba cu timol 5,4 un, Hb 103 g/l, eoz. 2%, VSH 21 mm/oră, anti-Toxocara 94,14, IgE totală 210,4 ui/ml. Starea generală cu ameliorare, nu prezintă acuze, rămâne în supraveghere.*

*În vara anului 2013 la pacientă au reapărut erupțiile cutanate, însoțite de prurit cutanat, s-au intensificat slăbiciunile generale, a scăzut pofta de mâncare. La investigațiile de laborator s-au constatat titre extrem de ridicate de anticorpi față de Toxocara canis – 94,2, IgE totală 630 UI/ml, Hb 103,86, erit. 3,4, leuc. 9,8, nes. 19, eozinofile 1, ALAT 49,0 UI/ml. După administrarea unei singure pastile de escazoli 0,4 (albendazol), starea generală s-a agravat peste ½ ore: slăbiciune generală foarte pronunțată (nu se putea mișca), grețuri pronunțate, cefalee, vertijuri, chemări la vome. Tratamentul a fost stopat. Rezultatele biochimice efectuate de urgență au demonstrat hipercitoliză pronunțată: ALAT 1409,2 UI/ml, ASAT 1316,1 UI/ml, GGTP 147,0 UI/ml; indicele de protrombină – 80,9; celelalte investigații – fără abatere de la normă. Pe fundal de tratament cu hepatoprotectoare în condiții de domiciliu, probele hepatice au revenit la normal peste trei luni.*

*Se adresează din nou la medic în luna aprilie 2014, cu acuze de erupții pe corp, dureri și greutate în hipocondrul drept, amărăciune în gură; ALAT 32,4; ASAT 32,2; anti-Toxocara – 22,49, Hb 84 g/l, eozinofilele 5%, VSH 29. S-a prescris continuarea tratamentului naturist. Rămâne în supraveghere.*

De altfel, tratamentul naturist prin administrarea diferitelor specii de plante (pelin, vetrice, cuișoare) au primit și continuă să primească majoritatea pacienților în perioada pauzelor medicamentoase sau în absența eficienței tratamentului clasic, precum și pacienții care nu au

urmat tratament medicamentos antilarvar. Eficacitatea terapiei naturiste urmează a fi studiată mai profund.

Astfel, forma cronică stabilă, cu evoluție peste 10 ani, se întâlnește mai frecvent la persoanele mature, comparativ cu copiii ( $p < 0,001$ ), iar vârsta medie a adulților este mai mare –  $40,7 \pm 1,18$  ani, comparativ cu  $32,9 \pm 2,06$  ani înregistrată în lotul cu vindecare clinică și de laborator ( $p < 0,01$ ) și de  $38,8 \pm 1,18$  ani constatată în cel cu vindecare clinică și sechelă serologică ( $p > 0,05$ ). Ansamblul de circumstanțe în manifestarea stabilă a evoluției toxocarozii cronice a inclus: asocierea altor invazii parazitare, precum și a HCV ( $p < 0,05$ ); implicarea a trei și mai multe organe și sisteme ( $p < 0,05$ ); durata bolii mai mult de 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 înregistrate la 10 ani de supraveghere până la  $17,21 \pm 2,32$ , față de  $25,15 \pm 3,12$  atestate la persoanele fără tratament ( $p < 0,05$ ). Durata perioadei de exacerbare clinică a fost mult mai scurtă la bolnavii cu tratament specific, reducându-se la  $12,25 \pm 1,2$  zile din momentul aplicării tratamentului, și  $28,24 \pm 3,2$  zile la pacienții fără această terapie ( $p < 0,001$ ).

Evoluția cronică în salturi a fost înregistrată la 264 (41,1%) pacienți, mai frecvent la maturi, comparativ cu copiii ( $p < 0,05$ ), în asociere cu HVC, comparativ cu vindecarea și evoluția cronică stabilă ( $p < 0,001$ ), cu implicarea extinsă a numărului de organe și sisteme, în comparație cu lotul pacienților vindecați sau cu evoluție cronică stabilă ( $p < 0,05$ ), cu variantă clinică predominant digestivă sau neurologică ( $p < 0,05$ ). Vârsta medie a copiilor a fost mai mare față de toate celelalte loturi și a constituit  $12,2 \pm 0,8$  ani, determinând o diferență statistic semnificativă cu lotul copiilor la care s-a constatat vindecarea clinică –  $9,7 \pm 0,71$  ani ( $p < 0,05$ ). Vârsta medie a persoanelor adulte a constituit  $43,1 \pm 0,94$  ani, fiind mult mai mare comparativ cu persoanele vindecate –  $32,9 \pm 2,06$  ani ( $p < 0,001$ ), cu pacienții cu vindecare clinică și sechelă serologică –  $38,8 \pm 1,18$  ( $p < 0,01$ ), precum și comparativ cu bolnavii la care evoluția cronică a fost fără exacerbări –  $40,7 \pm 1,18$  ani ( $p > 0,05$ ,  $t=1,62$ ).

Cu probabilitate statistică înaltă ( $p < 0,001$ ), stabilită într-o perioadă de supraveghere de 10 ani, prin comparație în funcție de evoluția ulterioară a bolii, s-a constatat că forma gravă, asocierea cu alte invazii parazitare, varianta clinică predominant prin afectarea țesuturilor moi și a pielii și cea bronhopulmonară, administrarea oportună a tratamentului specific, dimpotrivă, reduc probabilitatea de instalare a evoluției cronice a toxocarozii în salturi. Instalarea exacerbărilor este în corelație directă cu durata maladiei, cu cât durata este mai îndelungată, iar supravegherea este întârziată, cu atât mai frecvent se instalează exacerbările clinice și de laborator ( $p < 0,001$ ). Datele obținute impun elaborarea unor criterii de diagnosticare cât mai



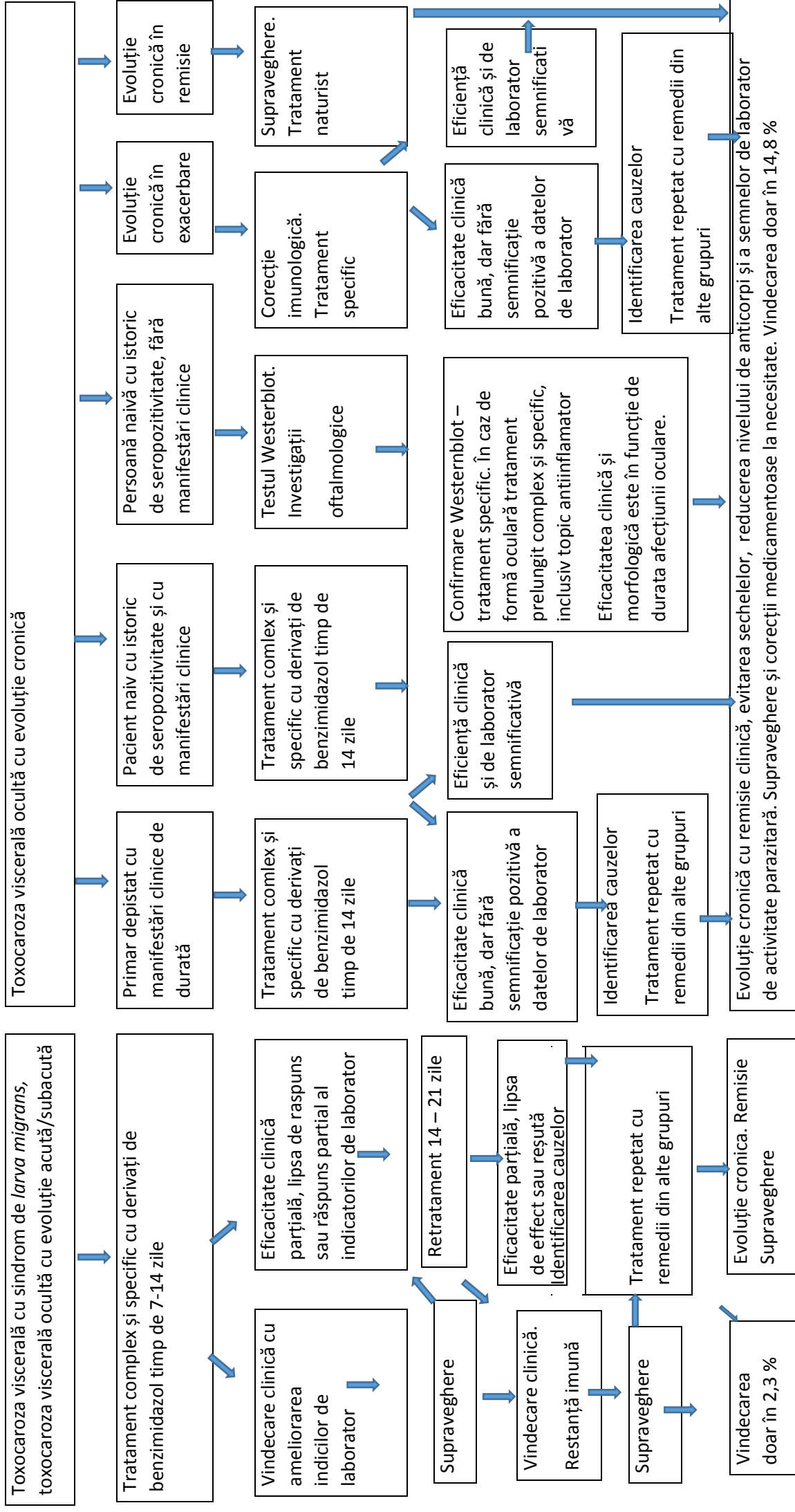
timpurie a acestor pacienți și înrolarea lor într-un management eficient de conduită terapeutică adecvată.

### **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 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.

# ALGORITM DE MANAGEMENT ÎN CAZ DE ANTICORPI TOXOCARICI POZITIVI



## 6.6. Concluzii la capitolul 6

1. Profilaxia toxocarozii 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 toxocarozii și altor Boli infecțioase și parazitare.

2. 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.

3. 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 toxocarozii până la cinci ani ( $p < 0,001$ ), vârsta tânără, cu media de  $32,87 \pm 2,06$  ani.

4. 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 ( $p < 0,01$ ).

5. 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 toxocaroză 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%.

6. 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 ( $t=1,8$ ;  $p > 0,05$ ). Tratatamentul 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 ( $p < 0,05$ ).

7. 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 toxocarozei în salturi.

8. 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.

9. Datele obținute prin seroprevalența foarte ridicată (până la 65%), evoluția preponderent cronică a toxocarozei, cu manifestări foarte diferite, deseori discrete, inexplicabile, uneori foarte grave, puțin cunoscute de către medicii-practicieni, cu cheltuieli

exagerate prin investigații din disperare, costisitoare, întârzierea prescrierii tratamentului specific, din care cauză scade semnificativ eficiența clinică și de laborator –toate acestea impun screeningul serologic la toxocaroză al tuturor pacienților spitalizați în diferite secții medico-sanitare din republică (de altfel, cum se efectuează obligatoriu și testarea coproparazitară).

## SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Actualitatea acestui studiu a fost determinată de depistarea în ultimul timp, de către medicii-practicieni, clinicieni, specialiști în diferite specializări medicale, a 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*. Totodată, a apărut și o altă categorie de persoane, cu semne discrete sau chiar absente de boală, care se adresează după consult medical având titre serologice pozitive de anti-*Toxocara*. De regulă, majoritatea acestor persoane nu aveau un răspuns medical univoc la interpretarea rezultatelor pozitive și se adresau încontinuu, ani în șir, la diferiți specialiști. Există un gol de conștientizare printre clinicieni în ceea ce privește manifestările clinice și managementul de conduită în toxocaroză, precum și în populație în ceea ce privește măsurile de prevenire [5, 64].

Un rol decisiv în sporirea infestațiilor toxocarice îl are numărul de câini aflat în creștere. Doar într-un an, 2004-2005, numărul de câini fără stăpân a sporit de la 0,067 la 0,0705 pe cap de locuitor, iar comparativ cu 1985 s-a mărit de 5,5 ori, ritmul sporului pentru anul 2005, comparativ cu 1985, fiind de 450% [144]. Numărul de câini la 100.000 populație în mun. Chișinău este de 1,35 ori mai mare decât în mun. București și de 3,5 ori mai mare decât în or. Moscova [125, 330, 336].

Infestarea câinilor cu *T. canis* în condițiile Republicii Moldova a sporit în ultimii ani de la 19,4% până la 52,8% și este identificată ca cea mai frecventă parazitoză la aceste animale (Tabelul 3.9). Doar câteva țări au raportat un procent mai mare de infestări între câini – unele regiuni ale Rusiei, Mexic, precum și unele țări economic dezvoltate sau din comunitatea europeană – Elveția, România (Anexa 1).

Ca urmare a creșterii ratei de infestări la animale în municipiul Chișinău, s-a constatat intensificarea poluării solului cu ouă de *Toxocara canis* de la 11,0% tocmai până la 82,6%, iar în probele din IMSP – până la 100% (Tabelul 3.10). Din acest punct de vedere, chiar deținem întâietatea în lume de rând cu Brazilia, celelalte țări raportează un procent mult mai jos, chiar și în localitățile în care procentajul de infestare a câinilor a fost ridicat (Anexa 2.). Este de remarcat faptul că și intensitatea poluării solului din or. Chișinău este de câteva ori mai mare comparativ cu alte capitale [331, 336].

Datele relatate privitor la gradul avansat și intens de poluare a solului au demonstrat infestarea mai frecventă prin acest mijloc. Studiul a determinat că 98,0% din pacienții cu toxocaroză ca principal factor de infestare au remarcat aflarea periodică pe teritorii poluate, determinate de prezența în acele teritorii a câinilor și cățelelor ( $p < 0,001$ ), urmată cu o diferență

de 30% de consumul de must ( $68,0 \pm 5,49\%$ ;  $p < 0,001$ ), și apoi de contactul direct cu câini și căței, însă fără diferențe statistice față de ultimul ( $p > 0,05$ ), (Tabelul 3.11). Datele obținute denotă atât poluarea intensivă a teritoriilor destinate locurilor de odihnă, cât și cultura comportamentală, educația sanitară nesatisfăcătoare a populației. În multe parcuri europene se depistează ouă de *Toxocara canis*, însă infestarea populației este mult mai scăzută [21, 37, 154]. Trebuie de atenționat asupra tradițiilor și obiceiurilor alimentare, prin consum de must din struguri, care s-a constatat a fi un factor sporit de infestare, și probabil nu numai de toxocaroză, dar și de alte parazitoze, din care considerente se impun măsuri de informare și educare sanitară printre maturi și copii, începând din grădinițe și clasele primare.

O particularitate epidemiologică aparte, cu frecvență mult mai sporită de contact cu câini și căței cu și fără stăpâni, cu felinele tinere, prezența mai frecventă de deces al cățeilor casnici, și consumul de carne insuficient prelucrată termic este caracteristică toxocarozelor oculare.

Rezultatele examinării serologice prin testul ELISA la toxocaroză a donatorilor de sânge și a premilitarilor demonstrează un grad avansat, de  $64,0\% \pm 6,8\%$  și  $53,0\% \pm 7,1\%$  respectiv, de infestare toxocară, depășind cu mult rezultatele provenite din diferite țări și capitale (Anexa 3).

Datele obținute prin seroprevalență toxocară extrem de înaltă printre persoanele aparent sănătoase plasează țara noastră printre cele mai intens imparate de pe mapamond, atribuindu-i maladiei statut de patologie medico-socială, de sănătate publică, și impun mobilizarea tuturor structurilor medico-sanitare, medico-veterinare și de administrație publică în soluționarea acestei probleme.

Rezultatele studiului au demonstrat prezența hipereozinofiliei sangvine la 12,1%, din cei 12.637 pacienți din secții cu diferite profiluri patologice, la copii – în 15,2%. Examinarea ulterioară a constatat în 58,9% cazuri prezența la aceștia a anticorpilor către *Toxocara canis*. Pe profiluri, cele mai mari ponderi le-au avut secțiile: alergologie maturi – 82,9%; pulmonologie și pneumoftiziologie – 73%, mai rar – alergologie copii cu 25%. Un procent foarte înalt de seroprevalență toxocară a fost stabilit în patologia neuropsihiatrică –  $61,0\% \pm 4,18\%$ , în sindromul convulsiv –  $65,2\% \pm 5,86\%$ , iar la copiii cu retard mintal – tocmai de  $66,7\% \pm 6,41\%$ .

Datele obținute de noi au fost mult mai mari, comparativ cu rezultatele prezentate de autorii din alte țări: doar 11,5% la persoanele cu diferite patologii din Letonia, 19,5% la copii și adulți cu diferite afecțiuni din Belarus, 32,6% la copii și maturi cu hipereozinofilie din Turcia, 35,6% la pacienții cu artrită reumatică din Turcia (Anexa 3). Rate aproximative de seroprevalență la pacienții cu diferite patologii în condițiile Republicii Moldova au fost obținute doar în câteva studii: la copii și maturi cu hipereozinofilie sangvină din Coreea de Sud și din Argentina – 65,0% și respectiv 67,0% (Anexa 3)

Rezultatele retrospective de seroprevalență a pacienților cu diferite patologii însoțite de hipereozinofilie sangvină au demonstrat un grad înalt de probabilitate toxocarică a acestor stări, dar nu au fost supuși investigațiilor de specificitate, ceea ce demonstrează o cunoaștere insuficientă a acestei patologii de către medicii-specialiști de diferite profiluri.

Astfel, în perioada 2005–2010 s-a constatat extinderea prevalenței invaziei toxocarice la persoanele cu diverse manifestări clinice de la 37,0% la 58,9%, aceasta fiind rezultatul creșterii infestării câinilor de la 19,4% la 52,8% și intensificării poluării solului de la 22,7% la 82,6% (Tabelul 3.10). Astfel, seroprevalența și morbiditatea sunt în legătură strânsă directă cu intensitatea de infestare printre câini și cu poluarea solului cu ouă de *T. canis* [62, 69].

Totodată, morbiditatea din ultimii 10 ani, în condițiile Republicii Moldova, prin unele nematodoze specifice doar omului – himenolepidoza, tricocefaloza, oxiuriiza și ascaridioza (prin rezultate coproparazitologice) – s-a diminuat, cu un ritm de scădere de la 44,8% până la 87,5%, comparativ cu anul 2006.

Evoluția procesului invaziv-toxocaric la om este una complexă, determinată inclusiv de perioadele anului, cu valori maxime de intensitate în perioadele calde, comparativ cu cele reci ( $p < 0,01$ ), ca urmare a reinvaziilor și/sau sub acțiunea altor factori cu repercusiuni asupra sistemului imun. Ultima ipoteză se referă și la luna martie, luna cu cel mai sporit număr de pacienți înregistrați cu valori maxime de anticorpi. Adresabilitatea pacienților a fost în corelație directă cu nivelurile maxime de exprimare a intensității parazitare. Această coincidență denotă legătura directă dintre valoarea titrului anti-*Toxocara* și imperativitatea asistenței medicale ca urmare a agravării stării de sănătate. De altfel, și pacienții cu hipereozinofilie sangvină din secțiile cu diferite profiluri patologice au avut o distribuție de spitalizare asemănătoare adresabilității celor cu toxocaroză. Rezultatele studiului au demonstrat că nivelurile de anticorpi în sânge a anti-S<sub>2</sub> *T. canis* IgG se află în corelație directă cu numărul larvelor de *T. canis* în organismul uman și/sau cu activitatea lor. Prin urmare, valorile nivelelor de anticorpi anti-S<sub>2</sub> *T. canis* IgG exprimă activitatea parazitară și urmează a fi luate în calcul în managementul eficient de conduită terapeutică.

