

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE „CHIRIL DRAGANIUC”

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616-022.7/9:576.8.077.3:616.2-053.2

CORINA ROTARU-LUNGU
CARACTERISTICA CLINICO – IMUNOLOGICĂ A TOXOCAROZEI
ASOCIATĂ CU MALADII RESPIRATORII LA COPII

321.25 – ALERGOLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:



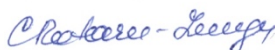
Serghei Ghinda,
doctor habilitat în științe medicale
profesor cercetător

Consultant științific:



Gheorghe Plăcintă
doctor habilitat în științe medicale,
conferențiar universitar

Autor:



Corina Rotaru-Lungu

CHIȘINĂU, 2024

© Rotaru-Lungu Corina, 2024

CUPRINS

ADNOTARE.....	6
АННОТАЦИЯ.....	7
ANNOTATION.....	8
LISTA TABELELOR.....	9
LISTA FIGURILOR.....	13
LISTA ABREVIERILOR.....	14
INTRODUCERE.....	15
1. REVISTA LITERATURII.....	22
1.1. Situația actuală și generalități despre <i>Toxocara canis</i> și toxocaroză.....	22
1.2. Descrierea ciclului de viață al parazitului responsabil pentru toxocaroză.....	23
1.3. Aspecte epidemiologice ale toxocarozei.....	27
1.4. Rolul sistemului imun în patogeniza toxocarozei.....	31
1.5. Simptomatologia clinică asociată toxocarozei.....	35
1.6. Criterii de diagnostic pentru toxocaroză.....	39
1.7. Strategii raționale în terapia specifică a toxocarozei.....	44
1.8. Sinteză și concluzii la capitolul 1	48
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE.....	50
2.1. Bazele teoretice ale materialului studiat și premisele investigative.....	50
2.2. Metodele de cercetare și volumul investigațiilor.....	52
2.2.1. Investigarea clinică comprehensivă.....	54
2.2.2. Explorări instrumentale în diagnostic.....	54
2.2.3. Determinarea parametrilor hemoleucogramei.....	55
2.2.4. Determinarea parametrilor analizei biochimice a sângelui.....	55
2.2.5. Determinarea nivelului de IgE totale.....	55
2.2.6. Determinarea nivelurilor IgE specifice la alergeni non-alergici și fungici.....	56
2.2.7. Determinarea complexelor imune circulante (CIC).....	56
2.2.8. Determinarea indicelui leucocitar al alergiei simplificat.....	57
2.2.9. Determinarea stării reacției de adaptare a organismului.....	57
2.2.10. Indicele leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif.....	57
2.2.11. Determinarea indicelui leucocitar al alergiei.....	58
2.2.12. Determinarea activității funcționale a neutrofilelor în testul NBT.....	58
2.2.13. Determinarea capacității de fagocitare a neutrofilelor.....	59

2.2.14.	Reacția Paull – Bunnell.....	59
2.2.15.	Determinarea conținutului imunoglobulinelor A, G, M.....	59
2.2.16.	Determinarea nivelului anticorpilor către <i>Toxocara canis</i> (anti- <i>Toxocara</i> IgG).....	59
2.3.	Medicația antihelmintică și caracteristicile subgrupurilor de tratament.....	61
2.3.1.	Metode de evaluare a răspunsului terapeutic.....	62
2.4.	Metodele de analiză statistică a datelor obținute.....	62
2.5.	Concluzii la capitolul 2.....	63
3.	PARTICULARITĂȚILE CLINICO-INSTRUMENTALE ALE PACIENȚILOR ÎNCLUSI ÎN STUDIU.....	64
3.1.	Caracteristicile clinice generale ale pacienților din loturile de studiu.....	64
3.2.	Caracteristicile clinico - instrumentale ale pacienților cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii.....	67
3.3.	Caracteristicile clinico - instrumentale ale pacienților diagnosticați cu afecțiuni respiratorii.....	72
3.4.	Caracteristicile clinico - instrumentale ale pacienților copii diagnosticați cu toxocaroză.....	76
3.5.	Analiza comparativă a caracteristicilor clinico - instrumentale ale pacienților cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii, cu afecțiuni respiratorii și cu toxocaroză.....	80
3.6.	Sinteză la capitolul 3.....	91
3.7.	Concluzii la capitolul 3.....	94
4.	PARTICULARITĂȚILE REACTIVITĂȚII IMUNOLOGICE ȘI ALERGOLOGICE ALE PACIENȚILOR INCLUȘI ÎN STUDIU.....	95
4.1.	Caracteristicile imunologice și alergologice ale pacienților diagnosticați cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii.....	95
4.2.	Caracteristicile imunologice și alergologice ale pacienților diagnosticați cu afecțiuni respiratorii.....	102
4.3.	Caracteristicile imunologice și alergologice ale pacienților diagnosticați cu toxocaroză.....	109
4.4.	Analiza comparativă a caracteristicilor imunologice și alergologice ale pacienților din grupurile de studiu.....	115
4.5.	Algoritmul de diagnostic în toxocaroză asociată cu maladii respiratorii la copii....	127
4.6.	Sinteză la capitolul 4.....	130
4.7.	Concluzii la capitolul 4.....	132
5.	TRATAMENTUL ANTIPARAZITAR ȘI TERAPIA ADJUVANT ÎN TOXOCAROZA ASOCIATĂ CU AFECȚIUNI RESPIRATORII LA COPII.....	134
5.1.	Aspecte de tratament antiparazitar la pacienții cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii.....	134
5.2.	Toleranța tratamentului antiparazitar.....	134

5.3. Analiza eficacității clinice a tratamentului antiparazitar.....	136
5.4. Analiza parametrilor de laborator și a funcției pulmonare a tratamentului antiparazitar.....	137
5.4.1. Analiza comparativă a parametrilor de laborator înainte și după administrarea tratamentului.....	137
5.4.2. Caracteristica indicilor de laborator din subgrupele investigate înainte și după administrarea tratamentului.....	142
5.5. Sinteză la capitolul 5.....	152
5.6. Concluzii la capitolul 5.....	155
CONCLUZII GENERALE.....	156
RECOMANDĂRI PRACTICE.....	157
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE.....	158
ANEXE.....	182
Anexa 1. Tabele.....	182
Anexa 2. Certificate și acte de implementare.....	190
Declarația privind asumarea răspunderii.....	192
CV al autorului.....	193

ADNOTARE

**Rotaru - Lungu Corina „Caracteristica clinico – imunologică a toxocaroză asociată cu
maladii respiratorii la copii”,
teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2024**

Structura tezei: introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 272 de surse, 77 tabele, 6 figuri, 2 anexe, 194 pagini. Rezultatele cercetării sunt publicate în 19 de lucrări științifice. Domeniul de cercetare: 321.25 – Alergologie – Imunologie.

Cuvinte-cheie: toxocaroză, afecțiuni respiratorii, copii, reactivitate imunologică.

Scopul lucrării: Studiarea particularităților clinico-imunologice ale toxocaroză asociate cu patologia respiratorie la copii, în vederea optimizării diagnosticului și tratamentului acestor afecțiuni.

Obiectivele cercetării: (1) Cercetarea manifestărilor clinico-instrumentale la copii cu toxocaroză asociată cu maladii respiratorii. (2) Studiarea particularităților reactivității imunologice la copiii cu toxocaroză asociată cu maladii respiratorii. (3) Studiarea eficacității tratamentului antiparazitar și adjuvant în toxocaroză asociată cu maladii respiratorii la copii, prin analiza manifestărilor clinico-instrumentale și a reactivității imunologice. (4) Elaborarea algoritmului de diagnostic în toxocaroză asociată cu maladii respiratorii la copii.

Noutatea și originalitatea științifică derivă din caracterul inovator al acestei cercetări, care implică o analiză complexă și detaliată a parametrilor clinico-instrumentali, imunologici și alergologici la copiii cu toxocaroză asociată cu patologie respiratorie, inclusiv în dinamica tratamentului complex.

Rezultatele obținute care contribuie la soluționarea problemei științifice importante, constă în analiza științifică a deviațiilor manifestărilor clinice, caracteristicilor imunologice și alergologice asociate acestor afecțiuni concomitente. Studiul a identificat markeri diagnostici și a facilitat elaborarea unui algoritm de conduită, contribuind astfel la evaluarea eficacității tratamentului.

Semnificația teoretică a lucrării: Cercetarea avansează în aprofundarea cunoștințelor privind factorii de risc și particularitățile clinico-imunologice relevante pentru toxocaroză asociată cu maladii respiratorii la copii. Rezultatele obținute contribuie la elaborarea unor strategii de diagnostic și tratament personalizate pentru această afecțiune complexă. Suplinirea tratamentului antiparazitar cu medicație adjuvantă facilitează regresia simptomelor respiratorii și a intoxicației endogene, precum și ameliorarea parametrilor imunologici și alergologici implicați în procesul inflamator.

Valoarea aplicativă a lucrării: Implementarea metodelor de evaluare a reactivității imunologice la copiii cu toxocaroză și afecțiuni respiratorii, împreună cu monitorizarea acestor parametri în timpul unui tratament complex, ajută la identificarea și evaluarea corectă a modificărilor în statusul imunitar, contribuind la implementarea unor strategii mai eficiente în diagnostic și tratament.

Implementarea rezultatelor științifice: În cadrul Laboratorului de Imunologie și Alergologie al Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.

АННОТАЦИЯ

Ротару-Лунгу Корина "Клинико-иммунологическая характеристика токсокароза ассоциированного с респираторными заболеваниями у детей", диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Кишинев, 2024

Структура диссертации: введение, 5 глав, общие выводы и практические рекомендации, библиография из 272 источников, 77 таблицы, 6 рисунков, 2 приложения, 194 страниц. Результаты исследований опубликованы в 19 научных статьях. Область исследований: 321.25 - Аллергология – Иммунология.

Ключевые слова: токсокароз, респираторные заболевания, дети, иммунологические реакции.

Цель исследования: Исследование клинических и иммунологических особенностей токсокароза ассоциированного с респираторными заболеваниями у детей, с целью оптимизации диагностики и лечения этих заболеваний.

Задачи: (1) Исследование клинико-инструментальных проявлений токсокароза, ассоциированных с респираторными заболеваниями у детей. (2) Изучение особенностей иммунологической реактивности у детей с токсокарозом, ассоциированным с респираторными заболеваниями. (3) Изучение эффективности антипаразитарной и адъювантной терапии при токсокарозе ассоциированного с респираторными заболеваниями у детей, путем анализа клинико-инструментальных проявлений и иммунологической реактивности. (4) Разработка алгоритма диагностики при токсокарозе, ассоциированном с респираторными заболеваниями у детей.

Научная новизна и оригинальность обусловлена новаторским характером данного исследования, которое предполагает комплексный и детальный анализ клинико-инструментальных, иммунологических и аллергологических показателей у детей с токсокарозом, ассоциированным с респираторными заболеваниями у детей, включая динамику комплексного лечения.

Полученные результаты, способствующие решению важной научной задачи, заключаются в анализе отклонений клинических проявлений, иммунологических и аллергологических характеристик, ассоциированными с этими сопутствующими заболеваниями. Исследование выявило диагностические маркеры и способствовало разработке алгоритма поведения, что способствовало оценке эффективности лечения.

Теоретическая значимость: Исследование способствует углублению знаний о факторах риска и клинико-иммунологических особенностях токсокароза ассоциированного с респираторной патологией у детей. Полученные результаты способствуют разработке персонализированных стратегий диагностики и лечения при этих состояниях. Добавление адъювантного лечения к противопаразитарному лечению способствует регрессу респираторных симптомов и эндогенной интоксикации, и улучшению иммунологических и аллергологических показателей, участвующих в воспалительном процессе.

Практическое применение: Внедрение методов оценки иммунологической реактивности у детей с токсокарозом ассоциированным с респираторными заболеваниями, и мониторинг этих показателей в течение комплексного лечения, помогает правильно выявить и оценить изменения иммунного статуса, предоставляя возможность реализовать более эффективные стратегии диагностики и лечения.

Внедрение: В Лаборатории Иммунологии и Аллергологии Института Фтизиопульмонологии "Кирил Драганюк".

ANNOTATION

Rotaru - Lungu Corina „Clinico-immunological features of toxocariasis associated with respiratory disease in children”, PhD thesis in medical sciences, Chişinău, 2024

Thesis structure: introduction, 5 chapters, general conclusions and practical recommendations, bibliography from 272 sources, 77 tables, 6 figures, 2 appendices, 194 pages. Research results are published in 19 scientific papers. Research area: 321.25 - Allergology - Immunology.

Keywords: toxocariasis, respiratory diseases, children, immunological reactivity.

Aim: To study the clinico-immunological features of toxocariasis associated with respiratory pathology in children, in order to optimize the diagnosis and treatment of these conditions.

Research objectives: (1) To investigate the clinical and instrumental manifestations in children with toxocariasis associated with respiratory diseases. (2) To study the peculiarities of immunological reactivity in children with toxocariasis associated with respiratory diseases. (3) To study the effectiveness of antiparasitic and adjuvant treatment in toxocariasis associated with respiratory disease in children by analyzing the clinical manifestations and immunological reactivity. (4) Development of a diagnostic algorithm in toxocariasis associated with respiratory diseases in children.

The novelty and scientific originality derives from the innovative nature of this research, which involves a complex and detailed analysis of clinical, immunological and allergological parameters in children with toxocariasis associated with respiratory pathology, thus contributing to the evaluation of treatment efficacy.

The results obtained, which contribute to the solution of the important scientific problem, consist in the scientific analysis of the deviations of the clinical manifestations, immunological and allergological characteristics associated with these concomitant conditions. The study identified diagnostic markers and facilitated the development of a management algorithm.

Theoretical significance of the work: The research advances the knowledge of risk factors and clinico-immunological features relevant to toxocariasis associated with respiratory disease in children. The results facilitate the development of personalized diagnostic and treatment strategies for this complex condition. The addition of adjuvant treatment to the antiparasitic treatment facilitates the regression of respiratory symptoms and endogenous intoxication, as well as the improvement of immunological and allergological parameters involved in the inflammatory process.

Application value of the work: The implementation of methods to assess immunologic reactivity in children with toxocariasis and respiratory diseases, together with the monitoring of these parameters during complex treatment, helps to identify and correctly assess changes in immune status, contributing to the implementation of more effective strategies in diagnosis and treatment.

Implementation of scientific results: In the Immunology and Allergology Laboratory of the Institute of the Institute of Phthisiopneumology "Chiril Draganiuc".

LISTA TABELELOR

Tabelul 3.1. Repartizarea pacienților pe loturi de studiu în funcție de diagnosticul stabilit.....	64
Tabelul 3.2. Distribuția pacienților pe sexe și mediu de rezidență (abs./%).	65
Tabelul 3.3. Durata afecțiunilor respiratorii la copiii din loturile de studiu ($M \pm m$).	66
Tabelul 3.4. Examinarea duratei toxocarozii la copiii din loturile de studiu ($M \pm m$).	67
Tabelul 3.5. Momentul apariției afecțiunilor respiratorii la copiii din lotul de bază (abs./%).	68
Tabelul 3.6. Simptome și sindroame clinice la copiii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii (abs./%).	70
Tabelul 3.7. Principalii indicatori ai funcției respiratorii la copiii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii.	72
Tabelul 3.8. Simptome și sindroame clinice copiii cu afecțiuni respiratorii (abs./%).	74
Tabelul 3.9. Principalii indicatori ai funcției respiratorii la copiii primul lot de referință.	76
Tabelul 3.10. Simptome și sindroame clinice la copiii cu toxocaroză (abs./%).	78
Tabelul 3.11. Caracteristicile simptomelor cutanate la copiii cu toxocaroză (abs./%).	78
Tabelul 3.12. Prevalența afecțiunilor respiratorii și frecvența recidivelor acestora în anamneza copiilor incluși în loturile de cercetare (abs./%).	80
Tabelul 3.13. Predispoziție ereditară la afecțiuni alergice la copiii din loturile de studiu.	81
Tabelul 3.14. Afecțiuni alergice în anamneza ereditară a copiilor din loturile de studiu.	81
Tabelul 3.15. Simptome și sindroame clinice la copiii din loturile de studiu (%).	84
Tabelul 3.16. Manifestări respiratorii la copiii din loturile de studiu (abs./%).	86
Tabelul 3.17. Distribuția comparativă a simptomelor cutanate în loturile de studiu (abs./%).	86
Tabelul 3.18. Schimbări radiologice observate la copiii incluși în loturile de studiu (abs./%).	89
Tabelul 3.19. Analiza comparativă a parametrilor spirometrici la copiii cu afecțiuni respiratorii din loturile de studiu ($M \pm m$).	90
Tabelul 4.1. Parametrii formulei leucocitare la copiii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii.	95
Tabelul 4.2. Concentrația anticorpilor IgG anti- <i>T. canis</i> la copiii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii ($M \pm m$).	97
Tabelul 4.3. Parametrii indicilor formulei leucocitare la copiii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii ($M \pm m$).	98
Tabelul 4.4. Caracteristica imunității umorale nespecifice și a nivelului de anticorpi naturali la copiii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii ($M \pm m$).	99

Tabelul 4.5. Evaluarea nivelurilor medii ale complexelor imune circulante ca biomarkeri ai intoxicației endogene la copiii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii ($M \pm m$).....	99
Tabelul 4.6. Evaluarea nivelurilor totale de imunoglobulina E la copiii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii ($M \pm m$).....	100
Tabelul 4.7. Analiza nivelurilor imunoglobulinei E specifice la alergeni, la copiii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii (abs./%).....	101
Tabelul 4.8. Parametrii sistemului fagocitar la copiii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii ($M \pm m$).....	102
Tabelul 4.9. Parametrii formulei leucocitare la copiii cu afecțiuni respiratorii ($M \pm m$).....	103
Tabelul 4.10. Concentrația anticorpilor IgG la antigenul <i>T. canis</i> la copiii cu afecțiuni.....	104
Tabelul 4.11. Parametrii indicilor formulei leucocitare la copiii cu afecțiuni respiratorii.....	105
Tabelul 4.12. Caracteristica imunității umorale nespecifice și a nivelului de anticorpi naturali la copiii cu afecțiuni respiratorii ($M \pm m$).....	106
Tabelul 4.13. Evaluarea nivelurilor medii ale complexelor imune circulante ca biomarkeri ai intoxicației endogene la copiii cu afecțiuni respiratorii ($M \pm m$).....	106
Tabelul 4.14. Evaluarea nivelurilor totale de imunoglobulină E la copiii cu afecțiuni respiratorii ($M \pm m$).....	107
Tabelul 4.15. Analiza nivelurilor imunoglobulinei E specifice la alergeni, la copiii cu afecțiuni respiratorii (abs./%).....	108
Tabelul 4.16. Parametrii sistemului fagocitar la copiii cu afecțiuni respiratorii ($M \pm m$).....	108
Tabelul 4.17. Parametrii formulei leucocitare la copiii cu toxocaroză ($M \pm m$).....	110
Tabelul 4.18. Concentrația anticorpilor IgG la antigenul <i>T. canis</i> la copiii cu toxocaroză.....	111
Tabelul 4.19. Parametrii indicilor formulei leucocitare la copiii cu toxocaroză ($M \pm m$).....	111
Tabelul 4.20. Caracteristica imunității umorale nespecifice și a nivelului de anticorpii naturali la copiii cu toxocaroză ($M \pm m$).....	112
Tabelul 4.21. Evaluarea nivelurilor medii ale complexelor imune circulante ca biomarkeri ai intoxicației endogene la copiii cu toxocaroză ($M \pm m$).....	113
Tabelul 4.22. Evaluarea nivelurilor totale de imunoglobulina E la copiii cu toxocaroză.....	113
Tabelul 4.23. Analiza nivelurilor IgE specifice la alergeni la copiii cu toxocaroză (abs./%)...	114
Tabelul 4.24. Parametrii sistemului fagocitar la copiii cu afecțiuni respiratorii ($M \pm m$)	114
Tabelul 4.25. Evaluarea comparativă a parametrilor formulei leucocitare la copiii din loturile de studiu.....	116
Tabelul 4.26. Concentrația anticorpilor IgG la antigenul <i>T. canis</i> la copiii	

din loturile de studiu.....	117
Tabelul 4.27. Evaluarea comparativă a concentrației anticorpilor IgG la antigenul <i>T. canis</i> la copii în loturile de studiu, în funcție de categoriile de vârstă ($M \pm m$).....	117
Tabelul 4.28. Parametrii indicilor formulei leucocitare la copiii din loturile de studiu.....	118
Tabelul 4.29. Caracteristica imunității umorale nespecifice și a nivelului de anticorpi naturali la copiii din loturile de studiu ($M \pm m$).....	119
Tabelul 4.30. Evaluarea comparativă a conținutului cantitativ al celulelor capabile de fagocitoză din loturile de studiu ($M \pm m$).....	120
Tabelul 4.31. Parametrii sistemului fagocitar la copiii din loturile de studiu.....	121
Tabelul 4.32. Evaluarea nivelurilor totale de imunoglobulină E la copiii din loturile de studiu ($M \pm m$)	121
Tabelul 4.33. Evaluarea nivelurilor totale de imunoglobulină E și analiza distribuției copiilor cu concentrații ridicate ale IgE totale în loturile de studiu.....	122
Tabelul 4.34. Corelația dintre nivelurile crescute de imunoglobulină E serică comparativ cu numărul de eozinofile la copiii cu afecțiuni respiratorii din loturile de studiu.....	122
Tabelul 4.35. Asocierea dintre nivelurile crescute ale imunoglobulinei E serice totale și prezența simptomelor alergice la copiii din loturile de studiu, diagnosticați cu toxocaroză....	123
Tabelul 4.36. Evaluarea comparativă a nivelurilor de anticorpi IgE specifici în loturile de studiu	124
Tabelul 4.37. Evaluarea nivelurilor medii ale complexelor imune circulante ca biomarkeri ai intoxicației endogene în lotul de studiu ($M \pm m$)	125
Tabelul 4.38. Analiza comparativă a parametrilor biochimici, ca indici ai intoxicației endogene, la copiii din loturile de studiu ($M \pm m$)	126
Tabelul 5.1. Profilul distribuției pacienților în tratamentul antiparazitar	134
Tabelul 5.2. Evaluarea eficacității tratamentului în două subgrupuri și impactul schemelor terapeutice asupra simptomelor și markerilor biologici în infecția cu <i>T. canis</i>	135
Tabelul 5.3. Compararea parametrilor formulei leucocitare înainte și după tratament.....	138
Tabelul 5.4. Concentrația anticorpilor IgG anti- <i>Toxocara canis</i> înainte și după tratament.....	139
Tabelul 5.5. Parametrii indicilor formulei leucocitare înainte și după tratament ($M \pm m$)	139
Tabelul 5.6. Caracteristica imunității umorale nespecifice înainte și după tratament.....	140
Tabelul 5.7. Evaluarea nivelurilor medii ale complexelor imune circulante ca biomarkeri ai intoxicației endogene înainte și după tratament.....	140
Tabelul 5.8. Evaluarea nivelurilor totale de imunoglobulină E înainte și după tratament.....	141

Tabelul 5.9. Corelația dintre nivelurile crescute de imunoglobulină E serică, comparativ cu numărul de eozinofile, la copiii cu afecțiuni respiratorii înainte și după tratament ($M \pm m$).....	141
Tabelul 5.10. Parametrii sistemului fagocitar înainte și după tratament ($M \pm m$)	142
Tabelul 5.11. Compararea parametrilor formulei leucocitare din subgrupurile investigate înainte și după tratament ($M \pm m$).....	143
Tabelul 5.12. Concentrația anticorpilor IgG anti- <i>Toxocara canis</i> din subgrupurile investigate înainte și după tratament.....	144
Tabelul 5.13. Parametrii indicilor formulei leucocitare din subgrupurile investigate înainte și după tratament ($M \pm m$).....	145
Tabelul 5.14. Caracteristica imunității umorale nespecifice din subgrupurile investigate înainte și după tratament ($M \pm m$).....	146
Tabelul 5.15. Parametrii sistemului fagocitar pentru subgrupurile incluse în studiu înainte și după tratament ($M \pm m$)	146
Tabelul 5.16. Evaluarea comparativă a capacității de absorbție a fagocitelor înainte și după tratament, pentru subgrupurile tratate cu Albendazol și Albendazol+Proteflazid.....	147
Tabelul 5.17. Evaluarea nivelurilor totale de imunoglobulină E din subgrupurile investigate înainte și după tratament.....	148
Tabelul 5.18. Evaluarea nivelurilor medii ale complexelor imune circulante ca biomarkeri ai intoxicației endogene din subgrupurile investigate înainte și după tratament.....	148
Tabelul 5.19. Examinarea comparativă a parametrilor biochimici înainte și după tratamentul antiparazitar ($M \pm m$).....	149
Tabelul 5.20. Analiza parametrilor biochimici înainte și după terapie, pentru subgrupurile incluse în studiu.....	150

LISTA FIGURILOR

Fig. 2.1. Designul studiului	52
Fig. 3.1. Repartizarea pacienților după grupe de vârstă	66
Fig. 3.2. Contactul cu animalele de companie ca factori de risc în infestarea toxocarică	82
Fig. 3.3. Caracteristicile adiționale epidemiologice ale copiilor cu toxocaroză	83
Fig. 3.4. Repartizarea afecțiunilor respiratorii în loturile de studiu	85
Fig. 4.1. Algoritmul de diagnostic în toxocaroză asociată cu maladii respiratorii la copii .	129

LISTA ABREVIERILOR

A	Albendazol
A+P	Albendazol în combinație cu Proteflazid
AR	Afecțiuni respiratorii
CIC	Complexe imunocirculatorii
IA	Indicele de adaptare
IF	Indicele de fagocitare
Ig A	Imunoglobulina clasei A
Ig E	Imunoglobulina clasei E
Ig G	Imunoglobulina clasei G
Ig M	Imunoglobulina clasei M
IL	Interleucinele
ILA	Indicele leucocitar al alergiei
ILAS	Indicele leucocitar de alergizare simplificat
ILIK	Indicele leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif
LMO	<i>Larva migrans ocularis</i>
LMV	<i>Larva migrans visceralis</i>
NF	Numărul de fagocitare
NTU	Unități NovaTec
T	Toxocaroză
TAR	Toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii
u.d.o.	unități de densitate optică
WB	testul Western blot

INTRODUCERE

Relevanța și semnificația problemei în discuție

Mai bine de o sută de ani în urmă, a fost identificată o grupă de boli la om, cauzate de larvele migratoare (*larva migrans*) ale geohelminților animalelor de casă (Fülleborn F., 1921), printre care și toxocaroza, care rămâne a fi una dintre cele mai răspândite și frecvente afecțiuni, atât la copii, cât și la adulți. Toxocaroza umană este o boală zoonotică neglijată în multe țări ale lumii [145, 149, 160]. În prezent, toxocaroza este desemnată ca una dintre cele mai răspândite parazitoze la om [7, 15], fapt care reclamă studierea situației epidemiologice prin intermediul examenului seroepidemiologic și care a devenit o provocare semnificativă pentru specialiștii din diferite țări [31, 34, 37], distribuția ei geografică fiind caracterizată printr-o neuniformitate semnificativă. În ultima perioadă, se observă o continuă extindere a maladiei în diverse regiuni ale lumii, inclusiv în țările cu economii dezvoltate [42, 75, 77, 206, 228].

Analiza statistică a cercetărilor globale despre toxocaroză, bazată pe 2765 de publicații apărute între 1932 și 2015, a evidențiat o creștere semnificativă a interesului față de acest subiect în lucrările anuale – de la 30 în a. 1980, la 111 în a. 2015, fapt ce subliniază gravitatea în creștere a acestei probleme. Țări dezvoltate precum SUA, Japonia, Marea Britanie, Franța, Germania și Italia au avut o prezență dominantă în cercetarea toxocarozelor, contribuțiile lor constituind peste 34% din totalul publicațiilor. Și alte țări, precum Polonia, sau țări în curs de dezvoltare, cum ar fi Brazilia, Argentina, India, au înregistrat o creștere semnificativă a numărului de publicații despre toxocaroză. Pentru a aborda eficient această problemă complexă, este necesară o strânsă colaborare la nivel internațional, în vederea dezvoltării unei noi strategii care să acopere multiplele aspecte legate de boală, inclusiv epidemiologia, clinica, ecologia, medicina moleculară și tratamentul [149, 159]. Rezultatele recentelor studii de metaanalize asupra seroprevalenței toxocarozelor au o semnificație importantă. Una dintre acestea a analizat datele din 250 de studii, inclusiv titrurile de anticorpi pentru *Toxocara*, la 265.327 de persoane din 71 de țări. Rezultatele arată că 19% din populația planetei este seropozitivă pentru *Toxocara*. Cele mai mari rate de seroprevalență au fost în țările africane (37,7%), Asia de Sud-Est (34,1%), Malaysia și Venezuela (75,9%) [155].

Studiile în domeniul igienei au identificat o contaminare semnificativă cu ouă de *Toxocara* nu doar în solul din zonele de joacă ale grădinițelor, parcurilor și curților de recreere, ci și în legume, verdeață, fructe de pădure și carne [4, 5, 95]. Atât în mediul urban, cât și în cel rural, contaminarea solului cu ouă de *Toxocara* constituie o amenințare majoră pentru sănătatea publică, reprezentând o problemă crucială de sănătate atât în țările în curs de dezvoltare, cât și în cele dezvoltate [21, 28, 49, 70]. În a. 2018, s-a realizat prima revizuire sistematică și prima metaanaliză a literaturii curente, pentru a evalua prevalența ouălor de *Toxocara* în spații publice, inclusiv plaje,

parcuri și terenuri de joacă. Rezultatele au confirmat că contaminarea cu ouă de *Toxocara* reprezintă un important factor de risc pentru toxocaroză la oameni. Din cele 2384 de publicații, au fost selectate 109 studii care au examinat 42.797 de probe de sol prelevate din 40 de țări. Prevalența generală a ouălor de *Toxocara* în spații publice a fost de 21%, cu rate cuprinse între 13% și 35% în diferite regiuni OMS. Această metaanaliză, bazată pe datele din articolele publicate, a subliniat necesitatea întreprinderii unor măsuri pentru a reduce riscul de infecție și de îmbolnăvire la oameni [53]. În Republica Moldova, această maladie nu este inclusă în lista afecțiunilor pentru înregistrare și evidență obligatorie, de aceea incidența și prevalența prin această parazitoză nu sunt cunoscute [145, 149].

Mecanismele complexe și insuficient cercetate ale toxocarozii sunt influențate de interacțiunile dintre parazit și gazdă, cu accent pe răspunsul gazdei la agresiunea parazitară. Importanța crucială a răspunsului gazdei în progresul infecției cu larvele de *T. canis* nu este complet elucidată, incluzând modificările imunologice. Pe lângă leziunile mecanice produse de migrarea larvelor, manifestările clinice ale toxocarozii se bazează pe un mecanism imunopatogenetic influențat de echilibrul între celulele Th1 (ce formează granulomul) și celulele Th2 (ce stimulează producția de IgE și eozinofile). În aceste situații, nivelul eozinofililor în sângele periferic poate ajunge la 70-80%. Leziunile alergice și eozinofilele rezultate contribuie la variabilitatea răspunsului individual al gazdei după infestarea cu *Toxocara*.

În literatura de specialitate disponibilă, există puține lucrări [3, 48, 159] dedicate studiilor de supraveghere complexă și pe termen lung a toxocarozii, cu analiza multifactorială a diferitelor stări evolutive precum remisia, exacerbară, evoluția stagnantă, reinvasia, sechelele și vindecarea [42, 47].

În cea mai mare parte a cazurilor, infecțiile cu *Toxocara* sunt asimptomatice, iar toxocaroză sistemică se dezvoltă în aproximativ 15% din cazurile diagnosticate. Conform clasificării contemporane a toxocarozii, boala este subdivizată în patru forme distincte: asimptomatică, sistemică, localizată (incluzând manifestările oculare și neurologice) și forma „covert”. Manifestările oculare și neurologice sunt, probabil, consecințele finale ale migrării larvelor, reprezentând complicații ale toxocarozii netratate [37, 126, 158]. Sindromul larvei *migrans viscerale* reprezintă cea mai severă formă sistemică de toxocaroză, caracterizată prin febră, hepatosplenomegalie, leucocitoză și eozinofilie crescută. Complicațiile potențiale ale eozinofiliei persistente includ fibroza eozinofilică miocardică sau pulmonară [28, 86].

Toxocaroză pulmonară este, de obicei, asimptomatică sau produce simptome ușoare și nespecifice. Forma clasică sau simptomatică a bolii apare la copiii cu istoric de geofagie și debutează cu febră, scădere în greutate și tuse, mai ales în timpul nopții [1, 5, 10, 130, 254]. La

examenul fizic, se pot observa modificări ale sunetului respirator, în special în lobii pulmonari medii și inferiori, manifestându-se prin raluri și/sau sforăituri. Adenomegalia cervicală, hepatomegalia moderată și/sau splenomegalia ușoară pot fi prezente. În cazuri rare, boala poate progresa către sindromul de detresă respiratorie acută [9, 12, 15, 149, 151, 263].

Este recunoscut că infecția cu *Toxocara* este asociată cu creșterea nivelului total de IgE și este frecvent observată la pacienții cu diverse afecțiuni alergice [4, 18, 25, 40]. Datele similare în manifestările clinice și imunologice ale toxocarozii și ale afecțiunilor alergice au dus la investigarea posibilei legături dintre infecția cu helminți (în special *Toxocara canis*) și atopie [28, 85, 209, 233]. Această asociere rămâne în continuare subiect de cercetare [193, 195, 247].

Într-un context în care numărul afecțiunilor alergice este în creștere, identificarea corectă a toxocarozii poate contribui la diagnosticarea adecvată a alergiilor. Metodele imunologice sunt esențiale în diagnosticul toxocarozii. Anticorpii specifici pot persista în organism timp îndelungat după infecție (luni sau chiar ani), ceea ce face dificilă determinarea momentului infecției [60, 66]. Acest lucru poate genera complicații în interpretarea rezultatelor testelor, în special în cazurile cu niveluri scăzute de anticorpi și în evaluarea eficacității tratamentului. Singurul test specific pentru diagnosticul toxocarozii rămâne cel serologic (imunologic), dar interpretarea rezultatelor pozitive poate varia în funcție de diverse circumstanțe, inclusiv prezența bolii în forma sa clinică, formele subclinice, sechelele serologice sau chiar reacții serologice cu rezultate fals pozitive. Această problemă complexă necesită cercetări suplimentare pentru a fi clarificată [147]. În ceea ce privește imunodiagnosticul toxocarozii, strategia actuală preferată în termeni de sensibilitate și specificitate constă în utilizarea consecutivă a testului TES-ELISA urmat de testul Western blot (WB) [90, 262]. Cu toate acestea, persistă o provocare în diagnosticarea infecției active în cazul toxocarozii comune/ascunse.

Analiza eficacității medicamentelor antihelmintice în tratarea toxocarozii și stabilirea dozelor optime reprezintă o problemă semnificativă. Recomandările literaturii sugerează 2-4 cicluri de terapie [252, 265]. Eficacitatea scăzută a antihelminticelor poate fi atribuită concentrației insuficiente în țesuturi pentru a avea un efect letal asupra larvelor [17, 104, 113, 142]. Studiile în domeniu indică o eficacitate mai mare în administrarea pe termen lung pentru Albendazol, comparativ cu Ivermectina și Mebendazol, cu înregistrarea efectelor adverse secundare, raportate ca ușoare până la moderate [35, 80, 131]. Chiar dacă Albendazolul este considerat sigur, monitorizarea efectelor secundare rămâne importantă [55, 79, 88].

Variațiile semnelor clinice, eficacitatea limitată a medicamentelor antihelmintice și absența markerilor de diagnostic pentru monitorizare mențin interesul constant al cercetătorilor și al medicilor practicieni în ceea ce privește această infecție. Deosebit de important este stabilirea unor

criterii clinice suficient de solide pentru diagnosticarea infestării cu toxocaroză la copii și elaborarea unor algoritmi de diagnostic care să permită identificarea bolii cu un grad semnificativ de certitudine. Abordarea acestor provocări va facilita dezvoltarea unei abordări terapeutice fundamentate pe patogenеза afecțiunii în tratamentul pacienților afectați de infecția cu *Toxocara*. Toate aceste aspecte au condus la stabilirea obiectivelor și scopurilor acestei cercetări.

Scopul lucrării: Studierea particularităților clinico-imunologice ale toxocarozеi asociate cu patologia respiratorie la copii, în vederea optimizării diagnosticului și tratamentului acestor afecțiuni.

Obiectivele cercetării:

1. Cercetarea manifestărilor clinico-instrumentale la copii cu toxocaroză asociată cu maladii respiratorii.
2. Studierea particularităților reactivității imunologice la copii cu toxocaroză asociată cu maladii respiratorii.
3. Studierea eficacității tratamentului antiparazitar și adjuvant în toxocarozа asociată cu maladii respiratorii la copii, prin analiza manifestărilor clinico-instrumentale și a reactivității imunologice.
4. Elaborarea algoritmului de diagnostic în toxocarozа asociată cu maladii respiratorii la copii.

Ipoteza: Există o corelație semnificativă între prezența toxocarozеi și severitatea maladiilor respiratorii la copii, determinată de caracteristicile lor clinico-imunologice, indicând o interacțiune complexă între infecția cu *Toxocara canis* și patologia respiratorie.

Noutatea științifică și originalitatea rezultatelor obținute derivă din caracterul inovator al acestei cercetări, care implică o analiză complexă și detaliată a parametrilor clinico-instrumentali, imunologici și alergologici la copiii cu toxocaroză asociată cu patologie respiratorie, inclusiv în dinamica tratamentului complex.

Rezultatele obținute care contribuie la soluționarea problemei științifice importante, constau în analiza științifică a deviațiilor manifestărilor clinice, a caracteristicilor imunologice și alergologice asociate acestor afecțiuni concomitente. Studiul a identificat markeri diagnostici și a facilitat elaborarea unui algoritm de conduită, contribuind astfel la evaluarea eficacității tratamentului.

Semnificația teoretică a lucrării: Cercetarea avansează în aprofundarea cunoștințelor privind factorii de risc și particularitățile clinico-imunologice relevante pentru toxocarozа asociată cu maladii respiratorii la copii. Rezultatele obținute contribuie la elaborarea unor strategii de diagnostic și tratament personalizate pentru această afecțiune complexă. Suplinirea tratamentului

antiparazitar cu medicație adjuvantă facilitează regresia simptomelor respiratorii și a intoxicației endogene, precum și ameliorarea parametrilor imunologici și alergologici implicați în procesul inflamator.

vValoarea aplicativă a lucrării: Implementarea metodelor de evaluare a reactivității imunologice la copiii cu toxocaroză și afecțiuni respiratorii, împreună cu monitorizarea acestor parametri în timpul unui tratament complex, ajută la identificarea și evaluarea corectă a modificărilor în statusul imunitar, astfel furnizând oportunitatea de a implementa strategii mai eficiente în diagnostic și tratament.

Implementarea rezultatelor științifice: Implementarea acestor recomandări este în desfășurare în cadrul Laboratorului de Imunologie și Alergologie al Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.

Aprobarea rezultatelor: Rezultatele științifice expuse în lucrare au fost comunicate și discutate în cadrul diferitor foruri științifice naționale și internaționale: ședințele Societății de Ftiziopneumologie din R. Moldova (Chișinău – 2011; 2013; 2017; 2023); Conferința Științifică consacrată împlinirii a 80 de ani de la nașterea Medicului Emerit Chiril Draganiuc, Chișinău; 2011; Primul Congres Mondial al Medicilor Polonezi în Cracovia, Polonia, 23-26 mai, 2013; Expoziția Internațională Specializată MoldMEDIZIN&MoldDENT, Chișinău, 2010, 2015, 2019; Conferința de pneumologie INSPIR, Iași, România, 21-23 noiembrie 2013, 08-11 iunie 2021.

Publicații la tema tezei: Rezultatele științifice au fost reflectate în 19 lucrări științifice, inclusiv 11 articole (2 în monoautorat), opt comunicări rezumative și un certificat de inovator.

Sumarul compartimentelor tezei. Lucrarea are un conținut extins, cuprinzând 194 de pagini de text principal, respectând rigorile impuse pentru elaborarea unei teze de doctorat. Structura sa este bine definită, conform standardelor academice, și include următoarele secțiuni: foaia de titlu, declarația privind drepturile de autor, cuprinsul, adnotarea în trei limbi (română, engleză și rusă), introducerea, revizuirea sintetică a literaturii (capitolul 1), descrierea metodologiei de cercetare (capitolul 2), secțiunile principale care cuprind rezultatele cercetării (capitolele 3-5), concluzii generale și recomandări practice, bibliografia (272 de titluri), anexele și declarația autorului privind asumarea răspunderii. Prezentarea rezultatelor cercetării este ilustrată în 77 de tabele și 6 figuri, oferind o imagine vizuală detaliată a datelor obținute.

Introducerea oferă o prezentare generală a cercetării, cuprinzând elemente esențiale precum: motivarea alegerii subiectului, relevanța și actualitatea problemei, precum și enunțarea scopului și a obiectivelor acesteia. De asemenea, se evidențiază inovația științifică a studiului, semnificația și valoarea sa aplicativă, precum și modalitățile de implementare a rezultatelor obținute. În plus, se menționează aprobarea științifică a rezultatelor, se sintetizează metodologia

de cercetare și se justifică alegerile metodologice.

Primul capitol, intitulat „Revista literaturii”, efectuează o analiză amănunțită și sistematică a lucrărilor relevante referitoare la toxocaroză și la variatele sale manifestări clinice. În cadrul acestui capitol, sunt examinate și discutate sursele relevante, la nivel internațional și național, care se referă la problema cercetată. De asemenea, sunt incluse în această analiză sintezele literaturii de specialitate provenind din 272 de surse științifice. Această abordare exhaustivă permite reflectarea datelor recente și a caracteristicilor semnificative ale dereglărilor reactivității imunologice și rezistenței naturale la pacienții cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii, precum și aspectele relevante referitoare la diagnostic și tratament, în cazul copiilor.

În capitolul 2 sunt expuse principiile metodologice fundamentale utilizate în cercetare, precum și prezentarea detaliată a materialelor și metodelor de investigație folosite în studiul științific, împreună cu designul acestuia. Sunt prezentate și formulele de calcul, cum ar fi indicele leucocitar al alergiei și indicele de adaptare, alături de instrumentele de cercetare precum chestionarele și examenele instrumentale utilizate pentru realizarea studiului. Chestionarea pacienților a fost efectuată pe baza unei anchete care a evaluat acuzele acestora, datele anamnestice și rezultatele examenului obiectiv. Anchetarea și examinarea copiilor s-au desfășurat în conformitate cu acordul informat al părinților. Pentru realizarea acestei investigații, s-au utilizat diverse metode de cercetare și analiză, adaptate specific obiectivelor și domeniului de studiu. Pentru procesarea statistică a datelor, au fost aplicate metode operaționale de evaluare statistică, inclusiv criteriul Student, criteriul Fisher, metoda varierii alternative și programul computerizat Windows 2007 (pachet Excel).

În capitolul 3, sunt prezentate rezultatele analizei comparative a particularităților clinico-instrumentale ale pacienților incluși în studiu. Această secțiune evidențiază diferențele dintre cele trei grupuri de studiu, punând în lumină diversitatea și particularitățile acestor afecțiuni, în special în cazul copiilor cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii.

În capitolul 4, sunt expuse particularitățile imunologice, alergologice, hematologice și biochimice ale pacienților incluși în studiu. Această secțiune este de o importanță fundamentală în înțelegerea modului în care infestarea cu *Toxocara canis* și afecțiunile respiratorii interacționează cu sistemul imunitar, cu reactivitatea alergică, cu compoziția sângelui și cu valorile indicilor biochimici din organism. *Concluziile* indică o influență semnificativă a toxocarozei asupra stării hematologice și a sistemului imun la copiii afectați de afecțiuni respiratorii. Aceste constatări subliniază importanța investigării detaliate a aspectelor imunologice și hematologice în contextul toxocarozei asociate cu patologia respiratorie, contribuind la o mai bună înțelegere a impactului bolii și la optimizarea strategiilor de diagnostic și tratament. În capitol este prezentat algoritmul

de diagnostic pentru toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii la copii. Acest algoritm reprezintă un set structurat de pași și criterii, folosite pentru diagnosticarea și evaluarea pacienților cu această afecțiune specifică. Scopul său este de a furniza un ghid practic pentru medici în procesul de diagnosticare și tratament al pacienților afectați.

În capitolul 5, este investigată eficacitatea corectării simptomatologiei clinice și a dereglărilor imunologice în rezultatul administrării tratamentului antiparazitar și terapiei adjuvante în cazul toxocarozelor asociate cu afecțiuni respiratorii la copii. Analiza acestor simptome subliniază nu doar eficacitatea tratamentului în controlul parazitului, ci și impactul pozitiv al terapiei în reducerea semnificativă a manifestărilor clinice asociate toxocarozelor. Prin analiza detaliată a acestor aspecte, capitolul 5 contribuie la conturarea unei imagini mai complete a impactului toxocarozelor asupra pacienților cu afecțiuni respiratorii și la înțelegerea mai profundă a complexității acestor afecțiuni concomitente.

Concluziile generale și recomandările includ atât constatările teoretice, cât și recomandările practice, care derivă din rezultatele obținute și sunt fundamentate științific.

1. REVISTA LITERATURII

1.1. Situația actuală și generalități despre *Toxocara canis* și toxocaroză.

Printre infestările cu paraziți la copii, un loc special îi revine toxocarozii, aceasta fiind una dintre cele mai frecvente helmintiaze tisulare nu numai în Republica Moldova, dar și în multe țări ale lumii. În literatura de specialitate disponibilă, există unice lucrări [3, 48] consacrate studiilor de supraveghere complexă, îndelungată a toxocarozii, cu analiza multifactorială a instalării diferitelor stări evolutive: remisie, exacerbare, evoluție stagnantă, reinvasie, sechele, vindecare [40, 47]. Numărul de persoane infectate cu *Toxocara*, conform datelor expuse de către diverși autori, variază de la 2% la 37% în țările cu climă temperată, iar cele mai multe cazuri de îmbolnăvire revin copiilor. Cercetările efectuate în anii 2004-2016 au demonstrat că toxocaroză a devenit cea mai răspândită invazie parazitară în Republica Moldova [47, 156], și că țara noastră deține printre primele locuri în lume privind incidența și prevalența invaziei toxocarice, patologia devenind astfel o problemă de interes național.

Răspândirea largă a toxocarozii în natură, posibilitatea parazitării de durată în diferite organe și țesuturi, precum și severitatea patologiei cauzate de aceasta reprezintă o problemă cu caracter nu numai medical, dar și socioeconomic. Polimorfismul manifestărilor clinice, gravitatea variabilă a simptomelor și semnelor toxocarozii, precum și similitudinea acestora cu manifestările altor boli creează dificultăți în diagnostic. Rezultatele testelor imunologice adesea se efectuează la ultima etapă a lanțului de investigații efectuate pentru stabilirea diagnosticului și necesită competențe, atenție și conlucrare la nivel interdisciplinar. Aceasta duce la un diagnostic tardiv, iar cauza îmbolnăvirii adesea rămâne neapreciată.

În procesul patologic al toxocarozii pot fi implicate diverse organe și țesuturi, de aceea această invazie necesită atenția nu numai a pediatrilor, oftalmologilor, dar și alergologilor, dermatologilor, gastroenterologilor, neuropatologilor.

Din anul 1921, F. Fulleborn a sugerat posibilitatea de parazitism la om a unor specii atipice de ascaride care declanșează reacții alergice.

În 1947, Peringiero J.G. și Gyorgy R. au descris manifestările clinice ale unei patologii la copii, care se caracterizează prin febră, infiltrate pulmonare, hepatomegalie, eozinofilie și hiperglobulinemie, presupunând că ascarida ar fi agentul etiologic. Zuelzer W.W. și Apt L., în 1949, au raportat opt cazuri similare, iar în urma biopsiei hepatice la trei din opt pacienți au fost identificate granuloame eozinofile. Mercer R., în 1950, și Behrer M.F., în 1951, au observat larve de nematode neidentificate în probele de biopsie hepatică la copiii cu manifestări clinice similare. De asemenea, Wilder N.S., în 1950, a efectuat examinări histologice pe ochii enucleați ai

pacienților pediatrici cu suspecție de retinoblastom, endoftalmită și Boala Coats, găsind larve de nematode în 24 din 46 de cazuri și granuloame în 22 de cazuri. În 1956, Nichols R.L. a identificat larvele de nematode *Toxocara* în 4 dintre cele 5 secțiuni oculare examinate anterior de către Wilder N.S [11, 143, 145, 148, 156, 201].

În 1952, Beaver P.C. a descoperit larva unui nematod într-o biopsie hepatică la o fetiță de 2,5 ani, identificând-o ca fiind larva *Toxocara canis*. Beaver P.C. în 1952 și, ulterior, în 1956, Nichols R.L. au rezumat observațiile anterioare. S-a constatat că agentul etiologic comun este larva celei de-a doua etape a dezvoltării nematodului canin *Toxocara canis*, care poate migra în diferite organe și țesuturi după pătrunderea în corpul uman, cauzând diverse manifestări clinice.

Fenomenul migrării larvelor animalelor la om a fost denumit „larva migrans” (larvă migratoare) de către Beaver P.C., în 1952, atribuindu-i un statut de entitate patologică.

În 1963, în cadrul unei întâlniri a Comitetului OMS pentru helmintiazele transmise prin sol, termenul „toxocaroză larvară” a fost adoptat pentru a desemna infecția cauzată de larva *Toxocara* (OMS, 1965). Patologia cauzată de invazia larvelor *Toxocara* și exprimată clinic este desemnată ca „*larva migrans visceralis*” (LMV). S-a remarcat faptul că LMV poate evolua în două forme clinice: sindromul „*larva migrans visceralis*” (sindromul LMV) și oftalmita toxocariatică (sindromul „*larva migrans ocularis*”, sindromul LMO). Această clasificare a fost aprobată în momentul în care de abia începuse studierea invaziei. Dezvoltarea și implementarea metodelor de diagnostic imunologic în practică au permis să se extindă cunoștințele despre variantele clinice ale toxocarozelor.

Boala cauzată de invazia cu larvele *Toxocara* este denumită „*larva migrans visceralis*” (LMV). S-a observat că LMV poate avea două forme clinice: sindromul „*larva migrans visceralis*” (sindromul LMV) și oftalmita toxocariatică (sindromul „*larva migrans ocularis*” – sindromul OLM). Această clasificare a fost adoptată în stadiul incipient al studiilor asupra infecției.

În 1987, în Irlanda, s-a descris o altă formă clinică de manifestare a toxocarozelor – forma latentă („covert”) a bolii [180]. În același an, s-a raportat posibilitatea existenței toxocarozelor asimptomatice [106, 215]. În 1997, Magnaval J.F. a identificat forma neurologică a toxocarozelor.

1.2. Descrierea ciclului de viață al parazitului responsabil pentru toxocaroză

Toxocaroză este determinată, de obicei, de *T. canis* (parazit specific câinelui), dar pot fi incriminați și alți agenți etiologici: *Toxocara cati* (parazit specific pisicii), *Ascaris suum* (parazit specific porcului), *Gnathostoma spp.* etc. Potrivit unor studii [12, 78], raportul cazurilor de toxocaroză la om cauzate de *T. canis* și *T. cati* constituie 67% și, respectiv, 33%.

Prima identificare a parazitului, cunoscut în prezent ca *Toxocara canis*, se datorează lui Weber (1782), ulterior, cercetările lui Loss (1911) aducând noi date asupra ciclului evolutiv la nematode [35, 56]. Viermele adult de *T. canis* măsoară 4-18 cm în lungime și parazitează intestinul subțire al gazdei. Aici, femelele depun între 20 000 și 200 000 de ouă neembrionate pe zi, care se elimină prin materiile fecale [40]. Deoarece intensitatea invaziei la gazdele specifice poate ajunge la zeci de exemplare de paraziți, acestea elimină zilnic în mediul extern milioane de ouă de *Toxocara* [57, 66]. În mediul extern, în condiții de umiditate și temperatură de peste 15°C, ouăle devin infestante în 15-20 zile, rezistând timp îndelungat (mai mulți ani) [1, 29]. Unii autori [6, 11] au demonstrat că ouăle de *T. canis* pot rezista la acțiunea diferitelor substanțe chimice, fiind capabile să se dezvolte chiar și în soluții concentrate de sulfat de cupru, clorură de mercur, sulfat de zinc, nitrat de sodiu, clorură de potasiu.

De obicei, transmiterea de *Toxocara* la om are loc prin ingestia de ouă infestante [4, 60]. Atât ouăle de *Toxocara canis*, cât și cele de *Toxocara cati* necesită o perioadă de incubație de mai multe săptămâni în afara gazdei înainte de a deveni contagioase; ouăle proaspete nu pot provoca toxocaroză [7, 13, 21]. Muștele pot transporta și răspândi ouăle de *Toxocara* contaminând diferite obiecte, suprafețe și produse alimentare [14, 20]. Spălătul pe mâini înainte de masă este o metodă bună pentru a preveni răspândirea germenilor [6, 9, 16]. Oamenii nu sunt singurele gazde accidentale pentru *Toxocara*. Consumul în alimentație al cărnii de iepure, pui, oaie poate condiționa infectarea; larvele închistate în carnea animalului se pot reactiva și pot migra într-o gazdă umană, cauzând toxocaroză [38]. De aceea, pentru a evita transmiterea larvelor, trebuie acordată o atenție deosebită prelucrării termice a alimentelor [10, 54]. Conform datelor furnizate de G.A. Kotelnikov (Pautova) [81] în cadrul unui studiu cu privire la prezența ouălor de helminți în legume, fructe și zarzavat, s-a constatat că în probele de zarzavat s-a atestat cea mai mare contaminare cu ouă de *Toxocara*, în proporție de 11% (mărar, pătrunjel, spanac).

Răspândirea largă a toxocarozii la animale este favorizată de mecanismul perfect de transmitere a agentului, care include câteva căi: directă (infectarea cu ouă din mediul înconjurător), intrauterină (infectarea fătului cu larve prin placentă), transmamară, precum și infectarea prin intermediul „gazdelor-rezervor” [1, 51, 101].

Unii cercetători admit transmiterea transplacentară și transmamară a toxocarozii de la femeile însărcinate sau care alăptează [73]. Pe câini, a fost demonstrat că larvele de *Toxocara* pot supraviețui în țesuturi mai mulți ani, iar migrarea lor poate fi activată în perioada de sarcină sau de lactație, confirmând posibilitatea transmiterii transplacentare și transmamară la căței [5, 12, 74]. În același timp, examinarea sângelui din cordonul ombilical al nou-născuților de la mame seropozitive la *T. canis* a demonstrat lipsa anticorpilor *anti-Toxocara IgM* în probele colectate,

acest fapt argumentând imposibilitatea transmiterii transplacentare a infecției cu *Toxocara* la om [51, 73]. Ipoteza despre transferul transplacentar de larve de *T. canis* de la mamă la făt a fost contestat și de către M. R. Taylor și coautorii săi (2005). Cincizeci și două de perechi de eșantioane de sânge matern și din cordonul ombilical al feților au fost testate pentru identificarea anticorpilor specifici antitoxocara. În probele de sânge din cordonul ombilical nu au fost identificat niciun izotip IgG, ceea ce desemnează lipsa transmiterii transplacentare [21, 51, 75].

Este important de menționat faptul că literatura de specialitate aduce în atenție rapoarte privind incidența toxocarozelor la nou-născuți. Un caz deosebit de interesant a fost consemnat în literatură, referitor la un copil în vârstă de 23 de zile, prezentând manifestări evidente de dispepsie, intoxicație, sindrom cataral și modificări paraclinice specifice asociate cu infecția cu *Toxocara* [211]. De asemenea, o formă viscerală a toxocarozelor congenitale, evidențiate clinic la un nou-născut în prima zi de viață prin apariția unui sindrom hemoragic și exantem, a fost detaliată de către S.I. Nazarenko și colaboratorii săi [232, 235]. Conform acestor cercetători, analizele de laborator au indicat o eozinofilie de până la 51% la copil și de 31% la mamă. Prin intermediul metodei de imunofluorescență, s-a constatat un titru crescut de anticorpi împotriva *Toxocara canis* la ambii: la mamă (1:800) și la copil (1:400). Maffrand R. și colaboratorii săi au prezentat un caz de toxocaroză oculară congenitală la un copil născut prematur, de o mamă seropozitivă, la 32 de săptămâni de sarcină. La efectuarea examenului oftalmologic, s-au identificat modificări specifice asociate cu larvele de *Toxocara canis* [102, 103]. Indiferent de datele consemnate, evaluarea diagnosticului de toxocaroză congenitală [231, 235] și discuția privind riscul de transmitere a infecției de la o mamă infectată cu *Toxocara* [161, 162, 163, 255, 259] continuă să constituie un subiect controversat.

Analizând literatura, constatăm discrepanțe în opiniile cercetătorilor privind asocierea toxocarozelor cu avorturile în rândul femeilor gravide, cu nașterile premature și cu infertilitatea [134, 159, 162, 163]. Studiile privind evoluția toxocarozelor în timpul sarcinii sunt puține, la fel ca și cercetările privind posibilele consecințe ale acestei infecții parazitare asupra sănătății reproductive [210, 213]. Este important să acordăm atenție informațiilor din literatură referitoare la impactul toxocarozelor asupra infertilității masculine. La bărbații cu disfuncții reproductive și infestări semnificative cu larve de *Toxocara*, se atestă imunodepresie, ceea ce contribuie la persistența patogenului și conduce la fragmentarea ADN-ului spermatozoizilor [170, 209, 210].

Infecția poate apărea pe parcursul întregului an, cu toate acestea, culminarea incidenței este identificată în sezonul cald și în perioada de toamnă. Sunt evidențiate situații documentate de infecție cu toxocaroză la oameni, ca rezultat al consumului de carne de animale contaminate cu larve. Se consideră că infecția cu *Toxocara* are originea în contactul uman cu solul contaminat, în

special în cazuri de geofagie și pica, precum și prin consumul de fructe, legume, fructe de pădure și verdeață, care pot conține particule de sol cu ouă de geohelminți. Inițial, s-au formulat doar ipoteze privind posibilitatea infecției directe cu agentul cauzator al toxocarozii prin atingerea blănii animalelor de companie (câini și pisici), în cazul contactului strâns cu acestea. Investigațiile ulterioare au demonstrat că transmiterea agentului cauzator al toxocarozii este fezabilă mai ales în timpul interacțiunii cu câinii, în special cu cățele infectate cu *T. canis*, în blana cărora pot fi prezente ouă în diverse stadii ale dezvoltării embrionare [243].

După ce sunt ingerate de om, ouăle parazitului eclozează (eliberează larvele L2) la nivel intestinal trecând în circulația sanguină prin peretele intestinal. Se consideră că migrația larvelor începe în vasele limfatice și apoi continuă în vasele sanguine. Ajungând în capilare, al căror diametru împiedică avansarea, larvele sunt nevoite să părăsească circuitul sanguin și să pătrundă în parenchimul organelor interne. Migrația larvelor are loc în direcția ficat → plămâni → creier [50, 52, 58, 63, 114, 120, 203]. Uneori, larvele pot reveni în circulația venoasă și ajung în plămâni, de unde se răspândesc în întregul corp prin circulația sistemică. În diferite țesuturi și organe, larvele L2 pot supraviețui timp îndelungat, fie în stare liberă, fie încapsulate. Un loc de adăpost sigur pentru ele este creierul, unde sunt protejate de reacția imună a gazdei. În caz de suprainfectare sau reinfectare, larvele se concentrează în ficat [50, 51, 58, 69, 114, 119, 203].

Larvele L2 ale parazitului *Toxocara canis* pot rămâne localizate în ficat sau în alte țesuturi și organe ale organismului uman, într-o stare în care nu pot finaliza ciclul evolutiv pentru a ajunge la stadiul de vierme adult. Întrucât omul reprezintă o gazdă nespecifică – paratenică (de rezervor, de transport) pentru larve, acestea nu ajung la maturitate sexuală și nu se reproduc în organismul uman [27, 49, 52]. Din acest motiv, infecția cu *Toxocara canis* este, în general, asimptomatică, adică nu prezintă simptome evidente. În ceea ce privește examinările coproparazitologice (analiza fecalelor pentru detectarea parazitului), acestea nu sunt relevante în cazul infecției cu *Toxocara canis*, deoarece parazitul, neajungând la stadiul de vierme adult în intestinul uman, nu eliberează ouăle în mediul extern prin intermediul fecalelor. Astfel, diagnosticul infecției cu *Toxocara canis* se bazează pe alte metode, cum ar fi teste serologice care detectează prezența anticorpilor specifici împotriva parazitului în sângele pacientului [50, 52, 58, 69, 70, 114, 119, 204]. În parenchimul hepatic sau în alte localizări, larvele induc hiperplazia țesutului conjunctiv și o intensă reacție inflamatorie rezultând granuloame eozinofilice de 1-2 mm, în care larvele pot rămâne viabile până la 2 ani. În final, ele se pot calcifia sau se pot dezintegra, fiind resorbite de macrofage [3, 33, 266]. Producția cronică de antigen parazitar și stimularea continuă a sistemului imunitar poate duce la o permanentă „alertă imună”, care poate sta la baza manifestărilor respiratorii sau/și cutanate, recurente [28, 47, 53].

La omul adult, parazitul se fixează în viscere sub formă de larve. În cursul fazei de migrare viscerală, larvele exercită o acțiune mecanică, traumatică, infecțioasă (pot vehicula viruși și bacterii preluate din tubul digestiv) și toxico-alergică asupra țesuturilor [49]. Prin urmare, apare eozinofilia, hipergammaglobulinemia cu hiper-IgE [48, 53, 62] și necroza tisulară [35, 61], reacția fiind mai puțin intensă în ochi [11].

1.3. Aspecte epidemiologice ale toxocarozii

Distribuția geografică a toxocarozii este foarte neuniformă. Fiind categorizată ca una dintre cele mai răspândite parazitoze la om [7, 15, 266], studierea situației epidemiologice a toxocarozii, în baza examenului seroepidemiologic, a devenit o adevărată provocare pentru specialiștii din diferite țări [31, 34, 269]. În ultima perioadă, se constată extinderea continuă a bolii în diferite regiuni ale globului, inclusiv în țările economic dezvoltate [44, 76].

Boala este omniprezentă, fiind tot mai des întâlnită și în zona nordică a lumii [45, 47]. Acest dezacord poate fi explicat prin eterogenitatea contingentelor examinate, după vârstă și sex, caracteristicile geografice și climatice, numărul de animale-gazde rezidențiale pentru *Toxocara*, statutul socioeconomic al populației [16]. Sondajele seroepidemiologice au indicat că prevalența toxocarozii 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 în cele tropicale, seroprevalența poate ajunge la valori de 50-80% [43, 46, 258]. Copiii de vârstă preșcolară sunt mai susceptibili la boală, în special în intervalul de vârstă cuprins între 3 și 5 ani, această susceptibilitate fiind determinată de interacțiunile lor mai strânse cu animalele de companie și cu solul, precum și de nivelul insuficient de dezvoltat al igienei personale. S-a observat că prevalența infecției este mai mare în cadrul anumitor grupuri profesionale ale populației, cum ar fi medicii veterinari, șoferii și mecanicii auto, lucrătorii în domeniul serviciilor comunale și grădinarii [2].

Conform constatărilor din cercetări, cel mai înalt nivel al prevalenței bolii a fost înregistrat în satul Santa Lucia din Vestul Indiei, unde incidența a atins 86% la copiii cu vârste între 6 luni și 6 ani. Referitor la alte state, potrivit studiilor serologice, prevalența toxocarozii variază semnificativ în diferite țări: de la 19% în Olanda, 2,5% în Germania și 39% în Brazilia, până la intervale precum 5,8-36% în Republica Cehă, 0-37% în Spania, 5,2-59,2% în Cuba, 10,9% în Iordania, 47,5% în Columbia, 81% în Nepal și 13% în Slovacia [268]. Din 1991, în Rusia se întocmește oficial registrul cazurilor de toxocaroză [68, 69], evidențiindu-se o creștere anuală a incidenței, posibil datorată îmbunătățirii metodelor de diagnosticare. În anul 2000, incidența a crescut de două ori comparativ cu 1999, atingând 0,8 la 100.000 de locuitori. În 2004, indicele a ajuns la 1,2 la 100.000 de locuitori, continuând să crească și în 2005 ajungând la 1,3 la 100.000 de

locuitori, iar în 2006 acesta a atins 2,1 la 100.000 de locuitori [63, 68]. În intervalul 2008-2012, rata de infectare cu toxocaroză la copii a depășit constant media națională în Federația Rusă de 2,5-3 ori, prezentând o variabilitate mai accentuată decât cea a incidenței generale în întreaga țară [88, 239, 249].

Deosebit de importante sunt rezultatele studiilor efectuate sub conducerea lui Robin Gesser de la Universitatea din Melbourne. S-au analizat datele a 250 de studii eligibile, publicate în perioada 1 ianuarie 1980 – 15 martie 2019 (253 de seturi de date), care au implicat 265.327 de participanți din 71 de țări [155]. Rata globală estimată a seroprevalenței pentru *Toxocara* a fost de 19,0%; seroprevalența cea mai ridicată a fost înregistrată în regiunea africană (37,7%; 25,7–50,6%) și cea mai scăzută – în regiunea Mediterană de Est (8,2%; 5,1–12,0%). Seroprevalența agregată pentru celelalte regiuni OMS a fost de 34,1% (20,2–49,4%) în Asia de Sud-Est; 24,2% (16,0–33,5%) în regiunea Pacificului de Vest; 22,8% (19,7–26,0%) în regiunea americană; și 10,5% (8,5–12,8%) în regiunea europeană. O seroprevalență semnificativ mai mare pentru *Toxocara* a fost asociată cu următorii factori: un nivel mai scăzut de venit; un indice de dezvoltare umană (IDU) mai mic; o latitudine mai mică; umiditate mai mare; temperaturi mai ridicate; precipitații mai mari (valoarea $p < 0,001$). Factorii de risc potențial asociați cu seropozitivitatea la *Toxocara* au inclus: sexul masculin; traiul într-o zonă rurală; vârsta tânără; contactul strâns cu câinii, pisicile sau solul; consumul de carne crudă; consumul de apă netratată.

Una dintre cauzele creșterii prevalenței toxocarozei este numărul mare de câini și nerespectarea regulilor de întreținere și îngrijire a lor [11], lipsa măsurilor de deparazitare a excrementelor lor, dintre care mai mult de 8% sunt infectate cu ouă de helminți [42, 49, 50]. La nivel mondial, cu *T. canis* sunt contaminate aproximativ 40% de câini [4]. Incidența toxocarozei la câinii vagabonzi, mai ales la cățele în vârstă de 3-6 luni, în unele regiuni se apropie de 80-100% [55]. Se apreciază că 20% dintre câinii din SUA (inclusiv cățele) excretă *T. Canis* [9]. Deseori acești câini își lasă excrementele în locurile de joacă ale copiilor [30, 35]. Potrivit unor surse, în Moscova, sunt infectate cu *Toxocara* circa 32% dintre pisicile vagaboande [58, 75], în Dublin – 42% [35], în partea de nord-est al Spaniei – 55% [11], în Mexico – 43% [29], în Franța – 31% [37]. Examinarea a 542 de pisici domestice din Japonia a arătat că cele mai infestate au fost animalele în vârstă de 1-6 luni care locuiesc în casă – 27,1%, versus 17,9% – vagabonde [21].

Prezența câinelui și/sau a pisicii în locuință este considerat un factor de risc principal pentru boala umană [15, 18, 28]. Se crede că riscul de infectare revine copiilor cu vârste de la 1,5 până la 4 ani [13, 40]. Această constatare se leagă de observația că, în familiile moderne cu un număr redus de copii și la persoanele în vârstă singure, se manifestă o tendință crescută de a se atașa de animalele de companie, iar creșterea populației acestor animale conduce la o sporire a riscului de

contractare a toxocarozii. Toxocaroză poate surveni sub formă de mici focare familiale sau în colectivități de copii, mai ales atunci când condițiile socioeconomice și igienico-sanitare sunt precare [44, 68].

În diferite țări, gradul de infestare a solului și a mediului înconjurător cu ouăle *T. spp.* prezintă variații cuprinse între 1-3% și 57-60%. Un factor crucial în răspândirea extinsă a agentului patogen este productivitatea înaltă a *T. canis*. Conform datelor prezentate de L.E. Veretta [23], într-un gram de fecale se pot găsi până la 40 de mii de ouă de *Toxocara*. Cercetătorul A.Ya. Lysenko [94] menționează că o femelă de *T. canis* depune mai mult de 200 de mii de ouă într-o zi. Potrivit lui K[^]. Kazacos [217], o femelă poate elibera până la 100 de mii de ouă pe zi, acestea fiind eliminate odată cu fecalele, ceea ce duce la o contaminare intensă a solului și a obiectelor din mediul înconjurător. În Polonia, în anul 1990, a fost efectuat un studiu care presupunea examinarea probelor de sol din cinci sectoare diferite, în vederea aprecierii infestării cu ouă de *Toxocara* [31, 36]. Mostrele prelevate au demonstrat infestare inegală cu ouă de helminți. Astfel, s-au depistat mai frecvent ouă de *Toxocara* în probele de sol din orașe (14%) decât în zonele suburbane și rurale (12%). Numărul de eșantioane pozitive din stradă au alcătuit 19,3%, lângă case – 18,6%, în nisipiere – 13,0%, în parcuri – 10,5%, în zonele de joacă pentru copii – 9,4%, pe litoral – 3,4%. În ansamblu, 53% din ouăle de helminți depistate au aparținut tipului *T. cati*, iar 34% – *T. canis* [32].

Deși numeroase studii au confirmat că contaminarea mediului cu ouă de specii *Toxocara* constituie un factor de risc major pentru infecția umană cu *Toxocara*, în anul 2018 a fost realizată prima revizuire sistematică și meta-analiză a literaturii actuale, având ca scop evaluarea prevalenței globale a ouălor de *Toxocara* în spațiile publice, inclusiv plajele, parcurile și terenuri de joacă. Dintr-un total de 2384 de publicații, au fost selectate 109 studii care au investigat 42 797 de probe de sol din 40 de țări, acestea fiind incluse în analiza statistică. Articolele selectate au fost publicate între noiembrie 1975 și februarie 2018, iar numărul mediu de probe de sol per studiu a fost de 393 (interval: 30–9420). Prevalența globală combinată a ouălor de *Toxocara* în spațiile publice a fost de 21%. Ratele estimate de prevalență au înregistrat variații între 13% și 35% în diferite regiuni ale statelor-membre ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS): Pacificul de Vest (35%; CI 95%, 15–58%), Africa (27%; CI 95%, 11–47%), America de Sud (25%; CI 95%, 13–33%), Asia de Sud-Est (21%; CI 95%, 3–49%), Orientul Mijlociu și Africa de Nord (18%; CI 95%, 11–24%), Europa (18%; CI 95%, 14–22%), și America de Nord și Centrală (13%; CI 95%, 8–23%). Prevalența crescută a fost asociată preponderent cu o longitudine geografică mai mare ($P=0,04$), o latitudine mai mică ($P=0,02$) și o umiditate relativă mai mare a mediului ($P=0,04$). Această meta-analiză bazată pe datele publicate indică faptul că spațiile publice sunt adesea puternic contaminate cu ouă de *Toxocara* [53, 100].

Problema răspândirii toxocaroziei în orașul Chișinău a fost analizată pentru prima dată de către V. Goraș în anul 1985. Ulterior, în anii 2004-2005, în Chișinău a fost realizat un studiu [53], care a avut drept scop de a prezenta unele caracteristici epizootologice ale ascaridozei la câini cauzate de *Toxocara canis* și unele caracteristici epidemiologice ale toxocaroziei la om, provocate de larva *T. canis* printre locuitorii mun. Chișinău [39, 53, 267]. Astfel, în a. 2004 s-a stabilit un număr de 50000 de câini vagabonzi; în a. 2005 – cu 5 000 de câini mai mult (câte 0,067 și 0,74 câini vagabonzi pe cap de locuitor). Conform datelor consemnate de V. Goraș și coautorii săi, în a. 1985, în Chișinău erau 10 000 de câini casnici și vagabonzi. După cum se poate observa, în a. 2005 numărul de locuitori ai or. Chișinău a crescut față de anul 1985 de aproximativ 1,2 ori, pe când numărul câinilor s-a majorat de 5,5 ori. Toxocaroză intestinală a fost depistată la 19,4% din 1459 de câini și căței casnici din Chișinău; de 1,45 ori mai puțin decât la câinii și cățelei vagabonzi și casnici din Moscova. Prezența ouălor de *T. canis* a fost determinată în 25,6% din 944 de probe de sol, colectate din diverse sectoare ale Chișinăului. V. Goraș și colegii săi au depistat în perioada 1981-1982 ouă de *T. canis* în 10,9% dintre probe sau de 2,4 ori mai puțin decât în a. 2004-2005. În cadrul aceluiași studiu, s-a constatat cel mai mare indice al rezultatelor seropozitive (30,2%) la copiii de 7-12 ani [39]. Obiceiurile de joacă ale copiilor și atracția lor pentru animalele de companie îi expune la un risc de infecție mai mare.

În teza doctorului habilitat în științe medicale Gh. Placintă „Toxocaroză: aspecte medico-sociale; manifestări clinico-evolutive; conduita managerială și terapeutică”, este efectuată o analiză comparativă a particularităților epidemiologice ale invaziei toxocarice și ale altor entități parazitare la noi în țară. În Republica Moldova, această maladie nu este inclusă în lista afecțiunilor pentru înregistrare și evidență obligatorie, de aceea incidența și prevalența prin această parazitoză nu sunt cunoscute [147].

Cercetările efectuate în anii 2004-2016 au demonstrat că toxocaroză a devenit cea mai răspândită invazie parazitară în Republica Moldova [142]; totodată, țara noastră înregistrează un indice înalt privind incidența și prevalența invaziei toxocarice, patologia devenind astfel o problemă de interes național. Ponderea persoanelor mature cu toxocaroză a crescut considerabil. 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 $58,9\% \pm 7,0\%$ la pacienții cu diferite stări morbide. Ritmul de creștere a invaziei toxocarice a sporit, în ultimii 10 ani, cu 37,2%, pe când helminto-antropozoză și alte parazitoză, dimpotrivă, au înregistrat un ritm de scădere între 44,8% și 87,5 %, separate pe forme nosologice. Rezultatele obținute sunt direct proporționale cu creșterea numărului de maidanezi, infestarea lor și cu intensitatea de poluare a solului cu ouă de *T. canis* și justifică suplimentar cauzele prevalenței invaziei toxocarice,

comparativ cu alte entități parazitare, la populație [2, 47]. Infestarea cu *Toxocara canis* a gazdei naturale (până la 52,8% dintre câini), poluarea solului până la 86,0%, iar în unele zone chiar până la 100,0% dintre probe, intensitatea de poluare a solului din municipiul Chișinău de câteva ori mai mare comparativ cu alte capitale sunt doar câteva dintre aspectele epidemiologice ale toxocarozii elucidate în autoreferatul tezei [29, 42, 47].

Potrivit informațiilor disponibile [142, 254], în orașul Chișinău se estimează că există aproximativ 10.000 de câini domestici și vagabonzi, iar gradul de detectare a ouălor de *T. canis* prin intermediul coproscopiei a fost de 19,4%. Conform datelor furnizate de Institutul de Zoologie al Academiei de Științe a Moldovei, s-a constatat că, în ultimii ani, intensitatea infestării cu *T. canis* la câinii vagabonzi adulți a crescut, înregistrându-se o prevalență de 39,6% în zonele urbane și 52,8% în zonele rurale ale republicii. Prevalența infestării la căței a fost mai mică, fiind de 9,6% în zonele urbane și 12,6% în zonele rurale.

1.4. Rolul sistemului imun în patogeniza toxocarozii

Conform conceptelor moderne, toxocaroză este o invazie, în patogeniza căreia se implică un ansamblu complex de reacții patologice interdependente, care sunt rezultatul nu numai al acțiunii mecanice a larvelor helminților asupra țesuturilor gazdei, dar și al răspunsului imun adaptiv al organismului uman.

După ce sunt ingerate de către om și ajung în intestin, ouăle parazitului eclozează eliberând larvele (larva S2) ce trec în circulația sanguină prin peretele intestinal și realizează migrația somatică, la fel ca și în cazul altor gazde paratenice. Prin sistemul venei porte, larvele ajung în ficat. Unele dintre ele rămân în ficat: înconjurate de infiltrate inflamatorii formează granuloame parazitare, putând supraviețui și persista în această stare timp de până la 11 ani. Larvele rămase, după ce trec prin sinusoida hepatică, ajung în *v. hepatica* și apoi, prin *v. cava* inferior – în jumătatea dreaptă a inimii. Odată ajunse în *a. pulmonaris*, continuă să migreze și trec din capilarele pulmonare în *v. pulmonaris*, jumătatea stângă a inimii și apoi, prin sângele arterial, diseminează în diferite organe și țesuturi [20]. Larvele S2 *T. canis* sunt identificate în ficat, plămâni, inimă, rinichi, pancreas, creier, ochi și alte organe și țesuturi [10, 29, 89, 262].

Parazitul fixat în țesuturi sub formă de larvă își păstrează viabilitatea timp îndelungat (luni, ani), nu crește, nu se schimbă morfologic, nu ajunge la maturitate sexuală, deci nu se reproduce în organismul uman, prin urmare rămâne într-o stare latentă, adică nu-și mai continuă evoluția („impas parazitar”). Sub influența unor stimuli, larvele pot deveni active și pot continua migrația. În cursul fazei de migrare viscerală, larvele exercită o acțiune mecanică, traumatică, infecțioasă (pot vehicula viruși și bacterii preluate din tubul digestiv) și toxico-alergică asupra țesuturilor

gazdei. Prin urmare, apar modificări inflamatorii cu predominarea eozinofiliei, hipergammaglobulinemia cu hiper-IgE și necroză tisulară (Woodruff A.W., 1970). Larvele se pot încapsula formând granuloame, în care sunt distruse sau rămân viabile mai mulți ani [51]. Conform unor surse, după încapsulare, larvele S2 pot să trăiască în stare de hibernare până la doi ani [234], fără a crește sau a se dezvolta [32]. Ele sunt capabile să se reactiveze, să părăsească granulomul și să continue migrarea. Când mărimea larvei depășește diametrul vasului sangvin, ea se localizează la acest nivel și penetrează activ peretele vasului, migrând în țesutul adiacent. În cele din urmă, larvele S2 mor, sunt dezintegrate și absorbite de macrofage sau se calcifică. Larvele S2 *T. canis*, în stare de agonie sau de moarte, provoacă modificări și efecte patologice locale și generale mai mari decât cele vii [149, 264].