Rezultatele studiului au stabilit o corelație inversă puternică ( $r_{xy} = -0,785 \pm 0,017$ ) între vârstă și proporția rezultatelor seropozitive la *T. canis*. În ultimii cinci ani, ponderea persoanelor mature cu vârsta de 19-59 de ani a crescut simțitor – de la 39,8% la 69,4%, iar a copiilor a scăzut de la 60,2% la 30,6% ( $p < 0,001$ ).

Evoluția acută a toxocarozii a fost identificată mai frecvent la persoanele din localitățile rurale ( $p < 0,01$ ), din sex feminin, cu multiple manifestări clinice de diferită intensitate. Forma clasică prin sindrom de *larva migrans visceralis* a fost semnalată în egală măsură atât printre



copii, cât și printre maturi ( $p > 0,05$ ), doar că s-a stabilit numai în 21,1% cazuri, pe când la absoluta majoritate (78,9%) se instalează chiar din debut cu manifestări de toxocaroză ocultă ( $p < 0,001$ ). Ambele forme de manifestare clinică în evoluția acută sunt slab cunoscute în medicina practică, realitate confirmată prin stabilirea greșită a diagnosticelor inițiale, uneori și prin neglijența sau ignorarea din neștiință a rezultatelor de laborator și celor instrumentale. Necunoașterea patologiei, aplicarea tratamentului din disperare, pe de o parte, au generat investigații și medicație costisitoare neîntemeiate, care sporesc brusc costurile, pe de altă parte, au redus șansa de vindecare, care și așa în perioada acută este foarte mică (2,3%).

În evoluția subacută de toxocaroză viscerală, intensitatea semnelor clinice și celor de laborator este mai redusă, însă amploarea lor este mai extinsă, cu implicarea mai multor organe și sisteme, preponderent cu implicarea pielii și a țesuturilor moi în 32,9% cazuri, comparativ cu 18,2% în perioada acută a bolii ( $p < 0,05$ ). S-a demonstrat corelarea directă dintre activitatea procesului parazitar și prezența leziunii hepatice de geneză toxocarăică ( $p < 0,001$ ), precum și eficacitatea medicației antilarvare în diminuarea procesului invaziv parazitar și normalizarea indicilor de citoliză hepatică ( $p < 0,05$ ).

Tratamentul etiotrop în forma acută și în cea subacută de toxocaroză larvară și-a demonstrat eficiența clinică, comparativ cu terapia sindromală ( $p < 0,05$  și respectiv  $p < 0,01$ ). Lipsa eficienței clinice a fost înregistrată cel mai frecvent în lotul bolnavilor care nu au urmat terapie antitoxocarăică ( $p < 0,05$  pentru forma acută și  $p < 0,001$  pentru cea subacută).

Valorificarea eficienței clinice prin contribuția tratamentului etiotrop a fost datorată reducerii nivelului de anticorpi toxocarici, a concentrației de IgE totală, valorii procentuale a eozinofilelor, care au fost înregistrate mult mai frecvent, comparativ cu terapia sindromală.

Rezultatul studiului a demonstrat că cu cât mai devreme se aplică terapia specifică, cu atât mai mare este eficiența serologică (antiparazitară), se reduce semnificativ intensitatea procesul parazitar, iar întârzierea inițierii acestei terapii scade din randamentul ei etiotrop și patoinvaziv ( $p < 0,01$ ).

Semnele clinice în cursul toxocarozii cronice la copii în varianta de monoinvazie și în asociere cu alte parazitoze sunt foarte multe (peste 40), diverse ca intensitate și incidență. Mai frecvent întâlnite în monoinvazia toxocarăică sunt: cefaleea și tusea seacă, ambele în 33,0% cazuri, pe când în varianta asociată cu alte parazitoze cefaleea apare în 42,5% cazuri, durerile abdominale în 39,2% și vertijurile în 32,5%. În toxocaroză asociată cu parazitoze, comparativ cu monoinvazia, mai frecvent s-au înregistrat astenia, scăderea în greutate, anorexia, durerile și greutatea în hipocondrul drept ( $p < 0,05$ ). În ambele loturi, hipereozinofilia sangvină se întâlnește

doar la fiecare al 6-7-lea copil, în 13,5% de monoinvazie și 15,1% cazuri în toxocaroză asociată cu parazitoze.

Rezumând asupra modificării indicilor de laborator în toxocaroză cu evoluție cronică la copii, se remarcă scăderea numărului de leucocite, semnificativ în lotul toxocarozei asociate cu alte parazitoze, fără tratament specific, precum și în cazul monoinvaziei cu terapie antilarvară specifică ( $p < 0,05$ ). Agresiunea parazitară asupra indicilor de laborator a fost mai exprimată în cazul monoinvaziei toxocarice la copii, cu valori mult mai mari ale IgE totale ( $302,2 \pm 41,0$  comparativ cu comorbiditatea parazitară –  $187,6 \pm 31,9$ ;  $p < 0,05$ ) și ale eozinofilelor ( $6,3 \pm 0,61$  comparativ cu  $4,9 \pm 0,67$ ;  $p > 0,05$ ).

Acțiunea îndelungată învaziv-toxocarică la copii menține în permanentă alertă sistemul imunitar și conduce la epuizarea capacităților de formare și menținere a răspunsului postvaccinal. La 58,8% din copiii cu vârsta medie de  $9,18 \pm 0,64$  ani, din ei 10 (33,3%) cu vârsta până la 7 ani, anti-HBsAg în ser a fost sub limita protecției. Toți aceștia au fost vaccinați în mod planic, conform Calendarului național de vaccinare, cu trei doze de vaccin împotriva hepatitei B. În datele de literatură este specificată acțiunea imunodepresivă a toxocarozei [145, 230], însă nu se întâlnesc lucrări de constatare a răspunsului postvaccinal la copii.

Tratamentul specific reduce valoarea procentuală a eozinofilelor în monoinvazie și în toxocaroză însoțită de comorbidități parazitare ( $p < 0,05$ ) și a IgE în lotul cu monoinvazie ( $p < 0,01$ ), iar în lipsa acestui tratament, concentrația de IgE totală și procentul de eozinofile, dimpotrivă, au sporit. Creșterea activității ALAT de la  $23,77 \pm 2,4$  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 confirmă implicarea nemijlocită a larvelor și a toxinelor toxocarice în stabilirea sindromului de citoliză hepatică și la copii.

Nivelul valorilor medii de anticorpi către *T. canis*, indiferent de medicația aplicată, a avut tendință de creștere, pe când indicatorii serologici anti-*Ascaris* IgG și anti-*Lambli*a IgM, la copiii cu toxocaroză asociată, au descrescut semnificativ doar în regimul tratamentului după schemele prescrise în toxocaroză ( $p < 0,05$ ). Rezultatele obținute în cazul comorbidităților parazitare pledează pentru efectuarea terapiei în doze, regim și durată de prescriere ca și în monoinvazia toxocarică.

Principalii indicatori de laborator responsabili de activitatea parazitară (nivelul de anticorpi, de IgE totală și valoarea procentuală a eozinofilelor) au o frecvență superioară de schimbare pozitivă în cazul tratamentului specific, atât în monoinvazia toxocarică, cât mai ales în prezența comorbidităților parazitare la copii ( $p < 0,05$ ).

Contribuția terapiei specifice în toxocaroză viscerală cu evoluție cronică la copii, ca patologie unică sau în asociere cu alte parazitoze, are randament clinic cu mult superior comparativ cu celelalte remedii, inclusiv cu medicația de eradicare a parazitozelor comorbide ( $p < 0,05$ ). În pofida eficienței medicației specifice obținute în literatura de specialitate, există lucrări ce contestă utilitatea tratamentului specific [186, 313].

Totuși, la 1/3 din copiii cu tratament specific, titrele de anticorpi toxocarici au crescut (la 39,2% în monoinvazie toxocară și la 30,8% în comorbiditate cu diverse parazitoze), iar IgE totală a rămas în aceleași limite în 48,2% cazuri de monoinvazie și 42,3% cazuri în cea cu comorbidități, deși la marea majoritate din ei s-a stabilit o ameliorare clinică evidentă. Aceste rezultate parțiale de eficacitate reclamă elaborarea unor noi remedii specifice și efectuarea studiilor experimentale și clinice [129, 165, 210].

Toxocaroză cronică la maturi în proporție de 37,9% evoluează în comorbiditate cu alte parazitoze, dintre care cea mai frecventă asociere este cu grupul nematodozelor, invaziei toxoplasmoze și giardiozei, care sunt înregistrate mai frecvent în zonele urbane – 124 pacienți (59,3%), comparativ cu 85 (40,7%) din localitățile rurale ( $p < 0,01$ ).

Manifestările clinice în cursul toxocarozei cronice la maturi sunt foarte variate, diferite ca intensitate și incidență. S-au înregistrat 52 de semne clinice în monoinvazie și 44 în toxocaroză asociată cu alte parazitoze, toate din ele prezente și în monoinvazia toxocară. Cele mai frecvente, cu incidența între 38,5% și 25,7%, sunt: cefaleea, durerile abdominale, vertijurile, astenia fizică, anorexia, tusea îndelungată, tulburările de somn, pruritul cutanat (indiferent de comorbidități,  $p > 0,05$ ). Diferențe vădite apar între semnele clinice cu incidență mai mică. Astfel, în monoinvazia toxocară, faringita cu percepere de corp străin în gât se înregistrează în 22,4% cazuri, față de 15,3% în asocierea cu parazitoze ( $p < 0,05$ ), accesele de dispnee – în 16,0% cazuri, comparativ cu 9,5% în comorbidități ( $p < 0,05$ ), scăderea acuității vizuale – în 16,7%, față de 8,7% în comorbidități ( $p < 0,01$ ). Totodată, erupțiile maculo-papuloase în comorbidități cu parazitoze se instalează în 20,5%, comparativ cu monoinvazia – 13,1% ( $p < 0,05$ ), hipereozinofilia sangvină – în 12,4% și doar în 10,8% cazuri de monoinvazie toxocară. Polimorfismul afecțiunilor în toxocaroză este descris în multe lucrări [183, 188, 337]. Totuși, datele obținute impresionează prin ansamblul de manifestări clinice și cu dominarea clară a semnelor din toxocaroză în cazul asocierilor cu alte parazitoze. De altfel, studii de ansamblu consacrate afecțiunii prin comorbidități parazitare cu toxocaroză în sursele bibliografice disponibile nu au fost găsite.

Atât în toxocaroză în monoinfecție, cât și în cea cu comorbidități parazitare, varianta clinică digestivă este înregistrată cel mai frecvent, urmată de cea bronhopulmonară. Implicarea

prin afectarea pielii și țesuturilor moi mai des se constată în toxocaroză asociată cu alte invazii parazitare – 23,4%, comparativ cu monoinvia – 16,0% cazuri ( $p < 0,05$ ), iar alte variante (hematopoietică, locomotorei, cardiacă, tumorală) se stabilesc mai des în monoinvia – 10,2%, comparativ cu 4,3% cazuri în toxocaroză asociată cu alte parazitoze ( $p < 0,01$ ).

În cazul asocierii altor parazitoze, activitatea procesului cronic toxocaric (invaziv-parazitar) este în creștere, exprimată prin valori mai mari de IgE totale, eozinofile și nivel mediu de anticorpi către *T. canis* –  $39,79 \pm 1,75$ , versus monoinvia –  $33,17 \pm 1,28$  ( $p < 0,01$ ). Eradicarea parazitozelor asociate reduce nivelul anticorpilor toxocarici, chiar și în cazul în care terapia antitoxocarică nu a fost prescrisă ( $p < 0,01$ )

Afirmăm cu certitudine că tendința spre/sau leucopenie/a și oscilațiile în creștere ale ALAT și ASAT au fost datorate leziunii hepatice de origine invaziv-parazitară, și nicidecum reacțiilor adverse ale medicației antitoxocarice ( $p < 0,05$ ).

Rezultatele obținute pe un lot de 65 de pacienți au demonstrat că în cazul invaziei asociate dintre toxocaroză și lambliază, tratamentul antitoxocaric cu derivați de benzimidazol este bine-venit și asigură eradicarea lambliazei intestinale în 92,3% din cazuri ( $p < 0,001$ ).

Rezultatele actualului studiu au remarcat incidența mare (16,7%) de asociere dintre toxocaroză și toxoplasmoză, ambele de regulă cu evoluție cronică. Interrelația invaziv-parazitară, specificul de afectare și consecințele patologiei, rezultatele parțiale în medicație necesită efectuarea unui studiu separat privind stările morbide cauzate de asocierea toxocarozei și toxoplasmozei la om.

În cursul de evoluție cronică a toxocarozei se instalează o stare avansată de deficiență imună mediată celular prin reducerea semnificativă, în egală măsură, a componentelor CD3, CD4, CD8 ( $p < 0,001$ ), cu dereglarea imunoreglării prin creșterea semnificativă a raportului CD4/CD8, comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,01$  în monoinvia și  $p < 0,05$  pentru toxocaroză asociată cu parazitoze), reacție umorală exagerată, exprimată prin creșterea excesivă a celulelor CD19 ( $P < 0,001$ , față de valorile medii la persoanele sănătoase). Tabloul numeric al indicilor imunologici nu a stabilit diferențe veridice între monoinvia și toxocaroză cu comorbidități parazitare, ci dimpotrivă, în monoinvia devierile sunt și mai pronunțate, demonstrând întâietatea etiologiei toxocarice în dereglările imunologice depistate.

Explorarea rolului sistemului imun prin prisma cooperării dintre diferite componente mediate celular și umoral și polimorfismele MHC la pacienții cu toxocaroză poate crea o perspectivă asupra contribuției aduse de factorii locali și genetici în influențarea bolii, în evoluția și severitatea ei [68, 94, 250].

În toxocaroza cronică asociată cu comorbidități parazitare se constată dominarea clară a semnelor clinice de toxocaroza, ca urmare a exacerbării procesului invaziv-toxocaric, probabil datorat asocierii altor parazitoze. În astfel de cazuri, tratamentul antitoxocaric contribuie semnificativ la dispariția sau la reducerea din intensitate a manifestărilor clinice, atât în monoinvia toxocarică, cât și în asocieri cu alte parazitoze. În monoinvia, eficiență clinică prin dispariția semnelor inițiale sau reducerea lor din intensitate și frecvență sub 50% survine în 43,4% cazuri, comparativ cu 24,8% cazuri în lipsa tratamentului antitoxocaric ( $p<0,001$ ), iar în cazul comorbidităților cu diverse parazitoze, diferența e și mai mare – 44,7% versus 16,9% ( $p<0,001$ ). În monoinvia, în lipsa tratamentului antitoxocaric, ineficacitatea clinică se remarcă în proporție de 58,6% și chiar de 67,5% în toxocaroza cu parazitoze asociate, comparativ cu 26,3% și 24,2%, respectiv, în cazul medicației antitoxocarice ( $p<0,001$ ).

În monoinvia și în toxocaroza cu comorbidități parazitare, medicația specifică reduce nivelul de anticorpi în 57,6% și în 56,1% cazuri respectiv, pe când în lipsa tratamentului antitoxocaric scăderea titrelor de anticorpi se obține în 35,2% cazuri în monoinvia și în 28,6% cazuri în toxocaroza cu comorbidități parazitare ( $p<0,001$ ).

Totuși, după terapia specifică, aproximativ la 1/3 (în 36,4% cazuri de monoinvia și în 27,3% cazuri de toxocaroza asociată cu alte parazitoze) din pacienți nivelul de anticorpi antitoxocarici este în creștere. În lipsa terapiei specifice, sporirea nivelului de anticorpi se înregistrează în 53,1% de monoinvia și în 41,5% cazuri de toxocaroza asociată cu diverse parazitoze ( $p<0,01$  pentru monoinvia și  $p<0,05$  în asocieri).

Efectul terapeutic parțial asupra nivelului de anticorpi toxocarici are mai multe explicații [59]. În cazul studiului nostru, din totalitatea argumentelor aduse în literatura de specialitate, probabil, doar răspunsul imunopatologic al gazdei și rezistența larvelor pot fi considerate principalele cauze în eșecul serologic al medicației antitoxocarice.

Valorile procentuale ale eozinofilelor, în evoluția cronică a monoinviei toxocarice, în lipsa terapiei specifice, în 23,4% cazuri sunt în creștere, comparativ cu 9,6% cazuri identificate în rândul celor cu terapie specifică ( $p<0,001$ ).

Frecvența tendințelor spre reducerea concentrației serice de IgE totală, comparativ cu valorile inițiale, mai des se înregistrează în toxocaroza asociată cu parazitoze în cazul tratamentului antitoxocaric – 57,6% de cazuri, în monoinvia – 41,4% cazuri ( $p<0,01$ ). În lipsa tratamentului specific toxocaric, descreșterea de IgE totală se stabilește mai frecvent de asemenea în toxocaroza asociată cu parazitoze – 45,5% față de 33,1% în monoinvia ( $p<0,05$ ).

Pentru a identifica circumstanțele care determină evoluția diferită în timp a toxocarozii, factorii care exercită influență asupra activității procesului parazitar și mecanismele ce contribuie

la vindecare sau la exacerbarea procesului patologic etc., au fost studiați indicatorii clinici și cei de laborator, cu monitorizarea de durată, pe fundal de diferite scheme de tratament. În sursele bibliografice disponibile nu am întâlnit astfel de lucrări.

Statutul de *pacient vindecat* a fost constatat clinic și prin teste de laborator, atât la momentul stabilirii vindecării, cât și la supravegherea pe o perioadă de trei ani. Criteriile de însănătoșire au fost: dispariția tuturor manifestărilor clinice, inexplicabile, existente până la înrolarea în studiu, revenirea indicilor hematopoietici la valorile de referință, obținerea și menținerea rezultatului serologic negativ la anti-*Toxocara* pe o perioadă de trei ani.

Astfel, în 5,5% cazuri, vindecare clinică și de laborator se constată în decurs de jumătate de an, fiind mult mai timpurie, comparativ cu evoluția îndelungată de mulți ani, care se atestă la majoritatea pacienților. Factori de stabilire a vindecării timpurii pot fi considerați: zona rurală ( $p<0,001$ ); monoinvasia toxocarică; forma medie sau cea gravă, cu implicarea unui singur sistem, dintre care cel mai frecvent pielea și țesuturile moi; durata bolii de 1-2 ani; tendința de creștere a leucocitelor; revenirea la valori normale a celulelor CD3 ( $p<0,05$ ), a IgE totale ( $p<0,05$ ), a nivelului de CIC ( $p<0,05$ ); hipereozinofilia neînsemnată și revenirea la valorile de referință după o cură prescurtată de tratament specific ( $p<0,05$ ); valori moderat crescute de nivel antitoxocaric și descreșterea semnificativă sau revenirea la normal după o cură prescurtată de tratament specific ( $p<0,001$ ); dispariția tuturor semnelor clinice inexplicabile de durată ( $p<0,001$ ). În cazurile în care manifestările clinice sunt minime, cu valori normale la toate componentele hemoleucogramei, când nivelurile titrelor anti-*Toxocara* nu depășesc două valori supranormale, însănătoșirea ar putea surveni și în lipsa tratamentului specific. Totuși, acești pacienți necesită a fi monitorizați, inclusiv întru excluderea formelor de afectare oculară.

Determinantele de ansamblu, clinice și de laborator, în stabilirea stării de exacerbare a toxocarozei viscerale cronice, care s-a constatat la 51 (5,0%) pacienți, pot fi considerate: sexul feminin ( $p<0,01$ ); lipsa tratamentului specific ( $p<0,05$ ); durata de boală de 5-7 ani; monoinvasia toxocarică; manifestările clinice de implicare a unui sistem/organ; prevalența implicării tractului digestiv; scăderea semnificativă a numărului de leucocite, comparativ cu valorile de referință ( $p<0,05$ ); sporirea numărului de eozinofile ( $p<0,05$ ); creșterea concentrației de IgE totală; intensificarea afectării hepatice de geneză invazivă parazitar-alergică, cu sporirea concentrației de ALAT și a probei cu timol ( $p<0,05$ ); agravarea deficitului imunitar mediat celular ( $p<0,001$ ), concomitent cu majorarea indicelui de imunoreglare ( $p<0,01$ ), nivel supranormal de limfocite CD19 ( $p<0,001$ ).