Factorul patogenetic principal în toxocaroză aparține sensibilizării organismului de către antigenii excretori-secretori și somatici ai Toxocarelor [236, 271]. Antigenii se descuamează ușor de pe epicuticulă atunci când este înconjurată de anticorpi specifici [178]. Antigeni în corpul gazdei se produc continuu, crescând odată cu reactivarea migrației (antigeni excretori-secretori) sau după moartea larvelor (antigene somatice).

Patogeneza toxocarozei este încă insuficient studiată. Actualmente este acceptat rolul patogen al răspunsului imun al gazdei la antigenul larvelor de *Toxocara*. Rolul principal revine subpopulațiilor de limfocite T helper 2 (Th2, reacției alergice de tip imediat) și T helper 1 (Th1, reacții alergice de tip întârziat), dar contribuția relativă a acestor subpopulații la dezvoltarea răspunsului imun rămâne a fi nedefinită. Invazia cu *Toxocara* activează mecanismele umorale și celulare ale imunității nespecifice (sistemul complement, fagocitoză etc.) și specifice (celulele B și T), destinate eliminării antigenelor. Agresiunea antigenică excesivă, în condițiile modificărilor inițiale ale răspunsului imun al gazdei, poate transforma răspunsul imun în unul alergic, exercitând leziuni polimorfe ale organelor-țintă și ale altor țesuturi. Inițial, răspunsul imun evoluează ca hipersensibilitate de tip imediat, cu implicarea mastocitelor, cu infiltrare eozinofilică și cu modificări vasculonecrotice la nivelul țesuturilor și organelor. Ulterior, se alătură infiltrația limfocitară și formarea granuloamelor, caracteristice hipersensibilității de tip întârziat [51, 227, 238, 242].

În faza tisulară a ciclului evolutiv la om, rolul de bază în protecția organismului le revine eozinofilelor și IgE, metazoarele parazitare fiind prea mari pentru a fi distruse prin fagocitoză [22, 118, 184]. IgE are un rol dublu: provoacă degranularea mastocitelor și asigură fixarea eozinofilelor pe paraziți. Rolul reglator aparține limfocitelor T. Nivelurile ridicate de IgE și eozinofilia depind de acțiunea citokinelor secretate de Th2 (interleukinele IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13) [254].

IL-4 contribuie la comutarea celulelor B purtătoare de IgM-IgG la sinteza IgE, crește producția de IgG1 [196]. IL-5 joacă un rol important în maturizarea și supraviețuirea eozinofilelor în focarele de inflamație. La etapa de sensibilizare, sub influența antigenului se formează anticorpii IgE specifici, care se fixează pe receptorii membranelor celulare ale mastocitelor, bazofilelor, monocitelor, eozinofilelor. La contactul repetat, antigenul se cuplează cu două molecule de IgE fixate pe granulocitele bazofile, determinând degranularea mastocitelor și eliberarea mediatorilor inflamatori (histamină, leucotriene, serotonină, factori de activare a trombocitelor, factori de chimiotaxie a eozinofilelor și neutrofilelor, interleukine 4, 5, 6, 8) și acțiunea acestora asupra organelor-țintă. Eozinofilul este principala celulă efectoră a imunității antiparazitare [22, 214].

Proprietățile citotoxice ale eozinofilelor asupra paraziților depind de cantitatea de anticorpi, deoarece activarea acestor celule este mai pronunțată la opsonizarea paraziților cu IgE, anticorpi IgG și cu componentele complementului [215, 255]. Anticorpii se fixează de larve prin fragmentul Fab, iar prin fragmentul Fc – de eozinofile. Are loc degranularea eozinofilelor și depozitarea componentelor granulelor (proteină majoră bazică, materialul peroxidaza pozitiv) pe suprafața larvelor. Efectul citotoxic al eozinofilelor este potențat de substanțele secretate de mastocite (histamină), neutrofile, macrofage. Enzimele celulelor activate, peroxidaza și proteină majoră bazică a eozinofilelor contribuie la distrugerea parazitului, iar histaminaza și fosfolipasa D neutralizează aminele mastocitelor, inhibând dezvoltarea reacțiilor alergice. În același timp, substanțele secretate de eozinofile pot provoca leziuni la nivelul țesuturilor.

Hipereozinofilia suprimă apoptoza eozinofilelor, responsabilitatea fiind atribuită IL-3, IL-5, GM-CSF (factorul de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage). În legătură cu creșterea în patul vascular a numărului absolut de eozinofile și celule cu o vârstă mai mare decât cea normală (datorită revenirii din țesuturi), distrugerea lor se amplifică brusc și se eliberează enzime. Sub influența peroxidazei eozinofilice, se lezează endoteliul vaselor sanguine și endocardul, iar proteina majoră bazică, prin inactivarea heparinei, contribuie la formarea trombilor [215, 222, 250]. Se poate presupune că eozinofilele activate sunt responsabile de dezvoltarea endocarditei parietale, a sindromului pulmonar, de afectarea sistemului nervos central în toxocaroza larvarică cu evoluție îndelungată [198]. Nivelurile ridicate de eozinofile pot avea consecințe severe asupra organismului gazdă, ca urmare a eliberării mediatorilor celulelor mastocitare. Migrarea larvelor de *Toxocara* prin plămâni poate fi însoțită de reacții de tip astmatic [90, 119, 260].

Complexele imune (CIC, în special cu eozinofilele) se formează în mod constant la fiecare întâlnire a anticorpilor cu antigenii și sunt, de obicei, distruse de fagocitele mononucleare din ficat și splină. Formarea CIC presupune ca antigenul să persiste în organism: exces de antigen și insuficiență de anticorpi. CIC interacționează cu sistemul complementului care, la rândul său, prin

chimiotaxie acționează asupra leucocitelor polimorfonucleare. Aminele vasoactive secretate de trombocite, bazofile și mastocite cresc permeabilitatea vasculară, creează posibilitatea depunerii CIC pe pereții vaselor și dezvoltarea inflamației. Un rol important în dezvoltarea inflamației revine prostaglandinelor. În focarul cu leziune, este posibilă formarea vasculitelor eozinofilice și granulomatoase. Eozinofilele distrug parțial complexe imune, diminuând astfel severitatea reacțiilor patologice din țesuturi. Prezența complexelor imune circulante (CIC) poate servi drept indicator al activității bolii. Pe fundalul unei concentrații ridicate de CIC, a fost detectată inhibarea activității fagocitare a neutrofilelor. Este posibil ca depunerea de CI în țesuturi să fie cauza apariției febrei, afectării rinichilor, a pielii, a articulațiilor, a plămânilor și a sistemului nervos central [221, 241].

Dacă sistemul imun nu este capabil să elimine complet paraziții, atunci îi izolează de țesuturile organismului prin celulele din zona inflamației, reprezentate de Th1 limfocite [203]. Predominarea citokinelor celulare Th1 este asociată cu activarea celulelor T de citokina IL-12, care este secretată de macrofage la interacțiunea cu antigenul. Această citokină (IL-12) inhibă secreția de citokine Th2. Mobilizarea subpopulației Th 1 cu producerea de anticorpi IL-2, IL-12, gama-interferon și IgG contribuie la dezvoltarea reacțiilor granulomatoase în organe și țesuturi [26, 180, 214]. Ca urmare, se formează granuloame de celule epitelioid.

Histomorfologic, toxocaroză este o granulomatoză eozinofilică diseminată. În centrul granulomului sunt eozinofile distruse și fibrinoid al țesutului conjunctiv, la periferie – o zonă de celulele epitelioid. Celulele epitelioid sunt formate din macrofage activate în timpul stimulării cronice cu citokine. Continuând să secrete factorul de necroză tumorală (TNF), acestea intensifică inflamația. Țesuturile adiacente sunt infiltrate masiv cu eozinofile și cristale Charcot-Leyden. Ulterior, se produce fuziunea celulelor epitelioid și formarea celulelor multinucleate (celule *Langhans* uriașe).

Celule gigante multinucleate *Langhans* reprezintă etapa finală de diferențiere a celulelor din seria monocit-macrofag. La periferie, se formează o capsulă fibroasă. Granuloamele, de obicei, sunt găsite în țesutul conjunctiv al diferitelor organe, adesea în apropierea vaselor sanguine (de obicei, venulele), la fel implicate în procesul de granulomatoză [17]. O reacție de acest tip poate fi considerată ca o manifestare morfologică a imunității, care are drept scop de a limita dezvoltarea parazitului în stadiile incipiente. Prezența larvei nu este obligatorie pentru dezvoltarea granulomului matur, un răspuns inflamator apare când se produc antigene de larve migratoare, în special în caz de suprainvazie [22].

Cu excepția leziunilor mecanice cauzate de larve ca urmare a migrării către ochi și creier, la baza manifestărilor clinice ale toxocarozii stă mecanismul imunopatogenetic. Acest mecanism

este mediat de raportul dintre celulele Th1 (formatoarea granulomului) și celulele Th2 (determinând creșterea anticorpilor IgE și a eozinofilelor) [109, 139, 256]. Diverse leziuni alergice, mediate de eozinofile, sunt responsabile de tipul de răspuns individual al gazdei după invazia cu *Toxocara* [131, 133].

Mulți autori evidențiază capacitatea larvelor de *Toxocara* de a supraviețui și de a continua migrația în țesuturile gazdă, în ciuda unui răspuns imun puternic [6, 7, 38, 75, 136]. Această abilitate de supraviețuire este legată de capacitatea larvei de a se autoproteja de microambientul local.

Membrana „liberă” de pe suprafața larvelor de *Toxocara* poate „aluneca” sub influența răspunsului imun [97, 103]. Larvele, secretând superoxid dismutaza (SOD), se protejează de metaboliții activi al organismului [104, 153, 264].

Scindarea enzimatică a imunoglobulinelor cu îndepărtarea fragmentului Fc, ca urmare a secreției de proteaze, contribuie la deteriorarea anticorpilor [76, 245]. Opuându-se răspunsului imun, larvele sunt capabile să inducă imunosupresie [6, 7, 38, 169]. Suprimarea răspunsului imun are loc prin inactivarea macrofagelor. Aceste celule pot fi „supraîncărcate” cu antigene libere (polizaharide, glicoconjugate), care împiedică acțiunile antigenelor. Prostaglandinele secretate de parazit suprimă reacțiile inflamatorii din contul chimiotaxiei afectate, al suprimării activității fagocitare și al activității bactericide nefagocitare a neutrofilelor [97, 103].

1.5. Simptomatologia clinică asociată toxocarozelor

Simptomatologia este extrem de polimorfă și este determinată de încărcarea parazitară (numărul de ouă înghițite), de frecvența infectărilor, de distribuția anatomică a larvelor și de răspunsul imun al gazdei. Printre simptomele clinice semnalate de pacienții cu toxocaroză serologic confirmată, s-au identificat: dureri abdominale (41%), cefalee (12%), eozinofilie (9,2%), limfadenopatie (7,0%), simptome neurologice (5,1%), erupții cutanate (4,6%), pneumonie (4,6%), alergii (4,6%), simptome oculare (3,2%), dureri musculare (2,8%), hepatomegalie (2,85 %), febră (2,3%) [11, 47, 62, 72, 115].

În raportul experților OMS privind helmintiazele (OMS, 1965), se menționează că toxocaroză se manifestă clinic prin două forme: sindromul LMV („larva migrans visceralis”) și oftalmia toxocară (sindromul LMO „larva migrans ocularis”). Ulterior, a fost descrisă o altă formă manifestată clinic a bolii – toxocaroză latentă („covert”) [10, 181], iar Bass J.L. și colaboratorii săi au identificat, în același an, toxocaroză asimptomatică (1987). În anul 1997, Magnaval J.F. a raportat forma neurologică a toxocarozelor. În anul 2001, a fost propusă o clasificare a toxocarozelor, bazată pe combinarea manifestărilor clinice și a mecanismelor imunologice,

incluzând intensitatea răspunsului imun al gazdei și localizarea larvelor de *Toxocara* [104-106, 132, 134]. Această clasificare cuprinde patru forme principale: sistemică (clasică: *Larva migrans viscerală*, LMV), toxocaroză atipică sau ocultă („covert”), toxocaroză localizată (sindromul LMO și toxocaroză neurologică) și forma asimptomatică. Această clasificare nu include formele cutanată și astmatică și, din acest motiv, nu a fost acceptată de către medicii practicieni. Trebuie menționat că în literatura de specialitate, până în prezent, sunt evidențiate două forme de infecție: sindroamele *Larva migrans visceralis* (LMV) și *Larva migrans ocularis* (LMO).

Larva migrans visceralis (LMV) este produsă de migrarea larvelor prin organele interne și de reacția inflamatorie secundară, simptomele variind în funcție de organul afectat. Se întâlnește atât la copiii cu un istoric de pică, cât și la adulți. Fenomenul „pica” este estimat drept principal factor de risc pentru boala umană [2, 15, 22]. Picacismul și, în special, geofagia cresc riscul de infectare cu toxocaroză de 1,6 și 4,3 ori [1, 27, 42]. Numărul de copii predispuși geofagiei constituie 10,3–23,3 % [48]. Datele literaturii menționează o incidență crescută a acestei patologii la copiii mici, între 2 și 5 ani (în special la cei cu geofagie) [3, 46] și include ca manifestări majore următoarele simptome: febră (80%), tuse cu wheezing (60-80%), convulsii (20-30%), dureri abdominale, acutizarea manifestărilor alergice [5, 84]. Examenul clinic obiectiv evidențiază: hepatomegalie (65-87%), leziuni cutanate urticariene (20%), adenopatii (80%) [14].

Febra apare la un procent cuprins între 55% și 80% dintre pacienții afectați de toxocaroză, conform constatărilor realizate de Snyder C. H. în 1961. Se observă o recurență a subfebrilității, cu manifestare rară febrei care să atingă 40°C; aceasta se intensifică în timpul amiezii sau seara și este însoțită de frisoane și transpirație excesivă. Durata perioadei febrile poate varia între două săptămâni și un an. De regulă, creșterea temperaturii corpului este evidentă în coincidență cu perioadele de manifestări pulmonare.

Sindromul bronhopulmonar este întâlnit în 20-50% din cazuri [111, 141, 270]. Afectarea sistemului respirator se manifestă prin diverse simptome: de la manifestări ușoare de tipul răcelii, până la sindrom bronhoobstructiv pronunțat. Cea mai frecventă afecțiune diagnosticată este reprezentată de bronșite recurente și pneumonii eozinofilice [21, 81 190, 198]. Copiii prezintă tuse și atacuri de sufocare, predominând tusea seacă paroxistică, în special în timpul nopții, wheezing. Stetacustic, în plămâni se pot percepe raluri uscate și umede cu diferite intensități. Conform datelor prezentate de Shrand H. (1964), tusea și/sau dispneea se atestă la 37% dintre copii, iar infiltratele pulmonare sunt detectate radiologic la 32%. Ca urmare a unei eozinofilii prelungite și accentuate, poate apărea pneumoscleroza [29, 221]. În cadrul examinării radiologice, în plămâni se atestă infiltrate pulmonare solitare sau multiple, accentuarea desenului pulmonar și uneori imaginea unei infiltrații pulmonare [21, 158]. Cel mai frecvent, se observă noduli pulmonari înconjurați de un

halou periferic sau noduli de sticlă șlefuită, cu dimensiuni variabile între 4 și 40 mm. Distribuția acestor noduli este difuză sau predominant subpleurală. Imaginile radiologice prezintă o natură pasageră, caracterizată prin apariția și dispariția lor în câteva zile, cu posibilitatea reapariției în alte regiuni pulmonare, motiv pentru care sunt denumite infiltrate fugace. În tabloul biologic, se constată o eozinofilie marcată, subliniind răspunsul alergic specific asociat [85, 129, 216, 270].

La apogeul invaziei, jumătate dintre copiii afectați prezintă simptome precum dureri abdominale, senzație de balonare, greață și, uneori, vomă și diaree. Hepatomegalia este un semn caracteristic al sindromului LMV. Potrivit datelor din literatura de specialitate, se estimează că acest simptom apare în 65% – 87% dintre cazuri [28, 29, 46, 80, 92]. La palpare, ficatul este dens, neted și adesea tensionat. Biopsia hepatică relevă o infiltrare interstițială marcată cu eozinofile, prezența granulelor eozinofilice cu sau fără larve.

Aproximativ jumătate dintre pacienți (45%) prezintă splenomegalie [28, 46]. În 60-67% dintre cazuri, se constată o mărire a ganglionilor limfatici, inclusiv limfadenopatia sistemică. Ganglionii limfatici sunt de dimensiuni mici, nedureroși și reci la atingere [28, 46, 80, 92].

Adesea, însoțind alte tulburări organice pronunțate, se dezvoltă erupții cutanate recurente, de tip eritematos sau urticarian, localizate în special la nivelul palmelor și picioarelor (erupții urticariene pruriginoase). La palparea zonelor afectate, se pot observa mici leziuni. Uneori, la copiii cu astfel de erupții cutanate recurente și cu un diagnostic de „dermatită atopică” sau „eczemă”, se constată prezența unor titruri ridicate de anticorpi specifici pentru *Toxocara* [115].

În ultimii ani, pe lângă formele viscerală și oculară, mai mulți cercetători disting și forma neurologică a toxocaroziei. Se susține că migrarea larvelor de *Toxocara* în creier provoacă afectarea sistemului nervos central sub formă de crize de tip *petit mal*, convulsii epileptiforme, pareză și paralizie. Cu toate acestea, se consideră că epilepsia nu reprezintă o consecință directă a toxocaroziei, ci poate predispute la infecție.

Chiar dacă răspunsul imun sistemic la *T. canis* a fost studiat în detaliu, răspunsul imun specific creierului a fost subiectul a mai puține cercetări. S-a observat că există o exprimare diferențiată a citokinelor și a altor biomarkeri, asociată cu leziunile cerebrale sau cu factorii implicați în neurodegenerare la șoareci consanguini infectați și neinfecțați. De asemenea, date preliminare au indicat o posibilă conexiune între afectarea semnificativă a memoriei și producția de citokine asociate cu infecția cu *T. canis* în hipocamp, o zonă cunoscută pentru rolul său în procesele de învățare și memorie. În special, rămâne o enigmă faptul că invazia cerebrală a larvelor de *T. canis* pare să producă rareori un sindrom neurologic evident sau să cauzeze tulburări neuropatologice la oameni. Investigarea relației dintre gazdă și parazit în creier poate aduce lumină asupra simptomelor subtile ale toxocaroziei cerebrale umane, în care pacienții pot prezenta

afecțiuni precum retard mental, epilepsie, neurodegenerare și alte tulburări ale sistemului nervos central (hiperactivitate, instabilitate afectivă etc.).

Afectarea cardiacă poate apărea mai rar, dar cu o evoluție mai gravă [147]. Ca rezultat al infiltrării endocardului și miocardului cu eozinofile, se dezvoltă fibroza endocardică cu cardiomiopatie restrictivă, însoțită de eozinofilie periferică – endocardită Löffler – vasculită eozinofilică cu endocardită parietală sau endocardită fibroblastică parietală cu eozinofilie [17, 26, 83, 96, 214, 243, 243]. Afectarea mușchilor papilari și a corzilor duce la insuficiența valvei mitrale și, uneori, a valvei tricuspide. Endocardita este complicată de formarea de trombi parietali cu dezvoltarea ulterioară a tromboemboliei. Se observă o mărire în dimensiuni a inimii, zgomote cardiace atenuate, uneori, suflu sistolic, aritmii. În cazurile de deces, cauzele sunt insuficiența cardiacă și emboliile. Pot fi înregistrate și manifestări reumatologice, monoartrite, paniculita septală. Au fost documentate cazuri de pancreatită eozinofilică, diverse leziuni renale, granuloame eozinofile în mucoasa rectală LMV [1, 5, 9, 10, 12, 15, 130, 149, 151, 254, 263].

Mai des întâlnită în practica medicală este forma incompletă a sindromului LMV [6, 75, 82, 85, 90, 94] care se manifestă clinic mai puțin sever și este caracterizată doar de câteva semne ale sindromului clasic LMV, cum ar fi hepatomegalia și eozinofilia.

Larva migrans ocularis (LMO) se întâlnește la adulți și copiii mari (10-16 ani), este localizată unilateral, poate fi determinată de migrarea în ochi a unei singure larve. De aceea, în istoricul bolii poate să nu intervină pica sau contactul cu câinele și pot lipsi multe dintre semnele clinice asociate migrării larvelor (eozinofilia, leucocitoza, anticorpii specifici). Persoanele cu LMO nu prezintă manifestările sistemice întâlnite în LMV, acestea se limitează la ochi și trebuie diferențiate de alte afecțiuni oculare, inclusiv retinoblastomul, cu care uneori poate fi confundată [21, 54].

În anii '50 ai secolului trecut, au fost raportate primele cazuri de toxocaroză oculară: N. Wilder, în urma analizei histologice a ochilor enucleați la copiii cu retinoblastom, a identificat larve de nematode sau capsulele lor hyaline, în aproximativ jumătate dintre cazuri. În perioada ulterioară, diagnosticul toxocarozii oculare a fost confirmat în diverse țări. Abia în ultimii ani s-a stabilit conexiunea dintre leziunile oculare și toxocaroză oculară cauzată de acest parazit. În prezent, există numeroase publicații care descriu diferite manifestări clinice ale toxocarozii oculare, cum ar fi endoftalmia difuză, corioretinopatia granulomatoasă posterioară, corioretinopatia granulomatoasă periferică și papilita optică [194, 214].

Tabloul clinic al leziunilor oculare poate fi variat și nu există niciun simptom patognomonic pentru toxocaroză oculară. Unii pacienți pot prezenta o inflamație oculară

pronunțată, în timp ce la alții pot lipsi complet reacțiile inflamatorii, acești copii fiind aduși la medic din cauza scăderii acuității vizuale sau a strabismului [13, 38, 51, 138, 186, 218].

În toxocaroza oculară se afectează segmentul posterior al ochiului, se pot observa hemoragii mici și modificări inflamatorii în retină, în corpul ciliar și în corpul vitros. Principalele manifestări clinice ale sindromului includ: scăderea acuității vizuale, de obicei unilaterală (84%), strabismul (10%), endoftalmia (6%) și ochiul „roșu dureros” cu edem periorbital (2%) [10, 34].

Specialiștii în oftalmologie identifică următoarele variante de toxocaroză oculară: granuloame localizate în partea posterioară a ochiului, granuloame periferice, uveită, endoftalmită cronică, abces vitros, nevrită optică, cheratită și migrarea larvelor în corpul vitros.

Forma latentă de boală (cele mai multe cazuri sunt asimptomatice) este mai frecvent diagnosticată doar în contextul evaluărilor serologice. Se manifestă prin dureri abdominale recurente, tuse, wheezing, hepatomegalie, cefalee, anorexie, tulburări de creștere. De menționat că eozinofilia este rară, iar titrul anticorpilor anti-*Toxocara* este moderat crescut [23, 54, 200].

1.6. Criterii de diagnostic pentru toxocaroză

Diagnosticul parazitologic de certitudine în toxocaroză este posibil numai prin examen histopatologic, cu identificarea morfologică a larvelor S2 de *Toxocara* la nivelul fragmentelor biopsice sau prin detectare tisulară de AND parazitar prin reacție PCR. Deoarece procedura este invazivă și probabilitatea de a obține un fragment tisular care să conțină larve este redusă, acest tip de diagnostic este mai puțin utilizat [19, 29, 31, 46, 55, 60, 87, 150, 157, 191]. De aceea, testele imunologice bazate pe detectarea anticorpilor specifici sau a antigenelor parazitare în serul sanguin constituie pilonul în diagnosticul toxocarozei: ELISA IgM și IgG anti *Toxocara*, care presupune utilizarea de antigene TES (antigene *Toxocara* de tip ES: excretorii-secretorii) și Western Blot [30, 54, 55, 61, 62, 69]. Cu toate acestea, atunci când se interpretează un rezultat serologic, trebuie să se țină cont de faptul că o seropozitivitate izolată are o semnificație patologică limitată.

Diagnosticul toxocarozei este unul etapizat. Inițial, pe baza criteriilor clinice, se stabilește sau se suspectează diagnosticul de toxocaroză. Al doilea pas constă în confirmarea diagnosticului prin metode imunologice.

Prima etapă de diagnostic: suspectarea „toxocarozei” – prezintă cele mai mari dificultăți, din cauza polimorfismului manifestărilor clinice și a absenței unor semne clinice și de laborator specifice invaziei.

În procesul de diagnosticare a toxocarozii, se utilizează un algoritm care cuprinde evaluarea simptomelor și a semnelor clinice, identificarea eozinofiliilor, creșterea nivelului imunoglobulinelor clasei E și colectarea anamnezei epidemiologice a pacientului.

Diagnosticul clinic al cazurilor de sindrom LMV, de obicei, nu prezintă dificultăți. Acesta va fi suspectat la un copil cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani, cu geofagie și manifestări majore de eozinofilie, febră recurentă, sindrom pulmonar, adenopatie și hepatomegalie. Hipereozinofilia în sângele periferic este o caracteristică permanentă în cursul *larvei migrans viscerele* [56, 57]. În ceea ce privește manifestările clinice, la unii copii boala evoluează în varianta clasică a sindromului LMV, descrisă de R.S. Beaver în anul 1952 printr-un tablou clinic complet (sindrom pulmonar și hepatomegalie), iar diagnosticul clinic al căruia nu prezintă dificultăți. În cazurile caracterizate printr-un tablou clinic incomplet, diagnosticul de LMV va fi suspectat în caz de hipereozinofilie [217], persistentă pe termen lung până la dezvoltarea reacției leucemoide de tip eozinofil. De obicei, nivelul relativ al eozinofilelor depășește 30%, iar în unele cazuri ajunge la 90%. Eozinofilia ridicată poate apărea și în cazul toxocarozii oculare (până la 44%), dar, în general, este mai puțin pronunțată și nu atât de constantă. Numărul total de leucocite se ridică la $15-20 \times 10^9/l$, iar în unele cazuri – până la $80 \times 10^9/l$. Eozinofilia poate persista câteva luni sau chiar ani. Conținutul mediu de leucocite și eozinofile la copii tinde să crească pe măsură ce severitatea bolii crește. În evoluția subclinică a toxocarozii la copii, valorile eozinofilelor variază de la 8 la 37%: în cazurile ușoare – de la 12 la 74%; în cazurile moderate – de la 20 la 80%; iar în cazurile severe – de la 60 la 79% [24].

În urma examenului clinic, la copiii cu Toxocaroză se vor identifica anemie, leucocitoză, creșterea valorilor VSH, γ -globulinelor și IgE totale [54, 56, 57, 59, 68, 91, 99].

Pe parcursul evoluției bolii, anemia la pacienți crește treptat, cu o scădere a numărului de eritrocite și a nivelului de hemoglobină, în timp ce VSH este, de obicei, crescut. Nivelul total al proteinelor din serul sanguin crește datorită prezenței gamaglobulinelor. În stadiile incipiente ale bolii, predomină IgM, iar mai târziu apar IgG. Nivelul de IgE crește semnificativ și brusc, depășind de 25-30 de ori limita normală la unii pacienți. Cu toate acestea, în cazul toxocarozii oculare, aceste fenomene nu sunt atât de pronunțate și pot chiar să lipsească.

Un aspect distinctiv al toxocarozii, în contrast cu alte helmintiaze, constă nu doar în manifestările imunopatologice semnificative, ci și în puternicul său efect imunosupresor. Astfel, la copiii infectați cu *Toxocara*, nivelul anticorpilor specifici după vaccinare și chiar revaccinare împotriva difteriei, tetanosului și rujeolei a fost sub pragul de protecție [236]. La copiii neinfecțați, titrurile medii de anticorpi adesea depășesc pragul de protecție înainte chiar de revaccinare. În

comparație cu alte helmintiaze (precum enterobiaza sau ascariaza), *T. canis* manifestă un efect imunosupresor polivalent extrem de activ.

Forma latentă de boală (cele mai multe cazuri sunt asimptomatice) este mai frecvent diagnosticată doar în contextul evaluărilor serologice. Trebuie remarcat faptul că eozinofilia este rară: conform studiilor unor autori, 27% dintre pacienți au eozinofile cu valori în limitele normei [197], iar titrul anticorpilor anti-*Toxocara* este moderat crescut. [22, 24, 60].

Polimorfismul manifestărilor clinice ale toxocarozii latente (febră, anorexie, dureri abdominale, cefalee, slăbiciune, greață, vomă, somnolență, tulburări de somn, tulburări de comportament, hiperemie a mucoasei faringiene, tuse, pneumonie, hepatomegalie, limfadenopatie, manifestări alergice, dureri articulare și altele), uneori extrem de pronunțate, creează dificultăți în diagnostic [180, 267]. Vârsta medie a copiilor cu toxocaroză este de 7-8 ani. Adesea, cazurile de toxocaroză latentă sunt diagnosticate pe baza dispariției manifestărilor clinice și a normalizării parametrilor de laborator după terapia antihelmintică sau rămân nediagnosticate [6, 75, 82, 85, 90, 94, 122, 132, 176].

Toxocaroză oculară este semnalată frecvent în practica specialiștilor oftalmologi. Boala apare la copiii cu vârsta cuprinsă între 3-16 ani. Este localizată unilateral și se manifestă prin strabism, diminuarea acuității vizuale și congestia ochiului [119, 132, 176, 215, 235]. Eozinofilia în aceste cazuri este adesea absentă [136]. Persoanele cu LMO nu prezintă manifestările sistemice întâlnite în LMV.

Cazurile de toxocaroză neurologică, cel mai probabil, rămân nediagnosticate. Diagnosticul se bazează pe prezența semnelor și sindroamelor neurologice, absența unui diagnostic etiologic, pleocitoză eozinofilică și creșteri marcante ale proteinelor totale din lichidul cefalorahidian [9, 58, 59, 104, 105, 106]. Punctatul măduvei osoase evidențiază hiperplazie eozinofilică.

Anamneza epidemiologică poate ajuta în mod semnificativ stabilirea precoce a diagnosticului. Geofagia la copii indică un risc ridicat de infecție. Obiceiurile de joacă ale copiilor și atracția lor pentru animalele de companie îi expune la un risc de infectare mai mare decât pe adulți. Abilitățile insuficiente de menținere a curățeniei corpului, cultura alimentară, menținerea ordinii în mediu sunt factori care contribuie la creșterea riscului de infecție.

Al doilea nivel de diagnosticare este diagnosticul imunologic bazat pe detectarea anticorpilor specifici sau a antigenelor parazitare în serul sanguin [51, 76, 180, 242, 262].

Elaborarea testelor serologice, care fac posibilă detectarea anticorpilor la antigenele toxocarozii (IgG specifice), a durat în timp. Au fost utilizate ca antigene diverse etape ontogenetice ale dezvoltării nematodei *T.canis*: adulți (extracte, paraziți întregi și fragmentele acestora), larve din stadiului doi de dezvoltare (extracte, larve întregi și fragmentele acestora), ouă invazive

(extracte), produse excretor-secretoare ale larvelor din stadiul de dezvoltare doi și trei [21, 56, 99]. Din toate testele imunologice pentru diagnosticul LMV, cea mai mare specificitate și sensibilitate aparține testului imunosorbent legat de enzime (ELISA) și testul imunoblot cu utilizarea de antigene TES (antigene *Toxocara* de tip ES: excretorii-secretorii).

Intensitatea testelor ELISA serologice se măsoară în titruri sau densitate optică, ale căror valori se corelează cu intensitatea invaziei și cu manifestările clinice [21, 56]. Are un grad înalt de sensibilitate și specificitate pentru localizarea viscerală a helmintului (93,7 și, respectiv, 89,3%). Titrul anticorpilor împotriva antigenelor larvare din sânge (IgG) depinde de intensitatea invaziei, de localizarea agentului patogen și de starea imunității persoanei infectate. Titrurile de 1:800 și mai sus indică boala și 1:200–1:400 – purtătorul [17, 18, 124].

Invazia cu *Toxocara*, în fazele acută și cronică, este însoțită de producerea anticorpilor specifici. Intensitatea procesului de formare a acestora este determinată de amploarea invaziei și de particularitățile răspunsului imun al gazdei la invazie. În practica clinică se determină anticorpi specifici IgG împotriva antigenelor *Toxocara canis*. Pentru detectarea anticorpilor împotriva Ag *Toxocara canis* s-au utilizat diverse metode, bazate pe fenomenele precipitării, aglutinării, legării complementului, fortificării imunochimice a reacției primare antigenă-anticorp. În prezent, reacția de analiză imunoenzimatică și imunoblottingul sunt considerate cele mai indicate și mai sensibile metode. Pentru aceste reacții, în calitate de antigenă se utilizează produsele excretoare-secretoare ale larvelor *Toxocara canis* din stadiul al doilea de dezvoltare. Experimental s-a demonstrat că anticorpii *anti-Toxocara canis* se detectează peste patru zile – patru săptămâni după invazie și se păstrează în decursul mai multor luni și chiar ani. [57, 133, 139, 208, 209].

Este de reținut că testele serologice nu fac distincție între infecțiile de dată recentă și cele vechi și sunt un indicator al viabilității larvei [3, 180]. Prezența anticorpilor *Toxocara* IgG pacient nu întotdeauna confirmă legătura cauzală între invazie și prezența manifestărilor clinice, ceea ce creează dificultăți în managementul pacientului. Determinarea stadiului inițial al unei invazii poate fi importantă în diagnosticarea bolii și în decizia de a iniția terapia specifică [17, 19, 42, 46].

În forma oculară, titrurile de anticorpi sunt reduse sau în limite normale, în schimb titrul din corpul vitros sau din umoarea apoasă poate fi crescut. Tehnica western-blotting (deși cronofagă) este mai sensibilă decât ELISA [17, 19, 42, 47]. Pentru imunodiagnosticul toxocarozii umane, utilizarea combinată a TES-ELISA urmată de WB reprezintă opțiunea actuală preferată din punctul de vedere al sensibilității și specificității. Cu toate acestea, dificultatea diagnosticării infecției active în toxocaroză comună/ascunsă rămâne o problemă. Metodele utilizate pentru imunodiagnosticul infecțiilor bacteriene, virale sau protozoare (toxoplasmoză) nu oferă posibilitatea de a evalua vechimea prezenței IgG specifice utilizând nivelurile de IgM specifice,

deoarece anticorpul IgM pot fi găsiți pe parcursul helmintiazei [79, 180]. Detectarea altor clase de imunoglobuline, și anume IgE [105, 171], IgA [202, 134, 157], a subclaselor, și anume IgG4 [71, 166] sau a antigenului circulant s-a dovedit a fi incapabilă să facă distincția dintre infecțiile toxocarale generalizate active și cele autolimitate.

În prezent, diagnosticul unei toxocarozе comune/ascunse active se bazează pe argumente indirecte, cum ar fi prezența unor simptome altfel inexplicabile împreună cu eozinofilia din sânge și/sau nivelurile crescute de proteină cationică eozinofilă (ECP). Această situație este departe de a fi ideală și, pentru a rezolva această problemă dificilă, ar trebui efectuate mai multe cercetări.

Studiile anterioare privind identificarea anticorpilor specifici ai izotipurilor IgG, IgD, IgE, IgM, IgA la pacienții infestați cu *Toxocara* nu au confirmat legătura reciprocă dintre nivelurile sanguine ale acestora și durata invaziei. Fiecare își exercită propria funcție și are propria perioadă de apariție [38, 104]. IgG este produsă la 15-20 de zile după infectare și rămâne în sânge timp îndelungat.

În a. 2001, Hübner J. și colaboratorii săi au fost primii care au folosit determinarea avidității anticorpilor IgG la antigenul larvelor de *Toxocara*, pentru a detecta stadiile acute și cronice ale patologiei [106, 179, 259].

Aviditatea reprezintă puterea de legare a unui anticorp la un antigen și este determinată de interacțiunile necovalente formate între ele. Pe măsură ce sistemul imunitar dezvoltă un răspuns, aviditatea anticorpilor IgG crește, consolidând legăturile cu antigenul și conferindu-le o rezistență sporită la denaturare [17, 125, 152]. În cazul toxocarozеi și al altor boli virale, nivelul de aviditate al anticorpilor IgG poate furniza indicii despre etapele de dezvoltare ale bolii. Măsurarea avidității anticorpilor oferă informații relevante despre stadiul și progresia infecției [26, 42, 104, 137, 151, 242, 264].

Aviditatea scăzută (până la 35%) a anticorpilor IgG împotriva antigenului *Toxocara canis* este un marker al fazei acute a invaziei, iar un nivel crescut al avidității (peste 40%) este asociat cu faza cronică a invaziei [46, 47, 133, 212].

La pacienții cu toxocaroză, se atestă o corelație pozitivă semnificativă între valoarea indicelui de aviditate a anticorpilor IgG împotriva antigenului *Toxocara canis* și durata invaziei ($r=0,71$; $p<0,01$). Anticorpul IgG cu aviditate scăzută împotriva acestui antigen sunt detectați, în special, la pacienții cu durata invaziei mai mică de trei luni [111, 140, 208].

Metodele instrumentale de diagnostic pot juca un rol inestimabil în diagnosticarea toxocarozеi, deoarece permit identificarea leziunilor granulomatoase cauzate de larvele *Toxocara canis*.

La ecografia abdominală, se pot identifica multiple zone hipoecogene în ficat. Pe măsură ce boala progresează, leziunile devin mai mari și numărul zonelor hipoecogene crește. După 8-10 săptămâni, apar zone hiperecogene distincte în aceste leziuni, care se intensifică după tratament. Prezența structurilor hiperecogene care traversează zonele hipoecogene este un semn caracteristic al toxocarozii și indică formarea granuloamelor. Zonele hiperecogene pot reflecta procesul de vindecare și pot persista până la doi ani [159, 223]. Tomografia computerizată arată granuloamele din ficat ca zone de densitate redusă.

Semnele radiologice sunt nespecifice și pot fi confundate cu diverse boli infecțioase, inflamatorii și tumorale [111, 256]. Radiologic, larvele care tranzitează prin plămân în decursul ciclului lor evolutiv, declanșează reacții alergice de tipul infiltratelor Löffler, ca urmare a unei hipersensibilizări față de antigenele *T. canis*. În cadrul examinării radiologice, în plămâni se atestă infiltrate eozinofile solitare sau multiple, intensificarea desenului pulmonar și imaginea de infiltrare bronhopulmonară [21, 135].