Remisiunea clinică și de laborator în toxocaroză a fost constatată la 500 (50,05%) pacienți și a însumat în totalitate criteriile: maturii ( $p<0,05$ ); localitate rurală ( $p<0,001$ ); sexul

feminin ( $p<0,001$ ); varianta clinică bronhopulmonară; aplicarea tratamentului specific ( $p<0,001$ ); reducerea semnificativă a eozinofilelor și a nivelului de anticorpi toxocarici ( $p<0,001$ ); normalizarea ALAT și ASAT ( $p<0,001$ ). Remisiunea clinică totuși s-a stabilit pe fundalul stimulării în permanență a verigii umorale, menținerii stării de deficiență imună celulară cu disproporționalitate între subpopulații, sporirea indicelui de imunoreglare. Remisiunea poate surveni și în lipsa aplicării tratamentului specific la pacienții cu număr ușor peste valorile normale de leucocite și eozinofile, nivel de anticorpi moderat crescut, cu ulterioara descreștere semnificativă a acestor indici într-o perioadă de până la trei luni ( $p<0,001$ ;  $p<0,01$ ;  $p<0,01$  respectiv pe indici). Indicii de laborator ce reprezintă activitatea parazitară (titrul de anti-*Toxocara* și eozinofilele) au rămas cele mai ridicate în cazul comorbidității dintre toxocaroză și HCV. Astfel, HCV exercită o influență negativă asupra evoluției toxocarozei, ceea ce nu se poate relata și despre acțiunea altor parazitoze asupra procesului de ameliorare în toxocaroză.

Toxocaroză larvară stagnantă (latentă) s-a stabilit la 393 (39,3%) pacienți și a fost în ansamblu determinată de următoarele circumstanțe: localitate urbană ( $p<0,001$ ); sex feminin ( $p<0,001$ ); mai frecvent la copii (53,7% din copii); asocierea cu HCV sau cu alte parazitoze; vechimea de boală de peste 7 ani (69,1% dintre cei 110 cu această vechime); forma subacută (55,7% din cei 70 aflați în studiu cu formă subacută), forma ușoară de boală; implicarea de regulă a două sisteme, dintre care mai frecvent cel digestiv. Lipsa schimbărilor clinice probabil a fost determinată de insuficiența continuă imunologică a componentei mediate celular, reprezentată prin descreșterea semnificativă a numărului de leucocite ( $p<0,05$ ) și menținerea celulelor CD3, CD4, CD8 sub limitele valorilor de referință ( $p<0,001$ ); valori supranormale ale celulelor CD19, IgE totale, eozinofilelor, în limitele variațiilor  $p<0,01$  –  $p<0,001$ , iar nivelul de anticorpi către *Toxocara canis* a crescut semnificativ ( $p<0,001$ ). Leucopenia și sporirea activității ALAT a fost un rezultat al agresivității parazitare și nicidecum o urmare a medicației antilarvare, stabilind diferențe veridice ( $p<0,01$ ).

În scopul stabilirii trăsăturilor distinctive de diferită evoluție în timp a toxocarozei larvare viscerale cronice, 643 (64,4% din totalul celor inițial aflați în studiu) de pacienți care au respectat caracteristicile de distribuție procentuală a lotului general ( $p>0,05$ ), au fost supravegheați pe durata de 10 ani. În sursele bibliografice disponibile nu am întâlnit astfel de lucrări.

Vindecarea clinică cu dispariția anticorpilor toxocarici a fost constatată în doar 9,3% cazuri, vindecare clinică cu sechelă serologică – în 25,3%, evoluție cronică persistentă (stagnantă) – în 24,3%, pe când evoluția cronică în salturi cu exacerbari clinice și de laborator se înregistrează în 41,1% cazuri.

Monitorizarea pe o durată de 10 ani a pacienților cu toxocaroză larvară viscerală a constatat vindecare clinică cu dispariția anticorpilor toxocarici în timp în doar 6,1% cazuri printre maturi și 22,14% printre copii ( $p<0,001$ ). Prin urmare, însănătoșirea la copii este de 3,6 ori mai frecventă, comparativ cu persoanele mature. Vindecarea clinică s-a instalat în medie într-o perioadă de  $1,7\pm0,1$  ani, iar dispariția anticorpilor toxocarici – în perioada de  $3,41\pm0,17$  ani.

Circumstanțele favorabile în vindecarea clinică cu dispariția anticorpilor toxocarici în timp pot fi considerate: absența recăderilor clinice și celor de laborator ( $p<0,001$ ); lipsa asocierilor hepatitelor virale cronice ( $p<0,001$ ); aplicarea tratamentului specific antitoxocaric ( $p<0,001$ ); durata de boală până la cinci ani ( $p<0,001$ ); vârsta tânără cu media de  $32,87\pm 2,06$  ani.

Vindecarea clinică cu păstrarea unui titru mic de anticorpi toxocarici survine în 31,3% cazuri dintre copii (din totalul celor 131) și în 23,8% (din totalul celor 512) cazuri dintre maturi ( $t=1,68$ ,  $p>0,05$ ). Media de vârstă a maturilor este mai mare –  $38,83\pm1,18$  ani, comparativ cu pacienții la care vindecarea a survenit și prin dispariția anticorpilor toxocarici –  $32,87\pm2,06$  ani ( $p<0,05$ ). Semnele clinice au dispărut treptat, în intervalul de  $2,07\pm0,07$  ani, comparativ cu  $1,7\pm0,1$  ani la pacienții cu vindecare clinico-serologică ( $p<0,01$ ).

Prezența comorbidităților parazitare nu a influențat ponderea vindecării clinice și serologice în toxocaroză viscerală, comparativ cu monoinvazia ( $p>0,05$ ). Totodată, ponderea celor vindecați de toxocaroză a fost mult mai mică în cazul asocierii cu HVC (1,6% în vindecarea clinico-serologică și 5,5% cu sechelă serologică), comparativ cu 11,5% înregistrate în lotul general ( $p<0,001$  și  $p<0,05$ , respectiv).

Cea mai mare rată de vindecare se stabilește în cazul variantei clinice respiratorii – 31,7% pentru vindecarea clinico-serologică și de 31,3% pentru însănătoșirea clinică cu restanță serologică, urmată de varianta prin afectarea preponderentă a pielii și a țesuturilor moi – 28,3% și 25,7%, respectiv.

Evoluția cronică latentă, monitorizată într-o perioadă de 10 ani, a scos în evidență determinantele caracteristice acestei forme de manifestare: se întâlnește mult mai frecvent la persoanele mature, comparativ cu copiii ( $p<0,001$ ), iar vârsta medie a adulților constituie  $40,66\pm1,18$  și este mult mai mare comparativ cu maturii la care s-a stabilit vindecare clinică și de laborator –  $32,87\pm2,06$  ( $p<0,01$ ), precum și față de cei care au înregistrat vindecare clinică cu sechelă serologică –  $38,83\pm1,18$  cazuri ( $p>0,05$ ); se instalează mai frecvent în cazurile de asocieri ale altor invazii parazitare, precum și HCV ( $p<0,05$ ); de implicarea a trei și mai multe organe și sisteme ( $p<0,05$ ); cu durata de boală peste cinci ani ( $p<0,001$ ); cu prevalență de manifestări ale tractului digestiv ( $t=1,8$ ;  $p>0,05$ ). În timp, medicația specifică antilarvară reduce



treptat valorile medii de anticorpi toxocarici, alcătuind la finele acestor 10 ani de supraveghere  $17,21 \pm 2,32$ , comparativ cu  $25,15 \pm 3,12$  înregistrați la persoanele fără tratament ( $p < 0,05$ ).

Evoluție cronică în salturi se stabilește în 41,1% cazuri, mai frecvent se întâlnește la maturi, comparativ cu copiii ( $p < 0,05$ ), în comorbiditate cu HVC, față de persoanele la care ulterior s-a constatat vindecarea și comparativ cu evoluția cronică latentă ( $p < 0,001$ ); cu implicarea extinsă a numărului de organe și sisteme, comparativ cu lotul pacienților vindecați sau cu evoluția cronică latentă ( $p < 0,05$ ), cu variantă clinică predominantă digestivă și neurologică ( $p < 0,05$ ).

S-au remarcat diferențe conform vârstei în stabilirea evoluției cu diferită activitate a toxocarozelor cronice. Vârsta medie a copiilor cu evoluția toxocarozelor cronice în salturi este mult mai mare, comparativ cu cea a copiilor la care s-a constatat vindecarea,  $12,2 \pm 0,8$  ani versus  $9,7 \pm 0,71$  ani ( $p < 0,05$ ). Vârsta medie a persoanelor adulte cu toxocaroză cu exacerbări a constituit  $43,1 \pm 0,94$  ani, comparativ cu persoanele care urmau să se vindece –  $32,9 \pm 2,06$  ani ( $p < 0,001$ ), cu pacienții la care s-a constatat vindecare clinică cu sechelă serologică –  $38,8 \pm 1,18$  ani ( $p < 0,01$ ), precum și comparativ cu bolnavii cu evoluție latentă –  $40,7 \pm 1,18$  ani ( $p > 0,05$ ,  $t = 1,62$ ). Medicația antitoxocarică reduce durata perioadei de exacerbare clinică de la  $28,2 \pm 3,2$  zile până la  $12,3 \pm 1,2$  zile ( $p < 0,001$ ).

Cu probabilitate înaltă, stabilită într-o perioadă de supraveghere de 10 ani, prin comparația indicatorilor clinici, de laborator, analizați în funcție de evoluția și finalitatea ulterioară a bolii, s-a constatat că forma gravă, comorbiditatea cu alte invazii parazitare, varianta clinică predominantă prin implicarea țesuturilor moi și a pielii și/sau a sistemului respirator, administrarea oportună a medicației antitoxocarice reduc probabilitatea de instalare a evoluției cronice a toxocarozelor în salturi ( $p < 0,001$ , interval valabil pentru toți indicatorii).

Instalarea exacerbărilor este în corelație directă cu vechimea bolii: cu cât mai îndelungată este durata, iar supravegherea este întârziată, cu atât mai frecvent se constată exacerbările clinice și cele de laborator ( $p < 0,001$ ). Datele constatate impun elaborarea criteriilor de diagnostic cât mai timpuriu al acestor pacienți și înrolarea lor într-un management eficient de conduită terapeutică.

Conform rezultatelor studiului, țara noastră ocupă unul dintre primele locuri în lume privind infestarea gazdei naturale cu *Toxocara canis* (până la 52,8% din câini), gradul avansat de poluare a solului cu ouă de *T. canis* până la 86,0%, iar în unele zone chiar până la 100,0% din probele colectate de pe sol; intensitate avansată, de câteva ori mai mare, comparativ cu alte capitale, de poluare a solului cu ouă de *T. canis* în or. Chișinău. Aceste constatări au servit drept reper în identificarea serviciilor și activităților de profilaxie și de reducere a morbidității prin

toxocaroză. Profilaxia toxocarozei 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 toxocarozei și altor Boli infecțioase și parazitare.

Seroprevalența toxocarică copleșitoare printre persoanele sănătoase sau cu diverse patologii (până la 65,0%); evoluția dominant cronică, cu manifestări foarte variate (peste 50 de semne clinice), deseori discrete, inexplicabile, precum și a formelor acute, uneori foarte grave; implicații disperate de investigații instrumentale și de laborator, care sporesc costurile; întârzierea prescrierii, la necesitate, a medicației specifice – toate acestea scad semnificativ randamentul clinic și de laborator. Cele menționate impun screeningul general al populației prin testarea serologică la toxocaroză, în mod planic, concomitent cu prelevarea altor probe sangvine, precum și screeningul tuturor bolnavilor spitalizați în diverse secții din diferite instituții medico-sanitare din republică (de altfel, cum se efectuează obligatoriu și testarea coproparazitară). În fiecare caz separat, este de competența medicului-specialist interpretarea rezultatului obținut, cu sau fără atribuire cauzei toxocarice în manifestările principale, dominante ale afecțiunilor prezente. Amintim că toxocaroză larvară, de rând cu manifestările sale foarte diverse, prin mecanisme patoinvazive, imunodepresive poate influența mult mai nociv evoluția altor boli, comparativ cu helmintiazele intestinale.

A fost argumentat științific necesitatea de creare și dezvoltare a Centrului consultativ diagnostic de parazitologie medicală și boli tropicale din cadrul IMSP „Toma Ciorbă”, care 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.

Rezultatele studiului au permis elaborarea algoritmului de management al cazului (Figura 6.1).

## CONCLUZII GENERALE

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-antropozozile 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 toxocarozii 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 remisii și exacerbări, 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 acestor 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 vârstă 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 toxocaroza viscerală ( $p<0,05$ ).

8. Toxocaroza cu evoluție cronică în salturi are cea mai mare cotă – 41,1%, mai frecvent apare la maturi, comparativ cu copiii ( $p<0,05$ ), cu media de vârstă cea mai mare la maturi –  $43,1\pm0,94$  ani, la copii –  $12,2\pm0,8$  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. Descrășterea 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 toxocaroza cu comorbidități parazitare ( $p<0,001$ ).

10. Rezultatele principal 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 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.

## 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 medicii 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 căruia 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 toxoplasmozelor 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. A. Schoenfeld, E. Ghitnic, N. Rosen. Granulomatous encephalitis due to toxocara larvae (visceral larva migrans). In: Harefuah, 1964 May 15; nr. 66, p. 337-340.
3. A. Abdel-Hameed. Effects of benzimidazole anthelmintics on the survival and migratory behavior of *Toxocara canis* larvae in the mouse. In: Am. J. Vet. Res., 1984 Jul.; nr. 45(7), p. 1430-1433.
4. Abo-Shehada M.N., Sharif L., el-Sukhon S.N., et al. Seroprevalence of *Toxocara canis* antibodies in humans in northern Jordan. In: J. Helminthol., 1992 Mar., nr. 66(1), p. 75-78. [Medline].
5. 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.
6. Agudelo C., Villareal E., Caceres E., et al. Human and dogs *Toxocara canis* infection in a poor neighborhood in Bogota. In: Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 1990 Jan.-Mar., nr. 85(1), p. 75-78. [Medline].
7. Ahmad B., Bhatti G., Thokar M.A., Malla N. Human toxocariasis and ascariasis: concomitant parasitism in Srinagar, Kashmir, India. In: Indian J. Pathol. Microbiol., 2002; nr. 45, p. 315-318. PubMedGoogle Scholar.
8. Akao N., Ohta N. Toxocariasis în Japan. In: Parasitol. Int., 2007 Jun., nr. 56(2), p. 87-93. [Medline].
9. Akdemir C. Visceral larva migrans among children in Kütahya (Turkey) and an evaluation of playgrounds for *T. canis* eggs. In: Turk J. Pediatr., 2010 Mar.-Apr., nr. 52(2), p. 158-162. [Medline].
10. Altcheh J., Nallar M., Conca M., et al. Toxocariasis: clinical and laboratory features in 54 patients. In: An. Pediatr. (Barc.), 2003 May, nr. 58(5), p. 425-431. [Medline].
11. American Academy of Pediatrics. Toxocariasis (Visceral Larva Migrans, Ocular Larva Migrans). In: Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009, p. 666-667.
12. Amir J., Harel L., Eidlitz-Markus T., Varsano I. Lymphedema as a presenting sign of toxocariasis. In: Infection, 1995 Nov.-Dec., nr. 23(6), p. 389-390. [Medline].
13. Anderson A., Fordham L.A., Bula M.L., Blatt J. Visceral larval migrans masquerading as metastatic disease in a toddler with Wilms tumor. In: Pediatr. Radiol., 2006 Mar.; nr. 36(3), p. 265-267. DOI:10.1007/s00247-005-0061-6 [PubMed].
14. Andries L., Raba T., Turcan A., Barbu D. Toxocaroză. Materiale metodice. Chişinău, 2003. 19 p.
15. Anna Macura-Biegun, Anna Pituch-Noworolska, Maria Rewicka, et al. Antistriational antibodies during *Toxocara canis*, *Trichinella spiralis* infection. In: J. Parasit. Dis., 2015 Sep.; nr. 39(3), p. 487-490. doi: 10.1007/s12639-013-0381-7. Epub. 2013 Nov 19.



16. Antolora D., Reiterova K., Miterpakova M. et al. Circulation of *Toxocara* spp. in suburban and rural ecosystem in the Slovak Republic. In: *Vet. Parasitol.*, 2004, vol. 126, nr. 3, p. 317-324.
17. Araceli Lucio-Forster. Comparison of the prevalence of *Toxocara* egg shedding by pet cats and dogs in the USA, 2011-2014. In: *Veterinary parasitology: Regional studies and reports*, 2016, vol. 5, p. 1-13.
18. Arango C.A. Visceral larva migrans and the hypereosinophilia syndrome. In: *South Med. J.*, 1998 Sep., nr. 91(9), p. 882-883. [Medline].
19. Arpino C., Gattinara G.C., Piergili D., Curatolo P. *Toxocara* infection and epilepsy in children: a case-control study. In: *Epilepsia*, 1990 Jan.-Feb., nr. 31(1), p. 33-36. [Medline].
20. Ashwath M., Robinson D., Katner H. A presumptive case of toxocariasis associated with eosinophilic pleural effusion: case report and literature review. In: *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2004, vol. 71, nr. 6, p. 764.
21. Auer H., Aspöck H. Nosology and epidemiology of human toxocariasis – the recent situation in Austria. In: *Wien Klin. Wochenschr.*, 2004, vol. 116, nr. 4, p. 7-18.
22. Aydenizoz 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.
23. Bachmeyer C., Lamarque G., Morariu R., et al. Visceral larva migrans mimicking lymphoma. In: *Chest*, 2003 Apr., nr. 123(4), p. 1296-1297. [Medline].
24. Baldisserotto M., Conchin C.F., Soares Mda G., et al. Ultrasound findings in children with toxocariasis: report on 18 cases. In: *Pediatr. Radiol.*, 1999 May, nr. 29(5), p. 316-319. [Medline].
25. Ball F., Treu R. Tropical pulmonary eosinophilia. In: *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1950, vol. 44, p. 237–258.
26. Balmer A, Munier F. Leukokoria in a child: emergency and challenge In: *Klin. Monbl. Augenheilkd*, 1999 May; nr. 214(5), p. 332-335. DOI: 10.1055/s-2008-1034807 [PubMed].
27. Bardon R., Guillen J.L., Aguila C. Idiotypic replica of a *Toxocara canis* excretory/secretory antigen epitope. In: *Int. J. Parasitol.*, 1995 Jan ; nr. 25(1), p. 105-111.
28. Barriga O.O. A critical look at the importance, prevalence and control of toxocariasis and the possibilities of immunological control. In: *Vet. Parasitol.*, 1988; nr. 29, p. 195–234. View ArticlePubMedGoogle Scholar.
29. Bass J.L., Mehta K.A., Glickman L.T., et al. Asymptomatic toxocariasis in children. A prospective study and treatment trial. In: *Clin. Pediatr. (Phila)*, 1987 Sep., nr. 26(9), p. 441-446. [Medline].
30. Beaver A. Larva migrans. In: *Exp. Parasit.*, 1956, nr. 5, p. 587-621.
31. Beaver A., Snyder C., Carrera G. et al: Chronic eosinophilia due to visceral larva migrans: report of three cases. In: *Pediatrics*, 1952, nr. 9, p. 7-9.

32. Bede O., Szénási Z., Danko J., et al. Toxocariasis associated with chronic cough in childhood: a longitudinal study in Hungary. In: J. Helminthol., 2008 Dec., nr. 82(4), p. 357-363. [Medline].
33. Beiran I., Cochavi O., Miller B. "Silent" ocular toxocariasis. In: Eur. J. Ophthalmol., 1998 Jul.-Sep., nr. 8(3), p. 195-196. [Medline].
34. Bisseru B. Studies on the Liver Lung Brain and Blood of experimental animal infected with *Toxocara canis*. In: J. Helminth., 1969, nr. 3-4, p. 267-272.
35. Blaszkowska 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.
36. Borecka A., Klapac T. Epidemiology of human toxocariasis in Poland. A review of cases 1978–2009. In: Ann. Agric. Environ. Med., 2015; nr. 22, p. 28–31. View ArticlePubMedGoogle Scholar.
37. Borg O., Woodruff A. Prevalence of infective Ove of *Toxocara* species in Public Places. In: Brit. Med. J., 1973, vol. 4, p. 470-472.
38. Brain L., Allan B. In: Lancet, 1964 Jun 20; nr. 1(7347), p. 1355-1357. No abstract available.
39. Brill R., Churg J., Beaver P. Allergic granulomatosis associated with visceral larva migrans: case report with autopsy findings of *Toxocara* infection in a child. In: Am. J. Clin. Path., 1953, vol. 23, p. 1208-1215.
40. Buijs J., Borsboom G., van Gemund J.J., et al. *Toxocara* seroprevalence in 5-year-old elementary schoolchildren: relation with allergic asthma. In: Am. J. Epidemiol., 1994 Nov. 1, nr. 140(9), p. 839-847. [Medline].
41. Bulucea D. Larva migrans viscerală. În: Viața Medicală, 1974, vol. 26, nr. 1, p. 13-18.
42. Bulucea D. Marile eozinofilii sanguine (considerații în legătură cu 8 cazuri). În: Med. Internă, București, 1974, nr. 2, p. 249-256.
43. Caldera F., Burlone M.E., Genchi C. et al. *Toxocara* encephalitis presenting with autonomous nervous system involvement. In: Infection, 2013 Jun.; nr. 41(3), p. 691-694. doi: 10.1007/s15010-012-0342-6 [PubMed].
44. Capuono D.M., Rocha G. de M. Environmental contamination by *Toxocara* sp. eggs in Ribeirão Preto, São Paulo State, Brazil. In: Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 2005 Jul.-Aug.; nr. 47(4), p. 223-226. DOI:/S0036-46652005000400009 [PubMed].
45. Carvalho E.A., Rocha R.L. Toxocariasis: visceral larva migrans in children. In: J. Pediatr. (Rio J.), 2011 Mar.-Apr., nr. 87(2), p. 100-110. [Medline].
46. Cassenote A.J., Lima A.R., Pinto Neto J.M., Rubinsky-Elefant G. Seroprevalence and modifiable risk factors for *Toxocara* spp. in Brazilian schoolchildren. In: PLoS. Negl. Trop. Dis., 2014 May, nr. 8(5), p. 28-30. [Medline]. [Full Text].
47. Centers for Disease Control and Prevention. Ocular toxocariasis – United States, 2009-2010. In: MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep., 2011 Jun. 10, nr. 60(22), p. 734-736. [Medline].

48. Chang S., Lim J.H., Choi D., et al. Hepatic visceral larva migrans of *Toxocara canis*: CT and sonographic findings. In: JR. Am. J. Roentgenol., 2006 Dec., nr. 187(6), p. 622-629. [Medline].
49. Char D., Rosen L. Eosinophilic meningitis among children in Hawaii. In: J. Pediatr., 1967, vol. 70, p. 28.
50. Chia-Kwung Fan, Chien-Wei Liao, Yu-Chieh Cheng. Department of Parasitology, Taipei Medical University, 250 Wu-Xing Street, Taipei 11001, Taiwan. Factors affecting disease manifestation of toxocarosis in humans: genetics and environment. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.12.030>, How to Cite or Link Using DOI.
51. Chia-Kwung Fan, Celia V. Holland, Karen Loxton, Ursula Barghouth. Cerebral Toxocariasis: Silent Progression to Neurodegenerative Disorders? Department of Molecular Parasitology and Tropical Diseases, School of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan. Published 10 June 2015.
52. Cianferoni A., Schneider L., Schantz P.M., et al. Visceral larva migrans associated with earthworm ingestion: clinical evolution in an adolescent patient. In: Pediatrics, 2006 Feb., nr. 117(2), p. 336-339. [Medline].
53. Cielecka D., Pastusiak K., Salamatin R., Grytner Zieciną B. Environmental contamination by eggs of *Toxocara* species in the soil of Warsaw urban area. 2003.
54. Cilla G., Perez-Trallero E., Gutierrez C., et al. Seroprevalence of *Toxocara* infection in middle-class and disadvantaged children in northern Spain (Gipuzkoa, Basque Country). In: Eur. J. Epidemiol., 1996 Oct., nr. 12(5), p. 541-543. [Medline].
55. Citro L., Gordan M., Miller W. Eosinophilic lung disease. In: Am. J. Roentgenol., 1973, vol. 117, p. 787.
56. Claerebout et al. 2009. [Merijn Vanhee et al., 2015. *Toxocara* în sandpits of public playgrounds and kindergarden in Flanders (Belgium) ]. In: Veterinary parasitology: Regional studies and reports, 2015, nr. 1-2, p. 51-54.
57. 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. [Medline].
58. Cong W., Zhang X.X., Zhou N., et al. *Toxocara* seroprevalence among clinically healthy individuals, pregnant women and psychiatric patients and associated risk factors in Shandong Province, Eastern China. In: PLoS. Negl. Trop. Dis., 2014; nr. 8, p. e3082. View ArticlePubMedPubMed CentralGoogle Scholar.
59. 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. [Medline].
60. Colofitcchi A., Lungu V., Gheorghita S., et al. Toxocaroză. Ghid Național. Chișinău 2013. 20 p.
61. 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

62. Cruz A.T., Franklin G.Y., Kaplan S.L. Toxocariasis Causing Eosinophilic Ascites. In: *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2008 Apr. 23, nr. 27(6), p. 563-564. [Medline].
63. Dauriac-Le Masson V., Chochon F., Demeret S., Pierrot-Deseilligny C. *Toxocara canis* meningomyelitis. In: *J. Neurol.*, 2005 Oct., nr. 252(10), p. 1267-1268. [Medline].
64. 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. View ArticleGoogle Scholar.
65. De Cock C., Lemaitre J., Deuvaert F.E. Loeffler endomyocarditis: a clinical presentation as right ventricular tumor. In: *J. Heart Valve Dis.*, 1998 Nov., nr. 7(6), p. 668-671. [Medline].
66. De Savigny D.H., Voller A., Woodruff A.W. Toxocariasis: serological diagnosis by enzyme immunoassay. In: *J. Clin. Pathol.*, 1979; nr. 32, p. 284–288. View ArticlePubMedPubMed CentralGoogle Scholar.
67. De Savigny D.H. In vitro maintenance of *Toxocara canis* larvae and a simple method for the production of *Toxocara* ES antigen for use in serodiagnostic tests for visceral larva migrans. In: *J. Parasitol.*, 1975; nr. 61, p. 781–782. View ArticlePubMedGoogle Scholar.
68. 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. View ArticlePubMedPubMed CentralGoogle Scholar.
69. Deplazes P., van Knapen F., Schweiger A., Overgaauw P.A. Role of pet dogs and cats in the transmission of helminthic zoonoses in Europe, with a focus on echinococcosis and toxocarosis. In: *Vet. Parasitol.*, 2011 Jul 12.
70. Despommier D. Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. In: *Clin. Microbiol. Rev.*, 2003 Apr., nr. 16(2), p. 265-272. [Medline].
71. Despommier D. Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology and molecular aspects. In: *Clin. Microbiol. Rev.*, 2003, nr. 16(2), p. 265-272.
72. Dorn Watthanakulpanich. Diagnostic Trends of Human Toxocariasis. In: *J. Trop. Med. Parasitol.*, 2010; nr. 33, p. 44-52.
73. Eberhard M.L., Alfano E. Adult *Toxocara cati* infections in U.S. children: report of four cases. In: *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1998 Sep., nr. 59(3), p. 404-406. [Medline]. [Full Text].
74. Eberhardt O., Bialek R., Nagele T., Dichgans J. Eosinophilic meningomyelitis in toxocariasis: case report and review of the literature. In: *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2005 Aug., nr. 107(5), p. 432-438. [Medline].
75. Elefant G.R., Shimizu S.H., Sanchez M.C., et al. A serological follow-up of toxocariasis patients after chemotherapy based on the detection of IgG, IgA, and IgE antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay. In: *J. Clin. Lab. Anal.*, nr. 20(4), p. 164-172. [Medline]. DOI:10.1002/jcla.20126 [PubMed].
76. Elshazly A.M., Attia G., El-Ghareeb A.S., Belal U.S. Clinical varieties of *Toxocara canis* in Children's Hospital, Mansoura University: is it an underestimated problem? In: *J. Egypt Soc. Parasitol.*, 2011 Aug., nr. 41(2), p. 263-274. [Medline].

77. Ergenekon Karagöz, Mehmet Burak Selek, Ersin Aydın, et al. Recurrent toxocariasis due to chronic urticaria and successful treatment with prolonged albendazole therapy. In: *Türkiye Parazitolo. Derg.*, 2015; nr. 39, p. 83-85.
78. Espinoza Y.A., Huapaya P.E., Roldan W.H., et al. Seroprevalence of human toxocariasis in Andean communities from the Northeast of Lima, Peru. In: *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 2010 Feb., nr. 52(1), p. 31-36. [Medline].
79. Eţco C. Management în sistemul de sănătate. Chişinău: Epigraf, 2006, p. 634-672.
80. European Allergy White Paper. Allergic diseases as a public health problem. Institute of Allergy, Chemin du Foriest, 1997. 22 p.
81. Fagiolini M., Lia R.P., Laricchiuta P., et al. Gastrointestinal parasites in mammals of two Italian zoological gardens. In: *J. Zoo Wildl. Med.*, 2010 Dec.; nr. 41(4), p. 662-670.
82. Fattah D., Maiztels R., Mc Garen D. et al. *Toxocara canis*: interaction of human blood eosinophils with the infective larvae. In: *Exp. Parasitol.*, 1986, vol. 61, nr. 3, p. 421-431.
83. Felix R. Zyngier, Gilberto Santa-Rosa. Multiple infection with *Toxocara canis*. Influence of antihistamines and corticosteroids on the histopathological response. In: *Journal Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 1976, vol. 70.
84. Fenoy S., Cuellar C., Guillen J.L. Seroprevalence of toxocariasis in children and adults in Madrid and Tenerife, Spain. In: *J. Helminthol.*, 1996 Jun., nr. 70(2), p. 109-113. [Medline].
85. Fialho P.M., Correa C.R. A systematic review of toxocariasis: a neglected but high-prevalence disease in Brazil. In: *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2016; nr. 94, p. 1193–1199. View ArticlePubMedGoogle Scholar.
86. Fillaux J., Magnaval J.F. Laboratory diagnosis of human toxocariasis. In: *Vet. Parasitol.*, 2013 Apr. 15; nr. 193(4), p. 327-336. doi:10.1016/j.vetpar.2012.12.028. Epub. 2012 Dec. 20.
87. Fiquieredo S., Taddei J., Meneses J. et al. Clinical-epidemiological study of toxocariasis in a pediatric population. In: *J. Pediatr.*, 2005, vol. 81, nr. 2, p. 95–96.
88. Fisher M. *Toxocara cati*: an underestimated zoonotic agent. In: *Trends Parasitol.*, 2003; nr. 19, p. 167–170. View ArticlePubMedGoogle Scholar.
89. Forstel M., Buchta V., Psohlavec J. et al. Diagnostics of larval toxocariasis. In: *Klin. Microbiol. Infeks. Lek.*, 2004, vol. 10, nr. 4, p. 181-185.
90. Fortenberry J.D., Kenney R.D., Younger J. Visceral larva migrans producing static encephalopathy in an infant. In: *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1991 May, nr. 10(5), p. 403-406. [Medline].
91. Fragoso R.P., Monteiro M.B., Lemos E.M., Pereira F.E. Anti-*Toxocara* antibodies detected in children attending elementary school in Vitoria, State of Espírito Santo, Brazil: prevalence and associated factors. In: *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2011 Aug.
92. Françoise Bouchet, Adauto Araújo, Stephanie Harter et al. *Toxocara canis* (Werner, 1782) eggs in the Pleistocene site of Menez-Dregan, France (300,000-500,000 years before present). In: *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, vol. 98, suppl. 1, Rio de Janeiro, Jan. 2003.

93. Frazier M., Anderson M.L., Sophocleous S. Treatment of ocular toxocariasis with albendazole: a case report. In: *Optometry*, 2009 Apr., nr. 80(4), p. 175-180. [Medline].
94. Fu H., Hu T., Wang J., et al. A bibliometric analysis of malaria research in China during 2004–2014. In: *Malar. J.*, 2015; nr. 14, p. 195. View ArticlePubMedPubMed CentralGoogle Scholar.
95. Gabriela Torres Mattos, Paula Costa dos Santos, Paula de Lima Telmo, et al. Human Toxocariasis: Prevalence and Factors Associated with Biosafety in Research Laboratories. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 11, 2016.
96. Gamboa, MI (2005). Effects of temperature and humidity on the development of eggs of *Toxocara canis* under laboratory conditions. *Journal of Helminthology*. 79, pp. 327–331.
97. Gavignet B., Piarroux R., Aubin F., et al. Cutaneous manifestations of human toxocariasis. In: *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008; nr. 59, p. 1031–1042. View ArticlePubMedGoogle Scholar.
98. Gherman I. Dicționar de parazitologie. 1990, p. 237-238.
99. Gherman I. Prevenirea bolilor parazitare. București, 1986, p. 149-153.
100. Gholami I., Daryani A., Sharif M., et al. Seroepidemiological survey of helminthic parasites of stray dogs in Sari city, northern Iran. In: *Pak. J. Biol. Sci.*, 2011 Jan 1.
101. Gillespie S.H., Bidwell D., Voller A., et al. Diagnosis of human toxocariasis by antigen capture enzyme linked immunosorbent. In: *J. Clin. Pathol.*, 1993 Jun; nr. 46(6), p. 551-554. Free PMC Article.
102. Gingold N., Mayer S., Gherman I., Vâlcu A. Eozinofiliile parazitare. În: *Med. Internă*, 1969, nr. 3, p. 281-289.
103. Glickman L., Schantz P., Dombroske R., Cypess R. Evaluation of serodiagnostic tests for visceral larva migrans. In: *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1978; nr. 27, p. 492–498. PubMedGoogle Scholar.
104. Glickman L., Chaudry I., Constantino J. et al. In: *American Journal of Tropical Medicine Hyg.*, 1981, vol. 30, p. 77-80.
105. Glickman L., Schantz P., Dombroske R. Evolution of serodiagnostic test for visceral larva migrans. In: *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1978, vol. 27, p. 492.
106. Glickman L.T., Schantz P.M. Epidemiology and pathogenesis of zoonotic toxocariasis. In: *Epidemiol. Rev.*, 1981; nr. 3, p. 230–250. View ArticlePubMedGoogle Scholar.
107. Glickman T. *Toxocara* infection and epilepsy in children. In: *The Journal of Pediatrics*, 1979, nr. 94, p. 75-78.
108. Golubciuc Victor, Goreacii Elena, Balea Victor. Seria albă a hemogramei în alergie. În: *Materialele I conferințe științifice naționale a imunologilor și alergologilor*. Chișinău, 1996, p. 32.

109. Good B., Holland C., Stafford P. The influence of inculum size and time post-infection on the number and position of *Toxocara canis* larvae recovered from the brains of outbred CD, mice. In: *J. Helminthol.*, 2004, vol. 75, nr. 2, p. 175-181.
110. Gotstein B., Piarroux R. Current trends in tissue-affecting helminthes. In: *Parasite*, 2008 Sep., nr. 15(3), p. 291-298. [Medline].
111. Gould I.M., Newell S., Green S.H., George R.H. Toxocariasis and eosinophilic meningitis. In: *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 1985 Nov. 2, nr. 291(6504), p. 1239-1240. [Medline].
112. Graeff-Teixeira C., da Silva A.C., Yoshimura K. Update on eosinophilic meningoencephalitis and its clinical relevance. In: *Clin. Microbiol. Rev.*, 2009 Apr., nr. 22(2), p. 322-348. Table of Contents. [Medline].
113. Guneratne R., Mendis D., Bandara T., Fernando S.D. Toxoplasma, toxocara and tuberculosis co-infection in a four year old child. In: *BMC Pediatr.*, 2011 May 26, nr. 11, p. 44. [Medline]. [Full Text].
114. Gupta A., Pavri K. Alteration in immune response of mice with dual infection of *Toxocara canis* and Japanese encephalitis virus. In: *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1987, vol. 81, nr. 5, p. 835-840.
115. H. Zarnowska, Borecka A., Gawor J., et al. A serological and epidemiological evaluation of risk factors for toxocariasis in children in central Poland. In: *J. Helminthol.*, 2008 Jun; nr. 82(2), p. 123-127. doi: 10.1017/S0022149X08912372. [PubMed – indexed for Medline].
116. Habluetzel et al. 2003. 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.
117. Hamidon M., Fradet G., Kadi A., et al. Systemic vasculitis with lymphocytic temporal arteritis and *Toxocara canis* infection. In: *Arch. Intern Med.*, 2002, vol. 162, nr. 13, p. 1521-1524.
118. Hamidou M.A., Gueglio B., Cassagneau E., et al. Henoch-Schonlein purpura associated with *Toxocara canis* infection. In: *J. Rheumatol.*, 1999 Feb., nr. 26(2), p. 443-445. [Medline].
119. Haralambidou S., Vlachaki E., Ivannidon E. et al.: Pulmonary and myocardial manifestation due to *Toxocara canis* infection. In: *Eur. J. Intern. Med.*, 2005, vol. 16, nr. 8, p. 601–602.
120. Havasiova K., Dubinsky P., Stefancikova A. A seroepidemiological study of human *Toxocara* infection in the Slovak Republic. In: *J. Helminthol.*, 1993 Dec., nr. 67(4) , p. 291-296. [Medline].
121. Hayashi K., Tahara H., Yamashita K., et al. Hepatic imaging studies on patients with visceral larva migrans due to probable *Ascaris sum* infection. In: *Abdom Imaging*, 1999 Sep.-Oct., nr. 24(5), p. 465-469. [Medline].
122. Heldrich F.J., Garg P.P. Eosinophilic meningitis. In: *Md. Med. J.*, 1988 Feb., nr. 37(2), p. 138-140. [Medline].
123. Herry I., Philippe B., Hennequin C., et al. Acute life-threatening toxocaral tamponade. In: *Chest*, 1997 Dec., nr. 112(6), p. 1692-1693. [Medline]. [Full Text].