În literatura de specialitate, sunt puține raportări de caz privind constatările radiografice ale implicării pulmonare în larva migrans viscerală la copii. Deși radiografia toracică poate să nu detecteze anomalii, tomografia computerizată (CT) poate evidenția prezența nodulilor multipli. Sakai et al. în anul 2006 au fost printre primii cercetători care au raportat caracterul migrator al leziunilor pulmonare pe CT. Studiul lor, realizat pe un grup mic pacienți, a demonstrat că leziunile pulmonare migrează rapid, apărând și dispărând într-un interval de 7-8 zile [178]. Mai târziu, mai mulți autori au prezentat o colecție detaliată de constatări CT în toxocaroză pulmonară, identificând noduli subpleurali și consolidări, atât în faza de diagnostic, cât și după tratament. Un aspect distinctiv al acestor studii a fost identificarea umbrelor nodulare migratoare cu halouri pe CT, descoperiri semnificative în diagnosticul și monitorizarea toxocarozii umane, care poate fi întâlnită și în alte boli parazitare în populații vulnerabile [136]. Astfel, CT toracic reprezintă o tehnică contributivă pentru diagnosticul diferențial la pacienții cu eozinofilie, în situațiile în care stabilirea diagnosticului final este dificilă și alte semne clinice sunt puțin specifice.

Utilizarea ecografiei și a tomografiei computerizate în diagnosticul LMO permite identificarea exudatului inflamator și a decolării de retină, excluzând prezența retinoblastomului [180, 218].

1.7. Strategii raționale în terapia specifică a toxocarozii

Problema tratamentului toxocarozii este una extrem de controversată și nu există un acord unanim cu privire la tratamentul specific, la retratament, la rezistență, la tratamentul naturist, imunomodulator [26, 57]. S-ar cere ca tratamentul să fie complex, cu includerea celui patogenetic,

antiinflamator, simptomatic și etiologic. Obiectivele tratamentului etiologic sunt: distrugerea/inactivarea parazitului; ameliorarea semnelor clinice; evitarea efectelor adverse la chimioterapice cu distrugerea larvară consecutivă [45]. Nu este încă studiată eficacitatea comparativă a diferitelor scheme complexe de tratament, inclusiv a celui imunocorector [36].

Tratamentul etiologic prezintă o diversitate destul de mare în ceea ce privește grupurile de medicamente utilizate de către medicii clinicieni, precum și durata acestuia și implică utilizarea unuia dintre preparatele active pe genul *Toxocara*. În tratarea toxocarozii, se utilizează două grupe de medicamente antihelmintice: dietilcarbamazina (derivat de piperazină) și medicamente din grupul benzimidazol (Tiabendazol, Mebendazol, Albendazol). Toate prezintă eficacitate asupra larvei în migrare, dar sunt insuficient de efective asupra larvelor aflate în granulom [47, 68, 107].

Dietilcarbamazina este un derivat de piperazină, utilizat, în fosta URSS, sub denumirea de Ditrazin citrat (în prezent, nu se mai produce). Medicamentul provoacă paralizia musculaturii helminților și se crede că larvele pierd capacitatea de rezistență la fagocitoză. Se absoarbe complet din tractul gastrointestinal. Este frecvent indicat în tratamentul filariozei și considerat unul dintre cele mai eficiente medicamente în tratamentul toxocarozii.

În tratamentul toxocarozii, se administrează doze de 3-4 mg/kg/corp pe zi, timp de 21 de zile, cu un efect terapeutic bun (dinamică clinică pozitivă, scăderea numărului de eozinofile și a nivelului de anticorpi specifici). Efectele secundare precum greața, durerile de cap, urticaria și durerile abdominale sunt rezultatul lizei larvelor și al pătrunderii în organism a antigenelor somatice ale parazitului. Aceste simptome pot fi reduse prin reducerea dozei de medicament și administrarea de antihistaminice.

Medicamentele din grupul benzimidazolului sunt utilizate pentru tratarea helmintiazelor începând cu anul 1961. Cel mai indicat preparat este Albendazolul, utilizat pentru tratarea nematodozelor din anul 1983, cu toate că și alți derivați al benzimidinei prezintă efect similar [39]. Remediile din grupul Albendazolului (derivat al benzimidazolului) sunt disponibile și în Republica Moldova. Mecanismul de acțiune a medicamentului nu diferă fundamental de mebendazol. Medicamentul inhibă absorbția glucozei de către helminți, ceea ce duce la epuizarea rezervelor de glicogen și scăderea formării de ATP și, ca urmare, la moartea și eliminarea lor din organism. Se indică câte 10-15 mg/kg/corp divizat în două prize, timp de 5-21 de zile, administrat în timpul meselor și în asociere cu hepatoprotectoare. Sunt contraindicate copiilor până la 1,5-2 ani și gravidelor.

Potrivit datelor prezentate în literatură, tratamentul cu Albendazol în doza de 10 mg/kg/zi, administrat de două ori pe zi, într-un curs de 7 până la 14 zile (în funcție de vechimea și gravitatea bolii), se dovedește eficient, după 3 luni, pentru 95,6% dintre pacienți și ineficient pentru 4,4%;

și, corespunzător, pentru 97,8% și 2,2% dintre cazuri după 6 luni [31, 121]. La 2,2% dintre pacienți s-a constatat reinfectarea. Complicații în timpul tratamentului și monitorizării în acest grup de pacienți nu s-au înregistrat [9, 21, 42, 90].

În decursul anilor 2004-2014, echipa de cercetători de la Universitatea din Miyazaki, Japonia, a fost implicată în diagnosticarea a 758 de cazuri de sindrom de larvă *migrans*. Acest studiu este ca una dintre puținele cercetări care a inclus un număr semnificativ de subiecți, pentru a evalua eficacitatea Albendazolului în infecțiile cu ascarizi. Dintre aceste cazuri, 299 au fost supuse monitorizării în perioada post-tratament, fiind analizate rezultatele testelor ELISA înainte și după tratament, precum și tipul de antihelmintic utilizat, doza administrată și durata medicației, constatările clinice și efectele secundare fiind înregistrate într-un formular de consult pus la dispoziție de medicii implicați. Studiul a relevat că utilizarea Albendazolului timp de patru sau opt săptămâni a dus la o rată generală de recuperare de 78,0% în cazul sindromului de larvă *migrans* cauzat de nematozi ascarizi, ceea ce reprezintă o eficacitate semnificativ mai mare decât cea a regimului de cinci zile. Rata de recuperare a fost de 78,9% pentru administrarea timp de patru săptămâni și, respectiv, 81,3% pentru opt săptămâni. Cercetarea a indicat că administrarea pe termen lung a Albendazolului a fost la fel de eficientă în toate tipurile de afecțiuni, inclusiv în cazul sindromului de migrare a larvelor oculare (LMO), confirmându-se astfel rezultatele studiilor anterioare care au subliniat necesitatea unui tratament prelungit pentru LMO [80]. În concluzie, s-a dovedit că administrarea Albendazolului în doză de 10-15 mg/kg/zi, timp de patru-opt săptămâni, urmată de evaluarea stării pacienților prin teste serologice după încheierea tratamentului este eficientă. În ciuda faptului că Albendazolul este recunoscut ca un antihelmintic sigur, monitorizarea detaliată a reacțiilor adverse rămâne de o importanță crucială [55, 104-106].

Cu toate acestea, regimul optim pentru tratamentul LMV cu Albendazol rămâne controversat. Literatura și instituțiile medicale sugerează adesea o doză de 400 mg, de două ori pe zi, timp de cinci zile, fără a specifica durata ideală. Acest lucru contrastează cu utilizarea sa în neurotoxocaroză, unde este necesară adesea o perioadă de tratament de, cel puțin, trei săptămâni [37, 47]. În cazurile cu complicații cardiace, au fost administrate diferite doze, cum ar fi 800 mg/zi, timp de două săptămâni, 50 mg/kg/zi, timp de 28 de zile, 600 mg/zi, timp de 14 zile, sau 1000 mg/zi, timp de patru săptămâni [97, 128]. În mod important, Sturchler și colaboratorii săi au constatat că regimul standard de cinci zile cu Albendazol a obținut o rată de vindecare de doar 32% [55, 80, 97].

Unii cercetători au utilizat Albendazol în doză de 15 mg/kg/corp pe zi, timp de 5 zile, cu rezultate bune [132]. Cu toate acestea, eficacitatea acestei scheme de tratament nu a fost studiată în comparație cu alte medicamente sau cu efectul placebo. Eficiența tratamentului este aproximativ

de 50%. Se crede că, pentru această doză, concentrația medicamentului în serul sanguin și în țesuturi este insuficientă pentru a cauza moartea larvelor.

Alți autori recomandă administrarea dozei de până la 20-22 mg/kg/corp pe zi, timp de 21 de zile. Avantajele și dezavantajele acestor scheme de tratament în clinică nu au fost studiate suficient și nu sunt recomandate pentru practică pe scară largă, în special în SUA [14, 104, 125].

Reacțiile adverse includ greață, dureri abdominale, reacții alergice, creșterea nivelului de enzime hepatice, dezvoltarea hepatitei toxice, leucopenie, neutropenie și agranulocitoză.

Un criteriu obligatoriu în timpul administrării Albendazolului este controlul regulat al analizelor sanguine și a enzimelor hepatice la fiecare cinci zile. În cazul apariției unor reacții adverse semnificative, este necesară întreruperea administrării medicamentului.

În prezent, se dezvoltă noi abordări pentru chimioterapia toxocarozelor. Se studiază forme liposomale ale medicamentelor antihelmintice și imunotrope, care permit obținerea unui efect antiparazitar bun fără a crește doza și durata tratamentului cu medicamente antiparazitare. Aceste cercetări sunt încă în stadiul experimental [139, 221, 237, 251, 257].

Un argument rațional pentru a prescrie medicație antihelmintică în cazul toxocarozelor este prezența simptomelor clinice și tentative de recidivare a larvelor de *Toxocara*, care pot migra către creier sau ochi [116, 133]. Conform autorilor străini, prescrierea medicamentelor antihelmintice este justificată clinic în cazurile de sindrom LMV și în unele cazuri de toxocaroză latentă [80, 104, 107, 132, 165]. Pacienților cu toxocaroză latentă și hipereozinofilie li se prescrie tratament simptomatic, iar medicamentele antihelmintice sunt administrate în cazurile în care simptomele clinice persistă pe termen lung. În cazul toxocarozelor asimptomatice cu hipereozinofilie și al toxocarozelor latente cu nivel normal de eozinofile, terapia specifică nu este prescrisă [105, 123, 133].

În cazul afectării ochilor sau sistemului nervos, tratamentul antihelmintic trebuie continuat timp de 2-4 săptămâni [28, 29]. În plus, este necesar să se administreze corticosteroizi atât pe cale sistemică, cât și locală, în scopul suprimării reacției inflamatorii. În special, în cazurile de toxocaroză oculară, se recomandă utilizarea locală a unei soluții de acetat de prednisolon 1% și administrarea orală a prednisolonului în doză de 0,5-1 mg/kg/zi, timp de 2-4 săptămâni [19, 28, 29].

În unele cazuri de toxocaroză oculară este indicat tratamentul chirurgical [32]. Există dovezi de vindecare cu vitrectomie (la toți pacienții, granuloamele au fost localizate, în principal, la periferia retinei). În ceea ce privește utilizarea altor medicamente antihelmintice, eficacitatea lor este insuficientă și, prin urmare, uneori sunt necesare 4-5 cure.

Evaluarea eficacității tratamentului se va baza pe dinamica manifestărilor clinice, a eozinofiliei și a testelor serologice. Reducerea treptată și/sau dispariția simptomelor clinice va fi considerată drept indicator al corectitudinii tacticii de tratament [26]. Pentru a reduce numărul de larve migratoare de *Toxocara*, se permite (în cazul în care eozinofilia și analiza serologică sunt moderat pozitive) o singură cură cu Albendazol [27, 47]. Ca urmare, nivelul de anticorpi specifici se reduce, dar declinul este lent și va fi observat doar la o parte din pacienții tratați. Aparent, acest lucru se întâmplă din cauza stimulării prelungite a sistemului imunitar al gazdei de către antigenul parazitului [20, 42, 253]. În cazul în care nu se observă o ameliorare a stării generale și a indicilor de laborator, tratamentul specific va fi repetat peste 3-4 luni. Uneori, sunt necesare 4-5 cure [36]. Majorarea dozei chimiopreparatelor sau a numărului de cure nu poate fi considerată universală și sigură în creșterea eficacității tratamentului [39, 47, 265].

Prognosticul în cazul toxocarozelor este, în majoritatea cazurilor, favorabil. La pacienții cu istoric familial de alergii, este posibilă dezvoltarea astmului bronșic. În deficiențe imunitare severe, inclusiv la persoanele infectate cu HIV, în cazul unei invazii intense și al migrării larvelor către organe vitale, boala poate evolua cu forme mai grave, uneori cu sfârșit letal.

Profilaxia acestei maladii este o problemă complexă medico-veterinară. Respectarea regulilor de igienă, evitarea geofagiei, tratarea câinilor purtători de paraziți reprezintă măsuri utile de combatere a acestei parazitoze [5, 6, 25, 93].

1.8. Sinteză și concluzii la capitolul 1

Cercetările epidemiologice actuale evidențiază prezența semnificativă a infecției sau expunerea la speciile *Toxocara* în diverse țări, subliniind necesitatea accentuării atenției asupra toxocarozelor umane și a implementării unor măsuri sporite pentru prevenirea riscurilor de sănătate asociate acestei boli.

Simptomatologia toxocarozelor este extrem de variabilă și este influențată de factori precum încărcarea parazitară, frecvența infectărilor, distribuția anatomică a larvelor și răspunsul imunitar al gazdei. Volumul încărcăturii parazitare cu *T. canis* determină severitatea răspunsurilor imune, iar ingestia unei cantități semnificative de agenți patogeni conduce la apariția sindromului de *larvă migrans viscerală* (LMV). În cazul ingestiei unui număr mic de ouă, se dezvoltă varianta latentă de boală, cunoscută sub denumirea de *covert toxocariasis*.

Imunodiagnosticul toxocarozelor umane se bazează, în prezent, pe utilizarea combinată a testului enzimatic ELISA și Western Blot, oferind un nivel înalt de sensibilitate și specificitate. Cu toate acestea, diagnosticarea infecției active în cazul toxocarozelor rămâne o provocare. Contrar metodelor utilizate pentru diagnosticarea infecțiilor bacteriene, virale sau protozoare (cum ar fi

toxoplasmoza), nu se poate determina vechimea prezenței anticorpilor IgG specifici prin intermediul nivelurilor specifice de IgM, deoarece anticorpii IgM pot persista pe parcursul întregii helmintiaze [79, 185].

În prezent, diagnosticul toxocarozii se bazează pe argumente indirecte, cum ar fi prezența unor simptome altfel inexplicabile, împreună cu eozinofilia din sânge și/sau niveluri crescute de proteină cationică eozinofilă (ECP).

Există opinia [29, 265] conform căreia în majoritatea cazurilor toxocaroză nu necesită tratament dacă semnele și simptomele sunt ușor exprimate și dispar în câteva săptămâni sau luni. Cu toate acestea, este puțin probabil să fim de acord cu această afirmație, având în vedere polimorfismul manifestărilor clinice și natura recurentă a evoluției bolii.

Toate acestea impun necesitatea unor investigații suplimentare pentru a aborda această problemă complexă.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Bazele teoretice ale materialului studiat și premisele investigative

Cercetarea a fost realizată în cadrul IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Laboratorul Imunologie și Alergologie.

Pentru realizarea scopului și a obiectivelor studiului, volumul loturilor s-a calculat în baza următoarelor formule:

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

unde:

d – distanța sau toleranța – (d=0.05)

(1- α) – nivelul de încredere: valoarea estimată este în cadrul distanței proporției cercetate, pentru 95.0% de veridicitate $Z\alpha=1.96$

P – numărul persoanelor cu boli ale aparatului respirator la copii: constituie 3,7 la 1000 de copii (P=0,037) [173].

Astfel:

$$n = 0.037 \times (1-0,037) \times (1.96/0.05)^2 = 54,75 \text{ copii}$$

$$n \times \text{design efect} = 54,75 \times 1,5 = 82,12$$

și la aplicarea ratei de 10,0% de non-răspuns $n = 90$ copii

Prin urmare, pentru realizarea obiectivelor au fost create loturile de studiu:

I - Lotul de bază – copii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii (TAR) – (50 de copii);

II – Primul lot de referință: copii cu afecțiuni respiratorii (AR) – (30 copii);

III – Al doilea lot de referință: copii cu toxocaroză (T) – (30 copii);

IV. Lotul de copii sănătoși, fără invazie cu *Toxocara canis* și fără afecțiuni respiratorii sau dermatoze alergice – 143 copii, care au fost recrutați în cadrul Laboratorului de Imunologie și Alergologie al IFP „Chiril Draganiuc”, în timpul examinărilor profilactice efectuate la solicitarea părinților, conform ghidurilor standard de sănătate pediatrică [8, 33, 172].

Examinarea participanților a inclus evaluarea clinică și instrumentală, precum și examinări imunologice și alergologice. Participanții în studiu au fost selectați conform criteriilor de includere și celor de excludere, cu acordul informat al părinților.

Criteriile de includere în studiu:

- vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani;
- nivelul anti-*Toxocara* IgG pozitiv (>11 NTU) confirmat prin metoda ELISA;
- nivelul anti-*Toxocara* IgG pozitiv cu clinică specifică patologiei aparatului respirator;
- nivelul anti-*Toxocara* IgG negativ, clinică specifică patologiei aparatului respirator;
- nivelul anti-*Toxocara* IgG pozitiv;
- lipsa anticorpilor specifici altor parazitoze;
- lipsa tratamentelor antiparazitare anterioare.

Criteriile de excludere din studiu:

- nivelul anti-*Toxocara canis* IgG negativ (< 11 NTU) confirmat prin metoda ELISA;
- nivelul anti-*Toxocara IgG canis* pozitiv cu clinică specifică altor forme de toxocaroză (oculară, neurologică);
- refuzul de a participa în studiu;
- prezența multiplelor tratamente antiparazitare anterioare;
- vârsta mai mare de 18 ani.

În cadrul celei de-a doua etape a studiului, pacienții din grupul de bază, cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii, au fost supuși tratamentului antiparazitar. Prin metoda randomizării, copiii au fost repartizați în două subgrupuri, corespunzător schemelor de administrare: subgrupul 1 – Albendazol: 27 de pacienți (A); subgrupul 2 – Albendazol în combinație cu Proteflazid: 23 de pacienți (A+P).

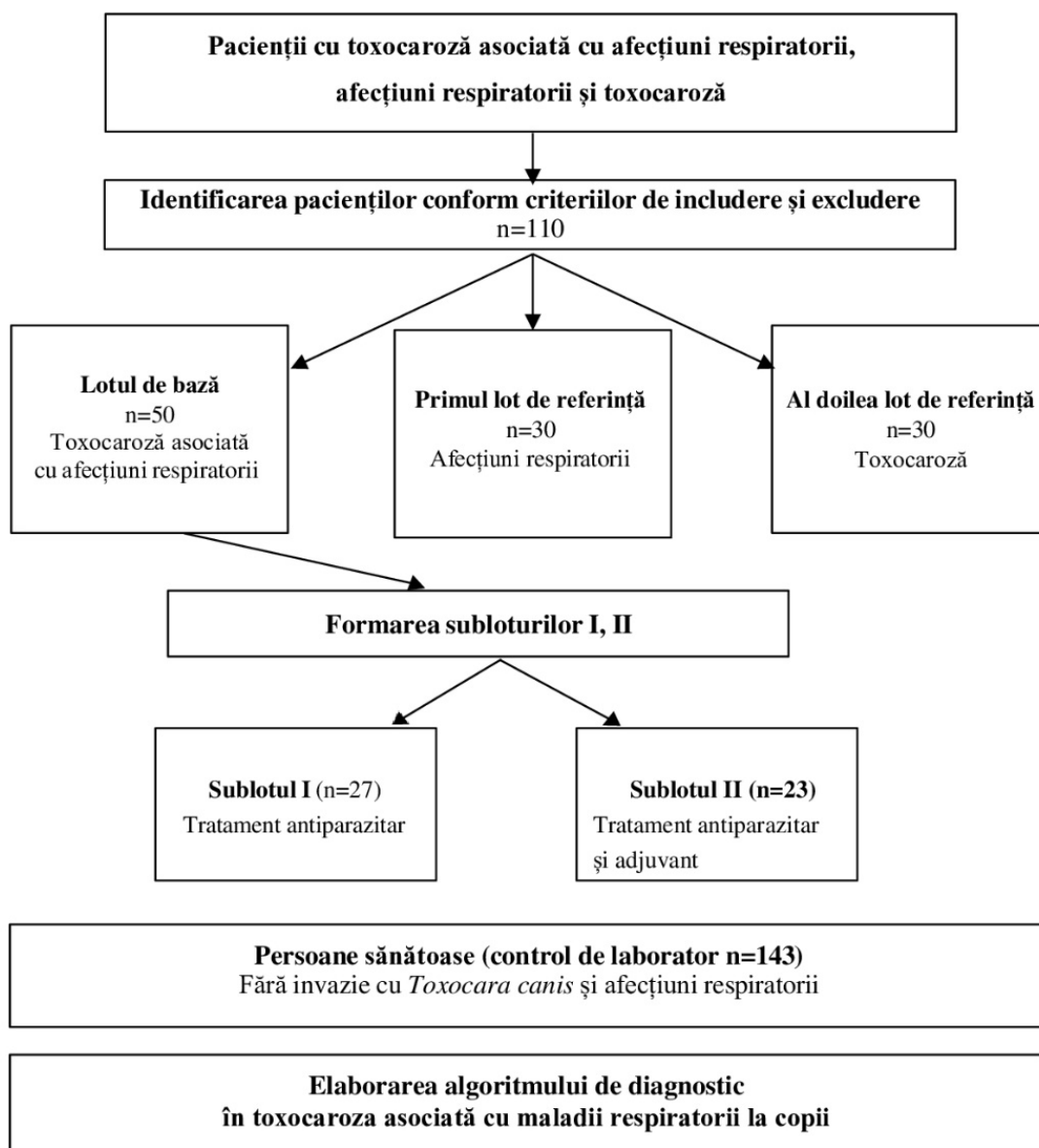


Fig. 2.1. Design-ul studiului

2.2. Metodele de cercetare și volumul investigațiilor

Pentru realizarea acestei cercetări, au fost utilizate mai multe metode de cercetare și analiză, adaptate în funcție de obiectivele și domeniul de studiu [41]. Aceste metode includ:

Metoda descriptivă a fost unul dintre pilonii principali ai cercetării, cuprinzând investigația atentă a teoriei asociate problemei, analiza detaliată a diferitelor abordări teoretice și a conceptelor relevante, precum și sintetizarea acestora pentru a obține o înțelegere mai profundă a subiectului studiat.

Metoda sociologică a fost susținută de anchetare, chestionare și evaluarea atentă a datelor clinice și a probelor colectate, oferindu-ne posibilitatea de a explora și a înțelege în profunzime complexitatea și diversitatea aspectelor sociale. Cercetarea sociologică a semnalat obținerea și prelucrarea informațiilor verificate obiectiv, în vederea înțelegerii și interpretării corecte a dinamicii și interacțiunilor sociale, precum și a formulării unor concluzii și recomandări relevante pentru îmbunătățirea condițiilor sociale și a calității vieții.

Metoda epidemiologică a facilitat delimitarea cazurilor și a fenomenelor de sănătate, în special morbiditatea în rândul copiilor afectați de toxocaroză. Aceasta a permis deducerea relațiilor intricate dintre evenimentele de sănătate, factorii cauzali, factorii de gazdă și mediul înconjurător. De asemenea, a servit drept fundament pentru elaborarea și propunerea spre implementare a măsurilor de control adecvate, precum și pentru evaluarea eficacității programului de control.

Metoda analitică a fost aplicată în evaluarea algoritmului de diagnostic și conduită la copiii cu invazie toxocarică, implicând o analiză exhaustivă a fiecărui pas al algoritmului și a eficacității acestuia în identificarea și diagnosticarea bolii. Această evaluare a implicat analiza datelor provenite din studii anterioare, compararea cu standardele și protocoalele în vigoare, precum și identificarea punctelor slabe sau a posibilelor îmbunătățiri necesare în algoritm.

Metoda diagnostică analitică utilizează tehnici și instrumente specializate pentru evaluarea parametrilor sanguini și interpretarea lor în contextul diagnosticului medical. Această abordare este fundamentală pentru analiza și interpretarea rezultatelor obținute în laborator, concentrându-se în special pe hemoleucogramă și analiza biochimică a sângelui, care include evaluarea proteinelor totale și a fracțiilor proteice, a bilirubinei totale, a enzimelor ALT, AST, a fosfatazei alcaline și a gama-glutamyltransferazei (γ -GTP). Informațiile furnizate de această metodă sunt esențiale pentru diagnosticarea și monitorizarea stării de sănătate a pacientului, facilitând gestionarea corespunzătoare a afecțiunilor și optimizarea planului de tratament.

Metoda comparativă a fost adoptată cu intenția de a compara rezultatele obținute în cadrul studiului cu cercetările precedente realizate la nivel local sau internațional.

Metoda imunologică a fost utilizată pentru evaluarea diverselor aspecte legate de răspunsul imun al organismului în contextul toxocarozelor. Aceasta a inclus determinarea conținutului de imunoglobuline A, G și M în serul pacienților, măsurarea nivelului de IgE total în ser, determinarea nivelului de anticorpi anti-*Toxocara* IgG în ser, evaluarea conținutului de complexe imune circulante și determinarea capacității de fagocitare a neutrofilelor. Aceste analize au avut ca scop investigarea modificărilor imunologice asociate toxocarozelor și identificarea răspunsului imun specific la infecția cu *Toxocara canis*.

Metoda instrumentală a jucat un rol crucial în progresul cercetării și în îmbunătățirea managementului clinic al acestei afecțiuni. Aplicarea ei în contextul cercetării a fost fundamentală pentru obținerea unor date precise și fiabile, furnizând o înțelegere detaliată a impactului toxocarozelor asupra sănătății respiratorii și abdominale a copiilor și facilitând identificarea afecțiunilor asociate acestei afecțiuni.

Metoda statistică a permis analiza cantitativă și calitativă a datelor colectate în cadrul cercetării, folosind diferite modalități și formule statistice.

2.2.1. Investigarea clinică comprehensivă

Metodele de examinare clinică generală au inclus colectarea anamnezei, examinarea clinică, utilizarea de metode de laborator și instrumentale. Pentru pacienții incluși în studiu, s-a creat un chestionar unic, organizat în blocuri tematice care acoperă următoarele aspecte:

1. Informații generale: acest bloc a inclus date pașaportale, antropometrice și demografice.
2. Date clinice și anamnestic: s-au înregistrat manifestările clinice asociate cu toxocaroza, analiza diagnosticilor sindromale, anamneza bolii și a vieții, precum și factorii de risc ai infestării.
3. Boli asociate: au fost notate eventualele afecțiuni medicale concomitente cu toxocaroza.
4. Antecedente medicale: această secțiune a inclus informații despre bolile anterioare ale pacientului, bazate pe datele extrase din cartela medicală și cele spitalicești.
5. Anamneza bolii: s-au înregistrat detalii despre debutul bolii, vârsta la care a apărut, momentul anului în care a început, modul în care boala s-a dezvoltat, durata până la prima adresare medicală, severitatea simptomelor și o descriere detaliată a semnelor și simptomelor asociate toxocarozelor. De asemenea, s-au analizat diagnosticul sindromal și rezultatele tuturor investigațiilor efectuate.
6. Analiza simptomelor: această secțiune a inclus informații despre frecvența, durata și intensitatea simptomelor, luate în considerare în contextul formelor clinice ale toxocarozelor, precum și perioada și intensitatea simptomelor până la stabilirea diagnosticului.
7. Datele examenului obiectiv: examinarea fizică a confirmat prezența obstrucției bronhice și a hiperinflației pulmonare.

2.2.2. Explorări instrumentale în diagnostic

Investigațiile instrumentale au inclus: ecografia organelor cavității abdominale, examenul radiologic al organelor cutiei toracice, spirometria.

- Evaluarea funcției respiratorii externe (EFR) s-a efectuat cu ajutorul aparatului SPIROLAB IV, PRODUS DE MIR ITALIA. Parametrii de spirometrie investigați: FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEV1/VC, PEF, FEF25, FEF50, FEF75, FEF25–75, FEF75–85. Rezultatele

investigației și valorile corespunzătoare au fost calculate automat. Această automatizare nu numai că asigură precizia și consistența în interpretarea datelor, dar și facilitează procesul de analiză și raportare a rezultatelor.

- Radiografia pulmonară s-a efectuat într-o proiecție, conform indicațiilor medicale, copiilor cu afecțiuni respiratorii. Efectuarea unei radiografii toracice în cazul bronșitei obstructive nu este considerată esențială, cu excepția situațiilor în care este necesară pentru a distinge această afecțiune de pneumonie. În total, au fost efectuate 48 de astfel de examinări, la copiii din grupurile cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii și alte afecțiuni respiratorii.
- Investigația ecografică abdominală a fost efectuată la pacienții care prezentau simptome gastrointestinale, conform recomandărilor medicale, utilizând echipamentul ecografic SonoScape P15. Această metodă non-invazivă furnizează o modalitate sigură și eficientă de a vizualiza structurile interne ale abdomenului, incluzând organele digestive, ficatul, vezica biliară, pancreasul și splina. Aparatul ecografic SonoScape P15 este recunoscut pentru calitatea superioară a imaginilor produse și pentru capacitatea sa de a furniza detalii precise și clare ale structurilor abdominale. Utilizarea acestui echipament de înaltă performanță asigură o evaluare exactă și fiabilă a stării de sănătate a pacienților cu tulburări gastrointestinale, contribuind astfel la un diagnostic precis și la elaborarea unui plan de tratament eficient.

2.2.3. Determinarea parametrilor hemoleucogramei

Acest test servește ca primă etapă în evaluarea statusului hematologic. Metoda utilizată pentru determinarea parametrilor hemoleucogramei implică utilizarea unui analizor automat care se bazează pe principiul citometriei în flux cu fluorescență, folosind un LASER semiconductor și focusare hidrodinamică.

2.2.4. Determinarea parametrilor analizei biochimice a sângelui

Metoda aplicată pentru determinarea parametrilor analizei biochimice a sângelui implică utilizarea unor tehnici specifice de laborator, cum ar fi spectrometria, enzimologia și colorimetria. Aceste metode presupun măsurarea absorbției luminii la diferite lungimi de undă, evaluarea activității enzimelor specifice sau observarea modificării culorii în funcție de concentrația substanțelor analizate. Metoda de determinare presupune folosirea Analizatorului automatizat SELECTRA ProS.

2.2.5. Determinarea nivelului de IgE totală

IgE totală se estimează cu ajutorul analizei imunoenzimatică pe suport solid, utilizând reactivele firmei UBI, conform instrucțiunilor anexate. Valorile normative medii pentru copii, conform firmei producătoare, ating 30 IU/ml) [8, 33, 172].

2.2.6. Determinarea nivelurilor IgE specifice la alergeni non-alergici și fungici

Serul pacienților a fost analizat pentru identificarea anticorpilor specifici IgE împotriva alergenilor non-bacterieni (casnici, polen, derivați de piele, alimente) și antigene fungice.

Pentru identificarea IgE specifice, se aplică pe larg tehnica ELISA, metodă caracterizată prin sensibilitate (>90%), specificitate și eficacitate remarcabile. Testul se efectuează atât cantitativ (în unități convenționale), cât și semicantitativ (reacția fiind apreciată în serul pacienților în intervalul a 4 clase). Datele obținute caracterizează nivelul de sensibilizare a pacientului la diverse alergene (antigene). Pentru o persoană sănătoasă, valoarea IgE poate fi de până la 0.35 kU/L.

Intervale de referință:

<i>Clasa 0</i>	0-0,34 UI/ml	IgE absentă sau la nivel indetectabil;
<i>Clasa 1</i>	0,35-0,69 UI/ml	IgE nivel de limită crescut;
<i>Clasa 2</i>	0,7-3,49 UI/ml	IgE nivel moderat;
<i>Clasa 3</i>	3,5-17,49 UI/ml	IgE nivel majorat semnificativ;
<i>Clasa 4</i>	17,5-49,99 UI/ml	IgE nivel înalt.

Principiul metodei, indiferent de tipul de ELISA ales, este în esență același și se bazează pe reacția antigen-anticorp. Antigenul sau anticorpul de captură este fixat pe un suport solid, după care este pus în contact cu o imunoglobulină, un antigen sau, respectiv, orice moleculă pentru care are specificitate. O enzimă cuplată direct de imunoglobulină sau de un alt anticorp anti-imunoglobulină degradează un substrat cromogen incolor producând un compus colorat ce poate fi detectat spectrofotometric la o lungime de undă corespunzătoare. Metoda ELISA presupune adsorbția unuia dintre componenții imuni Ag sau Ac pe un suport solid. Imunoadsorbția permite fixarea ulterioară a reactanților din faza lichidă, care urmează să fie identificați (tehnici calitative) sau dozați (tehnici cantitative). Etapa finală este o reacție enzimatică, relevată printr-o modificare de culoare. Citirea se face spectrofotometric, iar interpretarea se face în funcție de valoarea adsorbției (intensitatea culorii), martorii +, - și valoarea de prag [172].

2.2.7. Determinarea complexelor imune circulante (CIC)

Metoda utilizată este ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) [225]. Complexele imune circulante (CIC) din serul pacientului sunt ancorate prin intermediul fragmentului Fc la proteina C1q, prezentă pe suprafața microplăcii. Pentru a determina cantitatea de complexe CIC-IgG, sunt adăugați ulterior anticorpi anti-IgG conjugați cu peroxidază, urmați de substratul TMB. Intensitatea culorii rezultate este în mod direct proporțională cu nivelul complexelor C1q-CIC legate de suprafața solidă [244].

Valorile de referință sunt:

Negativ: sub 20 R.U./ml

Pozitiv: peste 20 R.U./ml

Se menționează că 5 R.U./ml corespund la 1 microgram echivalent/ml de agregate IgG.

2.2.8. Determinarea indicelui leucocitar al alergiei simplificat

Pentru evaluarea reacțiilor alergice, toate celulele sanguine sunt relevante, cu un accent special pe eozinofile și neutrofilele segmentate, nesegmentate și tinere, precum și mielocite [65].

$$ILAS = \frac{E}{S + 2N + 3T + 4MIE} \quad (2.1)$$

O evaluare mai precisă a intensității reacțiilor alergice poate fi realizată prin calculul indicelui leucocitar al alergiei simplificate (ILAS) conform unei formule specifice, unde: E – eozinofile, S – neutrofile segmentate, N – neutrofile nesegmentate, T – tinere, MIE – mielocite.

La persoanele sănătoase, ILAS este egal cu 0,043, oscilând între 0 și 0,077 ($\pm 2S$). Indicele ILAS mai mare de 0,08 poate fi considerat ca semn al reacției alergice [161].

2.2.9. Determinarea stării reacției de adaptare a organismului

Calculul indicelui de adaptare (IA) conform formulei 2 oferă o abordare obiectivă și cuantificabilă a modului în care organismul răspunde la diferiți stimuli și condiții de mediu [66].

$$IA = \frac{L}{S + 2N + 3T + 4MIE} \quad (2.2)$$

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

În cazul persoanelor sănătoase, indicele de adaptare (IA) se situează în jurul valorii de 0,49, cu mici variații între 0,36 și 0,62 ($\pm 1S$). Un IA sub 0,36 este considerat scăzut, indicând o reacție puternică la un stimul, ceea ce poate afecta alte aspecte ale răspunsului imunologic (S.Ghinda et al., 1997).

2.2.10. Indicele leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif

Calculul indicelui leucocitar de imunoreactivitate (ILIK) a fost efectuat conform formulei propuse de S. Ghinda și coautorii săi (1996) [64].

$$(4MIE + 3T + 2N + S) + (CP + 1)$$

$$ILIK = \frac{\text{MIE} + \text{CP} + \text{NT} + \text{NN} + \text{NS}}{(L + M) \times (E + 1)} \quad (2.3)$$

unde: MIE – mielocite, T – neutrofile tinere, CP – celule plasmatiche, NT – neutrofile tinere, N – neutrofile nesegmentate, S – neutrofile segmentate, L – limfocite, M – monocite, E – eozinofile.

În cazul persoanelor sănătoase, indicele leucocitar de intoxicație este, în medie, de $0,62 \pm 0,083$.

2.2.11. Determinarea indicelui leucocitar al alergiei

În organismul pacientului alergic, se observă modificări în formula leucocitară a sângelui. Predispoziția alergică poate fi evaluată prin analiza acestor modificări și prin calculul indicelui leucocitar al alergiei (ILA), conform unei formule specifice [220].

$$ILA = \frac{MIE + CP + NT + NN + NS}{(L + M) \times (E + B + 1)} \quad (2.4)$$

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

Indicele mai mic de 0,5 demonstrează prezența semnelor alergice. La persoanele sănătoase, ILA este, în medie, de 0,96, cu variații admisibile de la 0,55 până la 1,39 ($\pm 1S$).

2.2.12. Determinarea activității funcționale a neutrofilelor în testul NBT

Activitatea funcțională a neutrofilelor a fost determinată folosind testul NBT, conform metodei propuse și modificate de B.H. Park [128]. Reacțiile și materialele utilizate în investigație includ: soluție fiziologică (0,9%), tetrazoliu-nitro-blue (NBT) dizolvat în apă distilată, recoltarea a 3 ml de sânge de la pacienți și prelucrarea acestuia cu heparină. Neutrofilele au fost separate și investigate în eprubete cu NBT, iar frotiurile rezultate au fost colorate și analizate microscopic. De asemenea, s-au examinat indici metabolici ai neutrofilelor, cum ar fi activitatea fosfatazei acide, a fosfatazei alcaline și a lactatdehidrogenazei, folosind un analizator biochimic al firmei ABBOTT. Pentru etapele explorative, celulele lizate au fost expuse la citoliză triplă prin congelare și decongelare într-un mediu apos, apoi stroma celulelor distruse a fost separată prin centrifugare [162].

Indicatorul activității funcționale a neutrofilelor a fost determinat folosind următoarea formulă:

$$(A \times 0) + (B \times 1) + (C \times 2) + (D \times 3)$$

$$IAFN = \frac{\text{---}}{100} \quad (2.5)$$

Citirea rezultatelor: pentru evidența rezultatelor s-au analizat 100 neutrofile, repartizate în următoarele grupe: A – fără diformazan; B – cu conținut de diformazan pe mai puțin de 1/3 din suprafața celulei; C – cu conținut de diformazan pe mai mult de 1/3 din suprafața celulei; D – cu conținut de diformazan pe toată suprafața celulei.

2.2.13. Determinarea capacității de fagocitare a neutrofilelor

Pentru evaluarea raportului de celule fagocitare, s-au utilizat indicele fagocitar și numărul fagocitar, conform metodologiei propuse de Pavlovici (1998) [248]. Pentru această analiză, s-a recoltat 1,0 ml de sânge din vena cubitală și s-a adăugat 0,1 ml de citrat de sodiu la 3,8%. Pentru determinarea activității fagocitare, în 200 μ l de sânge integral s-au adăugat 80 μ l de proteină stafilococică A diluată 1:200. Eprubetele au fost incubate la 37°C într-un termostat, timp de 15 minute. După incubare, s-au preparat frotiuri, care au fost uscate și fixate în alcool metilic, timp de 5-7 minute, apoi colorate folosind metoda Romanovski-Giemsa.

Frotiurile au fost examinate la microscopul cu imersie obiectiv x100 și ocular x10. Au fost numărate 100 de celule, ținând cont de numărul de celule care au fagocitat particulele proteice și s-a calculat media numărului de particule digerate de un fagocit.

2.2.14. Reacția Paull – Bunnell.

Metoda utilizată pentru reacția Paull – Bunnell a fost aplicată conform procedurii propuse de S. Ghinda (1984) [219], utilizând un microtitrator de sistem Takatsy. În cadrul sistemului de titrare, s-au distribuit în rânduri cu câte 6 godeuri fiecare (un rând pentru serul cercetat) câte 0,05 ml soluție fiziologică (pH=7,2). Din serul total inactivat timp de 30 de minute la 56°C, s-au prelevat câte 0,05 ml și s-au preparat diluții de la 1:2 până la 1:64. La fiecare diluție s-au adăugat câte 0,025 ml suspensie de eritrocite de berbec de 1,2%. Placa a fost lăsată timp de o oră în termostat la 37°C, apoi a fost transferată în frigider pentru încă o oră. Diluția la care s-a observat încă aglutinarea a fost considerată drept titru final.

2.2.15. Determinarea conținutului imunoglobulinelor A, G, M

Conținutul imunoglobulinelor A, G, M s-a determinat (după metoda nefelometrică), prin intermediul Immunochemistry Systems ICS Analyzer II al firmei BECKMAN (USA), utilizând seturile aceleiași firme conform procedurii recomandată de instrucțiune [8, 33, 172].

2.2.16. Determinarea nivelului anticorpilor către *Toxocara canis* (anti-*Toxocara* IgG)

Determinarea anticorpilor anti-*Toxocara* IgG s-a realizat prin intermediul unei metode de analiză imunoenzimatică pe suport solid, folosind reactivii Kit ELISA anti-*Toxocara canis* IgG, furnizați de compania NovaTec din Germania. Complexul imun format, compus din conjugatul

legat, a fost vizualizat prin adăugarea substratului tetrametilbenzidinei (TMB), generând un produs de reacție de culoare albastră. Intensitatea colorării galbene este direct proporțională cu concentrația de anticorpi IgG împotriva *Toxocara canis*, care au fost capturați în placa de testare.

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

Pentru ca testul să fie considerat valid, trebuie să întrunească următoarele criterii:

- *Blancul substratului:* Valoarea absorbției < **0.100**
- *Controlul negativ:* Valoarea absorbției < **0.200** și < **cut-off**
- *Controlul cut-off:* Valoarea absorbției **0.150 - 1.300**
- *Controlul pozitiv:* Valoarea absorbției > **Cut-off**

Dacă aceste criterii nu sunt îndeplinite, testul trebuie efectuat repetat.

Calcularea rezultatelor:

Se calculează absorbția medie scăzută de fond pentru fiecare probă și se compară cu valoarea medie de control a Cut-off.

Valoarea de control Cut-off este valoarea medie de absorbție a godeurilor de control Cut-off.

Pentru exemplu:

Valoarea absorbției de control cut-off God 1 = 0,156

Valoarea absorbției de control cut-off God 2 = 0,168

Valoarea medie a cut-off: $(0,156 + 0,168)/2 = 0,162$

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

Interpretarea rezultatelor:

Rezultate în Unități NovaTec se calculează după formula:

$$u.d.o \text{ specimentului } \times 10$$

$$\text{Rezultat} = \frac{\text{Cut-off}}{1,786 \times 10} = \dots \text{ NTU} \quad (2.3)$$

$$\text{Exemplu:} \quad \frac{\quad}{0,38} = 47 \text{ NTU}$$

Cut-off: 10 NTU; **Zona gri:** 9-11 NTU; **Negativ:** <9 NTU; **Pozitiv:** >11 NTU

2.3. Medicația antihelmintică și caracteristicile subgrupurilor de tratament

În cadrul terapiei specifice antiparazitare, s-a utilizat Albendazolul, sub formă de comprimate de 200 mg și de suspensie 400 mg/10 ml. Eficacitatea clinică a antihelminticelor a fost evaluată la 50 de copii din lotul de bază, copii diagnosticați cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii. Având în vedere prezența unor semne de deficiență imunologică secundară la pacienții din grupul de studiu (bronșită recurentă frecventă și pneumonie, precum și scăderea activității fagocitare a neutrofilelor și a monocitelor din sângele periferic), în schema de tratament antiparazitar s-a inclus terapie imunotropă, prin administrarea preparatului Proteflazid cu proprietăți antioxidante, imunotrope și antivirale, produs de Ecofarm SRL (Ucraina), 30 ml, picături orale.

Prin metoda randomizării, copiii au fost repartizați în două subgrupuri, corespunzător schemelor de administrare:

Subgrupul 1 (A) – 27 de pacienți: Albendazol, în doza 10 mg/kg/zi în 2 prize, administrate în timpul meselor, timp de 10 zile;

Subgrupul 2 (A+P) – 23 de pacienți: Albendazol, în doza 10 mg/kg/zi în 2 prize, administrate în timpul meselor, timp de 10 zile, în asociere cu Proteflazid.

Tratamentul cu Proteflazid a fost continuat timp de 14 zile după încheierea terapiei antiparazitare. Dozarea acestuia s-a realizat conform schemei standard și în concordanță cu dozele recomandate în funcție de vârstă. Astfel, pentru copiii cu vârsta între 1 și 2 ani, s-a administrat câte 1 picătură de două ori pe zi; pentru copiii cu vârsta între 2 și 4 ani, doza a fost de câte 1 picătură de două ori pe zi în prima săptămână și de câte 2 picături, de două ori pe zi, în săptămânile următoare; pentru cei cu vârsta între 4 și 6 ani, doza a fost de câte 3 picături, de două ori pe zi, în prima săptămână și de câte 4 picături, de două ori pe zi, în săptămânile ulterioare; pentru copiii cu vârsta între 6 și 9 ani, doza a fost de câte 5 picături, de două ori pe zi, în prima săptămână și de câte 9 picături, de două ori pe zi, în săptămânile următoare; pentru cei cu vârsta între 9 și 12 ani, doza a fost de câte 6 picături, de două ori pe zi, în prima săptămână și de câte 10 picături, de două ori pe zi, în săptămânile ulterioare. Pentru copiii cu vârsta peste 12 ani, doza a fost de câte 7

picături, de două ori pe zi, în prima săptămână, de câte 15 picături, de două ori pe zi, în săptămânile 2 și 3, și de câte 12 picături, de două ori pe zi, în săptămâna a patra.

2.3.1. Metode de evaluare a răspunsului terapeutic

Au fost înregistrate datele referitoare la evoluția clinică și de laborator în urma tratamentului specific. S-a notat numărul de cicluri terapeutice larvicide și eficacitatea tratamentului, bazată pe analiza simptomelor și datelor de laborator.

2.4. Metodele de analiză statistică a datelor obținute

Datele colectate prin completarea chestionarelor au fost analizate, prelucrate și interpretate folosind statistica descriptivă simplă, cu sprijinul unor programe specializate precum Statistica 7.0 (Statsoft Inc), Excel și SPSS 26.0 (SPSS Inc) . Toate informațiile au fost exprimate în așa formă, precum: medii, rate, frecvențe și procente. În final, rezultatele au fost prezentate în tabele și diagrame [177, 240].

Analiza statistică s-a concentrat pe două aspecte principale: statistica descriptivă și statistica analitică. Statistica descriptivă a implicat clasificarea și sinteza datelor observate, concentrând informația cu ajutorul unor indicatori statistici care exprimă caracteristicile și tendințele parametrilor studiați. Prelucrarea statistică a implicat calcularea indicatorilor statistici, cum ar fi: ratele, valorile medii și indicatorii de proporție. Pentru a efectua comparații între grupuri, în studiul nostru, am utilizat atât tehnici parametrice, cât și nonparametrice [188, 242].

Testul Student și testul ANOVA sunt două instrumente statistice esențiale care ne permit să evaluăm diferențele și similaritățile dintre grupurile studiate în mod riguros și obiectiv. Testul Student (t) este o metodă statistică utilizată pentru a compara două grupuri prin evaluarea mediilor pentru aceeași variabilă, sub ipoteza că aceasta prezintă o distribuție parametrică (normală). În același timp, testul ANOVA a fost folosit pentru a compara mai mult de două grupuri prin analiza globală a mediilor lor pentru aceeași variabilă, presupunând că aceasta are o distribuție parametrică [41].

Pentru a testa diferențele dintre diferitele valori ale indicatorilor intensivi, am utilizat determinarea criteriilor χ^2 și testul Fisher exact. Diferențele au fost considerate semnificative statistic la un nivel de 95,0% ($p < 0,05$). Testul χ^2 este o metodă neparametrică prin care se examinează dacă distribuția observată diferă de cea așteptată teoretic. Statistica χ^2 poate fi calculată prin aplicarea diferitelor formule, având în vedere valorile frecvențelor. Pentru un grad de libertate $df = 1$ și un nivel de încredere de 95%, valoarea χ^2 este de 3,84. Dacă valoarea calculată este mai mare decât această valoare de referință, se consideră că există o asocieră și că expunerea are o influență asupra fenomenului studiat [187, 256].

În scopul expunerii compacte a datelor în tabele, în unele cazuri, valorile semnificative sunt reprezentate prin simboluri precum ●, □, și al., fără a specifica nivelul exact al semnificației statistice. În toate situațiile descrise, semnificația statistică a fost stabilită la un nivel de $p < 0,05$ sau mai înalt.

2.5. Concluzii la capitolul 2

1. Cercetarea științifică a fost efectuată conform principiilor metodologice ale cercetării, implicând un grup de 110 pacienți. Aceștia au fost diagnosticați cu toxocaroză asociată cu maladii respiratorii, afecțiuni respiratorii și toxocaroză.

2. Pentru atingerea scopului și a obiectivelor cercetării, a fost dezvoltat un plan metodologic detaliat. Acesta cuprinde criteriile de includere și de excludere, estimarea dimensiunii eșantionului, precum și metodele de cercetare, prelucrare și analiză a datelor.

3. Rezultatele obținute au fost evaluate și analizate prin intermediul programelor: Statistica 7.0 (Statsoft Inc), EXCEL și SPSS 26.0 (SPSS Inc), utilizând funcțiile și modulele acestor programe.

3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-INSTRUMENTALE ALE PACIENȚILOR INCLUȘI ÎN STUDIU

3.1. Caracteristicile clinice generale ale pacienților din loturile de studiu

Analiza istoricului epidemiologic, a manifestărilor clinice și a indicilor examenului de laborator a făcut posibilă distingerea a 3 grupe clinice (tab. 3.1). Astfel, în studiu au participat 80 de copii cu toxocaroză viscerală: 50 (TAR) cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii, 30 (T) cu toxocaroză și 30 (AR) cu afecțiuni respiratorii în lipsa infecției toxocarice.

Lotul de bază al cercetării (TAR) a inclus pacienți infestați cu *Toxocara canis* asociată cu afecțiuni respiratorii. Cea mai frecventă afecțiune întâlnită în cadrul acestui grup de studiu a fost bronșita, reprezentând 82% din totalul cazurilor. S-au identificat diverse variante clinice de evoluție a bronșitei, dintre care: bronșita acută cu evoluție trenantă – depistată la 22 de copii, bronșita acută cu evoluție recidivantă însoțită de sindrom bronhospastic – observată la 17 copii. Alte afecțiuni respiratorii întâlnite în lotul de bază au inclus: astmul bronșic atopic – la 5 copii, astmul bronșic asociat – la 2 copii și pneumonie comunitară de etiologie neprecizată, cu evoluție moderată și formă necomplicată – la 2 copii.

Primul lot de referință, desemnat prin abrevierea AR, a inclus pacienți cu afecțiuni respiratorii, dintre care bronșita (incluzând atât bronșita acută cu evoluție trenantă – 14 cazuri, cât și bronșita acută cu evoluție recidivantă, însoțită de sindrom bronhospastic – 9 cazuri), astmul bronșic (atopic – 2 cazuri, asociat – 4 cazuri) și pneumonia, au fost patologii respiratorii asociate (tab. 3.1).

Tabelul 3.1. Repartizarea pacienților pe loturi de studiu în funcție de afecțiunile respiratorii asociate

Lot clinic	Afecțiuni asociate	abs.	%
Lot de bază, TAR (n-50)	Bronșită	41	82,0
	Astm bronșic	7	14,0
	Pneumonie comunitară	2	4,0
Primul lot de referință, AR (n-30)	Bronșită	23	77,0
	Astm bronșic	6	20,0
	Pneumonie comunitară	1	3,0

Lotul doi de referință, desemnat prin abrevierea T, a fost alcătuit, în mare parte, din pacienți cu diagnostic predominant dermatologic, cu o prevalență semnificativă a dermatitei atopice (80%) și a urticariei (13,4%).

Structura patologiei concomitente în cadrul loturilor de studiu a inclus: dermatită atopică cu evoluție moderată și ușoară – la 7 copii (14%) din lotul de bază de studiu (TAR) și la 11 copii din lotul cu afecțiuni respiratorii (36,67%). Afecțiunile de tip ORL (amigdalită, sinusită, vegetații adenoide, rinită simplă și alergică) au fost înregistrate la 21 de copii (19,1%) din toate cele trei loturi. În lotul AR (2 cazuri – 6,67%), în lotul T (4 cazuri – 13,4%). Tulburările microbiocenozei intestinale au fost identificate la 10 copii (9,1%) din loturile AR și T. Alopecia, epilepsia, obezitatea, deformarea vezicii biliare și nefroptoza au fost întâlnite în cazuri izolate.

Vârsta respondenților din loturile de studiu a fost de 1 – 18 ani; dintre aceștia, 53 au fost băieți (48,2%) și 57 – fete (51,8%) (tab.3.2). Majoritatea copiilor incluși în studiu, atât din eșantionul de cercetare, cât și din loturile de comparație, au domiciliul în zone urbane, ei reprezentând 60,9% (67 de copii), o parte mai mică provenind din mediul rural (43 pacienți). Analiza distribuției în funcție de sex și mediu de rezidență este prezentată în tabelul 3.2.

Tabelul 3.2. Distribuția pacienților pe sexe și mediu de rezidență (abs./%)

		Total		Lot						X^2	P
		abs.	%	1 (TAR)		2 (AR)		3 (T)			
				abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Sex	Masculin	53	48,2	27	54,0	11	36,7	15	50,0	2,311	>0,05
	Feminin	57	51,8	23	46,0	19	63,3	15	50,0		
Total		110	100,0	50	100,0	30	100,0	30	100,0		
Rezidență	Urban	67	60,9	20	40,0	22	73,3	25	83,3	17,462	<0,001
	Rural	43	39,1	30	60,0	8	26,7	5	16,7		
Total		110	100,0	50	100,0	30	100,0	30	100,0		

În lotul de bază (TAR), se observă diferențe semnificative pe sexe și pe medii de rezidență, comparativ cu loturile de referință. În lotul de bază, infestarea cu *Toxocara* s-a dovedit a fi mai frecvent depistată la copiii de sex masculin (27 de băieți). Mediul de rezidență al pacienților din acest lot a fost majoritar rural (30 de copii), din mediul urban provenind 20 copii (40%). Este evident că interacțiunile repetate cu solul în mediile rurale au influențat o infestare mai frecventă cu ouă embrionate de *T. canis*.

Repartizarea în funcție de vârstă la momentul încadrării pacienților în studiu este prezentată în Figura 3.1. Cea mai numeroasă categorie de respondenți din toate cele trei loturi a fost reprezentată de copiii cu vârste cuprinse între 1 și 5 ani (43 de copii), urmată de cei cu vârste între 6 și 10 ani (42 de copii) și grupul cu vârste între 11 și 18 ani, care a inclus 25 copii.

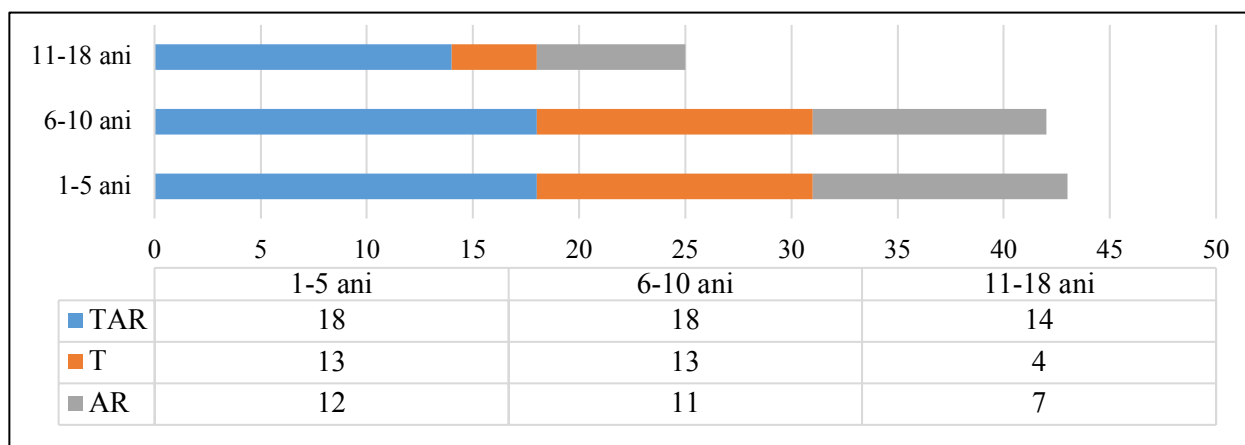


Fig. 3.1. Repartizarea pacienților după grupe de vârstă

În lotul de bază (TAR), la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani și 6-10 ani s-a înregistrat cel mai mare grad de afectare, acesta reprezentând 36 de cazuri (72%), pe când la adolescenți – doar 28%. Această distribuție poate fi explicată prin faptul că copiii de vârstă preșcolară din medii rurale au un contact mai frecvent cu solul și cu animalele.

Tabelul 3.3. Durata afecțiunilor respiratorii la copiii din loturile de studiu ($M \pm m$)

Loturi clinice	Durata afecțiunilor respiratorii (ani)			
	$M \pm m$	min	max	p ₁₋₂
Lotul de bază, TAR (n=50)	1,34±0,23	0,1	7	< 0,01
Primul lot de referință, AR (n=30)	2,85±0,39	0,02	7	

Analiza duratei afecțiunilor respiratorii la pacienții încadrați în lotul de bază, cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii și pacienți cu afecțiuni respiratorii este prezentată în tabelul 3.3. Rezultatele demonstrează că afecțiunile respiratorii s-au dezvoltat într-un interval mai scurt la copiii din lotul TAR comparativ cu cei cu afecțiuni respiratorii (AR), evidențiind astfel rolul lui *Toxocara canis* în patogeneza afecțiunilor respiratorii la copii.

Rezultatele demonstrează o durată semnificativ mai extinsă a afecțiunilor respiratorii în rândul pacienților din lotul AR, în comparație cu cei diagnosticați cu toxocaroză asociată cu maladii respiratorii (TAR) (valoare de $p < 0,01$). Aceasta demonstrează rolul *Toxocara canis* în dezvoltarea afecțiunilor respiratorii la copii în termeni scurt. Rezultatele demonstrează că într-un timp restrâns sa format afecțiune respiratorie la copii cu toxocaroză comparativ cu pațienții cu AR, ceea ce demonstrează rolul *Toxocara canis* în dezvoltarea afecțiunilor respiratorii la copii în termeni scurt.

Intervalul de timp în care s-au înregistrat cazurile de toxocaroză variază de la 0,2 până la 3 ani (tab. 3.4).

Tabelul 3.4. Examinarea duratei toxocarozii la copiii din loturile de studiu ($M \pm m$)

Loturi clinice		Durata toxocarozii (ani)			
		$M \pm m$	min	max	p_{1-2}
Lotul de bază, TAR (n-50)	(1)	$1,2 \pm 0,28$	0,5	3	>0,05
Al doilea lot de referință, T (n-30)	(2)	$0,9 \pm 0,17$	0,2	3	

În rezultatul analizei duratei toxocarozii în loturile de pacienți cu toxocaroză (al doilea lot de referință) și cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii (lotul de bază), nu au fost constatate diferențe statistice semnificative (tab.3.4).

3.2. Caracteristicile clinico-instrumentale ale pacienților cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii

Lotul de bază a inclus 50 de copii diagnosticați cu afecțiuni respiratorii în combinație cu o formă viscerală de toxocaroză. Distribuția pacienților după vârstă și sex este prezentată în tabelul 3.2. și în figura 3.1. Diagnosticul de toxocaroză a fost stabilit pe baza datelor epidemiologice, clinice, de laborator și a fost confirmat prin prezența anticorpilor IgG la antigenul *T. canis* (imunotestul enzimatic (ELISA) al sângelui), cu valori crescute de la 11,1 până la 103,0 NTU, rezultatul fiind exprimat în unități NovaTec (NTU).

Boala parazitară nu a fost imediat suspectată, în ciuda subfebrilității inexplicabile de durată (la 15 dintre copii) și a nivelului ridicat de eozinofile din sângele periferic (la 38 dintre copiii din lotul de bază). Pacienții au fost supravegheați la locul lor de reședință, timp de 1-5 luni, cu următoarele diagnostice: infecție respiratorie acută, pneumonie, astm bronșic, bronșite recidivante pentru care au fost prescrise preparate antibacteriene, bronhodilatatoare și antihistaminice. Durata sindromului pulmonar a fost de 1-3 săptămâni, apoi a existat o ameliorare clinică (eozinofilia în sângele periferic a persistat), iar după 1-2 luni s-au observat recidive repetate ale bolii.

Anamneza alergologică. Din istoricul dezvoltării recurențelor bronșitelor acute obstructive și a astmului bronșic la pacienții din lotul de bază, s-a stabilit că, la majoritatea dintre aceștia, durata bolii a variat între 1 săptămână – 7 ani. Adică, la jumătate dintre copii (50%), recurențele afecțiunilor respiratorii au debutat până la diagnosticarea toxocarozii (tab. 3.5).

Tabelul 3.5. Momentul apariției afecțiunilor respiratorii la copiii din lotul de bază (abs./%)

Debutul afecțiunii respiratorii	Numărul pacienților TAR (n-50)	
	abs.	%
Până la diagnosticarea toxocarozii	25	50,0
Concomitent	19	38,0
După diagnosticarea toxocarozii	6	12,0
Total	50	100,0

S-a constatat că afecțiunile respiratorii s-au dezvoltat în diferite perioade, în raport cu stabilirea diagnosticului de toxocaroză. Astfel, la jumătate dintre pacienții din lotul TAR (50%), afecțiunile respiratorii au apărut concomitent sau după depistarea infectării cu *Toxocara*, majoritatea asociind debutul bolii cu infecții respiratorii acute.

Dintre bolile alergice suferite anterior, 19 copii (38%) au avut dermatită atopică în copilăria timpurie, 3 copii (6%) au avut episoade de urticarie. La 1 copil, diagnosticat cu astm bronșic (2%), dezvoltarea astmului bronșic a fost precedată de rinită alergică. 21 de copii (42%) au raportat anterior o reacție alergică la alimente. Printre produsele alimentare cu potențial alergizant, au fost raportate peștele (18%), mierea (14%), ouăle (14%), fructele și legumele de culoare roșie/portocalie (12%), mai rar citricele (6%), ciocolata (8%) și nucile (4%). Alergie la medicamente, sub formă de urticarie, a fost observată la 6 (12%) pacienți (medicamente din grupa penicilinei, interferon). 26 de copii (52%) au avut indicii unei predispoziții ereditare la boli alergice (tab. 3.13). Istoricul rudelor pacienților examinați a inclus: astm bronșic, bronșită cronică, rinită alergică, dermatită atopică, urticarie și angioedem, alergie medicamentoasă (tab. 3.14).

Anamneza epidemiologică. La 45 de copii din lotul de studiu (90%), s-a identificat o anamneză epidemiologică tipică pentru toxocaroză. Posibilitatea infectării la acești pacienți a fost determinată de contactul direct, prin atingere, cu animale – fie domestice, fie vagaboande – la 41 dintre copii (82%), de contactul direct cu solul, în zone deschise, accesibile câinilor vagabonzi – la 47 de copii (94%), de consumul fructelor și legumelor nespălate – la 35 de copii (70%). Doar 6% dintre copii au declarat că nu au avut contact cu solul sau cu animalele.

Istoricul bolii. La toți pacienții din acest lot, diagnosticul de toxocaroză nu a fost stabilit în timp util. Înainte de a fi stabilit diagnosticul de toxocaroză, boala a evoluat sub masca altor afecțiuni (infecție respiratorie virală acută, bronșită, pneumonie etc.).

Tabloul clinic al bolii la pacienții din lotul TAR se caracterizează prin polimorfismul simptomelor (tab. A1.3). Principala manifestare clinică la pacienții din acest lot a fost sindromul bronhopulmonar, care s-a manifestat prin tuse (100%), wheezing (40%), accese episodice de sufocare (22%). În cadrul lotului de bază, la 3 dintre copii, boala a debutat brusc, manifestându-se

prin creșterea temperaturii corpului la valori cuprinse între 38,0° și 39,0° C, prin tuse uscată și iritativă pe timp de noapte, precum și printr-o stare generală de rău. La unul dintre copii, debutul a fost marcat de crize de dispnee expiratorie. Stări subfebrile recurente, caracterizate prin persistența unei temperaturi corporale subfebrile, în intervaluri cuprinse între 1 săptămână și 1 lună, au fost înregistrate în rândul a 15 copii, aceștia reprezentând 30% din totalul cazurilor. În două situații distincte, s-au consemnat episoade repetate de temperatură subfebrilă, cu o durată de până la 1 săptămână.

După cum se poate observa din tabelul 3.6, principalul simptom la copiii din lotul de bază a fost tusea (100%). În descreștere, după cum urmează, s-au manifestat celelalte simptome: limfadenopatie (96%), cianoză periorbitală (86%), subfebrilitate cu durată mai mare de 1 săptămână (34%), manifestări ale sindromului asteno-vegetativ (88%), diminuarea poftei de mâncare (76%), respirație nazală defectuoasă (46%) (tab. A1.3).

Cea mai mare parte dintre copiii din lotul de bază (19) a raportat episoade de tuse pe parcursul zilei. În plus, majoritatea participanților au acuzat existența unor accese de tuse cu durate variate. Astfel, 16 copii au avut accese de tuse care surveneau până la 5 ori pe zi, în timp ce 3 copii au avut între 6 și 10 accese zilnic. În ceea ce privește caracteristicile tusei, 29 de copii au menționat prezența tusei cu expectorații seromucoase sau mucoase, în cantități mici sau moderate. Dintre aceștia, 8 copii au specificat că au avut accese de tuse nocturnă, survenind frecvent cu 10 sau mai multe episoade pe zi. În două cazuri, din cauza unei pneumonii comunitare, tusea a fost însoțită de expectorații mucopurulente în cantități moderate. Astfel, în procesul analizei rezultatelor cercetării, s-au conturat anumite caracteristici definitorii ale fenomenului tusei la copiii incluși în lotul de cercetare. Printre aceste caracteristici se numără predominanța tusei uscate, neproductive în majoritatea cazurilor, manifestată cu intensificare dimineața și în timpul zilei, asociată cu episoade, adesea intense, de tuse paroxistică în timpul nopții. Aceste accese nocturne de tuse nu doar influențează negativ calitatea somnului, dar și sunt însoțite, în unele cazuri, de wheezing sau de senzația de sufocare expiratorie (tab. A1.7).

Subfebrilitatea prelungită, manifestată prin creșteri ale temperaturii în orele amiezii și seara, a fost raportată de către 17 copii, care au prezentat o stare generală moderat alterată, caracterizată prin iritabilitate, lipsă de concentrare și tulburări de somn. Simptomele de impregnare infecțioasă (caracterizate prin cefalee, iritabilitate, astenie, hiperhidroză, scădere a poftei de mâncare și tulburări de somn) au fost înregistrate la 38 copii (76%).

Tabelul 3.6. Simptome și sindroame clinice la copiii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii (abs./%)

Simptome și sindroame clinice	Număr absolut	Frecvența apariției, %
Tuse cu caracteristici diferite	50	100,0%
Limfadenopatie	48	96,0%
Simptome de impregnare infecțioasă	38	76,0%
Sindrom astenic	22	44,0%
Wheezing	20	40,0%
Subfebrilitate	17	34,0%
Simptomele nocturne	14	28,0%
Manifestări cutanate	8	16,0%
Febra	3	6,0%

Opt copii au manifestat erupții cutanate izolate, dintre care trei – sub formă de papule și plăci eritematoase (două cazuri dintre acestea au fost însoțite de prurit), localizate pe trunchi și pe membrele inferioare, în timp ce la ceilalți cinci copii s-au observat plăci lichenificate uscate și hiperpigmentate în zonele flexorii. În plus, la 23 de copii (46%) s-au evidențiat dificultăți în respirația nazală (tab. A1.4).

Au fost observate tulburări nespecifice ale sistemului nervos, manifestate prin sindrom asteno-vegetativ, care a inclus oboseală rapidă, cefalee și somn neliniștit. Referitor la oboseala rapidă, 16 dintre copiii investigați au prezentat această manifestare, sugerând o scădere semnificativă a capacității de a desfășura activități cotidiene. Cefaleea a fost evidențiată la 10% dintre copii, subliniind astfel o altă dimensiune a complexității simptomatologiei. Referitor la somnul neliniștit, 18% dintre copiii din lotul de bază de studiu au semnalat această acuză. Aceste constatări nu doar indică impactul negativ asupra calității vieții, dar și sugerează o modificare a stării lor generale de bine, punând în lumină potențialele consecințe ale acestei condiții.

Examenul obiectiv a evidențiat următoarele semne clinice: paloarea și uscăciunea tegumentelor, cianoza periorbitală (prezentă la 86% dintre cazuri), hiperplazia ganglionilor limfatici (96%), incluzând ganglionii submandibulari, cervicali, occipitali și axilari, cu diametre de până la 1-1,5 cm, mobili, elastici și nedureroși la palpare. În ceea ce privește examinarea cavității bucale, la 17 copii s-a constatat prezența cariilor dentare netratate și a limbii saburale.

În timpul examinării cutiei toracice, la 17 copii (34%) s-a observat tiraj intercostal. La 7 copii s-au constatat deformări ale cutiei toracice, inclusiv forma de torace în carenă (8%) și forma infundibuliformă (6%). În timpul auscultației pulmonare, s-au atestat sunete stetacustice în plămâni, precum: raluri uscate sibilante (34%) și ronflante (14%) pe fundalul unui murmur

vezicular diminuat (48%), respirație aspră (46%) și expirație prelungită (58%). La auscultația cardiacă, la 7 pacienți s-a observat prezența unui suflu sistolic la apex. La 5 copii s-au înregistrat dureri la palpare pe traiectul colonului și paraombilical. Dimensiunile mărite ale ficatului au fost constatate la 16 copii, în timp ce dimensiunile splinei se încadrau în limitele normale.

Astfel, pe lângă simptomele tipice unei afecțiuni respiratorii, pacienții din acest lot au prezentat simptome caracteristice toxocarozelor (sindrom abdominal, disfuncții neurologice, subfebrilitate, polilimfadenopatie etc.).

Radiografia pulmonară are o valoare limitată în identificarea agentului patogen, însă este utilă în evaluarea extensiei procesului pneumonic și în detectarea complicațiilor. Realizarea unei radiografii a cutiei toracice în cazul bronșitelor simple și a celor obstructive nu este considerată esențială, cu excepția situațiilor în care este necesar un diagnostic diferențial cu pneumonia. Din acest motiv, examinarea radiologică a copiilor incluși în studiu a fost efectuată selectiv (36 de copii). Astfel, s-a constatat că, în cazul pacienților cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii, semnele de afectare pulmonară au fost reprezentate de accentuarea desenului vascular – la 23 de copii (63,9%), infiltrația peribronșică – la 14 copii (38,9%), infiltrate fugace (opacități „pasagere”) multiple, de formă ovală (cu diametrul între 3-6 cm), cu contururi difuze, confluențe, cu o localizare polisegmentară (nefiind caracteristice pacienților cu afecțiuni respiratorii) – la 6 copii (16,7%), infiltrație peribronșică asociată cu un desen pulmonar accentuat și hiperinflație pulmonară – la 2 copii (5,6%), opacități micronodulare neomogene unilaterale au fost identificate la doi copii (5,6%), adenopatie hilară – la 12 copii (33,3%) (tab. 3.18).

Evaluarea funcției respiratorii a fost efectuată la copiii din lotul TAR, începând cu vârsta de 7 ani (22 copii), cu astm bronșic și bronșită obstructivă asociate cu toxocaroză și, pentru comparație, au fost evaluați și indivizi sănătoși (15 persoane – lotul de control, copii considerați sănătoși).

Datele obținute indică faptul că, la copiii cu toxocaroză, cu predominarea sindromului pulmonar în tabloul clinic, comparativ cu indivizii sănătoși, există tulburări de tip obstructiv, caracterizat prin scăderea indicelui FEV₁, a fluxurilor expiratorii forțate maxime la 25%, 50%, 75%, debit expirator forțat de vârf ($p < 0,001$). Scăderea valorilor FEF_{25-75%} la pacienții cu bronșită obstructivă reprezintă un indicator clar al obstrucției bronșice distale, aceasta reflectând o afectare a funcției respiratorii externe (tab. 3.7.).

Tabelul 3.7. Principalii indicatori ai funcției respiratorii la copiii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii

Indicii spirografici	Pacienți din lotul TAR n-22 (M±m)		Sănătoși n-15 (M±m)
	Bronșită obstructivă + <i>Toxocara</i> n-15 (M±m)	Astm bronșic + <i>Toxocara</i> n-7 (M±m)	
FVC	88,86±2,23■	86,70±1,25●	108,3±3,2
FEV1	76,41±1,59■	64,86±1,66●□	107,5±4,4
FEF1/CVF (IT)	86,39±1,49■	74,73±1,76●□	99,3±2,6
FEF _{25-75%}	76,69±1,89■	67,56±5,98●	104,2±3,3
PEF	72,97±1,78■	68,19±7,15●	100,2±3,9
MEF ₇₅	75,88±1,96■	72,04±4,23●	99,4±5,5
MEF ₅₀	76,32±2,05■	60,47±6,06●	101,9±7,6
MEF ₂₅	75,88±1,81■	68,14±10,86●	95,9±3,1

*Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi Toxocaroză+Bronșită obstructivă; ● – sănătoși și lotul Toxocaroză +Astm bronșic; □ – Toxocaroză+Bronșită obstructivă și Toxocaroză+Astm bronșic

Astfel, examinarea funcției respiratorii a confirmat prezența sindromului bronho-obstructiv la pacienții din lotul de bază. Aceste constatări sugerează o corelație semnificativă între toxocaroză cu manifestări pulmonare și prezența disfuncțiilor respiratorii, subliniind astfel impactul acestei infecții asupra funcției pulmonare la copiii afectați.

Examinarea ultrasonografică a relevat modificări semnificative în ceea ce privește sănătatea hepatică a copiilor incluși în grupul de studiu (TAR). În 32% dintre cazuri (la 16 copii), s-a constatat hepatomegalie, asociată (la 8 copii) cu o structură parenchimatoasă hepatică heterogenă. În plus, s-au observat modificări funcționale și inflexiuni ale vezicii biliare la 10 copii, iar prezența pancreatitei reactive a fost confirmată la 4 copii.

3.3. Caracteristicile clinico - instrumentale ale pacienților diagnosticați cu afecțiuni respiratorii

Primul lot de referință, desemnat prin abrevierea AR, a inclus 30 de pacienți, copii cu afecțiuni respiratorii, la care bronșita (incluzând atât bronșita acută cu evoluție trenantă – 14 cazuri, cât și bronșita acută cu evoluție recidivantă, însoțită de sindrom bronhospastic – 9 cazuri), astmul bronșic (formă neinfecțioasă-alergică de astm bronșic – 2 cazuri, asociat – 4 cazuri) și pneumonia au fost principalele patologii constatate. Distribuția, în funcție de vârstă și sex, este prezentată în tabelul 3.2. și figura 3.1.

Istoricul alergologic. Din perspectiva evoluției bolii, la pacienții incluși în lotul de referință AR se constată că, în cazul a jumătate dintre aceștia, debutul afecțiunii a fost de natură acută,

numărul lor reprezentând 15 persoane (50%). Sindromul bronhoobstructiv a fost asociat cu debutul bolii în cazul infecțiilor virale respiratorii acute, al contactului cu animalele și ca urmare a expunerii intense la praf. În cazul celorlalți participanți, se remarcă preexistența episoadelor recurente cu caracter obstructiv în istoricul medical, ei fiind diagnosticați cu astm bronșic anterior examinării clinice.

La 25 de copii (83,3%) s-au observat semne sugestive ale unei predispoziții ereditare la afecțiuni alergice, conform datelor prezentate în tabelul 3.13. În istoricul medical al rudelor copiilor examinați, s-au înregistrat cazuri de astm bronșic, bronșită cronică, rinită alergică, dermatită atopică, urticarie și angioedem, precum și alergii medicamentoase. Prevalența, la rudele de gradul I și II, a astmului bronșic și a bronșitei cronice, care evoluează cu sindrom bronhoobstructiv, a fost raportată la 53,33% dintre copii (tab. 3.14).

Anamneză epidemiologică. Doar 12 pacienți (40%) din lotul AR au avut antecedente epidemiologice caracteristice toxocarozelor, adică contact cu solul și/sau contact cu pisici, câței. Astfel, contactul cu factorii de risc pentru toxocaroză a fost atestat la mai puțin de jumătate dintre pacienții cu afecțiuni respiratorii.

În *tabloul clinic* al pacienților din lotul de copii cu afecțiuni respiratorii (AR), principalul simptom a fost sindromul pulmonar (la 100% dintre pacienți), care s-a caracterizat prin tuse și accese de sufocare. Simptomele au fost influențate de afecțiunea respiratorie diagnosticată, cu predominanța tusei accesiforme însoțite de expectorații seromucoase, în cantități moderate, sau de spută vâscoasă, greu de expectorat. În 7 cazuri, simptomele predominante au inclus tusea accesiformă nocturnă, asociată cu wheezing și accese de sufocare (tab. A1.7). Acestea au apărut adesea după contactul cu un alergen cauzal, pe fundal de infecții respiratorii acute sau fără motiv.

Temperatura corporală febrilă este influențată de manifestările acute la nivel pulmonar. Starea subfebrilă (cu o temperatură de până la 37,5 °C) și febra ușoară (între 37,5 și 38° C) au fost asociate cu manifestări pulmonare la 18 copii (60%), prezentând o durată de până la 1 săptămână. Într-un singur caz, în care s-a diagnosticat pneumonie, s-a observat o creștere a temperaturii peste 39° C.

La 9 copii din lotul AR s-au observat manifestări cutanate: un copil a suferit de urticarie, în timp ce ceilalți opt au prezentat erupții cutanate maculo-papuloase și pete eritematoase caracteristice dermatitei atopice. Aceste leziuni s-au localizat pe pielea feței și a gâtului (la 26,7% dintre pacienți), a trunchiului (la 6,7%) și a zonelor flexorii ale membrelor (la 5 pacienți). De asemenea, s-au observat tulburări nespecifice ale sistemului nervos, manifestate prin sindrom asteno-vegetativ, care include oboseală rapidă, cefalee, labilitate emoțională și somn agitat.