124. Hill I.R., Denham D.A., Scholtz C.L. *Toxocara canis* larvae in the brain of a British child. In: *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1985, nr. 79(3), p. 351-354. [Medline].
125. 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.
126. Holland C.V. Knowledge gaps in the epidemiology of *Toxocara*: the enigma remains. In: *Parasitology*, 2017; nr. 144(1), p. 81–94. View ArticlePubMedGoogle Scholar.
127. 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>.
128. Hozyasz K., Milanowski A. *Toxocariasis – an underestimated problem in paediatrics*. In: *Med. Wieku Rozof.*, 2002, vol. 6, nr. 2, p. 155-162.
129. Hrkova G., Velebný S. Treatment of *Toxocara canis* infections in mice with liposome-incorporated benzimidazole carbamates and immunomodulator glucan. In: *J. Helminthol.*, 2001 Jun; nr. 75(2), p. 141-146.
130. Hu Q., Reymond J., Pinel N. et al. Inflammatory destruction of elastic fibers in acquired cutis laxa is associated with missense alleles in the elastin and fibulin-5 genes. In: *J. Invest. Dermatol.*, 2007, vol. 126, nr. 2, p. 283-290.
131. Humbert P., Niezborala M., Salembier R., et al. Skin manifestations associated with toxocariasis: a case-control study. In: *Dermatology*, 2000, nr. 201(3), p. 230-234. [Medline].
132. Hurni M.A., Gerbig A.W., Braathen L.R., Hunziker T. *Toxocariasis and Wells' syndrome: a causal relationship?* In: *Dermatology*, 1997, nr. 195(4), p. 325-328. [Medline].
133. Iddawela R.D., Rajapakse R.P., Perera N.A., Agatsuma T. Characterization of a *Toxocara canis* species-specific excretory-secretory antigen (TcES-57) and development of a double sandwich ELISA for diagnosis of visceral larva migrans. In: *Korean J. Parasitol.*, 2007 Mar., nr. 45(1), p. 19-26. [Medline].
134. Inan M., Sakru N., Vatansever U., Bigli S. Visceral larva migrans presenting as acute abdomen in a child. In: *J. Pediatr. Surg.*, 2006, vol. 41, nr. 3, p. 7-9.
135. Inatomi Y., Murakami T., Tokunaga M., et al. Encephalopathy caused by visceral larva migrans due to *Ascaris suum*. In: *J. Neurol. Sci.*, 1999 Apr. 1, nr. 164(2), p. 195-199. [Medline].
136. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2006; nr. 20(4), p. 164-172. A serological follow-up of toxocariasis patients after chemotherapy based on the detection of IgG, IgA, and IgE antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay.
137. 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.
138. 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.
139. Jacó Pereira Marques; Catarina de Rezende Guimarães; Ailton Vilas Boas et al. Contamination of public parks and squares from Guarulhos (São Paulo State, Brazil) by



*Toxocara* spp. and *Ancylostoma* spp. In: Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, 2012 Sept./Oct., vol. 54, no. 5.

140. Jacquier P., Gottstein B., Stingelin Y., Eckert J. Immunodiagnostic of toxocarosis in humans: evaluation of a new enzyme-linked immunosorbent assay kit. In: J. Clin. Microbiol., 1991; nr. 29, o. 1831–1835. PubMedPubMed CentralGoogle Scholar.

141. Jain R., Sawhney S., Bhargava D.K., et al. Hepatic granulomas due to visceral larva migrans in adults: appearance on US and MRI. In: Abdom. Imaging, 1994 May-Jun, nr. 19(3), p. 253-256. [Medline].

142. Janeczek E., Wilk E., Schughart K., et al. Microarray gene expression analysis reveals major differences between *Toxocara canis* and *Toxocara cati* neurotoxocarosis and involvement of *T. canis* in lipid biosynthetic processes. In: Int. J. Parasitol., 2015; nr. 45, p. 495–503. View ArticlePubMedGoogle Scholar.

143. Jeanfaivre T., Cimon B., Tolstuchow N., et al. Pleural effusion and toxocariasis. In: Thorax, 1996 Jan., nr. 51(1), p. 106-107. [Medline].

144. Jean-Francois Durant, Leonid M. Ireng, Renata Fogt-Wyrwas, et al. Duplex quantitative real-time PCR assay for the detection and discrimination of the eggs of *Toxocara canis* and *Toxocara cati* (Nematoda, Ascaridoidea) in soil and fecal samples. In: Parasites & Vectors, 2012, nr. 5, p. 288. doi:10.1186/1756-3305-5-288.

145. 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.

146. Kanobana K., Vereecken K., Junco Diaz R., et al. *Toxocara* seropositivity, atopy and asthma: a study in Cuban schoolchildren. In: Trop. Med. Int. Health., 2013 Feb. 8.[Medline].

147. Kaplan M., Kalcan A., Hosoglu S. et al. The frequency of *Toxocara* infection in mental retarded children. In: Men. Inst. Oswaldo Cruz, 2004, vol. 99, nr. 2, p. 121-125.

148. Kaushik S.P., Hurwitz M., McDonald C., Pavli P. *Toxocara canis* infection and granulomatous hepatitis. In: Am. J. Gastroenterol., 1997 Jul., nr. 92(7), p. 1223-1225. [Medline].

149. Kayes S.G. Human toxocariasis and the visceral larva migrans syndrome: correlative immunopathology. In: Chem. Immunol., 1997, nr. 66, p. 99-124. [Medline].

150. Kayes S., Oaks J. *Toxocara canis*: T lymphocyte functions in murine visceral larva migrans and eosinophilia onest. In: Exp. Parasit., 1980, vol. 49, nr.1, p. 47- 55.

151. Kayes S.G Spleen cell responses in experimental murine toxocariasis. In: J. Parazitol 1984; 70; 522-529.

152. Kayes S. Nonspecific allergic granulomatosis in the lungs-of mice, infected with large but not small inocule of the canine ascorid. *Toxocara canis*. In: Clin. Immunol. Immunopath., 1986, vol. 41, nr. 1, p. 55-65.

153. Keun-Tae Lee, Hong-Ki Min, Chin-Thack Soh. Transplacental Migration of *Toxocara canis* Larvae in Experimentally Infected Mice. In: The Journal of Parasitology, 1976 Jun., vol. 62, no. 3, p. 460-465.

154. Kirchheimer and Jacobs. 2008. 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.
155. Knopp S., Steinmann P., Keiser J., Utzinger J. Nematode infections: soil-transmitted helminthes and trichinella. In: Infect Dis. Clin. North. Am., 2012 Jun., nr. 26(2), p. 341-358. [Medline].
156. Kondo K.; Shimada Y.; Kurimoto H.; Oda K. Experimental studies on "visceral larva migrans". 2. Resistance of mice receiving sensitization and challenge with *Toxocara canis* eggs. In: Japanese Journal of Parasitology, 1976, vol. 25, no. 5, p. 371-376.
157. Kraus A., Valencia X., Cabral A.R., de la Vega G. Visceral larva migrans mimicking rheumatic diseases. In: J. Rheumatol., 1995 Mar., nr. 22(3), p. 497-500. [Medline].
158. 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. View ArticlePubMedGoogle Scholar.
159. Kumar J., Kimm J. MR in *Toxocara canis* myelopathy. In: Am. J. Neuroradiol., 1994 Nov., nr. 15(10), p. 1918-1920. [Medline].
160. Kustimur S., Dogruman Al.F., Oguzulgen K., et al. *Toxocara* seroprevalence in adults with bronchial asthma. In: Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 2007 Mar.; nr. 101(3), p. 270-274. Epub. 2006 Nov. 13.
161. Kuziemski K., Jassam E., Mierzejewska E. et al. Lung manifestation of visceral larva migration syndrome due to *Toxocara canis* infection. In: Pneumonol. Alergol. Pol., 1999, vol. 67, nr. 11-12, p. 554-557.
162. Kwon N., Oh M., Lee S. et al. The prevalence and diagnostic value toxocariasis in unknown eosinophilia. In: Ann. Hematol., 2006, vol. 85, nr. 4, p. 233-238.
163. Kyung Ho Ha, Jung Eun Song, Byung Seok Kim, Chang Hyeong Lee. Clinical characteristics and progression of liver abscess caused by toxocara. In: World J. Hepatol., 2016 June 28; nr. 8(18), p. 757-761. ISSN 1948-5182 (online).
164. L. Conde Garcia, Muro Alvarez A., Simon Martin F. Epidemiological studies on toxocariasis and visceral larva migrans in a zone of western Spain. In: Ann. Trop. Med. Parasitol., 1989 Dec ; nr. 83(6), p. 615-620.
165. Lambertucci F., Rayes A., Serufo F., Nobre V. Pyogenic abscesses and parasitic diseases. In: Rev. Inst. Med. Trop. Sao. Paulo, 2001, vol. 43, nr. 2, p. 67-74.
166. Lassmann B., Tsigrelis C., Virk A. 33-year-old woman with marked eosinophilia. In: Mayo Clin. Proc., 2007 Jan., nr. 82(1), p. 103-106. [Medline].
167. Lee J.Y., Yang M.H., Hwang J.H. et al. The Prevalence of Toxocariasis and Diagnostic Value of Serologic Tests in Asymptomatic Korean Adults. In: Allergy Asthma Immunol. Res., September 1, 2015; nr. 7(5); p. 467-475.
168. Lee K.H., Kim T.J., Lee K.W. Pulmonary Toxocariasis: Initial and Follow-Up CT Findings in 63 Patients. In: Am. J. Roentgenol., 2015 June 1, nr. 204(6); p. 1203-1211.

169. 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. View ArticlePubMedPubMed CentralGoogle Scholar.
170. Leibetsedr F. Eosinophilia for years in a patient with antibodies directed against larva. In: Wien. Med. Wochenschr., 1981, vol. 131, nr. 7, p. 185-188.
171. Li M.W., Lin R.Q., Song H.Q., et al. The complete mitochondrial genomes for three *Toxocara* species of human and animal health significance. In: BMC Genomics, 2008 May 16, nr. 9, p. 224. [Medline].
172. Liao C.W., Sukati H., D'Lamini P., et al. Seroprevalence of *Toxocara canis* infection among children in Swaziland, southern Africa. In: Ann. Trop. Med. Parasitol., 2010 Jan., nr. 104(1), p. 73-80. [Medline].
173. Lim J.H. Toxocariasis of the liver: visceral larva migrans. In: Abdom. Imaging, 2008 Mar.-Apr., nr. 33(2), p. 151-156. [Medline].
174. Lim P.K., Yamasaki H., Mak J.W., Wong et al. Field evaluation of a rapid diagnostic test to detect antibodies in human toxocariasis. In: Acta Trop., 2015 August 1, nr. 148; p. 32-37.
175. Livia Custódio Pereira, Guita Rubinsky Elefant, Yanna Medeiros Nóbrega, et al. *Toxocara* spp. seroprevalence in pregnant women in Brasília, Brazil. In: Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 2016 Sept.-Oct., nr. 49(5), p. 641-643.
176. 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.
177. Lopez Mde L., Martin G., Chamorro M. et al. Toxocariasis in children from a subtropical region. In: Medicina (B. Aires), 2005, vol. 65, nr. 3, p. 226-230.
178. Lopez-Saez M., Zubeldia J., Caloto M. et al. Is *Anisakis simplex* responsible for chronic urticaria. In: Allergy Asthma Proc., 2003, vol. 24, nr. 5, p. 339-345.
179. Lynch N.R., Eddy K., Hodgen A.N., et al. Seroprevalence of *Toxocara canis* infection in tropical Venezuela. In: Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 1988, nr. 82(2), p. 275-281. [Medline].
180. M. Aydenizöz-Özkayhan, B.B. Yağcı, S. Erat. The investigation of *Toxocara canis* eggs in coats of different dog breeds as a potential transmission route in human toxocariasis. In: Veterinary Parasitology, 2008 March 25, vol. 152, Issues 1-2, p. 94-100.
181. M. Fallah, Azimi A., Taherkhani H. Seroprevalence of toxocariasis in children aged 1-9 years in western Islamic Republic of Iran, 2003. In: East Mediterr. Health J., 2007 Sep.-Oct.; nr. 13(5), p. 1073-1077.
182. M. Ismail, Khalafallah O. *Toxocara canis* and chronic urticaria in Egyptian patients. In: J. Egypt Soc. Parasitol., 2005 Dec.; nr. 35(3), p. 833-840.
183. M. Taylor, Keane C.T., O'Connor P., et al. The expanded spectrum of toxocaral disease. In: Lancet, 1988 Mar. 26, nr. 1(8587), p. 692-695. [Medline].
184. M. Uhlicova, Hubner J. Seroprevalence of *Toxocara canis* infection in Czech Republic. In: Cent. Eur. J. Public Health, 1998 Aug., nr. 6(3), p. 195-198. [Medline].

185. Macpherson C.N. The epidemiology and public health importance of toxocariasis: a zoonosis of global importance. In: *Int. J. Parasitol.*, 2013; nr. 43, p. 999–1008. View ArticlePubMed.
186. Magnaval J.F., Berry A., Fabre R., et al. Eosinophil cationic protein as a possible marker of active human *Toxocara* infection. In: *Allergy*, 2001 Nov.; nr. 56(11), p. 1096-1099.
187. Magnaval J.F., Fabre R., Maurieres P., et al. Application of the western blotting procedure for the immunodiagnosis of human toxocariasis. In: *Parasitol. Res.*, 1991; nr. 77, p. 697–702. View ArticlePubMedGoogle Scholar.
188. Magnaval J.F., Galindo V., Glickman L.T., Clanet M. Human *Toxocara* infection of the central nervous system and neurological disorders: a case-control study. In: *Parasitology*, 1997 Nov., nr. 115(Pt 5), p. 537-543. [Medline].
189. Magnaval J.F., Glickman L.T., Dorchie P., Morassin B. Highlights of human toxocariasis. In: *Korean J. Parasitol.*, 2001; nr. 39, p. 1–11. View ArticlePubMedPubMed CentralGoogle Scholar.
190. Maizels R.M., de Savigny D., Ogilvie B.M. Characterization of surface and excretory-secretory antigens of *Toxocara canis* infective larvae. In: *Parasite Immunol.*, 1984; nr. 6, p. 23–37. View ArticlePubMedGoogle Scholar.
191. Mariana Luca. *Parazitologie și micologie medicală*. Iași, 1992, p. 33-34.
192. Martin U.O., Demonte M.A. Urban contamination with zoonotic parasites in the central region of Argentina. In: *Medicina (B. Aires)*, 2008; nr. 68, p. 363–366.
193. Maruyama H., Nawa Y., Noda S., et al. An outbreak of visceral larva migrans due to *Ascaris suum* in Kyushu, Japan. In: *Lancet*, 1996 Jun 22, nr. 347(9017), p. 1766-1767. [Medline].
194. Matos M. de F., Militao D.N., Brum M.A., et al. Presence of anti-*Toxocara* antibodies in children selected at Hospital Universitario, Campo Grande, MS, Brazil. In: *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 1997 Jan.-Feb., nr. 39(1), p. 49-50. [Medline].
195. Mattos Gabriela Torres, Paula Costa dos Santos, Paula de Lima Telmo et al. Human Toxocariasis: Prevalence and Factors Associated with Biosafety in Research Laboratories. In: *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 95, Issue 6, 2016 Dec., p. 1428–1431.
196. Matsuki Y., Fujii T., Nakamura-Uchiyama F., et al. Toxocariasis presenting with multiple effusions in the pericardial space, thoracic cavity, and Morrison's pouch. In: *Intern Med.*, 2007, nr. 46(12), p. 913-914. [Medline].
197. Menu H. *Toxocara canis* – history. American Association of Veterinary Parasitologists Related articles, Jun 17, 2014. [www.aavp.org/wiki/nematodes/ascaridida/toxocara-cati/](http://www.aavp.org/wiki/nematodes/ascaridida/toxocara-cati/)
198. Merijn Vanhee et al. *Toxocara* in sandpits of public playgrounds and kinder garden in Flanders (Belgium). In: *Vetrinary parasitology: Regional studies and reports*, 2015, nr. 1-2, p. 51-54.

199. Mikhael N.Z., Montpetit V.J., Orizaga M., et al. *Toxocara canis* infestation with encephalitis. In: *Can. J. Neurol. Sci.*, 1974 May, nr. 1(2), p. 114-120. [Medline].
200. Milburn C., Ernst K. Eosinophilia – hepatomegaly Syndrome of infants and young children: report of a case due to invasion of liver by nematode larvae. In: *Pediatrics*, 1953, vol. 11, p. 358-367.
201. Mimoso M.G., Pereira M.C., Estevao M.H., et al. Eosinophilic meningoencephalitis due to *Toxocara canis*. In: *Eur. J. Pediatr.*, 1993 Sep., nr. 152(9), p. 783-784. [Medline].
202. Moiyadi A., Mahadevan A., Anandh B., et al. Visceral larva migrans presenting as multiple intracranial and intraspinal abscesses. In: *Neuropathology*, 2007 Aug., nr. 27(4), p. 371-374. [Medline].
203. Monika Rudzińska, Beata Kowalewska, Katarzyna Sikorska Clinical usefulness of Western blotting and ELISA avidity for the diagnosis of human toxocariasis. In: *Journal Parasite Immunology*, November 2016.
204. Monsel G., Caumes E. Recent developments in dermatological syndromes in returning travelers. In: *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2008 Oct., nr. 21(5), p. 495-499. [Medline].
205. Montalvo A.M., Espino A.M., Escalante G., Finlay C.M. Study of the seroprevalence of toxocariasis in an infantile population in the City of Havana. In: *Rev. Cubana Med. Trop.*, 1994, nr. 46(3), p. 156-158. [Medline].
206. Moreira G.M., Telmo P. de L., Mendonca M., et al. Human toxocariasis: current advances in diagnostics, treatment, and interventions. In: *Trends Parasitol.*, 2014; nr. 30, p. 456–464. View ArticlePubMedGoogle Scholar.
207. Moreira-Silva S., Leite A., Brito E., Pereira F. Nematode infections are risk factors for staphylococcal infection in children. In: *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2002, vol. 97, nr. 3, p. 395-399.
208. Moreira-Silva S.F., Leao M.E., Mendonca H.F., Pereira F.E. Prevalence of anti-*Toxocara* antibodies in a random sample of inpatients at a children's hospital in Vitoria, Espirito Santo, Brazil. In: *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 1998 Jul.-Aug., nr. 40(4), p. 259-261. [Medline].
209. Murray M.G., Bahna S.L.. Allergy consult for eosinophilia in an infant. In: *Allergy Asthma Proc.*, 2012 Jul.-Aug., nr. 33(4), p. 370-373. [Medline].
210. Musa D., Senocak G., Borazan G., et al. Effects of *Nigella sativa* and albendazole alone and in combination in *Toxocara canis* infected mice. In: *J. Pak. Med. Assoc.*, 2011 Sep.; nr. 61(9), p. 866-870. Free full text.
211. Nathwani D., Laing R.B., Currie P.F. Covert toxocariasis – a cause of recurrent abdominal pain in childhood. In: *Br. J. Clin. Pract.*, 1992, nr. 46(4), p. 271. [Medline].
212. Nelson S., Greene T., Ernhart C.B. *Toxocara canis* infection in preschool age children: risk factors and the cognitive development of preschool children. In: *Neurotoxicol, Teratol.*, 1996 Mar,-Apr.m nr. 18(2), p. 167-174. [Medline].
213. Nemir R., Heyman A., Gorvoy F., Ervin E. Pulmonary infiltration and blood eosinophilia in children (Löffler,s syndrome). In: *J. Pediatr.*, 1950, vol. 37, p. 819.