Frecvența detectării altor simptome și sindroame clinice la pacienții din primul lot de referință este prezentată în tabelul 3.8.

Tabel 3.8. Simptome și sindroame clinice la copiii cu afecțiuni respiratorii (abs./%)

Simptome și sindroame clinice	Număr absolut	Frecvența apariției, %
Tuse cu caracteristici diferite	30	100,0
Limfadenopatie	25	83,3
Cianoză periorbitală	24	80,0
Subfebrilitate	18	60,0
Dificultăți de respirație nazală	16	53,3
Sindromul astenic	12	40,0
Tulburări gastrointestinale	10	33,3
Erupții cutanate	9	30,0
Wheezing	8	26,7
Simptome nocturne	7	23,4
Micșorarea poftei de mâncare	5	16,7
Dispnee	3	10,0
Febră	1	3,3

În momentul evaluării, toți pacienții se aflau în faza acută a bolii; cei diagnosticați cu astm bronșic primeau tratament bronhodilatator și corticosteroizi inhalatori în variate combinații. La pacienții cu astm bronșic (6 copii), sindroamele abdominal și astenic nu au fost identificate.

Rinita alergică, precum și erupțiile cutanate sub formă de dermatită atopică și urticarie, observate la pacienții din acest lot de studiu, au reprezentat manifestări ale bolii alergice.

Examenul obiectiv al copiilor cu afecțiuni respiratorii din lotul AR a evidențiat următoarele semne clinice: congestie nazală – la 8 pacienți (26,7%), hiperemie conjunctivală – la 2 copii (6,7%), erupții cutanate cu localizare în zonele flexorii (26,7%), pe toracele anterior și gât (13,3%), pe față (20%); pruriginoase – la 5 copii. Cianoză periorbitală a fost prezentă la 80% dintre cazuri. S-a constatat hiperplazia ganglionilor limfatici (83,3%), incluzând ganglionii submandibulari, cervicali și axilari, cu diametre de până la 1 cm, mobili, elastici și nedureroși la palpare. În ceea ce privește examinarea cavității bucale, s-a constatat prezența limbii saburale, a cariei dentare netratate – la 3 copii și tratate – la 13 copii.

În timpul examinării cutiei toracice, s-au observat următoarele simptome: tiraj intercostal – la 2 copii (6,7%), la majoritatea copiilor (23 copii), forma cutiei toracice a fost normostenică, în timp ce la 7 copii s-a evidențiat o cutie toracică hiperstenică. Percutor, s-a atestat hipersonoritate difuză la 15 copii (20%), la 1 copil – submatitate localizată. În cadrul auscultației pulmonare, s-au

atestat: raluri uscate sibilante polifonice, diseminate pe fundalul unui murmur vezicular diminuat (53,3%), respirație aspră (46,7%) care, la 2 copii (6,7%) era asociată cu raluri crepitante localizate și expir prelungit (70%). La 7 copii (23,3%) s-au înregistrat raluri uscate sibilante difuze pe fundal de expir prelungit.

La auscultația cardiacă, la 2 pacienți s-a observat prezența unui suflu sistolic la apex. În ceea ce privește palparea abdomenului, ficatul și splina erau în limitele normei.

Efectuarea radiografiei toracice în cazul bronșitei obstructive și al astmului bronșic nu este fundamentală, fiind recomandată doar în scopul diagnosticului diferențial în raport cu pneumonia. Din acest motiv, examinarea radiologică a copiilor din cadrul studiului a fost efectuată selectiv, nu la toți pacienții. Manifestarea subfebrilității pe parcursul a 1-2 zile, asociată cu prezența ralurilor sibilante și buloase, împreună cu manifestarea unui sindrom bronhoobstructiv în contextul asimetriei datelor fizicale pulmonare, alături de leucocitoză și creșterea valorilor VSH, ne-au condus la recomandarea efectuării unui examen radiologic la 12 copii (tab. 3.18).

Radiografia a evidențiat (n=12): hipertransparența câmpurilor pulmonare la 10 (83,3%) dintre copiii supuși examinării radiologice, desen pulmonar accentuat – la 7 copii (58,3%), infiltrație peribronșică – la 5 (41,7%), adenopatie hilară – la 6 (aceștia reprezentând 50% din numărul total de copii care au efectuat radiografia), infiltrate intensive, fără delimitări certe și adenopatia hilară – la 2 copii (16,7%), opacități micronodulare neomogene unilaterale – la un copil (8,3%) (tab. 3.18).

Evaluarea funcției respiratorii a fost efectuată la copiii din lotul AR cu astm bronșic și bronșită obstructivă, începând cu vârsta de 7 ani, adică la 11 copii (tab. 3.9). Pentru a evalua severitatea disfuncției respiratorii la pacienți, rezultatele obținute au fost comparate cu valorile și indicatorii corespunzători ai funcției respiratorii la indivizi sănătoși. Dintre indicatorii curbei „flux-volum”, au fost selectați cei mai informativi pentru a caracteriza sindromul obstructiv la pacienți: capacitatea vitală forțată (FVC), volumul expirator maxim în prima secundă (FEV1), indicele Tiffeneau, debitul expirator forțat (FEF₂₅₋₅₀), debitul expirator maxim de vârf (PEF), debitul expirator maxim la 75%, 50% și 25% din capacitatea vitală forțată (MEF₇₅₋₅₀₋₂₅), care reprezintă cantitatea de flux la 75%, 50% și, respectiv, 25% din capacitatea vitală forțată (FVC).

Indicii spirometrici, la copiii cu bronșită obstructivă, au relevat dereglări restrictive semnificative ($p < 0,01$), care se caracterizau prin reducerea FEV1 la $69,2 \pm 2,11\%$ și FVC – la $85,8 \pm 2,27\%$ din valoarea prezisă, comparativ cu aceiași indicatori din lotul de copii sănătoși (FEV1 $107,5 \pm 4,4\%$, FVC $108,3 \pm 3,2\%$).

Indicele FEF₂₅₋₇₅, unul dintre parametrii sensibili pentru evaluarea perturbărilor de permeabilitate la nivelul bronhiilor de calibru mic, a fost semnificativ scăzut statistic la copiii din

grupul AR. Astfel, la copiii cu astm bronșic, acest indice a fost de $71,5 \pm 6,4\%$ ($p < 0,001$), în timp ce la cei cu bronșite obstructive, scăderea a fost mai puțin semnificativă – de $82,40 \pm 3,5\%$ ($p < 0,01$).

Tabelul 3.9. Principalii indicatori ai funcției respiratorii la copiii cu afecțiuni respiratorii

Indicii spirografici	Pacienți din lotul AR (n-11)		Sănătoși (n-15) (M±m)
	Bronșită obstructivă (n-5) (M±m)	Astm bronșic (n-6) (M±m)	
FVC	85,8±2,27■	90,2±4,93●	108,3±3,2
FEV1	69,2±2,11■	72,3±6,67●	107,5±4,4
FEF1 /CVF (IT)	80,7±2,14■	79,9±4,33●	99,3±2,6
FEF ₂₅₋₇₅	76,6±2,84■	71,5±6,34●	104,2±3,3
PEF	66,5±4,0■5	70,1±5,36●	100,2±3,9
MEF ₇₅	72,5±4,47■	72,2±1,29●	99,4±5,5
MEF ₅₀	72,6±5,71■	67,2±4,56●	101,9±7,6
MEF ₂₅	76,0±3,02■	73,2±4,56●	95,9±3,1

Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi Bronșită obstructivă; ● – sănătoși și lotul Astm bronșic; □ – Bronșită obstructivă și Astm bronșic

Tulburările obstructive moderate, exprimate prin indicele PEF, au fost constatate în ambele grupuri de pacienți ($p < 0,05$). Permeabilitatea arborelui bronșic la copiii cu astm bronșic a fost afectată la nivelul bronhiilor de diferite calibre, conform evaluării parametrilor spirografici MEF₇₅, MEF₅₀ și MEF₂₅ ($p < 0,01$ pentru fiecare indice), caracteristici confirmate de natura patofiziologică a astmului bronșic. În bronșita obstructivă, tulburările de conductibilitate a bronhiilor au evoluat cu o expresie mai redusă, mai ales la nivelul bronhiilor de calibru mediu și mic (MEF₅₀ – $72,6 \pm 5,71\%$, MEF₂₅ – $76,0 \pm 3,02\%$). Reducerile patologice în funcția respiratorie sunt mai puțin vădite în bronhiile de calibru mare (MEF₇₅ – $72,5 \pm 4,47\%$).

3.4. Caracteristicile clinico-instrumentale ale pacienților diagnosticați cu toxocaroză

Un total de 30 de persoane care au constituit cel de-al doilea lot de referință au fost examinate și diagnosticate cu toxocaroză. Distribuția în funcție de vârstă și sex este prezentată în tabelul 3.2 și figura 3.1. Diagnosticul de toxocaroză a fost stabilit pe baza datelor epidemiologice, clinice, de laborator și a fost confirmat prin detectarea anticorpilor IgG la antigenul *T.canis*.

Lotul de studiu a inclus și pacienți cu toxocaroză în evoluție subclinică, care prezentau hipereozinofilie în sângele periferic și anticorpi IgG la antigenul *T.canis* în valori diagnostice, dar care nu au avut plângeri subiective sau modificări ale organelor interne caracteristice toxocaroziei.

Anamneza epidemiologică. Pacienții incluși în acest lot au avut un profil epidemiologic concludent pentru toxocaroză. La 27 dintre pacienți, posibilitatea de infectare a fost determinată

de contactul sporadic cu solul, la nivelul membrelor, corpului, jucăriilor, precum și de interacțiunea directă cu câini și/sau pisici. S-a constatat că 30% dintre copii nu aveau obiceiul spălării mâinilor după contactul cu animalele de companie. Consumul de fructe și legume nespălate a fost raportat de către 22 de copii (73,3%). Astfel, în acest lot, 90% dintre copiii examinați au remarcat contactul cu factorii de risc pentru infecția cu *Toxocara canis* (fig. 3.3).

Conform polimorfismului simptomelor clinice ale bolii la toți pacienții din acest lot, perioada necesară pentru stabilirea diagnosticului de toxocaroză a variat între 3 luni și 1 an (tab. 3.5).

Anamneza alergologică. În anamneza a 12 copii (40%) se constată dermatită atopică, acest diagnostic fiind stabilit până la vârsta de 1,5 ani; 2 copii (6,7%) au prezentat episoade de urticarie acută. În cazul a 14 copii (46,7%), anterior s-au evidențiat reacții alergice la alimente: de multe ori, acești copii manifestau reacții alergice la mai multe produse alimentare. Printre acestea, au fost semnalate mierea (40%), ouăle (6%), fructele și legumele de culoare roșie/portocalie (40%), cu potențial alergizant înalt. Alergii mai rare au fost asociate cu ciocolata (3,3%) și cu nucile (3,3%). Refluxul gastro-esofagian a fost prezent în anamneza a 19 copii (63,3%). Alergia medicamentoasă sub formă de urticarie a fost înregistrată la un singur copil (3,3%), în cazul administrării medicamentelor din grupul penicilinelor. De asemenea, 23 de copii (76,7%) au prezentat indicii unei predispoziții ereditare la afecțiuni alergice. În anamnezele familiilor copiilor examinați, s-au raportat astm bronșic, bronșită cronică, dermatită atopică și urticarie, inclusiv cazuri de alergie alimentară (tab. 3.13).

Tabloul clinic al invaziei a fost caracterizat de polimorfismul simptomelor (tab 3.10). În cadrul lotului de copii cu toxocaroză (T), la 27 copii acuzele principale au fost reprezentate prin leziuni cutanate; ceilalți copii au prezentat simptome gastrointestinale și hipereozinofilie depistată în urma examinărilor efectuate (tab. 3.11, tab. A1.4). Manifestări respiratorii nu s-au înregistrat la copii din lotul T.

Astfel, la doi dintre copiii diagnosticați cu toxocaroză, adresarea la medic a fost generată de manifestarea simptomelor asociate sindromului gastrointestinal, aceasta fiind evidențiată prin apariția unui gust pervertit și prin scăderea apetitului, însoțită de hipereozinofilie. Unul dintre acești pacienți a fost diagnosticat cu alopecie areată. În cazul celuilalt copil, motivul prezentării la medic a fost subfebrilitatea experimentată timp de 3 săptămâni, cu etiologie neclară.

Tabelul 3.10. Simptome și sindroame clinice la copiii cu toxocaroză (abs./%)

Simptome și sindroame clinice	Număr absolut	Frecvența apariției, %
Erupții cutanate	27	90,0
Cianoză periorbitală	21	63,6
Tulburări gastrointestinale	16	53,3
Limfadenopatie	16	53,3
Sindromul astenic	16	53,3
Micșorarea poftei de mâncare	15	50,0
Subfebrilitate	8	26,7
Tulburări de somn	7	23,3
Dificultăți de respirație nazală	1	3,3

În 56,7% dintre cazuri (17 copii), manifestările cutanate au fost reprezentate de plăci uscate, în 16,7% dintre cazuri (5 copii) – de erupții maculo-papuloase, în 20% dintre cazuri (6 copii) – de eritem, în 63,3% dintre cazuri (19 copii) – de xeroză și în 10% dintre cazuri (3 copii) – de erupții urticariene. În 22,2% dintre cazuri, erupțiile cutanate aveau caracter local și erau situate doar în regiunea feței și a gâtului (6 copii), pe membrele superioare (2 copii) și inferioare (2 copii) și pe trunchi (1 copil). În restul cazurilor – 66,7% (18 copii), manifestările cutanate au apărut în câteva zone concomitent, de obicei cu afectarea zonelor flexorii (23 de copii, 85,2%) și extensorii (4 copii, 13,3%) ale membrilor superioare și inferioare, în zona articulației mâinii (9 copii), în zona trunchiului – 26,7% (8 copii), pe fese – 16,7% (5 copii), în regiunea feței și pe scalp – 29,6% (8 copii) (tab. A1.4).

Tabelul 3.11. Caracteristicile simptomelor cutanate la copiii cu toxocaroză (abs./%)

Caracteristici	Pacienți din lotul T (n-30)	
	abs.	%
Erupții cutanate	27	90,0
Elemente eruptive:		
maculo-papuloase	11	36,7
plăci uscate	17	56,7
xeroză	19	63,3
Prurit cutanat	19	63,3

Polilimfadenopatia s-a caracterizat prin mărirea nedureroasă – de până la 1,5–2 cm în diametru – a ganglionilor limfatici submandibulari (46,7%), cervicali (33,3%) și axilari (10%).

La 8 copii din lotul de referință T, boala a debutat cu subfebrilitate, creșterea temperaturii înregistrându-se spre seară. La doi dintre aceștia, simptomele cutanate, cum ar fi pete urticariene și stomatită angulară, au fost asociate manifestărilor digestive. Simptomele caracteristice copiilor din acest lot au fost: manifestări cutaneo-mucoase, senzația de greutate, inapetența, crampe abdominale episodice, fără o legătură directă cu alimentația, creșterea excitabilității, tulburările de somn.

În cadrul lotului T, la momentul adresării la medic, 16 copii au prezentat simptome gastrointestinale, caracterizate prin dureri abdominale la 6 copii (20%) și/sau dereglări ale tranzitului intestinal (43,3%).

Disfuncțiile neurologice, incluzând tulburări de somn și reacții comportamentale variate (hiperreacție, labilitate emoțională, iritabilitate etc.), au fost observate la copiii din lotul T. Fluctuații emoționale au fost raportate de 16 copii (53,3%). Sindromul astenic, caracterizat prin oboseală rapidă (16,7%), iritabilitate (6,7%) și tulburări de somn (la 7 copii, 23,3%), a fost constatat la un număr semnificativ de copii din al doilea lot de referință.

În perioadele de remisie relativă, majoritatea pacienților au continuat să acuze slăbiciune, tulburări de somn, iar la unii s-au atestat și erupții cutanate.

În cadrul *examenului obiectiv*, s-a atras atenția asupra erupțiilor cutanate. Focarele leziunilor s-au caracterizat prin infiltrare pronunțată, plăci lichenificate uscate (70,3%), prin abundență de elemente maculo-papuloase pruriginoase (63,3%) și pete eritematoase (13,3%), excoriații multiple (16,7%) și, în cazuri rare, leziuni de grataj. La doi dintre copii s-a atestat streptostafilodermia secundară. Pielea din afara zonelor afectate era pală, uscată, până la xerodermie; la majoritatea se observa hipercheratoza foliculară, scăderea elasticității pielii. La jumătate dintre respondenții din lotul de referință s-au identificat modificări distrofice la nivelul anexelor pielii (păr și unghii).

La palparea organelor cavității abdominale, s-a semnalat durere în regiunea piloroduodenală (11 copii, 36,7%), precum și o mărire în dimensiuni a ficatului, cu 2-3 cm de la rebordul costal. Palparea ficatului și a splinei nu a cauzat durere.

Întrucât copiii din lotul studiat nu prezentau simptome respiratorii, investigațiile suplimentare, precum *examenul radiologic* și *evaluarea funcției respiratorii*, nu s-au dovedit a fi informative. La pacienții cu toxocaroză, afecțiunea cărora a evoluat cu sindroame cutanate, abdominale și cu evoluție subclinică a invaziei (fără sindrom pulmonar), evaluarea funcției respiratorii nu a evidențiat diferențe față de indivizii sănătoși. Astfel, chiar dacă au fost observate alte manifestări clinice ale toxocarozei, funcția respiratorie la acești copii nu a fost afectată într-un mod care ar fi putut fi detectat prin evaluările standard.

Examinarea ecografică abdominală a 12 copii cu sindrom abdominal a evidențiat, la 7 dintre aceștia, o mărire în dimensiuni a ficatului, asociată cu o structură eterogenă a parenchimului și cu prezența de incluziuni liniare hiperecogene care nu au generat umbră acustică. La alți 4 copii, s-au identificat îngroșări ale pereților vaselor hepatice. De asemenea, la 3 copii s-a constatat o mărire în dimensiuni a splinei, însoțită de modificări difuze ale parenchimului acesteia. Modificări funcționale și stricturi ale vezicii biliare au fost atestate la 9 copii, iar 5 copii au prezentat semne de pancreatită reactivă.

3.5. Analiza comparativă a caracteristicilor clinico - instrumentale ale pacienților cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii, cu afecțiuni respiratorii și cu toxocaroză

Analiza comparativă a datelor anamnestice și a manifestărilor clinice în cadrul studiului a relevat unele variații între cele trei loturi de pacienți examinați.

În urma analizei datelor anamnestice privind antecedentele patologice la copiii din loturile TAR și AR, s-a acordat o atenție deosebită frecvenței bolilor pulmonare. Astfel, s-a constatat că în anamneza pacienților cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii (lotul de bază), bronșita și pneumonia au fost cu mult mai frecvente decât în cazul pacienților cu afecțiuni respiratorii (primul lot de referință). Mai mult, la pacienții din lotul AR s-a observat o durată mai extinsă a perioadelor de remisiune, în comparație cu cei din lotul TAR (tab. 3.12). La 38% dintre pacienții din lotul TAR, debutul afecțiunilor respiratorii a coincis cu momentul diagnosticului de toxocaroză, în timp ce la 12% dintre aceștia, afecțiunile respiratorii au debutat după stabilirea diagnosticului de toxocaroză. În plus, la 25 de copii, afecțiunile respiratorii erau deja diagnosticate.

Tabelul 3.12. Prevalența afecțiunilor respiratorii și frecvența recidivelor acestora în anamneza copiilor incluși în loturile de cercetare (abs./%)

Lot clinic	Număr copiilor afectați						Durata remisiei (luni)	p 1-2
	Bronșite, recurențe		Pneumonii		Astm bronșic, exacebari			
	abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Lotul de bază, TAR (n-50) (1)	32	64,0	8	16,0	7	14,0	5,9±0,3	<0,01
Primul lot de referință, AR (n-30) (2)	13	43,3	3	10,0	6	20,0	11,6±0,7	

Prin analiza *istoricului familial și a istoricului vieții*, s-a constatat că 74 dintre cei 110 copii incluși în studiu (reprezentând 67,3% din totalul eșantionului) aveau rude de gradul I și II cu antecedente de boli alergice, precum astmul bronșic, urticaria, dermatitele alergice și bronșite cu

component bronhoobstructiv. Dintre acești copii, 35 aveau diagnosticată dermatita atopică în anamneza lor, ceea ce sugerează o predispoziție ereditară la această afecțiune.

Tabelul 3.13. Predispoziția ereditară la afecțiuni alergice la copiii din loturile de studiu

Linia genetică	Lot de studiu					
	TAR (n-50)		AR (n-30)		T (n-30)	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Maternă	9	18,0	15	50,0	8	26,7
Paternă	11	22,0	8	26,7	10	30,0
Colaterală	6	12,0	2	6,7	5	16,7
Total	26	52,0	25	83,3	23	76,7

Astfel, comparând povara ereditară a bolilor alergice la pacienții din loturile de studiu, putem constata că predispoziția familială la atopie a fost atestată la 52% dintre pacienții cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii (lotul de bază), la 76,7% dintre pacienții cu toxocaroză și la 83,3% dintre pacienții cu afecțiuni respiratorii (tab. 3.13).

Analiza afecțiunilor alergice identificate la rudele apropiate ale pacienților din toate loturile (conform tabelului 3.14) a evidențiat o frecvență mai crescută a astmului bronșic, a bronșitelor cronice care evoluează cu component bronhoobstructiv și a dermatitei atopice, în timp ce alergiile alimentare, alergiile la medicamente și edemul Quincke au reprezentat cazuri izolate.

Tabelul 3.14. Afecțiuni alergice în anamneza ereditară a copiilor din loturile de studiu

Afecțiuni alergice	Lot de studiu						Semnificația diferențelor		
	TAR (n-50) (1)		AR (n-30) (2)		T (n-30) (3)				
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	p 1-2	p 2-3	p 1-3
Astm bronșic	11	22,0	9	30,0	3	10,0	>0,05	<0,05	<0,05
Bronșită obstructivă	10	20,0	7	23,0	3	10,0	>0,05	>0,05	<0,05
Dermatită atopică	6	12,0	5	17,0	14	23,0	>0,05	<0,05	<0,05
Alergie alimentară	1	2,0	6	20,0	3	10,0	<0,05	>0,05	>0,05
Urticarie	0	0	6	20,0	3	10,0	<0,05	>0,05	>0,05
Alergie la medicamente (bronhospasm)	1	2,0	2	6,7	0	0	>0,05	>0,05	>0,05
Edem Quincke	1	2,0	0	0	0	0	>0,05	>0,05	>0,05

Afecțiunile respiratorii cu component bronhoobstructiv (astm bronșic și bronșită obstructivă), în anamneza copiilor incluși în studiu, au fost semnalate la rudele de gradul I și II, cu o rată de 42% în lotul de bază, de 53,33% în primul lot de referință (AR) și de 20% în al doilea lot

de referință (T). Prin urmare, se poate constata o prevalență mai ridicată a afecțiunilor pulmonare în anamneza familială a pacienților din lotul TAR și din lotul AR. În plus, incidența afecțiunilor alergice cu manifestări cutanate este, din punct de vedere statistic, considerabil mai mică în lotul de bază, în comparație cu lotul T ($p_{1-3} < 0,05$; $p'005$). Prin urmare, există probabilitatea că manifestările alergice la pacienții din loturile de studiu au fost influențate atât de predispoziția ereditară, cât și de factorii de mediu.

Un istoric epidemiologic caracteristic toxocarozii a fost determinat la 45 de pacienți (90%) din lotul de bază (TAR) și la 28 de pacienți (93,3%) din lotul T, ceea ce este considerabil mai frecvent ($p < 0,001$) decât la pacienții din lotul AR – 12 copii (40 %). Astfel, antecedentele epidemiologice joacă un rol important în stabilirea diagnosticului de toxocaroză la pacienții cu toxocaroză și cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii. Detalizarea mecanismelor de infectare și a factorilor de transmitere a invaziei toxocarice sunt prezentate în Figura 3.2 și Figura 3.3.

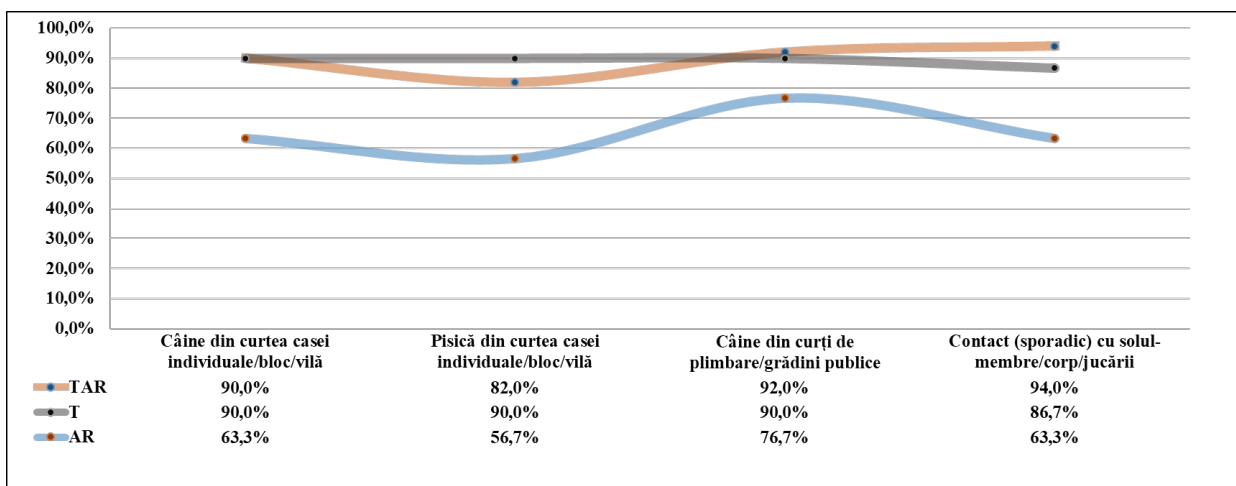


Fig. 3.2. Contactul cu animalele de companie ca factor de risc în infestarea toxocarică

Din moment ce studiul a inclus nu doar copii cu afecțiuni pulmonare, ci și cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii, iar interacțiunea cu animalele de companie constituie un factor de risc pentru a dezvolta toxocaroză și reprezintă o sursă semnificativă de aeroalergeni, fiind considerată un factor de risc pentru dezvoltarea rinitei și a astmului alergic în mediul domestic și ocupațional, am analizat consecințele contactului cu animalele în toate cele trei loturi de cercetare (fig. 3.2).

Majoritatea respondenților, din toate loturile de cercetare, au contactat, în curtea casei individuale/bloc/vilă sau în grădinile publice, cu câini (82,7%) și/sau pisici (77,3%) și în sectoarele unde se plimbă sau fac sport (87,3%). Contact (sporadic) cu solul (la nivelul membrelor, al

corpului, al jucăriilor), pe sectoare deschise, au avut 92 (83,6%) dintre respondenți. Căile de transmitere și factorii de risc în infestarea toxocarăică sunt rezumate în Figura 3.3.

În ceea ce privește modalitățile de infectare și factorii de transmitere a infecției cu *Toxocara*, s-a constatat că un număr considerabil de copii infestați (91,3%) a avut contact direct cu solul în zone deschise, accesibile câinilor vagabonzi. Dintre toți copiii cu toxocaroză, 56 (80%) au menționat că au avut contact direct, prin atingere, cu animalele – de casă ori vagaboande.

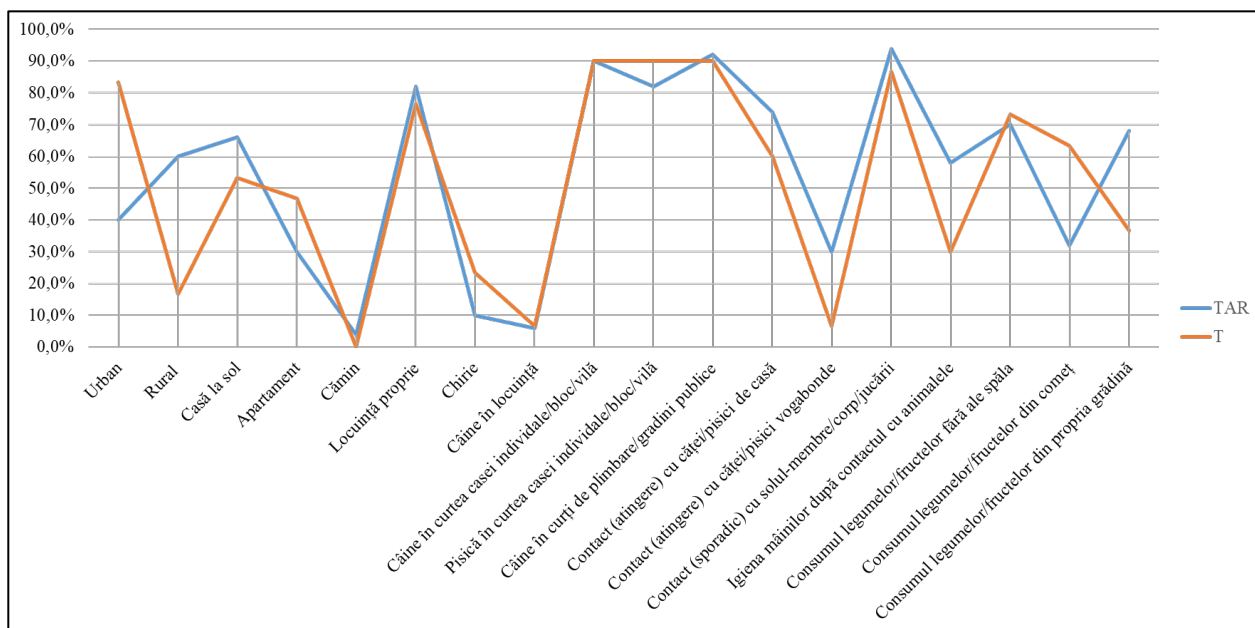


Fig. 3.3. Caracteristicile epidemiologice adiționale ale copiilor cu toxocaroză

Analiza istoricului epidemiologic a relevat că 5 dintre copiii infestați aveau câini (6,3%) și 12 – pisici (15%), ca animale de companie în locuință. Contactul cu animalele din casă a reprezentat o componentă semnificativă, constituind un factor de risc major pentru copiii diagnosticați cu toxocaroză, factor prezent la 90% dintre pacienții din ambele loturi (TAR și T). De asemenea, 12 copii (15%) au indicat că, în sezonul estival, au petrecut timpul în căsuțe de vară, contactând astfel cu animale parazitare și cu solul infestat. Probabilitatea infectării cu *Toxocara canis* a fost asociată cu așa surse alimentare, precum: consumul de legume, ierburi sau fructe de pădure, spălate insuficient, cu scăldatul în bazinele acvatice sau cu contactul cu diverse medii domestice. Astfel, consumul de fructe și legume nespălate a fost raportat în mod egal de copiii din ambele loturi, respectiv: 35 de copii (70%) din lotul TAR și 22 de copii (73,3%) din lotul T (Fig. 3.3.).

Principalul factor de risc asociat cu o probabilitate crescută de infecție la copii a fost picacismul (geofagia și consumul de carne crudă). Acest comportament a fost observat la 21 de copii (42%) din lotul de bază (TAR) și la 5 copii (16,7%) din lotul de pacienți cu toxocaroză. În

funcție de mediul de reședință, fenomenul „pica” (geofagie) a fost înregistrat la 16 copii din mediul rural și la 10 copii din mediul urban, unde s-au raportat mai puține cazuri.

Tabelul 3.15. Simptome și sindroame clinice la copiii din loturile de studiu (%)

Simptome și sindroame clinice	Lot de studiu			Semnificația diferențelor		
	TAR (n-50) (1)	AR (n-30) (2)	T (n-30) (3)	p 1-2	p 2-3	p 1-3
	Numărul pacienților %					
Tuse cu caracteristici diferite	100,0	100,0	0	>0,05	<0,001	<0,001
Limfadenopatie	96,0	83,0	53,0	>0,05	>0,05	>0,05
Cianoză periorbitală	86,0	80,0	64,0	>0,05	>0,05	>0,05
Subfebrilitate	34,0	60,0	27,0	>0,05	<0,05	>0,05
Dificultăți de respirație nazală	46,0	53,0	3,0	>0,05	<0,01	<0,01
Sindromul astenic	44,0	40,0	53,0	>0,05	>0,05	>0,05
Erupții cutanate	16,0	30,0	90,0	>0,05	>0,05	<0,05
Tulburări gastrointestinale	30,0	33,0	53,0	>0,05	>0,05	>0,05
Wheezing	40,0	27,0	0	>0,05	<0,001	<0,001
Simptome nocturne	28,0	23,0	0	>0,05	<0,05	<0,05
Scăderea poftei de mâncare	76,0	17,0	50,0	<0,05	<0,05	>0,05
Dispnee	2,0	10,0	0	>0,05	<0,01	<0,01
Febră	6,0	3,0	0	>0,05	<0,02	<0,01
Tulburări de somn	18,0	7,0	23,0	<0,02	<0,05	>0,05

La copiii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii, în comparație cu celelalte două loturi, *tabloul clinic* s-a caracterizat printr-un polimorfism pronunțat, adică s-a observat o combinație a mai multor sindroame (pulmonar, cutanat, abdominal, neurologic), în timp ce la pacienții din celelalte loturi, AR și T, a predominat un singur sindrom. Astfel, în lotul pacienților cu toxocaroză a prevalat sindromul cutanat, iar în lotul AR – sindromul pulmonar.

În contextul cercetării, s-a constatat că întreaga cohortă de pacienți încadrată în loturile „Toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii” (TAR) și „Afecțiuni respiratorii” (AR) a manifestat simptomul de tuse, cu caracteristici variate (tab. A1.7). Lotul de bază (TAR) a prezentat o prevalență semnificativă a unui spectru divers de simptome, cele mai frecvent întâlnite și notabile fiind: tusea cu caracteristici diferite (100%), limfadenopatia (96%), wheezing (40%) și scăderea poftei de mâncare (76%). În contrast, pacienții din lotul AR, pe lângă simptomele respiratorii (tuse – 100%, dispnee – 10%, wheezing – 26,7%), au înregistrat cea mai mare manifestare a subfebrilității (60%) și a dificultăților de respirație nazală (53,3%). Al doilea lot de referință (T) a prezentat cea mai mare prevalență a erupțiilor cutanate (90%), a sindromului astenic (53,3%) și a

tulburărilor de somn (23,3%). Simptomele gastrointestinale au fost prezente în toate loturile de studiu, dar prevalența acestora a fost considerabil mai mare în lotul T (53,3%). La 39 de copii din loturile TAR și T (48,8%), s-au evidențiat dificultăți respiratorii nazale, manifestate prin congestia căilor nazale, secreții nazale persistente și respirație orală.

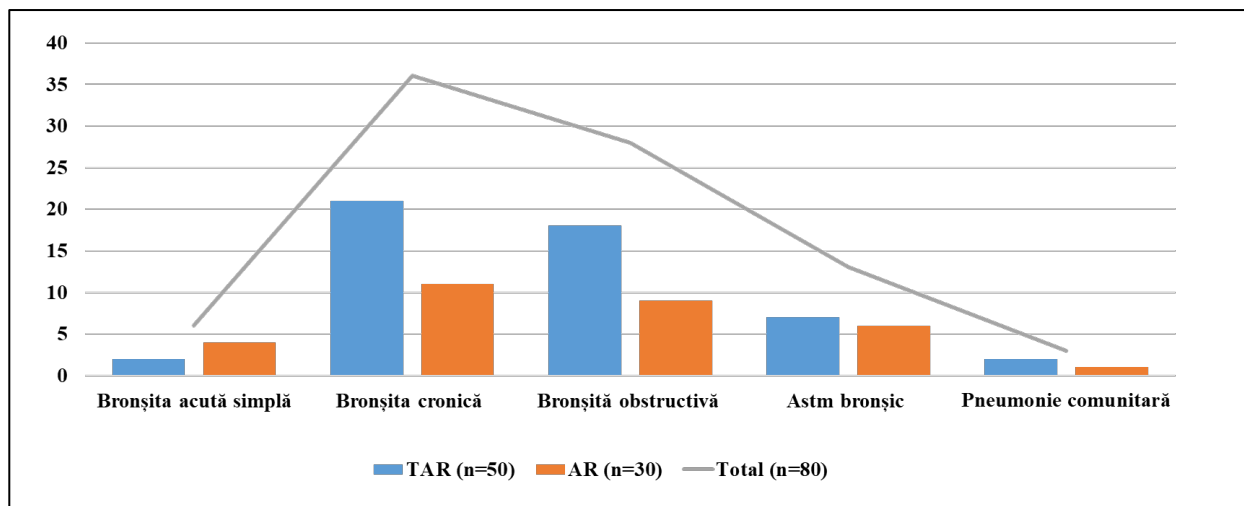


Fig. 3.4. Repartizarea afecțiunilor respiratorii în loturile de studiu

Diagnosticul de bronșită, cel de astm bronșic și cel de pneumonie comunitară au predominat la pacienții din în lotul de bază (TAR) și din primul lot de referință (AR). Adicional, s-a constatat că rinitele alergice perene și sezoniere nu au fost semnalate la pacienții cu toxocaroză: s-a înregistrat doar un singur caz de rinită acută (3,3%). Repartizarea afecțiunilor respiratorii diagnosticate în loturile de studiu este detaliată în Figura 3.4. Este important să notăm că, în lotul de bază, jumătate dintre pacienți (50%) au fost diagnosticați cu alergie respiratorii, evoluția acestora având un caracter prelungit, cu recidive constante. În ambele loturi, au fost identificate trei cazuri de pneumonie comunitară și, într-un singur caz din lotul de referință (AR), s-a identificat o asociere între astmul bronșic și pneumonie. Bronșita recidivantă simplă (42%) și pneumonia comunitară (4%) au fost identificate în proporție nesemnificativ mai ridicată la copiii din lotul TAR (Fig. 3.4.).

În lotul de bază (TAR), copii au acuzat stări subfebrile recurente, cu o durată cuprinsă între o săptămână și o lună (în cazul a 15 copii, ei reprezentând 30% din numărul total). În două cazuri, au fost înregistrate episoade repetate de temperatură subfebrilă, cu o durată de până la o săptămână. În contrast, în lotul de referință AR, subfebrilitatea cu o durată de până la o săptămână, atestată la 18 copii (60%), a fost asociată cu manifestările pulmonare. Simptomele respiratorii comune pentru loturile TAR și AR sunt prezentate în tabelul 3.16.

Tabelul 3.16. Manifestări respiratorii la copiii din loturile de studiu (abs./%)

Simptomul clinic	Frecvența depistării la copiii				p1-2
	TAR (n-50) (1)		AR (n-30) (2)		
	abs.	%	abs.	%	
Tuse	50	100,0	30	100,0	>0,05
Wheezing	20	40,0	8	26,7	<0,05
Subfebrilitate	17	34,0	18	60,0	<0,05
Simptome nocturne	15	28,0	7	23,4	>0,05
Strănut în salve	11	22,0	10	33,3	>0,05
Rinită seroasă	8	16,0	8	26,7	>0,05
Vegetații adenoide	7	14,0	5	16,7	>0,05
Dispnee	1	2,0	3	10,0	<0,05

Manifestări cutanate ale toxocarozii au fost identificate într-un număr considerabil de cazuri, în toate trei loturi de studiu (tab A1.5), acestea reprezentând 47,3% din totalul pacienților, cu predominare în al doilea lot de referință (T) (tab. 3.17).