214. Nicoletti A., Bartoloni A., Reggio A., et al. Epilepsy, cysticercosis, and toxocariasis – a population-based case-control study in rural Bolivia. In: *Neurology*, 2000, nr. 58, p. 1256-1261.
215. Nicoletti A. Toxocariasis. In: Garcia H.H., Tanowitz H.B., Del Brutto O.H. editors. *Neuroparasitology and Tropical Neurology, Handb. Clin. Neurol.*, 2013, vol. 114, p. 217–228.
216. Nitrzulescu V., Gherman I. *Parazitologie medicală*. București, 1986, p. 580–592.
217. Nkouawa A., Sako Y., Itoh S., et al. Serological studies of neurologic helminthic infections in rural areas of southwest Cameroon: toxocariasis, cysticercosis and paragonimiasis. In: *PLoS. Negl. Trop. Dis.*, 2010 Jul. 6, nr. 4(7), p. e732. [Medline]. [Full Text].
218. Ocular toxocariasis – United States, 2009-2010. In: *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2011 Jun 10, nr. 60(22), p. 734-736. [Medline].
219. Oliver-Gonzalez J. Histopathological and immunological observations after inoculation of substances isolated from the muscle and cuticle of *Ascaris lumbricoides*. In: *J. Infect. Dis.*, 1960, vol. 107, p. 94-99.
220. Ordinul MS nr. 36 din 23.01.2006 cu privire la optimizarea supravegherii epidemiologice și sporirea eficienței măsurilor de prevenire și combatere a helmintiazelor în Republica Moldova. Chișinău, 2006.
221. Oski F.A., et al. Ambulatory Pediatrics. Endophthalmitis. In: *Principles and Practices of Pediatrics*. 2nd edition. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1994. 888 p.
222. Osoegawa M. Diagnosis and treatment of CNS parasite infection with special reference to parasitic myelitis. In: *Kinsho Shinkeigaku*, 2004, vol. 44, nr. 11, p. 961-964.
223. Ota K.V., Dimaras H., Héon E., et al. Toxocariasis mimicking liver, lung, and spinal cord metastases from retinoblastoma. In: *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2009 Mar., nr. 28(3), p. 252-254. [Medline].
224. Oteifa N., Moustafa M., Elgozamy B. Toxocariasis as a possible cause of allergic diseases in children. In: *J. Egypt Soc. Parasitol.*, 1998, vol. 28, nr. 2, p. 365-372.
225. 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.
226. Overgaauw P.A. Aspects of *Toxocara* epidemiology: human toxocarosis. In: *Crit. Rev. Microbiol.*, 1997; nr. 23, p. 215–231. View ArticlePubMedGoogle Scholar.
227. Paller and de Chavez, 2014. Soil contamination with canine intestinal parasites eggs in the parks and shelter dogs from Bucharest area, 2015. Poliana Tudor. *Agriculture and Agricultural Science Procedia* 6 (2015), p. 387-391.
228. Papajova I., Pipikova J., Papaj J., Cizmar A. Parasitic contamination of urban and rural area environments in the Slovak Republic: dog's excrements as a source. In: *Helminthologia*, 2014, nr. 51, p. 273-280.
229. Papavasiliopoulos V., Bonatsos G., Elefsiniotis I., et al. Seroepidemiological investigation of *Toxocara canis* in a female Greek pregnant population in the area of Athens. In: *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 2016; nr. 43(3), p. 384-387.

230. 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.
231. Patel H., Goldstein D. Pediatric uveitis. In: Pediatr. Clin. North Am., 2003 Feb., nr. 50(1), p. 125-136. [Medline].
232. Pawlowski Z. Toxocariasis în humans: clinical expression and treatment dilemma. In: J. Helminthol., 2001 Dec.; nr. 75(4), p. 299-305.
233. Pereira F., Musso C., Castelo F. Pathology of pyogenic liver abscess in children. In: Pediatr. Dev. Pathol., 1999, vol. 2, p. 537–543.
234. Petithory J.C. Immunologic diagnosis of ocular larva migrans syndrome. In: Ophthalmologie, 1990 May-Jun., nr. 4(3), p. 298-300. [Medline].
235. Pinelli E., Herremans T., Harms M.G., et al. Toxocara and Ascaris seropositivity among patients suspected of visceral and ocular larva migrans in the Netherlands: trends from 1998 to 2009. In: Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 2011 Jul., nr. 30(7), p. 873-879. [Medline].
236. Plăcintă Gh. Larva S2 a genului Toxocara la gazda naturală și accidentală. În: Curierul medical, 2006, nr. 6, p. 24-27.
237. 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
238. 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 ISSN 1729-8687.
239. Poliana Tudor. Soil contamination with canine intestinal parasites eggs in the parks and shelter dogs from Bucharest area. In: Agriculture and Agricultural Science Procedia 6 (2015), p. 387-391.
240. Quattrocchi G., Nicoletti A., Marin B., et al. Toxocariasis and epilepsy: systematic review and meta-analysis. In: PLoS. Negl. Trop. Dis., 2012; nr. 6, p. e1775. View ArticlePubMedPubMed CentralGoogle Scholar.
241. 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.
242. Rade Milić, Sanja Šarac, Sanja Nikolajević et al. Pulmonary toxocariasis. In: Respiratio, 2015; nr. 5(1-2), p. 211-214.
243. Rădulescu S. Parazitologie medicală. București, 2000, p. 330-333.
244. Rădulescu S., Meyer A. Parazitologie medicală. București, 1994, p. 266-269.
245. Rai S.K., Uga S., Ono K., et al. Seroepidemiological study of Toxocara infection in Nepal. In: Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health, 1996 Jun., nr. 27(2), p. 286-290. [Medline].

246. Rayes A.A., Lambertucci J.R. Visceral larva migrans and pyogenic liver abscess. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 1999 Apr., nr. 94(4), p. 1116. [Medline].
247. Red Book. Toxocariasis. 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. American Academy of Pediatrics, 2009, p. 666-667.
248. Reilly A., Becker J., Meyer J., Rackoff W. Hypereosinophilia [clinical conference]. In: *Med. Pediatr. Oncol.*, 1992, nr. 20(3), p. 232-239. [Medline].
249. Rey P., Bredin C., Carrere C., et al. Toxocariasis mimicking liver tumor [Article în French]. In: *Presse Med.*, 2005 Dec. 17; nr. 34(22 Pt 1), p. 1715-1716.
250. Robert W. Tolan Jr. Toxocariasis. University College of Medicine, emedicine, Updated: Jan. 21, 2011.
251. Robert L. Nichols. The Etiology of Visceral Larva Migrans: I. Diagnostic Morphology of Infective Second-Stage *Toxocara* Larvae. In: *The Journal of Parasitology*, Aug. 1956, vol. 42, no. 4, section 1, p. 349-362.
252. Roig J., Romeu J., Riera C., et al. Acute eosinophilic pneumonia due to toxocariasis with bronchoalveolar lavage findings. In: *Chest.*, 1992 Jul., nr. 102(1), p. 294-296. [Medline].
253. Roldán W.H., Espinoza Y.A. Evaluation of an enzyme-linked immunoelectrotransfer blot test for the confirmatory serodiagnosis of human toxocariasis. In: *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2009 May, nr. 104(3), p. 411-418. [Medline].
254. Rubinsky-Elefant G., Hirata C.E., Yamamoto J.H., Ferreira M.U. Human toxocariasis: diagnosis, worldwide seroprevalences and clinical expression of the systemic and ocular forms. In: *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 2010; nr. 104, p. 3–23. View ArticlePubMedGoogle Scholar.
255. Rudohradská et al. 2011. 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* 6 (2015), p. 387-391.
256. S. Deshayes, J. Bonhomme, Arnaud de La Blanchardière. Neurotoxocariasis: a systematic literature review. In: *Infection*, October 2016, vol. 44, Issue 5, p. 565–574.
257. Sa'ed H. Zyoud. Global toxocariasis research trends from 1932 to 2015: a bibliometric analysis *Health Research Policy and Systems* 2017. DOI:10.1186/s12961-017-0178-8 [Pubmed].
258. Sakai S., Shida Y., Takahashi N., et al. Pulmonary lesions associated with visceral larva migrans due to *Ascaris suum* or *Toxocara canis*: imaging of six cases. In: *Am. J. Roentgenol.*, nr. 186(6), p. 1697-1702. [Medline].
259. Salvador S., Ribeiro R., Winckler M.I., et al. Pediatric neurotoxocariasis with concomitant cerebral, cerebellar, and peripheral nervous system involvement: case report and review of the literature. In: *J. Pediatr. (Rio J.)*, 2010 Nov.-Dec., nr. 86(6), p. 531-534. [Medline].
260. Sane A.C., Barber B.A. Pulmonary nodules due to *Toxocara canis* infection in an immunocompetent adult. In: *South Med. J.*, 1997 Jan., nr. 90(1), p. 78-79. [Medline].
261. Santos P.C., Telmo P.L., Lehmann L.M. et al. Risk and other factors associated with toxoplasmosis and toxocariasis in pregnant women from southern Brazil. In: *J. Helminthol.*, 2016 Jul., nr. 14, p. 1-5.



262. Santos P.C., Lehmann L.M., Lorenzi C. The Seropositivity of *Toxocara* spp. Antibodies in Pregnant Women Attested at the University Hospital in Southern Brazil and the Factors Associated with Infection. In: PLoS. One., 2015 Jul. 6; nr. 10(7), p. e0131058. doi: 10.1371/journal.pone.0131058. eCollection 2015.
263. Saporito L., Scarlata F., Colomba C., et al. Human toxocariasis: a report of nine cases. In: Acta Paediatr., 2008 Sep., nr. 97(9), p. 1301-1302. [Medline].
264. Sariego I., Kanobana K., Junco R., et al. Frequency of antibodies to *Toxocara* in Cuban schoolchildren. In: Trop. Med. Int. Health, 2012 Jun., nr. 17(6), p. 711-714. [Medline].
265. Sauvet F., Graffin B., Leural G. et al. Pulmonare eosinophilia in France: possible toxocariasis. In: Presse Med., 2005, vol. 34, nr.22, p. 1713–1714.
266. Savigny D., Tizard I. Toxocaral larva migrans: the use of larval secretory antigens in haemagglutination and soluble antigen Fluorescent antibody tests. In: Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 1977, vol. 71, nr. 6, p. 501-507.
267. Schantz P. *Toxocara* larva migrans. In: Now. Amer. J. Trop. Med. Hyg., 1989, vol. 41, nr. 3. p. 21–34.
268. Sharkey J.A., McKay P.S. Ocular toxocariasis in a patient with repeatedly negative ELISA titre to *Toxocara canis*. In: Br. J. Ophthalmol., 1993 Apr., nr. 77(4), p. 253-254. [Medline].
269. Shetty A., Avilees. Nephritic syndrome associated with *Toxocara canis* infection. In: Ann. Trop. Paediatr., 1999, vol. 19, nr. 3, p. 297-300.
270. Shields J.A. Ocular toxocariasis. A review. In: Surv. Ophthalmol., 1984; nr. 28, p. 361–381.
271. Small K.W., McCuen B.W. et al. Surgical management of retinal traction caused by toxocariasis. In: Am. J. Ophthalmol., 1989 Jul 15, nr. 108(1), p. 10-14. [Medline].
272. Smeșnoi V. Caracterul devierilor imune la pacienții cu toxocaroză asociată cu afectarea aparatului respirator. Autoreferatul tezei de doctor în medicină. Chișinău, 2015, 26 p.
273. 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. View ArticlePubMedGoogle Scholar.
274. Souza R.F., Dattoli V.C., Mendonça L.R., et al. Prevalence and risk factors of human infection by *Toxocara canis* in Salvador, State of Bahia, Brazil. In: Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 2011 Aug.
275. Sperotto R.L., Kremer F.S., Aires Berne M.E. Proteomic analysis of *Toxocara canis* excretory and secretory (TES) proteins. In: Mol. Biochem. Parasitol., 2016 Sep. 13. pii: S0166-6851(16)30125-6.
276. Stancu V., Magdei E. Toxocaroză oculară. A VI-a Conferință a Oftalmologilor din Republica Moldova. Probleme Actuale. Chișinău, 2002. Numărul publicației 81.
277. 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 “Supravegherea epidemiologică în maladiile

actuale pentru R. Moldova”, 15 septembrie 2000 – Chişinău, 2000. - P. 98-100.

278. Stephen Berger, 2016. Toxocariasis\_ Global Status\_ Edition - GIDEON Informatics, Inc., - Google Книги\_files.
279. Steven Van Den Broucke, Kirezi Kanobana, Katja Polman, et al. Toxocariasis Diagnosed in International Travelers at the Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium, from 2000 to 2013. In: PLoS. Negl. Trop. Dis., 2015 Mar.; nr. 9(3), p. e0003559.
280. Stewart J.M., Cubillan L.D., Cunningham E.T. Prevalence, clinical features, and causes of vision loss among patients with ocular toxocariasis. In: Retina, 2005 Dec., nr. 25(8), p. 1005-1013. [Medline].
281. Sturchler D., Schubarth P., Gualzata M., et al. Thiabendazole vs. albendazole in treatment of toxocariasis: a clinical trial. In: Ann. Trop. Med. Parasitol., 1989 Oct., nr. 83(5), p. 473-478. [Medline].
282. Szczepanski T., Sonta-Jakimczyk D., Janik-Moszant A., Olejnik I. Generalized lymphadenopathy as initial presentation of toxocariasis in a seven-year-old boy. In: Pediatr. Infect. Dis. J., 1996 Aug., nr. 15(8), p. 717-718. [Medline].
283. Taira K., Saeed I., Permin A., Kapel C. Zoonotic risk of Toxocara canis infection through consumption of pig or poultry viscera. In: Vet. Parasitol., 2004, vol. 121, nr. 1-2, p. 115-124.
284. Takacs I., Pakozdi A., Szekanecz Z. et al. Liver resection for a rare parasitic infection – visceral larva migrans Syndrome. In: Orv. Hetil., 2004, vol. 145, nr. 25, p. 1333-1336.
285. Talvik H., Moks E., Magi E., et al. Distribution of Toxocara infection in the environment and in the definitive and paratenic host in Estonia. In: Acta Vet. Hung., 2006, nr. 54, p. 399-466.
286. Taylor M.R., Keane C.T., O'Connor P., et al. The expanded spectrum of toxocaral disease. In: Lancet, 1988; nr. 1, p. 692–695. View ArticlePubMedGoogle Scholar.
287. Taylor M.R., O'Connor P., Hinson A.R., Smith H.V. Toxocara titres in maternal and cord blood. In: J. Infect., 1996 May, nr. 32(3), p. 231-233. [Medline].
288. Thomos K., Nixderff U., Manger B. et al.: Hypereosinophilia with myocardial involvement duct to Toxocariasis. Diagnosis regional myocardial abnormalities by pulsed tissue Doppler echocardiography. In: Med. Klin. (Munich), 2000, vol. 95, nr. 3, p. 163-167.
289. Țibuleac S., Placintă G., Mudreac K., et al. Ascaridoza câinelui și toxocaroză omului în oraşul Chişinău. În: Curierul medical, 2006, nr. 6, p. 13–15.
290. Tina Momeni, Mahmoud Mahami-Oskouei, Esmaeil Fallah et al. Latent and Asymptomatic Toxocara Infection among Young Population in Northwest Iran: The Necessity of Informing People as a Potential Health Risk. In: Scientifica, vol. 2016, article ID 3562056, 5 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3562056>
291. Tobin E.H., Zhang J., Maton B. Meningoencephalitis and visceral larva migrans in a woman with intense exposure to cats. In: Infect. Dis. Clin. Pract., May 2011, nr. 19(3), p. 221-222.

292. Torgerson P.R., Rosenheim K., Tanner I., et al. Echinococcosis, toxocarosis and toxoplasmosis screening in a rural community in eastern Kazakhstan. In: *Trop. Med. Int. Health*, 2009 Mar., nr. 14(3), p. 341-348. [Medline].
293. Turrientes M.C., Perez de Ayala A., Norman F., et al. Visceral larva migrans in immigrants from Latin America. In: *Emerg. Infect. Dis.*, 2011 Jul., nr. 17(7), p. 1263-1265. [Medline].
294. Tsutomu Koizui, Junichiro Hayakawa. Mouse Strain Difference in Visceral Larva Migrans of *Toxocara canis*. In: *Journal Experimental Animals*, 1984, vol, 33, nr. 3, p. 291-295.
295. Uhlikova M., Hubner J. Seroprevalence of *Toxocara canis* infection in Czech Republic. In: *Cent. Eur. J. Public Health*, 1998 Aug., nr. 6(3), p. 195-198. [Medline].
296. Uspenskiĭ A.V., Peshkov R.A., Gorokhov V.V., Gorokhova E.V. Toxocariasis under the present conditions. In: *Med. Parazitol. (Mosk.)*, 2011 Apr.-Jun.
297. Van Den Broucke S., Kanobana K., Polman K., et al. Toxocariasis diagnosed in international travelers at the Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium, from 2000 to 2013. In: *PLoS. Negl. Trop. Dis.*, 2015; nr. 9.
298. Vaylet F., Grassin F., Le Vagueresse R. et al. Parasitic eosinophile lungs. In: *Rev. Pneumol. Clin.*, 1998, vol. 54, nr. 6, p. 329-339.
299. Vidal J.E., Sztajnbok J., Seguro A.C. Eosinophilic meningoencephalitis due to *Toxocara canis*: case report and review of the literature. In: *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2003 Sep., nr. 69(3), p. 341-343. [Medline].
300. Villano M., Cerillo A., Narciso N., et al. A rare case of *Toxocara canis* arachnoidea. In: *J. Neurosurg. Sci.*, 1992 Jan.-Mar., nr. 36(1), p. 67-69. [Medline].
301. Von Borbel Wittwer, Brinkfriede Flentje, Helga Motsch et al. Ein Beitrag zum Larva migrans visceralis Syndrom. In: *Kinderarztliche Praxis*, 1984, vol. 52, nr. 3, p. 126-134.
302. W.H. Roldán, G.R. Elefant, A.W. Ferreira. Deglycosylation of *Toxocara* excretory-secretory antigens improves the specificity of the serodiagnosis for human toxocariasis. In: *Journal Parasite Immunology*, November 2015, vol. 37, Issue 11, p. 557–567.
303. Walker M.D., Zunt J.R. Neuroparasitic infections: nematodes. In: *Semin. Neurol.*, 2005 Sep., nr. 25(3), p. 252-261. [Medline].
304. Walsh S.S., Robson W.J., Hart C.A. Acute transient myositis due to *Toxocara*. In: *Arch. Dis. Child.*, 1988 Sep., nr. 63(9), p. 1087-1088. [Medline].
305. Wermer 1782. Françoise Bouchet, Adauto Araújo, Stephanie Harter et al. *Toxocara canis* (Werner, 1782) eggs in the Pleistocene site of Menez-Dregan, France (300,000-500,000 years before present). In: *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Jan. 2003, vol. 98, suppl. 1, Rio de Janeiro.
306. Wilder H.C. Nematode endophthalmitis. In: *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.*, 1950; nr. 55, p. 99–109. PubMedGoogle Scholar.
307. Wisniewska-Ligier M., Wozniakowska-Gesicka T., Sobolewska-Dryjanska J., et al. Analysis of the course and treatment of toxocariasis in children – a long-term observation. In: *Parasitol. Res.*, 2012 Jun., nr. 110(6), p. 2363-2371. [Medline]. [Full Text].