Informațiile prezentate în tabelul A1.5 indică o diversitate semnificativă a simptomelor cutanate atestate în rândul pacienților din loturile de studiu. Analiza detaliată subliniază o varietate notabilă a acestor erupții, în diverse regiuni ale corpului, cu o prevalență evidentă în zonele flexorii (25,5%), sub forma plăcilor uscate (21,8%). În contrast, papulele au fost observate la un procent mai mic de pacienți, ele constituind 10% din totalul cazurilor, fără a se evidenția diferențe semnificative între loturile analizate. Veziculele și eritemul au înregistrat o frecvență mai redusă, subliniind astfel variabilitatea simptomelor cutanate atestate în cadrul acestui studiu. Excoriațiile au indicat o asocieră semnificativă cu simptomele cutanate, manifestându-se în 6,4% dintre cazuri, fiind întâlnite și la pacienții cu alte tipuri de erupții cutanate (tab A1.5).

Referindu-ne la pruritul cutanat, acesta a fost identificat într-un număr destul de mare de cazuri, reprezentând 28,2% din totalul pacienților. De asemenea, s-a observat o corelație evidentă între intensitatea pruritului și manifestările cutanate, ceea ce indică un impact considerabil al acestui simptom asupra stării de sănătate a pacienților (tab. 3.17).

Tabelul 3.17. Distribuția comparativă a simptomelor cutanate în loturile de studiu (abs./%)

Simptom	Total		Lot clinic de studiu						X ²	p
	N	%	TAR (n-50)		AR (n-30)		T (n-30)			
			abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Erupții cutanate	44	47	8	16,0	9	30,0	27	90,0	34,643	<0,001
Prurit cutanat	31	28	2	4,0	9	30,0	19	63,0	34,126	<0,001

Transpirația abundentă, ca manifestare a sindromului inflamator, a fost mai frecventă la copiii diagnosticați cu toxocaroză, cu o prevalență mai mare în lotul TAR (raportată la 19 copii, ei reprezentând 38%), fiind influențată, probabil, de un răspuns inflamator sistemic. În cazul copiilor cu toxocaroză, această manifestare a fost atestată la 9 (30%) copii.

Sindromul gastrointestinal s-a manifestat la pacienții din toate trei loturi, dar cu o intensitate mai mare la copiii din lotul de bază și la cei din lotul de referință T. La 61,3% – 49 de copii cu toxocaroză (din loturile TAR și T), tabloul clinic a fost caracterizat prin prezența manifestărilor digestive, simptomele având o expresivitate diferită. 64,6% din numărul total de copii incluși în cele trei loturi de studiu au avut tulburări digestive, și anume: dureri abdominale, tulburări de tranzit, flatulență, greață. Reducerea poftei de mâncare au acuzat-o pacienții din toate trei loturi (58 de copii), fiind predominantă în loturile pacienților cu toxocaroză (38 de copii din lotul TAR și 15 din lotul T). La 21 de copii (8 copii din lotul TAR și 13 copii din lotul T) s-au atestat scaune frecvente și neuniforme. În anamneză, acești copii au fost supravegheați în condiții de ambulator, ei manifestând diagnostice de infecție intestinală acută, gastroenterită acută, dischinezia tractului biliar, reacție leucemică de tip eozinofilic timp de 3-5 luni. La examenul obiectiv, la acești pacienți s-a constatat limbă saburală, cu depuneri albe sau gălbui, iar la palpare s-a observat o sensibilitate în regiunile epigastrică și periombilicală. În același timp, ficatul a fost mărit la 15 copii (18,8%) dintre cei diagnosticați cu toxocaroză (din loturile de studiu TAR și T), dar în niciun caz nu s-a înregistrat o creștere a nivelului activității transaminazelor în serul sanguin sau modificări în alți indicatori biochimici ai funcției hepatice. Creșterea palpatorie a ficatului cu 0,5–1 cm sub marginea arcului costal a fost înregistrată la 2 (13,3%) dintre cei 15 copii, creșterea moderată cu 1,5-2 cm – la 9 copii (60%), iar o creștere peste 3 cm – la 4 copii (26,7%).

Toxocaroză se caracterizează prin evoluție recidivantă, care variază de la câteva luni, până la câțiva ani, cu acutizări provocate de reactivarea și migrarea larvelor, ceea ce duce la o intensificare evidentă a sindromului de intoxicație, cauzat de acumularea de endotoxine. În rândul copiilor cu afecțiuni respiratorii, sindromul toxiinfecțios, manifestat prin cefalee, iritabilitate, astenie și tulburări de somn, a fost prezent la 13 copii, în asocieră cu sindromul de catar respirator, tuse și dificultăți respiratorii. Tulburările de somn au fost semnalate de 9 (18%) pacienți din lotul TAR și de 7 (23,3%) pacienți din lotul T. Cefaleea a fost raportată de cinci pacienți din lotul de bază (TAR), nefiind reclamată în celelalte două loturi de referință. Aproximativ 44% dintre pacienții din lotul TAR și 53,3% dintre cei din lotul T au manifestat fluctuații emoționale, caracterizate prin schimbări rapide și bruște ale stării emoționale. Senzația de slăbiciune și oboseală a fost raportată de 21 (42%) dintre indivizii din lotul TAR, dintre aceștia 10 copii prezentând ambele simptome.

Prin analiza datelor *examenului obiectiv* din cele trei loturi de studiu, se constată discrepanțe semnificative în manifestarea clinică a fiecărei afecțiuni. Această evaluare subliniază caracteristicile individuale distincte, observate în cadrul fiecărui lot de studiu, ilustrând astfel diversitatea și complexitatea manifestărilor clinice asociate acestor afecțiuni.

În lotul de bază, toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii și cu hiperplazia ganglionilor limfatici este frecvent întâlnită, iar examinarea cavității bucale relevă prezența limbii saburale și a cariilor dentare. Hiperplazia ganglionilor limfatici, însoțită de limba saburală și de cariile dentare, indică o reacție imună extinsă și o igienă orală deficitară în rândul pacienților.

Modificările evidențiate în timpul examinării cutiei toracice, cum ar fi tirajul intercostal și auscultația pulmonară, care indică afectarea sistemului respirator, completează imaginea clinică a bolii. De asemenea, palparea abdomenului relevă dimensiuni mărite ale ficatului, sugerând o posibilă afectare hepatică. Aceste constatări evidențiază complexitatea și diversitatea manifestărilor clinice în lotul de studiu TAR.

În lotul de referință AR, se constată prezența simptomelor specifice afecțiunilor respiratorii. Hiperplazia ganglionilor limfatici este detectată și în acest lot, indicând o reacție imună extinsă. Examinarea cavității bucale dezvăluie probleme dentare similare lotului de bază. Examinarea pulmonară evidențiază diverse sunete stetacustice și o respirație aspră. În general, constatările din examenul obiectiv al copiilor din lotul de referință (AR) indică o implicare extinsă a căilor respiratorii superioare și inferioare, a pielii și a sistemului imunitar local, subliniind complexitatea și diversitatea manifestărilor clinice în acest lot de studiu.

În lotul cu pacienți afectați de toxocaroză (T), se observă prezența semnificativă a erupțiilor cutanate, iar examenul obiectiv dezvăluie o varietate de leziuni cutanate. Durerea în regiunea piloroduodenală și mărirea ficatului, constatate în timpul palpării abdomenului, sugerează posibila afectare gastrointestinală și hepatică la acești pacienți. Aceste constatări evidențiază impactul extins al toxocarozei asupra pielii și a tractului gastrointestinal la pacienții din acest lot, subliniind necesitatea unei abordări corecte și ample a acestei afecțiuni.

Efectuarea unei *radiografii a cutiei toracice*, în cazul bronșitei obstructive nu este esențială, cu excepția situațiilor în care se impune un diagnostic diferențiator de pneumonie. În procesul examinării radiologice a copiilor incluși în studiu, s-a constatat că, în cazul pacienților din lotul de bază (cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii), semnele de afectare pulmonară au fost reprezentate de infiltrate fugace ($p < 0,001$), acestea nefiind caracteristice pacienților cu afecțiuni respiratorii. De asemenea, au fost evidențiate radiologic opacități „pasagere” multiple, pe ambele hemitorace, de formă ovală (cu diametrul între 3-6 cm) cu contururi difuze, confluențe, cu o localizare polisegmentară. Aceasta constatare s-a dovedit a fi relevantă în contextul

diagnosticului și evaluării stării de sănătate a pacienților din aceste loturi. Infiltrația peribronșică ($p<0,01$) asociată cu un desen pulmonar accentuat ($p>0,05$) și cu hiperinflație pulmonară au fost considerabil mai frecvente în loturile TAR și AR. Opacități micronodulare neomogene unilaterale au fost identificate la doi copii din lotul de studiu (TAR) și un copil din lotul de comparație (AR), iar în evaluarea dinamică, involuția procesului patologic a fost observată prin delimitarea treptată a procesului infiltrativ.

Tabel 3.18. Schimbări radiologice observate la copiii incluși în loturile de studiu (abs./%)

Semne radiologice	Numărul pacienților				P 1-2
	TAR (n-36) (1)		AR (n-12) (2)		
	abs.	%	abs.	%	
Accentuarea desenului pulmonar	23	63,9	7	58,3	>0,05
Infiltrație peribronșică	14	38,9	5	41,7	>0,05
Hipetransparență pulmonară	2	5,6	10	83,3	<0,01
Adenopatie hilară	12	33,3	6	50,0	>0,05
Infiltrate fugace	6	16,7	0	0	<0,001
Opacități micronodulare	2	5,6	1	8,3	>0,05

Modificările radiologice observate în cazul pacienților din lotul de comparație (cu afecțiuni respiratorii) reflectă accentuarea desenului bronhopulmonar la 7 copii ($p>0,05$), semne de hiperinflație pulmonară la majoritatea pacienților cărora li s-a efectuat radiografia toracică ($p<0,01$), manifestate prin hipertransparența câmpurilor pulmonare, lărgirea spațiului retrosternal și orizontalizarea coastelor.

În procesul *evaluării comparative a funcției respiratorii* la pacienții din loturile TAR și AR, diagnosticați cu bronșită obstructivă și astm bronșic, au fost identificate disfuncții semnificative ale ventilației pulmonare. Indicii spirometrici, utilizați în evaluarea copiilor cu bronșită obstructivă din ambele loturi, au relevat dereglări restrictive caracterizate prin diminuarea capacității vitale forțate (FVC) și a volumului expirator forțat într-o secundă (FEV₁), în comparație cu acești parametri la copiii sănătoși. La copiii cu bronșită obstructivă, valorile medii ale FEV₁ s-au dovedit a fi considerabil mai mici în comparație cu aceleași valori la copiii cu toxocaroză asociată cu bronșita obstructivă ($p<0,05$). Indicele FEF_{25-75%}, un marker sensibil pentru detectarea disfuncțiilor de permeabilitate la nivelul bronhiilor de calibru mic, a înregistrat valori reduse la copiii din ambele loturi, diagnosticați cu astm bronșic, cu o scădere mai accentuată la cei din lotul TAR. Reducerea semnificativă a valorilor FEF_{25-75%} la pacienții cu astm bronșic din lotul TAR

sugerează o obstrucție bronșică distală mai accentuată, în comparație cu copiii afectați de aceeași patologie din lotul AR.

Tulburările de tip obstructiv, evidențiate prin indicii PEF, au fost observate în ambele loturi de studiu. Valorile medii cele mai scăzute au fost înregistrate în cazul bronșitei obstructive și al toxocarozii asociate cu astmul bronșic ($66,5 \pm 4,0$ și, respectiv, $68,2 \pm 7,15$).

Tabel 3.19. Analiza comparativă a parametrilor spirometrici la copiii cu afecțiuni respiratorii din loturile de studiu ($M \pm m$)

Indicii spiografici	<i>Toxocara</i> + bronșită obstructivă n-15 ($M \pm m$)	Bronșită obstructivă n-5 ($M \pm m$)	<i>Toxocara</i> + astm bronșic n-7 ($M \pm m$)	Astm bronșic n-6 ($M \pm m$)	Sănătoși n-15 ($M \pm m$)
FVC	$88,9 \pm 2,23$	$85,8 \pm 2,27$	$86,7 \pm 1,25$	$90,2 \pm 4,93$	$108,3 \pm 3,2$
FEV1	$76,4 \pm 1,59$	$69,2 \pm 2,11$ ■	$64,9 \pm 1,66$	$72,3 \pm 6,67$	$107,5 \pm 4,4$
FEF1/CVF (IT)	$86,4 \pm 1,49$	$80,7 \pm 2,14$ ■	$74,7 \pm 1,76$	$79,9 \pm 4,33$	$99,3 \pm 2,6$
FEF _{25-75%}	$76,7 \pm 1,89$	$71,5 \pm 6,34$	$67,6 \pm 5,98$	$76,6 \pm 2,84$	$104,2 \pm 3,3$
PEF	$73,0 \pm 1,78$	$66,5 \pm 4,0$	$68,2 \pm 7,15$	$70,1 \pm 5,36$	$100,2 \pm 3,9$
MEF ₇₅	$75,9 \pm 1,96$	$72,5 \pm 4,47$	$72,0 \pm 4,23$	$72,2 \pm 1,29$	$99,4 \pm 5,5$
MEF ₅₀	$76,3 \pm 2,05$	$72,6 \pm 5,71$	$60,5 \pm 6,06$	$67,2 \pm 4,56$	$101,9 \pm 7,6$
MEF ₂₅	$75,9 \pm 1,81$	$76,0 \pm 3,02$	$68,1 \pm 10,86$	$73,2 \pm 4,56$	$95,9 \pm 3,1$

Diferența semnificativă între indici: ■ – Toxocara + Bronșită obstructivă și indicii în loturi Bronșită obstructivă; ● – Toxocara + Astm bronșic și lotul Astm bronșic

Permeabilitatea arborelui bronșic la copiii cu astm bronșic a prezentat modificări la nivelul bronhiilor de diferite calibre, constatările fiind confirmate de evaluarea parametrilor spiografici MEF₇₅, MEF₅₀ și MEF₂₅ și susținute de caracteristicile patofiziologice ale astmului bronșic (tab. 3.19).

În cazul bronșitei obstructive, s-a observat prezența unor tulburări de conductibilitate mai puțin evidente, localizate la nivelul bronhiilor de calibru mare și mediu, manifestate prin scăderea valorilor MEF₇₅ și MEF₅₀, comparativ cu astmul bronșic din ambele loturi. Bronhiile de calibru mic, reprezentate prin MEF₂₅, nu au indicat reduceri semnificative ale funcției respiratorii.

În lumina rezultatelor obținute în procesul *examinării ecografice* a copiilor din cele trei loturi distincte (T, TAR, AR), se evidențiază diferențe considerabile în privința stării lor de sănătate abdominală. Lotul TAR prezintă o incidență semnificativ mai mare a afecțiunilor hepatice și pancreatice, precum hepatomegalie (32%), structură eterogenă a parenchimului hepatic (16%) și pancreatită reactivă (8%). Lotul T, de asemenea, evidențiază o varietate de modificări abdominale, inclusiv hepatomegalie (prezentă la 7 din 12 copii examinați), mărirea splinei – la 3

copii, modificări funcționale și stricturi ale vezicii biliare – la 9 copii, toate sugerând o patologie extinsă la acest nivel. În contrast, în lotul AR, rezultatele examinării ecografice indică faptul că ficatul, splina și pancreasul prezintă forme și dimensiuni normale, cu o textură uniformă.

3.6. Sinteză la capitolul 3

Toxocaroză își păstrează relevanța și în prezent. Deși s-au făcut progrese importante în cercetarea manifestărilor clinice ale toxocarozelor și în optimizarea metodelor privind diagnosticul de laborator, această problemă nu a fost încă reflectată suficient în literatura pediatrică, iar varietatea formelor clinice este încă insuficient cunoscută de medici. Diagnosticul de toxocaroză a fost stabilit pe baza datelor epidemiologice, clinice și de laborator și a fost confirmat prin prezența anticorpilor IgG la antigenul *T. canis* în sânge, folosind imunotestul enzimatic (ELISA).

Semnele și simptomele clinice variază considerabil și sunt influențate de gradul de infestare (cantitatea de ouă înghițite), de frecvența infecțiilor, de localizarea larvelor în organism și de răspunsul imun al gazdei [18, 157, 207, 224].

Vârsta subiecților din loturile de studiu a fost de $7,2 \pm 0,4$ ani, cu o distribuție de gen de 48,2% băieți și 51,8% fete. Limitele de vârstă și distribuția de gen a copiilor corespund cu datele raportate în majoritatea surselor din literatură, care indică o frecvență mai mare a sindromului LMV la copiii mici, cu o prevalență mai mare la băieți [20, 38, 113, 159]. Majoritatea copiilor incluși în studiu provin din zone urbane (60,9%); din mediul rural provine un număr mai mic de copii (39,1%). Acest fapt poate fi explicat prin adresabilitatea mai mare la medic a copiilor din mediul urban, precum și prin expunerea mai frecventă a acestora la animale parazitare și la contactul cu solul infestat, în special din nisipiere.

În ceea ce privește modurile de infestare și factorii de transmitere a infecției *Toxocara*, s-a constatat că majoritatea copiilor infestați (91,3%) au avut contact direct cu solul în zone deschise, accesibile câinilor vagabonzi. Dintre toți copiii cu toxocaroză, 56 (80%) au menționat că au avut contact direct prin atingere cu animale – fie domestice, fie vagaboande. Interacțiunea cu animalele de companie reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea toxocarozelor și furnizează aeroalergenii care pot genera simptome respiratorii alergice [50, 249, 266].

Principalul factor de risc, asociat cu o probabilitate crescută de infestare la copii, a fost picacismul (geofagia și consumul de carne crudă). Geofagia sporește probabilitatea infestării cu *Toxocara canis*, prin ingerarea unei cantități semnificative de material invaziv [18, 39, 272]. Referitor la mediul de reședință, fenomenul „pica” (geofagie) a fost raportat mai frecvent la copiii din mediul rural. Acest comportament a fost observat la 42% dintre copiii din lotul de bază (TAR) și la un număr mai mic de copii (16,7%) din lotul de referință (T), care a inclus copii cu toxocaroză.

Cercetarea manifestărilor clinice la copiii cu toxocaroză asociată cu maladii respiratorii a scos în evidență un polimorfism clinic pronunțat, cu sindromul pulmonar ca element determinant (tab. A1.3). În cercetarea noastră, sindromul pulmonar a fost atestat la 100% dintre copiii din loturile TAR și AR incluși în studiu (tab. 3.16). Clinic, afectarea pulmonară la copiii cu toxocaroză asociată cu maladii respiratorii s-a manifestat, în majoritatea cazurilor, prin predominanța tusei uscate, neproductive, cu exacerbare dimineată și în timpul zilei, asociată adesea cu episoade intense de tuse paroxistică în timpul nopții. La copiii din lotul TAR, s-au înregistrat recurențe de bronșite și pneumonii (tab. 3.12). Această constatare corespunde cu observațiile făcute de alți cercetători privind frecvența și manifestările clinice ale leziunilor sistemului bronhopulmonar în cursul toxocarozelor [91, 112, 148]. Aceste evidențe susțin fenomenul de suprimare a răspunsului imun al gazdei la antigenele heterologe induse de helminți [154, 198, 205].

Simptomele frecvent raportate de pacienții din lotul de bază (tab A1.3) sunt: limfadenopatie (96%), cianoză periorbitală (86%), subfebrilitate cu durată mai mare de o săptămână (34%), manifestări ale sindromului asteno-vegetativ (88%), scăderea poftelor de mâncare (76%), respirație nazală defectuoasă (46%). Manifestările sindromului infecțios au fost raportate la 38 de copii (76%) din lotul TAR și la 16 copii (53,33%) din lotul T. Copiii cu simptome pulmonare evidente au prezentat febră, cu creșterea valorilor termice până la 39°C, însoțită de episoade de frisoane și transpirație excesivă. S-a constatat că temperatura corporală febrilă este influențată de manifestările acute la nivel pulmonar. În toxocaroză, faza acută a bolii se caracterizează prin creșterea temperaturii corporale, stare generală alterată și rezistență scăzută la activități fizice. În perioadele de remisie, este posibil ca simptomele clinice să lipsească. Evoluția latentă a bolii este însoțită de apariția unor manifestări nespecifice, care pot să nu fie exprimate în mod evident [6, 29, 157, 258]. Această constatare explică absența subfebrilității și a simptomelor specifice fazei acute la pacienții din loturile de studiu. Informațiile acumulate în urma cercetării confirmă rezultatele obținute în studiile anterioare, efectuate pe grupuri de copii diagnosticați cu LMV [60, 130, 149, 159].

Leziunile cutanate pot însoți alte simptome clinice ale toxocarozelor viscerale ori pot fi singura sau principala manifestare clinică a invaziei. În stadiile acute și cronice ale invaziei, pe piele pot apărea, episodic, erupții cutanate (eritematoase, eczematoase, pete urticariene), noduli mici – asemănători tuberculilor – detectați, prin palpare, sub piele (de obicei, pe palme și pe picioare), în biopsiile cărora se găsesc, uneori, larve de *Toxocara* [14, 17, 24, 61, 100]. Pe lângă episoadele de wheezing, pacienții afectați de toxocaroză au manifestat și alte simptome care indică o reacție alergică a organismului: erupții cutanate (16%) și senzație de mâncărime (tab. A1.4), ceea

ce este în concordanță cu constatările altor cercetători, susținând astfel ideea de sensibilizare la larvele de *Toxocara canis*.

Infecția cu *Toxocara* generează o varietate de disfuncții neurologice, manifestate prin tulburări de somn, o gamă extinsă de reacții comportamentale (hiperreactivitate, labilitate emoțională, iritabilitate etc.), precum și un coeficient scăzut de inteligență la preșcolari [117, 199]. Un studiu efectuat în New York asupra copiilor cu vârste cuprinse între 1 și 5 ani a constatat că cei infectați cu *Toxocara* au prezentat rezultate net inferioare în cadrul multor teste neuropsihologice destinate evaluării funcției motorii și cognitive, comparativ cu copiii sănătoși [245]. În loturile de studiu, printre tulburările neurologice cele mai reprezentative s-au înregistrat emotivitatea labilă și tulburările de somn, conform datelor reflectate în tabelul 3.15.

În timpul examinării radiologice, s-a constatat că pacienții din lotul de bază (TAR) prezentau semne de afectare pulmonară sub forma unor infiltrate „fugace” ($p < 0,001$), localizate polisegmentar, acestea nefiind caracteristice pacienților cu afecțiuni respiratorii. Infiltratele migratoare sunt rezultatul unei inflamații intense, care, conform literaturii de specialitate, se manifestă în sistemul bronhopulmonar în cazul toxocarozelor și, în particular, în toxocaroză asociată cu astmul bronșic [98, 130, 140, 164, 261].

În urma evaluării comparative a funcției respiratorii la pacienții din loturile TAR și AR, diagnosticați cu bronșită obstructivă și astm bronșic, s-au identificat disfuncții evidente ale ventilației pulmonare. Indicatorii spirometrici utilizați în evaluarea copiilor cu bronșită obstructivă din ambele loturi au relevat dereglări restrictive caracterizate prin diminuarea capacității vitale forțate (FVC) și a volumului expirator forțat într-o secundă (FEV1), comparativ cu aceiași parametri la copiii sănătoși. Indicele FEF_{25-75%} a manifestat valori reduse, sugerând o obstrucție bronșică distală accentuată. Tulburările de conductibilitate au fost evidente, manifestându-se prin scăderea valorilor MEF₇₅, MEF₅₀ și MEF₂₅. Conform unor cercetări, nivelul de hiperreactivitate bronșică în afecțiunile pulmonare obstructive indică severitatea procesului patologic și predispoziția către reacții bronhospastice sub influența stimulilor nespecifici [113, 150, 255]. Astfel, hiperreactivitatea bronșică la pacienții cu toxocaroză reflectă gradul de deteriorare a aparatului bronhopulmonar și predispoziția către obstrucția bronșică sub influența iritanților nespecifici [42, 127, 229]. Se poate presupune că apariția hiperreactivității bronșice la pacienții cu toxocaroză manifestată în diverse forme clinice și în evoluție subclinică este facilitată de efectul de sensibilizare a componentului excretor-secretor al antigenului *T.canis* [121], ca urmare a migrării îndelungate a larvelor de *T.canis* în corpul uman [167, 230], și a formării focarelor de reacții inflamatorii eozinofilice în timpul migrării tisulare, chiar și în acele zone în care larva nu mai este prezentă [24, 70, 158].

3.7. Concluzii la capitolul 3

1. Analiza epidemiologică a relevat că factorii determinanți pentru infestarea cu *Toxocara canis* la copii includ contactul cu solul (91,3%), prezența geofagiei (58,7%) și/sau contactul direct cu animalele (80%). Fenomenul "pica" (geofagia) a fost semnalat mai frecvent la copiii din mediul rural, în special la băieți.

2. Studiul efectuat a evidențiat o prevalență mai mare a toxocarozelor la copiii cu afecțiuni respiratorii din grupurile de vârstă cuprinse între 1 și 5 ani și între 6 și 10 ani, ceea ce reprezintă 72% din totalul cazurilor, în timp ce adolescenții au înregistrat o frecvență mai mică de 28% din numărul total de cazuri.

3. Cunoașterea modurilor de infestare și a factorilor de risc este crucială pentru strategiile de prevenire și control al toxocarozelor. Datele arată că 91,3% dintre copiii infestați au avut contact direct cu solul, iar 80% au interacționat cu animalele, fiind factori de risc. Picacismul, inclusiv geofagia, este asociat cu o probabilitate crescută de infestare, mai ales în mediul rural (prevalență de 42% față de 16,7% în mediul urban). Astfel, este esențială implementarea unor măsuri preventive adecvate, adaptate specificului fiecărei comunități, pentru a reduce riscul de infestare și controlul eficient al toxocarozelor.

4. Evoluția simptomelor respiratorii la pacienții din lotul cu toxocaroză și afecțiuni respiratorii a scos în evidență anumite caracteristici definitorii ale tusei: tuse uscată, neproductivă în majoritatea cazurilor, manifestată cu intensificare dimineata și în timpul zilei, asociată adesea cu episoade intense de tuse paroxistică în timpul nopții.

5. Manifestările clinice asociate toxocarozelor la copii cu maladii respiratorii reflectă un polimorfism clinic pronunțat, cu o prevalență de 100% a sindromului pulmonar în lotul de studiu. Evoluția recidivantă a bolii, caracterizată de stări subfebrile recurente (34%) și recurența bronșitelor (64%) și pneumoniilor (16%), sugerează complexitatea și gravitatea acestei afecțiuni.

4. PARTICULARITĂȚILE REACTIVITĂȚII IMUNOLOGICE ȘI ALERGOLOGICE ALE PACIENȚILOR INCLUȘI ÎN STUDIU

4.1. Caracteristicile imunologice și alergologice ale pacienților diagnosticați cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii

Modificarea indicilor sângelui periferic la copiii din lotul de studiu, infectați cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii (TAR), este prezentată în tabelul 4.1. Tabelul include valorile medii ale parametrilor sanguini în funcție de categoriile de vârstă, împărțite în trei loturi: 1-5 ani, 6-10 ani și 11-18 ani, precum și un grup de copii sănătoși (reprezentativ pentru fiecare grup de vârstă).

Tabelul 4.1. Parametrii formulei leucocitare la copiii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii (M±m)

Indici	Categorii de vârstă					
	Sănătoși	Lotul 1	Sănătoși	Lotul 2	Sănătoși	Lotul 3
	(n-30)	1-5 ani (n-18)	(n-36)	6-10 ani (n-18)	(n-41)	11-18 ani (n-14)
Leucocite, $\times 10^9/l$	9,2±0,28	11,4±0,6■	8,4±0,29	10,1±0,42■	6,8±0,21	9,7±0,6■*
N.segmentate (%)	35,9±6,97	35±3,1	43,8±0,88	43,6±2,39●	56,9±0,86	47,6±3,32■
N.nesegmentate (%)	2,8±0,26	2,2±0,75	1,8±0,21	1,33±0,42	0,68±0,15	1,86±0,71■
Eozinofile (%)	2,1±0,23	7,39±0,8■	2,3±0,17	9,0±1,92■	1,9±0,14	9,71±1,39■
Limfocite (%)	50,7±1,07	47,8±3,5	44,9±0,84	40,1±2,61●	34,8±0,73	32,4±2,12□*
Monocite (%)	8,0±0,52	6,5±0,78	6,7±0,46	6,5±0,93	4,8±0,37	8,5±1,63■
VSH, mm/oră	4,3±0,35	11,1±0,74■	4,6±0,34	12,2±0,65■	3,9±0,25	14,8±1,08■□*

*Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi pe categorii de vârstă; ● 1 și 2; *1 și 3; □ 2 și 3*

Valorile leucocitelor sunt considerabil mai mari la copiii din lotul de studiu, în comparație cu cei sănătoși, la toate categoriile de vârstă ($p<0,01$), indicând o reacție imună intensificată la copiii din lotul de bază. Creșterea nivelului leucocitelor indică o mobilizare imună sporită, drept răspuns la infecția cu *Toxocara* (tab. 4.2). Conținutul de leucocite la pacienții din primul lot a înregistrat o creștere, în comparație cu pacienții din loturile 2 și 3, o diferență semnificativă fiind înregistrată între loturile 1 și 3 ($p<0,05$).

Conținutul de neutrofile segmentate a fost aproximativ constant în toate loturile. Cu toate acestea, la pacienții din lotul 3, acest nivel a fost considerabil mai mic, în comparație cu lotul de

persoane sănătoase ($p < 0,05$). În plus, conținutul de neutrofile segmentate a fost semnificativ mai mare la pacienții din lotul 2 față de cei din lotul 1 ($p < 0,05$).

Nivelul de neutrofile nesegmentate în loturile 1 și 2, care au inclus copiii din grupurile de vârstă 1-5 ani și 6-10 ani, a înregistrat o reducere, însă nu s-a evidențiat o disparitate semnificativă în comparație cu grupul de control, format din copii sănătoși. În lotul 3, nivelul acestui indice a înregistrat o creștere semnificativă, în comparație cu lotul de copii sănătoși ($p < 0,01$). Reducerea numărului de neutrofile la copiii din categoriile de vârstă 1-5 ani și 6-10 ani confirmă existența unui deficit imunitar la această categorie de pacienți, fenomen ce intensifică susceptibilitatea acestora la suprainfecții.

Variațiile nivelului de eozinofile, în funcție de vârstă, au evidențiat o creștere semnificativă în toate loturile, comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,01$ la $p < 0,001$). Valoarea maximă a fost înregistrată la pacienții din lotul 1 ($p < 0,001$). Nu au fost observate diferențe semnificative între loturi. În plus, valorile medii au prezentat o tendință ascendentă, cu procentajul mediu atingând cel mai înalt nivel la copiii din lotul de vârstă 11-18 ani (conform tabelului 4.1). Prin urmare, creșterea nivelului de eozinofile odată cu înaintarea în vârstă sugerează o reacție imunologică mai pronunțată, ca răspuns la infecția cu *Toxocara* în cazul maladiilor respiratorii asociate.

Conținutul total de limfocite a prezentat valori în descreștere pe măsura avansării în vârstă, fiind semnificativ mai scăzut în lotul 3, în comparație cu copiii din loturile 1 și 2 ($p < 0,05$ până la $< 0,01$). Aceste modificări produse în sistemul imunitar reflectă procesele ontogenetice și evoluția dezvoltării sistemului imun la copii. Nivelul cel mai crescut al monocitelor a fost înregistrat în lotul 3 (adolescenți cu vârste între 11 și 18 ani), fiind semnificativ mai mare decât în lotul de copii sănătoși ($p < 0,01$), în timp ce în loturile 1 și 2 valorile au fost aproximativ egale.

Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) reprezintă un parametru esențial în diagnosticul și monitorizarea afecțiunilor inflamatorii. În contextul studiului nostru, s-a observat o creștere semnificativă a valorilor VSH în toate cele trei loturi, comparativ cu copiii sănătoși. În lotul 3, valorile medii ale VSH sunt cele mai ridicate, fiind substanțial mai mari decât în rândul persoanelor sănătoase ($p < 0,001$) și marcând o diferență semnificativă față de celelalte două loturi ($p < 0,05$).

Astfel, conform concluziilor derivate din analiza leucogramei, se constată că modificările cele mai evidente au fost identificate în grupul de vârstă 11-18 ani. Eozinofilele, viteza de sedimentare a hematiilor și numărul total de leucocite au prezentat valori semnificativ crescute în toate cele trei loturi pe categorii de vârstă.

În cazul pacienților afectați de toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii, s-au evidențiat niveluri crescute ale anticorpilor specifici pentru antigenul *T. canis*, cu valori cuprinse între 11,1

și 103,0 NTU (unități NovaTec), fapt ce reprezintă un indicator esențial în confirmarea diagnosticului de toxocaroză (conform tabelului 4.2).

Tabelul 4.2. Concentrația anticorpilor IgG anti-*T. canis* la copii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii (M±m)

Indici	Sănătoși (n-36)	Nivelurile anticorpilor anti- <i>Toxocara canis</i> IgG (TAR n-50)
min - max (valori)	0,94 -7,8 NTU	11,2 - 103,0 NTU
rezultatul (u.d.o.)	0,18±0,03	1,2±0,103■
cut off (u.d.o.)	0,4±0,03	0,29±0,000
indicele NTU	4,39±0,44	41,1±3,52■

Diferența semnificativă între indici: ■ – între sănătoși și bolnavi

Indicele NTU, cu o medie de 41,1 și o deviație standard de 3,52, constituie o măsură numerică importantă pentru evaluarea intensității reacției anticorpilor anti-*Toxocara canis* IgG în întregul eșantion. Rezultatul mediu al testului, exprimat în unități de densitate optică (u.d.o.), înregistrează valoarea de 1,2, cu o deviație standard de 0,103, și reprezintă o medie semnificativă ce indică o valoare centrală a nivelurilor de anticorpi întâlnite în lotul examinat, în comparație cu lotul de copii sănătoși. Se constată o diferență statistică semnificativă la nivelul anticorpilor anti-*Toxocara canis* IgG în lotul de studiu și în cel al persoanelor sănătoase ($p<0,001$).

Indicii imunoreactivității au permis evaluarea nivelului de reacție a sistemului imun al pacienților. Astfel, indicele leucocitar al alergiei simplificat (ILAS), în toate loturile de pacienți, a fost considerabil mai înalt decât la persoanele sănătoase ($p<0,001$ în toate loturile). Diferențe semnificative între loturi nu au fost înregistrate. Valorile ILA (indicele leucocitar al alergiei), deși fără diferențe semnificative în loturile 1 și 2, sunt reduse în toate cele trei categorii de vârstă, în comparație cu lotul de copii sănătoși, ceea ce indică prezența manifestărilor alergice. O reducere semnificativă a valorii ILA a fost înregistrată în lotul 3 ($p<0,05$), aceasta sugerând o susceptibilitate crescută la alergii în rândul pacienților din categoria de vârstă 11-18 ani.

Valorile IA (indicele de adaptare) sunt semnificativ mai mici în toate cele trei loturi de vârstă, comparativ cu lotul de copii sănătoși ($p<0,001$), indicând o funcție supresivă a limfocitelor la copiii incluși în studiu. Se remarcă, de asemenea, diferențe considerabile între loturile 1 și 2 ($p<0,05$) și între loturile 1 și 3 ($p<0,05$). Aceste constatări evidențiază variații semnificative în capacitatea de adaptare imunologică, în funcție de vârstă și între categoriile de vârstă analizate.

Valorile ILIK (indicele intoxicației endogene Kalf-Kalif) sunt cuprinse între 0,23 și 0,6 la toate cele trei categorii de vârstă, fiind sub valoarea de referință pentru persoanele sănătoase

(norma fiind 0,62). Se constată diferențe semnificative între lotul 1 și lotul 3 ($p < 0,05$), în timp ce în loturile 1 și 2, valorile ILIK au rămas constante, fără diferențe semnificative. Astfel, rezultatele obținute evidențiază o reactivitate scăzută a sistemului imunitar la copiii incluși în studiu, susținută și de alte modificări observate în indicii imunoreactivi.

Tabelul 4.3. Parametrii indicilor formulei leucocitare la copiii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii ($M \pm m$)

Indici	Categorii de vârstă					
	Sănătoși	Lotul 1	Sănătoși	Lotul 2	Sănătoși	Lotul 3
	(n-30)	1-5 ani (n-18)	(n-36)	6-10 ani (n-18)	(n-41)	11-18 ani (n-14)
ILAS (u.c.)	0,04 $\pm$ 0,003	0,23 $\pm$ 0,04■	0,03 $\pm$ 0,002	0,22 $\pm$ 0,05■	0,03 $\pm$ 0,002	0,21 $\pm$ 0,04■
ILA (u.c.)	0,31 $\pm$ 0,03	0,21 $\pm$ 0,09	0,36 $\pm$ 0,03	0,36 $\pm$ 0,15	0,59 $\pm$ 0,04	0,25 $\pm$ 0,09■
IA (u.c.)	1,24 $\pm$ 0,06	0,24 $\pm$ 0,03■	0,96 $\pm$ 0,04	0,17 $\pm$ 0,01■●	0,61 $\pm$ 0,02	0,15 $\pm$ 0,02■*
ILIK (u.c.)	0,3 $\pm$ 0,03	0,23 $\pm$ 0,03	0,37 $\pm$ 0,04	0,23 $\pm$ 0,09	0,6 $\pm$ 0,05	0,41 $\pm$ 0,19*

*Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi pe categorii de vârstă; ● 1 și 2; *1 și 3; □ 2 și 3*

Imunoglobulinele (Ig) reprezintă componente esențiale ale sistemului imunitar, jucând un rol crucial în protecția organismului împotriva agenților patogeni. Evaluarea nivelurilor medii ale IgG, IgA, IgM și a anticorpilor naturali (AN) la copiii cu toxocaroză asociată cu maladii respiratorii este crucială pentru înțelegerea funcționării sistemului imunitar în condiții patologice (tab. 4.4).

Valorile medii ale IgG sunt relativ constante în loturile de copii sănătoși și în loturile de studiu, cu excepția lotului 2 (copii cu vârste între 6 și 10 ani), unde valorile sunt semnificativ mai ridicate decât în lotul de referință al copiilor sănătoși ($p < 0,05$).

Valorile medii ale imunoglobulinei A (IgA) sunt inferioare în loturile de studiu în comparație cu copiii sănătoși, fiind evidențiată o diferență semnificativă statistic în lotul 1 ($p < 0,05$). În lotul 3, valorile IgA sunt mai ridicate decât în celelalte două loturi, dar fără a atinge semnificație statistică.

Valorile medii ale IgM nu prezintă diferențe semnificative între grupul de copii sănătoși și cele din loturile de studiu, indicând o stabilitate relativă a nivelurilor acestei imunoglobuline în rândul pacienților incluși în studiu.