308. Wolfrom E., Chene G., Boisseau H., et al. Chronic urticaria and *Toxocara canis*. In: *Lancet*, 1995 Jan. 21, nr. 345(8943), p. 196. [Medline].
309. Wolfrom E., Chene G., Lejoly-Boisseau H., et al. Chronic urticaria and *toxocara canis* infection. A case-control study. In: *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1996, nr. 123(4), p. 240-6. [Medline].
310. Woodhall D. Neglected Parasitic Infections: Toxocariasis. Centers for Disease Control and Prevention. [http://www2c.cdc.gov/podcasts/media/pdf/COCA\\_Toxocariasis.pdf](http://www2c.cdc.gov/podcasts/media/pdf/COCA_Toxocariasis.pdf). Accessed: February 4, 2015.
311. 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.
312. Xinou E., Lefkopoulos A., Gelagoti M., et al. CT and MR imaging findings in cerebral toxocaral disease. In: *Am. J. Neuroradiol.*, 2003 Apr., nr. 24(4), p. 714-718. [Medline].
313. Zachariah S.B., Zachariah B., Varghese R. Neuroimaging studies of cerebral "visceral larva migrans" syndrome. In: *J. Neuroimaging*, 1994 Jan., nr. 4(1), p. 39-40. [Medline].
314. Zang V. Parazitologie clinică. Nematodoze. Sindrom de larva migrans. Cluj-Napoca, 2001, p. 378.
315. Абуладзе К. Паразитология и инвазионные болезни сельскохозяйственных животных. Москва, 1990, с. 170-173.
316. Авдюхина Т., Лысенко А., Фёдоренко Т. и др. Сероэпидемиология токсокароза и токсоплазмоза в смешанных очагах. Сообщение Пикантизм и серопоражённость детей. В: *Мед. параз. и паразит. бол.*, 1987, № 3, с. 39-41.
317. Авдюхина Т., Лысенко А. Сколько больных висцеральным токсокарозом в России? В: *Мед. паразитология и паразит. бол.*, 1994, № 1, с. 12-15.
318. Алексеева М. Токсокароз; клиника, диагностика, лечение. В: *Медицин. Паразит. и паразит. бол.*, 1984, № 6, с. 66–72.
319. Баиоринене Д.Б. Ларвальный токсокароз человека в Литовской ССР. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 1984, 19 с.
320. Баранова А. Детские болезни. Москва, 2002, 756 с.
321. Волкова Н.С., Соленик Ф.Г. Изучение миграций Токсокары у мышей. В кн.: *Паразиты и паразитозы животных и человека*. Киев, 1975, с. 115-122.
322. Гасанова Т. Токсокароз. В: *Мед. паразитол. и паразитар. болезни*, 2002, № 4, с. 11-14.
323. Гасанова Т. Токсокароз: распространение и влияние на репродуктивное здоровье. В: *Мед. паразитол. и паразит. бол.*, 2003, № 4, с. 11-14.
324. Гораш В., Алексеева М. Результаты 3-х летней работы по изучению обсемененности почвы яйцами токсокар в г. Кишинёве. *Мед. паразитол. и паразит. бол.*, 1985, № 1, с. 77-80.
325. Гриншпун Л.Д. Большие эозинофилии крови и их клинико-диагностическое значение. Москва, 1962, 152 с.

326. Захаров Е., Алексеева М., Селиванова Л. Бронхиальная астма и токсокароз. В: Клин. Мед., 1984, № 2, с. 115–118.
327. Земсков А.М., Земсков В.М., Платонова В.А. и др. Эффективность иммунокорректоров при многократном применении. В: International journal on immunorehabilitation, july 1995, number 1, p. 189.
328. Золотова И.А., Тумольская Н.И., Червинская Т.А. и др. Показатели фагоцитарной активности у больных токсокарозом. В: Мед. паразитол. и паразит. бол., 2002, № 4, с. 35–36.
329. Куприянова Н., Лысенко А. География токсокароза в СССР. Сообщение 1. Ареал *Toxosara canis* (Werner, 1782). В: Мед. паразитол. и паразит. бол., 1998, №4, с. 73–77.
330. Лысенко А.Я., Владимова М.Г., Кондрашин А.В., Майори Дж. Клиническая паразитология. Женева: ВОЗ, 2002. 734 с.
331. Лысенко А., Авдюхина Т., Константинова Т. Токсокароз. Учебное пособие. Москва, 1999, 41 с.
332. Лысенко А. Общие и особенные черты ларвальных гельминтозов человека. В: Медицин. паразит. и паразит. бол., 1998, № 2, с. 27–32.
333. Озерецковская Н. Эозинофилия крови и иммуноглобулинемия Е; особенности регуляции при гельминтозах и аллергических болезнях. В: Медиц. паразит и паразит. бол., 1997, № 2, с. 3–9.
334. Плэчинтэ Г.П. Особенность клинических и лабораторных проявлений острого висцерального токсокароза. MEDICUS Международный медицинский научный журнал, Russia, Volgograd, 2018, № 2 (20), стр. 19-24. UDC 61 LBC 72. ISSN 2409-563X.
335. Себышев Н., Богоявленский, Тришина Е. Гельминтозы: органосистемные процессы в их патогенезе и лечение. Москва, 1998, 236 с.
336. 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.
337. Тумольская Н. Токсокароз человека. В: Врачебное дело, № 9, с. 11–12.
338. Ходасевич Л.С., Леонтьев В.Я., Ладыгина А.С., Монастырев К.Б. Висцеральный токсокароз. В: Архив патологии, 1998, т. 60, № 1, с. 54–55.
339. Шарапов О. Проблема инфекционной заболеваемости в России в новом тысячелетии. В: Педиатрия, 2004, № 4, с. 4–6.
340. Яровой П.И., Зубчук М.П., Токмалаев А.К. Справочник по медицинской гельминтологии. Кишинев, 288 с.

## ANEXE

Anexa 1 . Frecvența decelării câinilor infestați cu ascaridul *Toxocara* prin metoda de coproscopie sau de seroprevalență în diverse regiuni geografice

| <i>N/o</i> | <i>Autor,<br/>anul publicării</i> | <i>Regiunea<br/>geografică</i> | <i>Proveniența<br/>contingentului<br/>examinat</i> | <i>Nr. câini<br/>exami-<br/>nați</i> | <i>%<br/>rezulta-<br/>telor<br/>pozitive</i> |
|------------|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------|
| 1          | T. Styles, 1967                   | Mexic,<br>diverse regiuni      | Vagabonzi                                          | 120                                  | 97                                           |
| 2          | M. Read et al., 1976              | Leeds, Anglia                  | Casnici                                            | 75                                   | 13,3                                         |
| 14         | O. Ямпольская et al., 1978        | Moscova, Rusia                 | Cadavre<br>(necropsie)                             | 386                                  | 87                                           |
| 15         | B. Карнаухов, 1982                | Moscova, Rusia                 | Câini casnici<br>Căței casnici                     |                                      | 18<br>63,6                                   |
| 16         | B. Гораш et al., 1985             | Chișinau,<br>R. Moldova        | Câini și căței<br>casnici                          | 1459                                 | 19,4                                         |
| 3          | B. Knaus et al., 1986             | Germania                       | Câini casnici                                      | 994                                  | 19,6                                         |
| 4          | D. Bajoriniene et al., 1989       | Letonia                        | Câini casnici                                      | 141                                  | 11,3                                         |
| 17         | H. Куприянова et al., 1988        | Rusia                          | Câini vagabonzi                                    | 13503                                | 70,5                                         |
| 5          | L. Conde Garcia et al, 1989       | Spania                         | Câini casnici:<br>iarna<br>vara                    | 500                                  | 38<br>21,9                                   |
| 18         | Г. Еистенко, 1995                 | Belarus                        | Câini casnici                                      | 1276                                 | 3,8                                          |
| 19         | B. Горохов                        | Moscova, Rusia                 | Câini casnici:<br>adulti                           |                                      | 32<br>85                                     |
| 20         | T. Козырева                       | Novosibirsk,<br>Rusia          | Câini casnici:<br>adulti<br>căței                  | 265<br>400                           | 19,2<br>47,8                                 |
| 21         | Д. Антолога et al., 2004          | Slovenia, orașe și<br>suburbii | Casnici:<br>Câini<br>Căței                         | 310<br>145                           | 16,6<br>50                                   |
| 6          | R. Blazius et al., 2005           | Portugalia                     | Câini casnici                                      | 158                                  | 14,5                                         |
| 7          | P. Eguia-Aguilar                  | Mexic                          | Câini casnici                                      | 102                                  | 13,3                                         |
| 8          | V. Muradian et al., 2005          | Brazilia                       | Câini și căței<br>casnici                          |                                      | 39                                           |
| 9          | R. Orhun et al., 2006             | Turcia                         | Câini casnici                                      | 115                                  | 13,9                                         |
| 10         | H. Sager et al., 2006             | Elveția                        | Câini casnici<br>regulat tratați                   | 505                                  | 7,1                                          |
| 11         | S. Dubna et al., 2007             | Cehia                          | Câini casnici                                      | 540                                  | 13,7                                         |
| 12         | D. Batchelor et al., 2008         | Anglia                         | Câini casnici                                      | 4526                                 | 1,4                                          |

|    |                                                                                                   |                           |                                                      |    |                                    |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------|----|------------------------------------|
| 13 | K. Bridger et al., 2009                                                                           | Canada                    | Câini casnici                                        | 57 | 22,8                               |
| 14 | Poliana Tudor, 2015                                                                               | România                   | Câini                                                |    | 55,5%*                             |
| 15 | Smith H. et al, 2009                                                                              | Elveția                   | Câini                                                |    | 68,5%*                             |
| 16 | Claerebout et al.,<br>2009, 2011<br>Stephen Berger, 2013                                          | Belgia                    | Câini domestici<br>Câini vagabonzi<br>Magazinele zoo |    | 4,4%<br>26,3%<br>50%*              |
| 17 | Araceli Lucio-Forster,<br>2013                                                                    | SUA                       | Câini domestici<br>Căței                             |    | 1,8%*<br>6,5%*                     |
| 18 | Adrian M., 1976<br>Stephen B., 2006<br>Stephen B., 2009<br>Stephen B., Google<br>Книги_files 2010 | Canada                    | Câini                                                |    | 34%*<br>14,2%*<br>22,8%*<br>11,8%* |
| 19 | Stephen B., 1976<br>Stephen B., Google<br>Книги_files 2016                                        | Brazilia                  | Căini                                                |    | 44,3%*<br>11,9%*                   |
| 20 | Stephen B., Google<br>Книги_files2014                                                             | Australia                 | Câini mediu<br>urban                                 |    | 6,1%*                              |
| 21 | Stephen B., Google<br>Книги_files 2006-<br>2007                                                   | China, provincia<br>Hunan | Câini                                                |    | 45,2%*                             |

Notă. \* – metoda serologică.

Anexa 2. Frecvența depistării ouălor de *T. canis* în probe de sol colectate în diferite regiuni geografice.

| <i>N/o</i> | <i>Autor,<br/>anul publicării</i> | <i>Regiunea<br/>geografică</i> | <i>Proveniența<br/>probei de sol</i>                   | <i>Nr.<br/>probe</i> | <i>%<br/>rezultate<br/>pozitive</i> |
|------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|
| 1          | O. Borg et al., 1973              | Londra Anglia                  | Zone de odihnă                                         | 500                  | 24,4                                |
| 2          | M. Read et al., 1976              | Leeds, Anglia                  | Diverse teritorii                                      | 14                   | 7                                   |
| 3          | B. Dada, 1979                     | Kansas, SUA                    | Zone de odihnă, de sport                               | 282                  | 20,6                                |
| 4          | A. Woodruff et al, 1981           | Sudan                          | Diverse teritorii                                      | 100                  | 10                                  |
| 5          | A. Woodruff et al., 1981          | Mosul, Irak                    | Diverse teritorii                                      | 55                   | 25,5                                |
| 6.         | V. Goraș și coaut.,1985           | Chișinău, Moldova              | Diverse teritorii                                      |                      | 10,0%                               |
| 6          | D. Bajoriniene et al., 1989       | Letonia                        | Diverse teritorii                                      |                      | 7,3                                 |
| 7          | S. Uda et al., 1989               | Japonia                        | Zone de odihnă din: orașe suburbii                     | 109                  | 68,8<br>18,4                        |
| 8          | M. Abo-Shehada, 1989              | Irlanda                        | Zone de odihnă și de joacă pentru copii                | 226                  | 15,5                                |
| 9          | L. Conde Garcia et al., 1989      | Spania                         | Diverse teritorii                                      | 51                   | 6,2                                 |
| 18         | В. Исарова, 1976                  | Moscova, Rusia                 | Zone de odihnă                                         | 40                   | 52,5                                |
| 19         | В. Давиденц, 1982                 | Armenia                        | Diverse zone rurale                                    | 427                  | 21,8                                |
| 20         | Л. Вепета et al., 1984            | Moscova, Rusia                 | Zone de joacă pentru copii                             | 331                  | 11,6                                |
| 21         | В. Гораш et al., 1985             | Chișinău, Moldova              | Zone de odihnă, sport, joacă                           | 994                  | 25,6                                |
| 22         | Г. Еистенко, 1995                 | Belarus                        | Zone de joacă pentru preșcolari                        | 16796                | 3,4                                 |
| 23         | Т. Козырева et al., 2002          | Novgorod, Rusia                | Zone diverse: rurale urbane                            | 4276<br>2852         | 12,1-24,2<br>19,1-53,6              |
| 24         | А. Слободенюк et al., 2005        | Ekaterinburg, Rusia            | Zone diverse de sol și de ape reziduale                | 226                  | 4,8                                 |
| 25.        | Blaszkowska et al., 2015          | Varșovia, Polonia              | Probe de sol iunie și septembrie oraș/suburbii parcuri |                      | 32-36 %<br>18-39%<br>39-46%         |
| 26         | Habluetzel et al., 2003           | Italia                         | Probe de sol                                           |                      | 24%                                 |



|     |                                                                                                                    |                     |                                                                |  |                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------|--|----------------------|
| 27  | Otero et al., 2014                                                                                                 | Portugalia          | Probe de sol                                                   |  | 63,3%                |
| 28. | 2011                                                                                                               | Slovacia            | Probe de sol                                                   |  | 79,2%                |
| 29  | Kirchheimer, Jacobs, 2008                                                                                          | Anglia              | Probe de sol                                                   |  | 17,8-30%             |
| 30  | Aydenizoz et al., 2006, 2008                                                                                       | Turcia              | Probe de sol<br>Din parcuri publice                            |  | 15,6%<br>45%         |
| 31  | Merijn Vanhee et al., 2011                                                                                         | Belgia              | Probe de nisip<br>Probe de sol din parcuri                     |  | 14%<br>2%            |
| 32  | Stephen Berger-Google Книги_files 2012                                                                             | Spania              | Probe de sol                                                   |  | 16%                  |
| 33  | Паражова I et al., 2007                                                                                            | Republica Cehă      | Probe de sol                                                   |  | 12%                  |
| 34  | Talvik H et al., 2006                                                                                              | Estonia             | Probe de sol                                                   |  | 4%                   |
| 35  | Rudohradska et al., 2011                                                                                           | Slovacia            | Probe de sol                                                   |  | 7%                   |
| 36  | Poliana T., 2015                                                                                                   | România             | Probe de sol                                                   |  | 22,22%               |
| 37  | Araceli Lucio-Forster, 2013                                                                                        | SUA                 | Probe de sol și de nisip                                       |  | 0,3-39%              |
| 38  | Toxocariasis_ Global Status_ 2016 Edition - GIDEON Informatics, Inc., Dr. Stephen Berger – Google Книги_files 2012 | Sao Paulo, Brazilia | Scuaruri publice<br>Sol lângă case particulare<br>Probe de sol |  | 100%<br>18,9%<br>96% |
| 39  | Sudhakar N. et al., 2013                                                                                           | India               | Probe de sol                                                   |  | 12.84%               |
| 40  | Paller and de Chavez, 2014                                                                                         | Insulele Filipine   | Probe de sol                                                   |  | 31%                  |

Anexa 3. Frecvența decelării prin testul ELISA a anticorpilor *anti-S<sub>2</sub> T. canis* la copiii și adulții practic sănătoși sau cu diverse afecțiuni, în diferite regiuni geografice

| N/o | Autorul,<br>anul publicării               | Regiunea<br>geografică | Proveniența contingentului<br>examinat                                                                                                           | Nr.                   | Frecvența<br>(%)                          |
|-----|-------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|
| 1   | A. Woodruff et al.,<br>1981               | Mosul, Irak            | Copii și adulți practic<br>sănătoși                                                                                                              | 219                   | 7,3%                                      |
| 2   | D. Despommier,<br>2003                    | Țările G8              | Zone urbane<br>Zone semirurale<br>Zone rurale                                                                                                    |                       | 2-5%<br>15-20%<br>35-42%                  |
| 3   | M. Uhlicova et al.,<br>1983               | Cehoslovacia           | Copii și adulți din localități:<br>rurale<br>urbane<br>Adulți<br>Copii urbani<br>Copii rurali                                                    | 962                   | 37,3%<br>14,5%<br>17,7%<br>46,6%<br>28,2% |
| 4   | N. Hermann et al.,<br>1985                | SUA                    | Băieți<br>Fete<br>cu vârsta 1-12 ani, practic<br>sănătoși                                                                                        | 705<br>684            | 6,4%                                      |
| 5   | W. Nicholes et al.,<br>1986               | Canberra,<br>Australia | Donatori de sânge                                                                                                                                | 660                   | 7,0%                                      |
| 6   | P. Schantz, 1989                          | SUA                    | Copii și adulți practic<br>sănătoși                                                                                                              | 3500                  | 33%                                       |
| 7   | D. Bajoriene et al.,<br>1989              | Letonia                | Pacienți cu diverse afecțiuni                                                                                                                    | 439                   | 11,5%                                     |
| 8   | N. Lynch et al., 1988                     | Venezuela              | Practic sănătoși:<br>Copii și adulți cu nivel de<br>viață în belșug<br>Copii și adulți cu nivel de<br>viață foarte scăzut<br>Fermieri<br>Indieni | 281<br>60<br>86<br>49 | 1,8%<br>20%<br>25,6%<br>35%               |
| 9   | L. Conde Garcia et<br>al., 1989           | Spania                 | Copii și adulți practic<br>sănătoși                                                                                                              | 650                   | 2,5%                                      |
| 10  | R. De Andrade Lima<br>Coelho et al., 2005 | Brazilia               | Copii practic sănătoși                                                                                                                           | 215                   | 12,1%                                     |
| 11  | M. Kaplan et al.,<br>2005                 | Turcia                 | Persoane practic sănătoase<br>Pacienți cu artrită reumatică                                                                                      | 49<br>50              | 8,3%<br>35,6%                             |
| 12  | L. Lopez et al., 2005                     | Argentina              | Copii practic sănătoși cu<br>hipereozinofilie                                                                                                    | 182                   | 67%                                       |
| 13  | V. Muradion et al.,<br>2005               | Brazilia               | Copii (1-15 ani) practic<br>sănătoși                                                                                                             | 338                   | 26,9%                                     |
| 14  | L. Vaserin et al.,<br>2005                | Rusia                  | Copii și adulți practic<br>sănătoși                                                                                                              |                       | 10,7-18%                                  |
| 15  | Z. Kanafani et al.,                       | Liban                  | Copii practic sănătoși                                                                                                                           | 10                    | 19%                                       |

|    |                            |                     |                                                                                                       |                                          |                                             |
|----|----------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
|    | 2006                       |                     |                                                                                                       |                                          |                                             |
| 16 | M. Fallah et al., 2007     | Iran                | Copii (1-10 ani) practic sănătoși:<br>urbani<br>rurali                                                | 540                                      | 8,8%<br>5,3%                                |
| 17 | S. Kustimur                | Ankara, Turcia      | Pacienți adulți cu astm bronșic                                                                       | 124                                      | 9,7%                                        |
| 18 | M. Kaplan et al., 2008     | Turcia              | Pacienți cu schizofrenie<br>Practic sănătoși                                                          | 98<br>100                                | 45, <sup>3</sup> %<br>2%                    |
| 19 | S. Karadam et al., 2008    | Turcia              | Copii și adulți cu hipereozinofilie<br>Copii și adulți practic sănătoși                               | 350<br>350                               | 32,6%<br>20,3%                              |
| 20 | Y. Kim et al., 2008        | Coreea de Sud       | Copii și adulți cu hipereozinofilie                                                                   | 97                                       | 65%                                         |
| 21 | H. Zaznowska et al., 2008  | Polonia             | Copii cu suspectare de larva migrans viscerală                                                        | 343                                      | 70,3%                                       |
| 22 | Y. Yoon et al., 2009       | Seul, Coreea de Sud | Pacienți cu patologie pulmonară<br>Practic sănătoși                                                   | 102<br>116                               | 66,7%<br>22,4%                              |
| 23 | O. Ямпольская et al., 1978 | Rusia               | Copii (2-12 ani) practic sănătoși                                                                     | 900                                      | 1,4%                                        |
| 24 | T. Абдюхина et al., 1987   | Rusia               | Copii practic sănătoși:<br>urbani<br>rurali<br>Copii cu geofagie:<br>urbani<br>rurali                 | 885<br>791<br>223<br>62                  | 4,5%<br>15,5%<br>18,8%<br>32,2%             |
| 25 | A. Лысенко et al., 1987    | Moscova, Rusia      | Copii și adulți practic sănătoși:<br>urbani<br>rurali                                                 | 2380<br>1819                             | 4,5%<br>14,1%                               |
| 26 | B. Дабигну et al., 1988    | Armenia             | Practic sănătoși<br>Copii urbani<br>Copii până la 1 an<br>Copii de 1-2 ani                            | 776<br>97<br>33<br>92                    | 5,9%<br>4,1%<br>0%<br>3,3%                  |
| 27 | P. Еабанов et al., 1990    | Azerbaidjan         | Copii practic sănătoși:<br>0-3 ani<br>4-7 ani<br>8-11 ani<br>12-15 ani<br>Adulți:<br>bărbați<br>femei | 321<br>754<br>866<br>683<br>1002<br>1139 | 3,4%<br>10,1%<br>0,7%<br>4,5%<br>2%<br>5,4% |
| 28 | E. Рыбак et al., 1991      | Belarus             | Practic sănătoși:<br>copii<br>adulți                                                                  | 410                                      | 12%<br>5,4%                                 |
| 29 | T. Абдюхина et al., 1994   | Rusia               | Practic sănătoși:<br>copii                                                                            | 1037                                     | 3,8%                                        |

|    |                                                              |                     |                                                                                                                                                                        |                         |                                                                   |
|----|--------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|    |                                                              |                     | adulți<br>Donatori de sânge                                                                                                                                            | 3170<br>738             | 7,1%<br>2,7%                                                      |
| 30 | Г. Еисенко, 1995                                             | Belarus             | Copii și adulți cu diverse afecțiuni                                                                                                                                   | 573                     | 19,5%                                                             |
| 31 | С. Фролова et al., 1997                                      | Novosibirsk, Rusia  | Donatori de sânge<br>Copii și adulți cu diverse afecțiuni<br>Copii și adulți cu hipereozinofilie                                                                       | 215<br>1017<br>51       | 8,3%<br>9,4%<br>47,1%                                             |
| 32 | Т. Гасанова, 2003                                            | Engels, Rusia       | Practic sănătoși:<br>femei<br>bărbați<br>Copii 2 luni – 16 ani cu diverse afecțiuni<br>Fetițe de 2-7 ani practic sănătoase                                             | 912<br>282<br>109<br>40 | 5,2%<br>4,2%<br>34,3%<br>7,5%                                     |
| 33 | З. Ошевская et al., 2003                                     | Tula, Rusia         | Pacienți de 1-80 de ani cu hipereozinofilie                                                                                                                            | 2586                    | 24,3%                                                             |
| 34 | А. Слободенюк et al., 2005                                   | Ekaterinburg, Rusia | Practic sănătoși:<br>copii de 3-14 ani<br>adulți de 15-79 ani                                                                                                          | 1042<br>1596            | 4,5%<br>8,7%                                                      |
| 35 | Blaszkowska et al., 2015                                     | Polonia             | Copii<br>Preșcolari<br>Școlari                                                                                                                                         |                         | 4,2%<br>3,0%<br>7,7%                                              |
| 36 | Stephen Berger, 2013<br>2004<br>2005<br>2000<br>2000         | Austria             | Populația sănătoasă<br>Lucrători zoo în Viena<br>Vânători:<br>Fermieri<br>Veterinari<br>Lucrători din abatoare                                                         |                         | 6,3%<br>21%<br>17%<br>44%<br>27%<br>25%                           |
| 37 | 1999<br>2006<br>2004<br>2011<br>2013<br>2008<br>2009<br>2013 | Sao Paulo, Brazilia | Populația sănătoasă<br>Persoane de 0-76 ani<br>Locuitori rurali<br>zona Acre<br>Donatori de sânge:<br>zona Salvador<br>zona Presidente Prudente<br>Populația sănătoasă |                         | 23,9%<br>52%<br>26,8%<br>46,3%<br>8,7%<br>21,5%<br>13,7%<br>14,4% |
| 38 | 1994-1996                                                    | Australia           | Donatori de sânge<br>Populația aborigenă din teritoriile de nord                                                                                                       |                         | 7%<br>21%                                                         |
| 39 |                                                              | Belgia              | Incidența toxocarozelor în populație                                                                                                                                   |                         | 2%                                                                |
| 40 | Stephen Berger, 2015                                         | Bulgaria            | Donatori de sânge                                                                                                                                                      |                         | 4%                                                                |
| 41 | J.Y. Lee, M.H. Yang, J.H. Hwang et al., 2015                 | Coreea              | Persoane asimptomatice<br>Bărbați<br>Femei                                                                                                                             | 633<br>400<br>233       | 51,2%<br>67%<br>24%                                               |

**Anexa 4.** Distribuirea indicatorilor în cursul primului an de toxocaroză viscerală

| <i>Indicatori</i>       | <i>Acută<br/>(n=66)</i> |          | <i>Subacută<br/>(n=70)</i> |          | <i>Total<br/>(n=136)</i> |          |
|-------------------------|-------------------------|----------|----------------------------|----------|--------------------------|----------|
|                         | <i>n</i>                | <i>%</i> | <i>n</i>                   | <i>%</i> | <i>n</i>                 | <i>%</i> |
| Rural                   | 42                      | 63,6     | 39                         | 55,7     | 81                       | 59,6     |
| Urban                   | 24                      | 36,4     | 31                         | 44,3     | 55                       | 40,4     |
|                         |                         |          |                            |          |                          |          |
| Feminin                 | 40                      | 60,6     | 36                         | 51,4     | 76                       | 55,9     |
| Masculin                | 26                      | 39,4     | 34                         | 48,6     | 60                       | 44,1     |
|                         |                         |          |                            |          |                          |          |
| Copii                   | 18                      | 27,3     | 20                         | 28,6     | 38                       | 72,1     |
| Maturi                  | 48                      | 72,7     | 50                         | 71,4     | 98                       | 27,9     |
|                         |                         |          |                            |          |                          |          |
| Monoinvazie             | 35                      | 53,0     | 36                         | 51,4     | 71                       | 52,2     |
| Asociată cu parazitoze  | 25                      | 37,9     | 26                         | 37,2     | 51                       | 37,5     |
| Asociată cu HCV         | 6                       | 9,1      | 8                          | 11,4     | 14                       | 10,3     |
|                         |                         |          |                            |          |                          |          |
| Uşoară                  | 40                      | 60,6     | 41                         | 58,6     | 81                       | 59,6     |
| Gravitate medie         | 19                      | 28,8     | 22                         | 31,4     | 41                       | 30,1     |
| Gravă                   | 7                       | 10,7     | 7                          | 10,0     | 14                       | 10,3     |
|                         |                         |          |                            |          |                          |          |
| Afectare 1 sistem       | 27                      | 40,9     | 22                         | 31,4     | 49                       | 36,0     |
| Afectare 2 sisteme      | 21                      | 31,8     | 30                         | 42,9     | 51                       | 37,5     |
| Afectare 3 sisteme      | 18                      | 27,3     | 18                         | 25,7     | 36                       | 26,5     |
|                         |                         |          |                            |          |                          |          |
| Bronhopulmonară         | 21                      | 31,8     | 18                         | 25,7     | 39                       | 28,7     |
| Digestivă               | 22                      | 33,3     | 16                         | 22,9     | 38                       | 27,9     |
| Cutanată                | 12                      | 18,2     | 23                         | 32,9     | 35                       | 25,7     |
| Neurologică             | 6                       | 9,1      | 8                          | 11,4     | 14                       | 10,3     |
| Altele                  | 5                       | 8,6      | 5                          | 7,1      | 10                       | 7,4      |
|                         |                         |          |                            |          |                          |          |
| Cu tratament specific   | 44                      | 66,7     | 43                         | 61,4     | 87                       | 64,0     |
| Fără tratament specific | 22                      | 33,3     | 27                         | 38,6     | 49                       | 36,0     |

**Anexa 5.** Repartizarea indicatorilor în funcție de durata în ani a toxocarozii viscerale

| Indicatori              | Durata până la 2 ani (n=160) |      | Durata 2-5 ani (n=360) |      | Durata 5-7 ani (n=233) |      | Durata peste 7 ani (n=110) |      | Total (n=863) |      |
|-------------------------|------------------------------|------|------------------------|------|------------------------|------|----------------------------|------|---------------|------|
|                         | n                            | %    | n                      | %    | n                      | %    | n                          | %    | n             | %    |
| Rural                   | 81                           | 50,6 | 152                    | 42,0 | 123                    | 52,6 | 61                         | 55,5 | 417           | 48,3 |
| Urban                   | 79                           | 49,4 | 208                    | 58,0 | 110                    | 47,4 | 49                         | 44,5 | 446           | 51,7 |
| p                       | p>0,05                       |      | p<0,01                 |      | p>0,05                 |      | p>0,05                     |      | p>0,05        |      |
| Feminin                 | 98                           | 61,3 | 223                    | 61,6 | 128                    | 54,7 | 57                         | 51,8 | 506           | 58,6 |
| Masculin                | 62                           | 38,7 | 137                    | 38,4 | 105                    | 45,3 | 53                         | 48,2 | 357           | 41,4 |
| p                       | p<0,01                       |      | p<0,01                 |      | p>0,05                 |      | p>0,05                     |      | p<0,001       |      |
| Copii                   | 32                           | 20,0 | 57                     | 15,8 | 54                     | 23,2 | 24                         | 21,8 | 205           | 23,8 |
| Maturi                  | 128                          | 80,0 | 303                    | 84,2 | 179                    | 76,8 | 86                         | 78,2 | 658           | 76,2 |
| p                       | p<0,001                      |      | p<0,001                |      | p<0,001                |      | p<0,001                    |      | p<0,001       |      |
| Monoinvazie             | 73                           | 45,6 | 194                    | 53,9 | 135                    | 57,9 | 45                         | 40,9 | 447           | 51,8 |
| Asociată cu parazitoze  | 71                           | 44,4 | 113                    | 31,4 | 50                     | 21,5 | 48                         | 43,6 | 282           | 32,7 |
| Asociată cu HCV         | 16                           | 10,0 | 53                     | 14,7 | 48                     | 20,6 | 17                         | 15,5 | 134           | 15,5 |
|                         |                              |      |                        |      |                        |      |                            |      |               |      |
| Ușoară                  | 102                          | 63,8 | 228                    | 63,3 | 110                    | 47,2 | 71                         | 64,5 | 533           | 61,8 |
| Gravitate medie         | 54                           | 33,7 | 122                    | 33,9 | 120                    | 51,5 | 38                         | 34,5 | 312           | 36,2 |
| Gravă                   | 4                            | 2,5  | 10                     | 2,8  | 3                      | 1,3  | 1                          | 1,0  | 18            | 2,0  |
|                         |                              |      |                        |      |                        |      |                            |      |               |      |
| Afectare 1 sistem       | 62                           | 38,7 | 130                    | 36,1 | 64                     | 27,5 | 34                         | 30,9 | 290           | 33,6 |
| Afectare 2 sisteme      | 66                           | 41,3 | 138                    | 38,3 | 66                     | 28,3 | 36                         | 32,7 | 306           | 35,5 |
| Afectare 3 sisteme      | 32                           | 20,0 | 92                     | 25,6 | 103                    | 44,2 | 40                         | 36,4 | 267           | 30,9 |
|                         |                              |      |                        |      |                        |      |                            |      |               |      |
| Bronhopulmonară         | 41                           | 25,6 | 79                     | 21,9 | 81                     | 34,8 | 20                         | 18,2 | 221           | 25,6 |
| Digestivă               | 51                           | 31,9 | 125                    | 34,8 | 54                     | 23,2 | 36                         | 32,7 | 266           | 30,8 |
| Cutanată                | 29                           | 18,1 | 66                     | 18,4 | 37                     | 15,9 | 15                         | 13,6 | 147           | 17,0 |
| Neurologică             | 26                           | 16,3 | 47                     | 13,0 | 41                     | 17,5 | 29                         | 26,4 | 143           | 16,6 |
| Altele                  | 13                           | 8,1  | 43                     | 11,9 | 20                     | 8,6  | 10                         | 9,1  | 86            | 10,0 |
|                         |                              |      |                        |      |                        |      |                            |      |               |      |
| Cu tratament specific   | 97                           | 60,6 | 203                    | 56,4 | 150                    | 64,4 | 58                         | 52,7 | 508           | 58,9 |
| Fără tratament specific | 63                           | 39,4 | 157                    | 43,6 | 83                     | 35,6 | 52                         | 47,3 | 355           | 41,1 |
| p                       | p<0,001                      |      | p<0,05                 |      | p<0,001                |      | p>0,05                     |      | p<0,001       |      |

**Anexa 6.** Distribuția indicatorilor în funcție de semnificație în toxocaroza viscerală

| <i>Indicatori</i>       | <i>Vindecare<br/>(n=55)</i> |          | <i>Exacerbare<br/>(n=51)</i> |          | <i>Ameliorare<br/>(n=500)</i> |          | <i>Status quo<br/>(n=393)</i> |          | <i>Total<br/>(n=999)</i> |          |
|-------------------------|-----------------------------|----------|------------------------------|----------|-------------------------------|----------|-------------------------------|----------|--------------------------|----------|
|                         | <i>n</i>                    | <i>%</i> | <i>n</i>                     | <i>%</i> | <i>n</i>                      | <i>%</i> | <i>n</i>                      | <i>%</i> | <i>n</i>                 | <i>%</i> |
| 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     |
|                         |                             |          |                              |          |                               |          |                               |          |                          |          |
| 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     |
|                         |                             |          |                              |          |                               |          |                               |          |                          |          |
| 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     |
|                         |                             |          |                              |          |                               |          |                               |          |                          |          |
| 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      |
|                         |                             |          |                              |          |                               |          |                               |          |                          |          |
| 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     |
|                         |                             |          |                              |          |                               |          |                               |          |                          |          |
| 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      |
|                         |                             |          |                              |          |                               |          |                               |          |                          |          |
| 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                  |          |

Anexa 7. Indicatorii de bază în funcție de evoluția în timp a toxocarozii viscerale

| Indicatori              | Vindecare clinică și serologică (n=60)<br>9,3% |      | Vindecare clinică, sechelă serologică (n=163)<br>(25,3%) |      | Evoluție cronică stabilă (n=156)<br>(24,3%) |      | Evoluție cronică în salturi (n=264)<br>(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 |
|                         |                                                |      |                                                          |      |                                             |      |                                                |      |               |      |
| 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 |
|                         |                                                |      |                                                          |      |                                             |      |                                                |      |               |      |
| 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 |
|                         |                                                |      |                                                          |      |                                             |      |                                                |      |               |      |
| 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  |
|                         |                                                |      |                                                          |      |                                             |      |                                                |      |               |      |
| 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 |
|                         |                                                |      |                                                          |      |                                             |      |                                                |      |               |      |
| 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  |
|                         |                                                |      |                                                          |      |                                             |      |                                                |      |               |      |
| 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       |      |



## **DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII**

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

Plăcintă Gheorghe

Semnătura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

## CURRICULUM VITAE

**Nume / prenume:** Plăcintă Gheorghe

**Data nașterii:** 01.12.1963

**Locul nașterii:** satul Pelinia, raionul Râșcani, Republica Moldova

**Cetățenia:** Republica Moldova

**Adresa domiciliului:** Chișinău, str. Onisifor Ghibu 2/2, ap. 33, tel.: 51-96-73

**Locul de muncă, funcția, adresa:** Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, șef Catedră *Boli infecțioase*, conferențiar universitar, tel. mob: 079578842, tel. birou: 022- 245 342, 022 205 348, e-mail: gheorghe.placinta @ usmf.md

### Studii:

1981 – școala medie, satul Pelinia, r-ul Râșcani

1987 – Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, Facultatea *Medicină Generală*

1988 – Internatura, Catedra *Boli Infecțioase*, Institutul de Stat de Medicină din Chișinău

1995-2000 – Cercetarea științifică ca competitor la tema de doctor în științe medicale cu titlul: Caracteristica clinico-imunologică a hepatitelor virale B și D (acute, trenante) și posibilitățile de imunocorecție

2009-2011– Școala de Management în Sănătate Publică

2003-2018 - Cercetarea științifică ca competitor la tema de doctor habilitat în științe medicale cu titlul: Toxocaroză: aspecte medico-sociale; manifestări clinico-evolutive; conduita managerială și terapeutică.

### Grad, titlu științifico-didactic:

2000 – doctor în medicină

2002 – conferențiar universitar

2011 – master în Managementul sănătății publice

### Activitate profesională:

1988–1989 – Spitalul Clinic de Boli Infecțioase, medic-infecționist

1989–2012 – conferențiar la Catedra *Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie*

*Medicală, USMF Nicolae Testemițanu*

2002–2004 – prodecan la Facultatea *Medicină Generală*, USMF Nicolae Testemițanu

Din 2005 – decan, Facultatea *Medicină Nr 1*, USMF Nicolae Testemițanu

Din 2012 – șef Catedră *Boli Infecțioase*,

### Stagieri, participări la conferințe internaționale și în proiecte științifice:

Mai 1990 – seminar de hepatologie, or. Riga, Letonia

Mai 1998 – stagiu or. Iași, România, Catedra *Boli Infecțioase*, Universitatea de Medicină și Farmacie Gr. Popa

Mai 2003 – Conferința *Actualități în patologia infecțioasă*, Iași, România

Septembrie 2003 – Conferința *Boli infecțioase*, Timișoara, România

Mai 2005 – stagiu or. București, România, Clinica de boli infecțioase, tropicale Victor Babeș, Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila

Ianuarie 2006 – Franța, vizită de studiu la Facultatea *Medicină*, Angers

Mai 2010 – Congresul Național HIV/SIDA, București, România

21-25 iunie 2010 – seminar, stagiu *Углубленное изучение антиретровирусной терапии*, or. Kiev, Ucraina

18-24 iulie 2010 – stagiu în cadrul masterului Management în sănătate publică, Grupul Spitalicesc Sf. Augustin, Malestroit, Franța

15-18 septembrie 2010 – Hepatology 2010 the second Balcan Congress, București, România

2010-2012 – Proiectul Fondului Global *Dezvoltarea capacităților prestatorilor de servicii în domeniul HIV/SIDA prin intermediul Web (învățământ la distanță)*, coordonator didactic la modulul HIV/SIDA

02-04 octombrie 2011 – Congresul XXI de hepatologie, București, România

02-04 aprilie 2012 – *Asigurarea calității în învățământul medical superior* din cadrul proiectului INT MARCT IND/EXP 47954

2012, 2013, 2014, 2015 – Congresele XXII, XXIII, XXIV, XXV de hepatologie, București, România

20-21 octombrie 2012 – *Neuro-endocrino-immune correction în physiological regulation medicine*, Kiev, Ucraina

2011, 2012, 2013, 2014 – Zilele Științifice Institutul de Boli Infecțioase, prof. Dr. Matei Balș” cu participare Internațională

2013-2015 – Membru al Programului de management transfrontalier al bolilor infecțioase

2012-2015 – Proiect Tempus: *Dezvoltarea asigurării calității în învățământul superior în Moldova*, consultant

2015- Certificat de Competență - Good Clinical Practice Training

2015-2018 – Investigator principal la studiu clinic randomizat, cu design deschis și preparat activ de control al siguranței și eficacității REP 2139- Mg și REP 2165 – Mg în tratamentul asociat cu Pegasys și Viread la pacienții cu hepatită cronică B cu antigen Hbe negativ în grupuri paralele comparabile

#### **Publicații:**

135 (articole, teze), 1 monografie, 4 recomandări metodice, 3 ghiduri practice.