Tabelul 4.4. Caracteristica imunității umorale nespecifice și a nivelului de anticorpii naturali la copiii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii (M±m)

Indici	Categorii de vârstă					
	Sănătoși	Lotul 1	Sănătoși	Lotul 2	Sănătoși	Lotul 3
	(n-30)	1-5 ani (n-18)	(n-36)	6-10 ani (n-18)	(n-41)	11-18 ani (n-14)
IgG (g/l)	9,5±0,28	10,3±1,13	9,7±0,33	12,1±0,21■	11,9±0,50	11,3±1,06
IgA (g/l)	0,9±0,03	0,65±0,09■	1,0±0,03	0,87±0,17	1,3±0,04	0,95±0,22
IgM (g/l)	0,9±0,02	1,33±0,24	1,0±0,03	0,95±0,15	1,2±0,03	1,0±0,13
AN (lg titru)	2,5±0,09	1,6±0,1■	2,4±1,0	1,82±0,18	2,3±0,07	1,48±0,26■

Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi pe categorii de vârstă; ● 1 și 2; *1 și 3; □ 2 și 3

Valorile anticorpilor naturali (AN) sunt vădit mai reduse în toate cele trei categorii de vârstă, comparativ cu grupul de copii sănătoși, prezentând diferențe statistice semnificative în loturile 1 și 3 ($p < 0,05$). Reducerea nivelului de anticorpi naturali la pacienții incluși în studiu indică afectarea funcției imune în toate grupurile de vârstă.

Complexele imune circulante (CIC) sunt implicate în mod esențial în mecanismele patogenetice ale bolilor infecțioase și autoimune, fiind asociate cu declanșarea unor procese inflamatorii severe în diverse țesuturi și în pereții vasculari. În cazul unor infecții parazitare, precum toxocaroză, se poate observa o amplificare a concentrațiilor de complexe imune circulante (CIC) în circulația sanguină, servind astfel drept biomarkeri relevanți pentru intoxicația endogenă [68, 110].

Tabelul 4.5. Evaluarea nivelurilor medii ale complexelor imune circulante ca biomarkeri ai intoxicației endogene la copiii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii (M±m)

Indici	Categorii de vârstă (TAR n-50)					
	Sănătoși	Lotul 1	Sănătoși	Lotul 2	Sănătoși	Lotul 3
	(n-30)	1-5 ani (n-18)	(n-36)	6-10 ani (n-18)	(n-41)	11-18 ani (n-14)
CIC (u.d.o)	3,53±0,27	11,4 ± 0,6■	5,52±0,46	10,1 ± 0,42■	7,66±0,65	9,7 ± 0,6■*

Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi pe categorii de vârstă; ● 1 și 2; *1 și 3; □ 2 și 3

Valorile medii ale complexelor imune circulante, la copiii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii, sunt semnificativ mai ridicate decât în rândul copiilor sănătoși, indicând o potențială prezență a proceselor inflamatorii și a intoxicației endogene. Aceste diferențe sunt

observate în toate cele trei categorii de vârstă analizate. Există o diferență statistică semnificativă între pacienții din loturile 1, 2 și 3 și grupul de copii sănătoși ($p < 0,01$). Conținutul de CIC la pacienții din lotul 3 este semnificativ mai mare decât la cei din lotul 1 ($p < 0,05$).

Tabelul 4.6. Evaluarea nivelurilor totale de imunoglobulină E la copiii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii ($M \pm m$)

Indici	Categorii de vârstă (TAR n-50)					
	Sănătoși	Lotul 1	Sănătoși	Lotul 2	Sănătoși	Lotul 3
	(n-30)	1-5 ani (n-18)	(n-36)	6-10 ani (n-18)	(n-41)	11-18 ani (n-14)
IgE (IU/ml)	$9,1 \pm 0,48$	104 ± 23 ■	$9,5 \pm 0,46$	122 ± 24 ■	$9,0 \pm 0,53$	166 ± 71 ■

*Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi pe categorii de vârstă; ● 1 și 2; *1 și 3; □ 2 și 3*

Analiza nivelurilor de IgE la pacienții din cele trei loturi de vârstă investigați relevă valori semnificativ mai ridicate, în comparație cu copiii sănătoși ($p < 0,001$ în toate loturile). Prezența hiper IgE la copiii din aceste loturi, însoțită de eozinofilie (conform tabelelor 4.1 și 4.6), constituie trăsături caracteristice ale atopiei și indică prezența unui teren alergic asociat cu hiperreactivitatea bronșică, confirmând astfel dezvoltarea unei reacții inflamatorii persistente.

Prin evaluarea IgE specifice la pacienții cu afecțiuni respiratorii în asociere cu toxocaroză, s-a identificat o sensibilizare la alergenii menajeri, polenici, alimentari și fungici. Rezultatele obținute au fost încadrate în clasele 0-4, reflectând nivelul de IgE alergen specific (tabelul 4.7).

Prin intermediul analizei nivelurilor de imunoglobulina E (IgE) specifice pentru diferite categorii de alergeni la pacienții incluși în lotul de bază, am identificat o creștere semnificativă a producției de anticorpi IgE la alergenii non-bacterieni. Acești alergeni includ substanțe de natură menajeră, polen, epidermali, precum și alergeni fungici și alimentari. În cadrul grupului de pacienți din lotul de studiu, doi dintre aceștia au înregistrat niveluri de anticorpi IgE la alergenii fungici, care nu au atins semnificația statistică, încadrându-se astfel în categoria de reacție 0-1 conform clasificării utilizate.

Observațiile arată că toți pacienții din lotul de studiu au manifestat polisensibilizare la diverse grupe de alergeni, sugerând astfel o reacție imunologică extinsă, care ar putea contribui la complexitatea și diversitatea simptomelor respiratorii asociate cu toxocaroză în rândul acestui grup de pacienți.

Tabel 4.7. Analiza nivelurilor imunoglobulinei E specifice la alergeni, la copiii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii (abs./%)

Alergeni	Severitatea sensibilizării la diferite grupuri de alergeni la pacienții din lotul TAR (n-22)					
	Clasa reacției 4		Clasa reacției 2-3		Clasa reacției 0-1	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
menajeri	2	9,1	17	77,3	3	13,6
polenici	1	4,6	14	63,6	7	31,8
epidermali	0	0	11	50,0	11	50,0
alimentari	2	9,1	16	72,7	4	18,2
fungici	0	0	0	0	2	9,1
Interpretare: <i>Clasa 0</i> 0-0,34 UI/ml IgE absentă sau la nivel nedetectabil; <i>Clasa 1</i> 0,35-0,69 UI/ml IgE nivel de limită crescut; <i>Clasa 2</i> 0,7-3,49 UI/ml IgE nivel moderat; <i>Clasa 3</i> 3,5-17,49 UI/ml IgE nivel majorat semnificativ; <i>Clasa 4</i> 17,5-49,99 UI/ml IgE nivel înalt.						

Examinarea parametrilor sistemului fagocitar (conform prezentării din tabelul 4.8) furnizează o perspectivă mai detaliată asupra funcționării acestui sistem în rândul pacienților cu toxocaroză și cu afecțiuni respiratorii. Eficiența sistemului fagocitar prezintă o variație în funcție de vârsta pacienților. Se constată o variație semnificativă, în funcție de categoriile de vârstă, a numărului de fagocite (NF), cu valori mai ridicate la pacienții din lotul 3 (11-18 ani) și mai scăzute la cei din lotul 1 (1-5 ani). Totuși numărul de neutrofile capabile de fagocitoză (NF), în toate loturile, a evidențiat diferențe semnificative, în comparație cu nivelul observat la persoanele sănătoase ($p < 0,05$ pentru toate cele trei loturi). În ceea ce privește comparația între loturi, se observă că rata cea mai ridicată a fost înregistrată la pacienții din lotul 3 în comparație cu lotul 1 și lotul 2 ($p < 0,01$).

Pentru indicele fagocitar (IF), se constată diferențe semnificative între grupurile de vârstă, cu valori maxime înregistrate în lotul 3 și minime – în lotul 1. Similar cu NF, valorile din lotul 2 sunt intermediare. Activitatea fagocitară a neutrofilelor (IF) a fost considerabil mai redusă în toate loturile de studiu, în comparație cu persoanele sănătoase (lotul 1 $p < 0,01$ și loturile 2 și 3 $p < 0,05$).

Parametrii testului NBT au înregistrat cele mai scăzute niveluri, în comparație cu persoanele sănătoase, la pacienții din lotul 1 și o creștere semnificativă în lotul 3 ($p < 0,05$ în ambele loturi). Indicatorii testului NBT au prezentat diferențe semnificative între loturile 1 și 2 ($p < 0,05$).

Tabelul 4.8. Parametrii sistemului fagocitar la copiii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii (M±m)

Indici	Categorii de vârstă					
	Sănătoși	Lotul 1	Sănătoși	Lotul 2	Sănătoși	Lotul 3
	(n-30)	1-5 ani (n-18)	(n-36)	6-10 ani (n-18)	(n-41)	11-18 ani (n-14)
NF (%)	65,2±0,60	48,1±1,4■	68,2±0,88	54,9±1,14■●	79,4±0,84	66,1±1,05■□*
IF (u.c.)	3,3 ± 0,08	2,98±0,03■	4,1±0,07	3,7±0,099■●	4,7±0,10	4,1±0,08■□*
NBT (u.c)	0,11±0,009	0,07±0,004■	0,11±0,002	0,13±0,03●	0,12±0,002	0,14±0,004■

*Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi pe categorii de vârstă; ● 1 și 2; *1 și 3; □ 2 și 3*

Astfel, rezultatele obținute sugerează prezența unei disfuncții a sistemului fagocitar la pacienții din lotul de bază, la toate categoriile de vârstă, cu o manifestare mai evidentă la copiii cu vârsta cuprinsă între 11 și 18 ani. Constatarea are o relevanță deosebită pentru această grupă de vârstă, deoarece acești copii sunt expuși într-o măsură mai mare riscului de infecții, din cauza unei capacități reduse a organismului de a se proteja împotriva agenților patogeni și a altor factori de agresiune.

4.2. Caracteristicile imunologice și alergologice ale pacienților diagnosticați cu afecțiuni respiratorii

Schimbările parametrilor formulei leucocitare la copiii din grupul de referință, cu afecțiuni respiratorii (AR), sunt prezentate în tabelul 4.9. Tabelul prezintă medii ale parametrilor sanguini în funcție de categoriile de vârstă (1-5 ani, 6-10 ani, 11-18 ani), comparativ cu grupul de copii sănătoși, reprezentativ pentru fiecare categorie.

Nivelul de leucocite constituie unul dintre parametrii de referință pentru evaluarea stării de sănătate a sistemului imunitar și hematologic. Evaluarea mediei valorilor leucocitare în cele trei cohorte de studiu a relevat o creștere semnificativă față de grupul de control, format din copii sănătoși. În mod specific, la copiii din loturile 2 și 3 s-a observat o creștere semnificativă a acestor valori, în comparație cu subiecții sănătoși ($p < 0,05$ în ambele cazuri), în timp ce în lotul 1, deși au fost înregistrate valori medii crescute, diferențele nu au fost semnificative statistic. Rezultatele obținute sugerează existența unei corelații între nivelurile crescute de leucocite și o reactivitate imună amplificată, precum și o susceptibilitate crescută la infecții.

Tabelul 4.9. Parametrii formulei leucocitare la copiii cu afecțiuni respiratorii (M±m)

Indici	Categorii de vârstă					
	Sănătoși	Lotul 1	Sănătoși	Lotul 2	Sănătoși	Lotul 3
	(n-30)	1-5 ani (n-12)	(n-36)	6-10 ani (n-11)	(n-41)	11-18 ani (n-7)
Leucocite, $\times 10^9/l$	9,2±0,28	10,5±0,7	8,4±0,29	11±1,1■	6,8±0,21	10,1±1,1■
N.segmentate (%)	35,9±6,97	33,3±2,2	43,8±0,88	46,3±3,4●	56,9±0,86	48,3±5,9*
N.nesegmentate (%)	2,8±0,26	0,9±0,4■	1,8±0,21	0,8±0,2■	0,68±0,15	1,0±0,2
Eozinofile (%)	2,1±0,23	5,5±0,8■	2,3±0,17	5,9±1,4■	1,9±0,14	7,6±2,3■
Limfocite (%)	50,7±1,07	51,6±2,8	44,9±0,84	38,9±3,7●	34,8±0,73	35,0±4,3*
Monocite (%)	8,0±0,52	8,2±1,2	6,7±0,46	8,1±1,1	4,8±0,37	8,1±1,7■
VSH, mm/oră	4,3±0,35	11,7±0,9■	4,6±0,34	13,5±1,3■	3,9±0,25	14,1±1,7■

*Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi pe categorii de vârstă; ● 1 și 2; *1 și 3; □ 2 și 3*

Conținutul de neutrofile segmentate a manifestat o tendință de creștere a valorilor medii, în funcție de categoria de vârstă, în toate loturile. Cu toate acestea, la pacienții din lotul 2, acest nivel a fost semnificativ mai mare, în comparație cu cel din lotul de persoane sănătoase ($p < 0,05$). Nivelul de neutrofile nesegmentate, în loturile 1 și 2 (reprezentând copiii din grupurile de vârstă 1-5 ani și 6-10 ani), a înregistrat valori reduse; ceea ce a scos în evidență diferențe semnificative față de lotul de copii sănătoși. În schimb, în lotul 3, valoarea medie a fost superioară celei înregistrate în lotul de copii sănătoși, dar fără diferențe statistice semnificative.

Loturile de copii (lotul 1, lotul 2 și lotul 3), conform categoriilor de vârstă, prezintă valori medii mai mari ale eozinofilelor, în comparație cu valorile înregistrate în loturile de copii sănătoși ($p < 0,05$ în lotul 1 și 2; $p < 0,01$ în lotul 3). Această variație indică potențiale diferențe ale răspunsului imun, în prezența afecțiunilor alergice și/sau infecțioase, la aceste categorii de vârstă ale copiilor din lotul AR.

Nivelurile de limfocite pot fi influențate de o varietate de factori, inclusiv de starea generală de sănătate, de expunerea la infecții și inflamații, precum și de factori specifici individuali sau de mediu. La copiii din lotul AR, se constată o tendință de scădere a procentului de limfocite pe măsură ce vârsta crește, cu valori mai ridicate la cei cu vârste între 1 și 6 ani și cu valori mai scăzute la adolescenți. Conținutul total de limfocite a înregistrat creșteri semnificative în lotul 1, comparativ cu loturile 2 și 3 ($p < 0,05$). Modificările observate în sistemul imunitar reflectă procesele ontogenetice și evoluția acestuia la copii.

Nivelurile medii de monocite nu au variat semnificativ în loturile studiate, indiferent de categoria de vârstă. Totuși, în comparație cu indivizii sănătoși, concentrația de monocite la

pacienții din lotul 3 a marcat o creștere semnificativă ($p < 0,05$), sugestivă pentru o posibilă activare sau amplificare a răspunsului imun în rândul subiecților afectați din această categorie de vârstă.

Valorile VSH sunt, în general, mai ridicate în loturile după categorii de vârstă decât în grupurile de control, formate din copii sănătoși. În toate trei loturi de studiu, valorile medii ale VSH au fost semnificativ mai mari decât în lotul de persoane sănătoase în ($p < 0,01$). În special,

valorile VSH din lotul 3 sunt mai mari decât cele din loturile 1 și 2, sugerând prezența unui proces inflamator mai pronunțat în rândul subiecților din această categorie de vârstă.

În lotul de pacienți cu afecțiuni respiratorii (AR), concentrația anticorpilor IgG la antigenul *T. canis* se situează, în general, în intervalul normei. Media concentrației anticorpilor IgG la acest antigen a fost de 0,17 u.d.o., în timp ce valoarea medie a cut-off-ului a fost de 0,29 u.d.o. Aceste constatări indică absența infecției cu *Toxocara canis* la această cohortă de pacienți (tab. 4.10).

Examinarea comparativă a indicilor din lotul de referință (AR) și din cel al copiilor sănătoși relevă valori medii similare ale anticorpilor IgG anti-*Toxocara canis*, fără a evidenția diferențe semnificative între loturi.

Tabelul 4.10. Concentrația anticorpilor IgG la antigenul *T. canis* la copiii cu afecțiuni respiratorii

Indici	Sănătoși (n-36)	Nivelurile anticorpilor anti- <i>Toxocara canis</i> IgG (AR, n-30)
min – max (valori)	0,94 - 7,8 NTU	1,87 - 8,77 NTU
rezultatul (u.d.o.)	0,18±0,03	0,17±0,031
cut off (u.d.o.)	0,4±0,03	0,29±0,000
indicele NTU	4,39±0,44	5,26±0,43

Diferența semnificativă între indici: ■ – între sănătoși și bolnavi

Analiza parametrilor formulei leucocitare la copiii cu afecțiuni respiratorii permite o evaluare mai precisă a gravității acestor afecțiuni.

Un ILAS mai mare de 0,08 este recunoscut ca fiind un indicator al unei reacții alergice. În lotul 2, indicele leucocitar al alergiei simplificat (ILAS) a fost semnificativ mai mare decât în lotul de persoane sănătoase ($p < 0,001$). În ceea ce privește valorile acestui indice din lotul 3, nu s-au evidențiat diferențe semnificative comparativ cu grupul de control (copii sănătoși), însă valorile medii crescute ale ILAS indică o reactivitate imună ridicată. Prin urmare, aceste rezultate sugerează prezența reacțiilor alergice la copiii cu vârste cuprinse între 6 - 10 ani și, respectiv, între 11 - 18 ani. În lotul 1, mediile valorilor au fost similare cu cele din lotul de copii sănătoși. Nu s-au constatat diferențe semnificative între loturi.

Tabelul 4.11. Parametrii indicilor formulei leucocitare la copiii cu afecțiuni respiratorii

Indici	Categorii de vârstă					
	Sănătoși	Lotul 1	Sănătoși	Lotul 2	Sănătoși	Lotul 3
	(n-30)	1-5 ani (n-12)	(n-36)	6-10 ani (n-11)	(n-41)	11-18 ani (n-7)
ILAS (u.c.)	0,04±0,003	0,02±0,09	0,03±0,002	0,16±0,04■	0,03±0,002	0,196±0,09
ILA (u.c.)	0,31±0,03	0,17±0,04■	0,36±0,03	0,198±0,04■	0,59±0,04	0,28±0,098■
IA (u.c.)	1,24±0,056	0,34±0,11■	0,96±0,037	0,16±0,03■	0,61±0,020	0,15±0,02■
ILIK (u.c.)	0,3±0,03	0,18±0,04■	0,37±0,04	0,02±0,05■●	0,6±0,05	0,29±0,1■□

Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi pe categorii de vârstă; ● 1 și 2;

**1 și 3; □ 2 și 3*

Valorile ILA (indicele leucocitar al alergiei) evidențiază diferențe semnificative ($p < 0.05$) în toate cele trei loturi, în funcție de categoriile de vârstă, în comparație cu lotul de copii sănătoși. Valorile ILA din tabel sugerează prezența unor niveluri variabile ale reactivității alergice în rândul copiilor cu afecțiuni respiratorii, însă aceste valori rămân în general în limitele admisibile ale variabilității ILA la persoanele sănătoase. Valorile IA (indicele de adaptare) sunt semnificativ mai mici în toate cele trei loturi de vârstă, comparativ cu lotul de copii sănătoși ($p < 0,001$), sugerând o funcție supresivă a limfocitelor la copiii incluși în studiu.

Valorile ILIK (indicele leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif) indică diferențe semnificative în toate cele trei loturi, comparativ cu grupul de copii sănătoși ($p < 0,05$ până la $< 0,01$). În lotul 2, valorile ILIK au înregistrat diferențe semnificative față de loturile 1 și 3 ($p < 0,01$), sugerând intoxicație endogenă severă la copiii cu vârste între 6 și 10 ani, cu afecțiuni respiratorii.

Pentru obținerea unei imagini complete a profilului imunologic, au fost analizate nivelurile de imunoglobuline (IgA, IgM, IgG) și de anticorpi naturali la copiii din lotul AR.

Valorile medii ale IgG în loturile 2 și 3 de studiu prezintă o creștere semnificativă în comparație cu grupul de copii sănătoși ($p < 0,01$), indicând o activitate crescută a acestui anticorp în afecțiunile respiratorii la copiii cu vârste cuprinse între 6 - 10 ani și între 11 - 18 ani. În ceea ce privește mediile valorilor pentru IgA, acestea sunt mai mici în loturile de studiu, în comparație cu cele din lotul de copii sănătoși, fără a se observa diferențe semnificative între loturi. În comparație, valorile medii ale IgM în lotul 3 ($p < 0,01$) manifestă diferențe semnificative față de cele din grupul sănătos, iar între lotul 3 și loturile 1 și 2 se constată diferențe semnificative ($p < 0,01$).

Tabelul 4.12. Caracteristica imunității umorale nespecifice și a nivelului de anticorpi naturali la copiii cu afecțiuni respiratorii (M±m)

Indici	Categorii de vârstă					
	Sănătoși	Lotul 1	Sănătoși	Lotul 2	Sănătoși	Lotul 3
	(n-30)	1-5 ani (n-12)	(n-36)	6-10 ani (n-11)	(n-41)	11-18 ani (n-7)
IgG (g/l)	9,5±0,28	10,7±0,88	9,7±0,33	12,9±1,6■	11,9±0,50	15,8±1,6■
IgA (g/l)	0,9±0,03	0,7±0,1	1,0±0,03	0,84±0,1	1,3±0,04	1,0±0,2
IgM (g/l)	0,9±0,02	0,99±0,15	1,0±0,03	1,1±0,1	1,2±0,03	1,5±0,1■●*
AN (lg titru)	2,5±0,09	2,4±0,2	2,4±1,0	1,9±0,3	2,3±0,07	1,9±0,4

*Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi pe categorii de vârstă; ● 1 și 2; *1 și 3; □ 2 și 3*

Valorile medii ale anticorpilor naturali (AN) nu evidențiază diferențe semnificative între grupul de copii sănătoși și cei din loturile de studiu, sugerând o stabilitate relativă a nivelurilor acestui indicator în cadrul loturilor analizate (tab.4.12).

Evaluarea nivelurilor de complexe imune circulante (CIC) are ca scop investigarea potențialului lor rol în afecțiunile respiratorii la copii, oferind oportunități pentru îmbunătățirea înțelegerii și a managementului acestor afecțiuni.

Tabelul 4.13. Evaluarea nivelurilor medii ale complexelor imune circulante ca biomarkeri ai intoxicației endogene la copiii cu afecțiuni respiratorii (M±m)

Indici	Categorii de vârstă (AR n-30)					
	Sănătoși	Lotul 1	Sănătoși	Lotul 2	Sănătoși	Lotul 3
	(n-30)	1-5 ani (n-12)	(n-36)	6-10 ani (n-11)	(n-41)	11-18 ani (n-7)
CIC (u.d.o)	3,53±0,27	35 ± 3,1■	5,52±0,46	43,6 ± 2,39■●	7,66±0,65	47,6 ± 3,32■*

*Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi pe categorii de vârstă; ● 1 și 2; *1 și 3; □ 2 și 3*

Valorile medii ale complexelor imune circulante (CIC) sunt semnificativ mai înalte în cele trei loturi de studiu, în comparație cu lotul de copii sănătoși, sugerând implicarea proceselor inflamatorii și a intoxicației endogene ($p < 0,001$). Conținutul de CIC la pacienții din lotul 3 este considerabil mai mare decât la cei din loturile 1 și 2 ($p < 0,01$). Această creștere sugerează o activare imună crescută sau un răspuns inflamator, asociat cu afecțiuni respiratorii precum infecțiile virale sau bacteriene, astmul, bronșita sau alte afecțiuni pulmonare inflamatorii.

Implicarea imunoglobulinei E (IgE) în afecțiunile respiratorii la copii, în asociere cu reacțiile alergice și inflamatorii corespunzătoare acestor afecțiuni, a fost examinată în tabelul 4.14.

Tabelul 4.14. Evaluarea nivelurilor totale de imunoglobulină E la copiii cu afecțiuni respiratorii (M±m)

Indici	Categorii de vârstă (AR n-30)					
	Sănătoși	Lotul 1	Sănătoși	Lotul 2	Sănătoși	Lotul 3
	(n-30)	1-5 ani (n-12)	(n-36)	6-10 ani (n-11)	(n-41)	11-18 ani (n-7)
IgE (IU/ml)	9,1 ± 0,48	137± 63■	9,5±046	327± 223,6■	9,0±0,53	563 ± 292,4■

*Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi pe categorii de vârstă; ● 1 și 2; *1 și 3; □ 2 și 3*

În toate cele trei loturi de vârstă analizate, se constată că pacienții prezintă valori semnificativ mai ridicate ale IgE în comparație cu cele ale copiilor sănătoși ($p < 0,01$ în toate loturile). Hiper IgE, alături de eozinofilie, conform tabelelor 4.9 și 4.13, sunt caracteristici ale atopiei și indică un teren alergologic asociat cu hiperreactivitatea bronșică, confirmând evoluția unei reacții inflamatorii persistente. În lotul de referință AR, s-a remarcat cea mai ridicată prevalență a pacienților cu niveluri de IgE peste 500 UI/l, fapt ce indică prezența unui proces inflamator cu o gravitate mai mare la acest lot de pacienți. Tendința de creștere a nivelului de imunoglobulină E (IgE) indică o corelație cu prezența comorbidităților atopice în rândul copiilor analizați în cadrul acestui studiu.

Sensibilizarea la diferite grupe de alergeni a fost evaluată prin prezența imunoglobulinei E (IgE) specifice în serul a 13 copii din lotul de referință (AR), ei reprezentând 43,33% din totalul cazurilor. Rezultatele au evidențiat o stimulare semnificativă a sintezei de IgE ca răspuns la alergenii non - bacterieni. Sensibilizarea la acarieni a fost identificată în 84,6% dintre cazuri, la polen – în 46,2%, la alergeni epidermali – în 38,5%, la alimente – în 69,2%, iar la fungii – în 53,2% din totalul pacienților. Astfel, la majoritatea pacienților din primul lot de referință (AR), a predominat sensibilizarea la alergenii menajeri și la polen. Severitatea sensibilizării la alergeni a corespuns, în majoritatea cazurilor, claselor de reacție 2-3 în cadrul testului de imunoabsorbție enzimatică (ELISA), nivelul IgE fiind exprimat în unități internaționale pe mililitru (UI/ml).

Tabel 4.15. Analiza nivelurilor imunoglobulinei E specifice la alergeni, la copiii cu afecțiuni respiratorii (abs./%)

Alergeni	Severitatea sensibilizării la diferite grupuri de alergeni la pacienții din lotul AR (n-13)			
	Clasa reacției 2-3		Clasa reacției 0-1	
	abs.	%	abs.	%
menajeri	8	61,5	3	23,1
polenici	6	46,2	0	0
epidermali	2	15,4	3	23,1
alimentari	4	30,8	5	38,5
fungici	1	7,7	6	46,2
Interpretare:				
Clasa 0 0-0,34 UI/ml IgE absentă sau la nivel nedetectabil;				
Clasa 1 0,35-0,69 UI/ml IgE nivel de limită crescut;				
Clasa 2 0,7-3,49 UI/ml IgE nivel moderat;				
Clasa 3 3,5-17,49 UI/ml IgE nivel majorat semnificativ.				

Parametrii sistemului fagocitar, evaluat prin numărul de fagocite, indicele fagocitar și indicatorii testului de reducere a nitroblu tetrazoliu (NBT), au evidențiat diferențe semnificative în numărul și în activitatea fagocitelor, în funcție de categoriile de vârstă și de starea de sănătate a pacienților.

În cadrul analizei privind numărul de fagocite (NF), s-a observat o variație semnificativă, în funcție de categoriile de vârstă, cu valori mai ridicate în lotul 3 și în descreștere – în loturile 2 și 1. Numărul de neutrofile capabile de fagocitoză (NF) în toate loturile a evidențiat diferențe semnificative în comparație cu NF observate la persoanele sănătoase ($p < 0,05$ pentru toate cele trei loturi). În contextul comparației dintre loturi, s-au evidențiat valori semnificativ crescute la pacienții din lotul 3, în raport cu loturile 2 și 1 ($p < 0,01$).

Tabelul 4.16. Parametrii sistemului fagocitar la copiii cu afecțiuni respiratorii ($M \pm m$)

Indici	Categorii de vârstă					
	Sănătoși	Lotul 1	Sănătoși	Lotul 2	Sănătoși	Lotul 3
	(n-30)	1-5 ani (n-12)	(n-36)	6-10 ani (n-11)	(n-41)	11-18 ani (n-7)
NF (%)	65,2 $\pm$ 0,60	56,3 $\pm$ 2,04■	68,2 $\pm$ 0,88	61,7 $\pm$ 1,7■●	79,4 $\pm$ 0,84	72,9 $\pm$ 1,9■□*
IF (u.c.)	3,3 $\pm$ 0,08	3,4 $\pm$ 0,1	4,1 $\pm$ 0,07	4,1 $\pm$ 0,08●	4,7 $\pm$ 0,10	5,4 $\pm$ 0,3■□*
NBT (u.c)	0,11 $\pm$ 0,009	0,1 $\pm$ 0,004	0,11 $\pm$ 0,002	0,13 $\pm$ 0,008■●	0,12 $\pm$ 0,002	0,19 $\pm$ 0,005■□*

Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi pe categorii de vârstă; ● 1 și 2; * 1 și 3; □ 2 și 3

Pentru indicele fagocitar (IF), s-au identificat diferențe semnificative între grupurile de vârstă, cu valori maxime înregistrate în lotul 3 și minime – în lotul 1. Similar cu numărul de fagocite (NF), valorile din lotul 3 sunt cele mai ridicate, în comparație cu loturile 1 și 2. Activitatea fagocitară a neutrofilelor (IF) a înregistrat o creștere considerabilă la pacienții din lotul 3, în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,05$).

Parametrii testului NBT au înregistrat cele mai scăzute niveluri la pacienții din lotul 1 și o creștere semnificativă în loturile 2 și 3 ($p < 0,05$ în ambele loturi), în comparație cu persoanele sănătoase. Indicatorii testului NBT au evidențiat diferențe semnificative între loturile 1 și 2 ($p < 0,05$) și 1 și 3 ($p < 0,05$).

Analiza a evidențiat diferențe semnificative în numărul și activitatea fagocitelor. Nivelurile au fost mai ridicate la adolescenți și mai scăzute în grupurile de vârstă 1-5 ani și 6-10 ani, în timp ce activitatea fagocitară a fost mai crescută în cazul copiilor cu afecțiuni respiratorii, comparativ cu persoanele sănătoase. Testul NBT a confirmat aceste diferențe, evidențiind niveluri scăzute în lotul de vârstă sub 6 ani și o creștere semnificativă în grupul de vârstă 11-18 ani.

4.3. Caracteristicile imunologice și alergologice ale pacienților diagnosticați cu toxocaroză

Parametrii leucogramei au indicat variații semnificative în funcție de vârstă (conform tabelului 4.16). Valoarea medie a leucocitelor a înregistrat o creștere în toate cele trei loturi de studiu, sugerând un răspuns imun amplificat în toate categoriile de vârstă. Conținutul de leucocite în lotul al treilea de pacienți a fost considerabil diferit față de cel din lotul sănătos și din lotul 1 ($p < 0,05$ pentru ambele comparații).

Conținutul de neutrofile segmentate a fost aproximativ același în toate loturile de studiu, fiind semnificativ mai mare în lotul 3, în comparație cu cel din grupul sănătos ($p < 0,05$) și din lotul 1. Neutrofilele nesegmentate au prezentat variații între categoriile de vârstă, înregistrând valori semnificativ mai scăzute în loturile 1 și 2, comparativ cu cele din lotul sănătos ($p < 0,01$ în lotul 1; $p < 0,05$ în lotul 2). În lotul 3, valoarea medie a fost mai mare, fără a atinge semnificația statistică.

Creșterea conținutului de eozinofile în sângele periferic a fost evidentă în toate grupurile de vârstă, manifestând o tendință de descreștere, cu valorile cele mai mari înregistrate la copiii din lotul 1 (1-5 ani). Creșterea semnificativă a conținutului de eozinofile s-a observat în toate loturile, în comparație cu acest indicator din grupul sănătos ($p < 0,05$ în toate loturile).

Tabelul 4.17. Parametrii formulei leucocitare la copiii cu toxocaroză (M±m)

Indici	Categorii de vârstă					
	Sănătoși	Lotul 1	Sănătoși	Lotul 2	Sănătoși	Lotul 3
	(n-30)	1-5 ani (n-13)	(n-36)	6-10 ani (n-13)	(n-41)	11-18 ani (n-4)
Leucocite, $\times 10^9/l$	9,2±0,28	9,9±0,4	8,4±0,29	9,2±0,5	6,8±0,21	8,7±0,4■*
N.segmentate (%)	35,9±6,97	34,9±3,2	43,8±0,88	42,1±3,5	56,9±0,86	47,8±3,1■*
N.nesegmentate (%)	2,8±0,26	0,9±0,2■	1,8±0,21	1,0±0,2■	0,68±0,15	1,5±1
Eozinofile (%)	2,1±0,23	8,5±0,9■	2,3±0,17	7,3±1,5■	1,9±0,14	6,5±1,4■
Limfocite (%)	50,7±1,07	48,5±3,4	44,9±0,84	41,9±3,4	34,8±0,73	36,0±3,6*
Monocite (%)	8,0±0,52	7,2±0,9	6,7±0,46	7,8±0,6	4,8±0,37	8,3±0,7■
VSH, mm/oră	4,3±0,35	12,9±1,5■	4,6±0,34	11,6±1,3■	3,9±0,25	11,8±1,6■

Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi pe categorii de vârstă; ● 1 și 2;

*1 și 3; □ 2 și 3

Conținutul de limfocite în toate loturile nu a prezentat diferențe semnificative în comparație cu grupul sănătos. Cel mai scăzut conținut de limfocite a fost înregistrat la pacienții din lotul 3 (semnificativ mai scăzut decât în lotul 1, $p<0,05$).

Valorile monocitelor au variat în funcție de vârstă. La copiii din categoria de vârstă 1-5 ani, s-au înregistrat valori scăzute în comparație cu copiii sănătoși, în timp ce în loturile 2 și 3 s-a observat o tendință de creștere. Cel mai înalt conținut de monocite a fost observat la pacienții din lotul 3 (semnificativ mai mare decât la copiii sănătoși, $p<0,05$).

Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) a prezentat valori aproximativ egale în rândul pacienților din loturile 2 și 3, în timp ce în lotul 1 acestea au fost mai ridicate. O creștere semnificativă a acestor valori s-a înregistrat în toate cele trei loturi ($p<0,05$ în toate loturile), în comparație VSH din lotul de copii sănătoși.

În cadrul examinării anticorpilor la antigenul *T. canis*, s-au detectat anticorpi IgG pozitivi într-un titru semnificativ de diagnostic la toți pacienții din lotul 2 de referință, incluzând copii cu toxocaroză (tab. 4.17). Extinderea intervalului de valori ale anticorpilor anti-*Toxocara canis* IgG, cuprins între 11,2 și 89,0 NTU, relevă o variație semnificativă ($p<0,01$) a nivelurilor de anticorpi, în comparație cu copiii sănătoși. Indicele NTU, cu o medie de 42,1, reflectă măsura intensității anticorpilor, indicând o reacție imunologică semnificativă în prezența *T. canis* la copii din lotul de cercetare.

Tabelul 4.18. Concentrația anticorpilor IgG la antigenul *T.canis* la copiii cu toxocaroză

Indici	Sănătoși (n-36)	Nivelurile anticorpilor anti- <i>Toxocara canis</i> IgG (T, n-30)
min – max (valori)	0,94 -7,8 NTU	14,0 - 89,0 NTU
rezultatul (u.d.o.)	0,18±0,03	1,24±0,120■
cut off (u.d.o.)	0,4±0,03	0,29±0,000
indicele NTU	4,39±0,44	42,4±4,04■

Diferența semnificativă între indici: ■ – între sănătoși și bolnavi

Tabelul 4.19 prezintă parametrii indicilor formulei leucocitare la copiii diagnosticați cu toxocaroză. Indicele leucocitar al alergiei simplificate (ILAS) a înregistrat o creștere semnificativă comparativ cu grupul de copii sănătoși, în toate loturile de studiu ($p<0,01$). Valorile medii crescute ale ILAS indică o reactivitate imună amplificată în rândul copiilor din aceste loturi.

Valorile ILA (indicele leucocitar al alergiei) evidențiază diferențe semnificative ($p<0,05$) în lotul 3, în comparație cu lotul de copii sănătoși, semnalând prezența manifestărilor alergice și sugerând o susceptibilitate crescută la alergii în rândul copiilor din această categorie de vârstă. Valoarea medie a fost aproximativ aceeași în rândul pacienților din loturile 1 și 2, divergențe statistice atât între aceste loturi, cât și în raport cu persoanele sănătoase nu au fost înregistrate.

Indicele de adaptare (IA) în toate loturile de pacienți a fost semnificativ mai mic decât la persoanele sănătoase ($p<0,001$ în toate loturile). Astfel, media IA redusă în toate cele trei loturi sugerează o reactivitate imună mai scăzută, în comparație cu IA la copiii sănătoși, indiferent de vârstă.

Tabelul 4.19. Parametrii indicilor formulei leucocitare la copiii cu toxocaroză ($M\pm m$)

Indici	Categorii de vârstă					
	Sănătoși	Lotul 1	Sănătoși	Lotul 2	Sănătoși	Lotul 3
	(n-30)	1-5 ani (n-13)	(n-36)	6-10 ani (n-13)	(n-41)	11-18 ani (n-4)
ILAS (u.c.)	0,04±0,003	0,20±0,05■	0,03±0,002	0,16±0,04■	0,03±0,002	0,31±0,14■
ILA (u.c.)	0,31 ± 0,03	0,24±0,09	0,36±0,03	0,25±0,06	0,59±0,04	0,098±0,04■
IA (u.c.)	1,24±0,056	0,25±0,04■	0,96±0,037	0,20±0,04■	0,61±0,020	0,19±0,04■
ILIK (u.c.)	0,3 ± 0,03	0,24±0,09	0,37±0,04	0,25±0,06■	0,6±0,05	0,104±0,04■

Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi pe categorii de vârstă; ● 1 și 2;

**1 și 3; □ 2 și 3*

Indicele leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif (ILIK) indică diferențe semnificative în loturile 2 și 3, comparativ cu grupul de copii sănătoși ($p < 0,05$ până la $< 0,01$), sugerând o intoxicație endogenă la copiii cu vârste între 6-10 ani și între 11-18 ani. În lotul 1, nu au fost înregistrate diferențe semnificative față de lotul de copii sănătoși ($p > 0,05$).

Tabelul 4.20. Caracteristica imunității umorale nespecifice și a nivelului de anticorpi naturali la copiii cu toxocaroză ($M \pm m$)

Indici	Categorii de vârstă					
	Sănătoși	Lotul 1	Sănătoși	Lotul 2	Sănătoși	Lotul 3
	(n-30)	1-5 ani (n-13)	(n-36)	6-10 ani (n-13)	(n-41)	11-18 ani (n-4)
IgG (g/l)	9,5 $\pm$ 0,28	12,6 $\pm$ 1,25■	9,7 $\pm$ 0,33	12,4 $\pm$ 1,16■	11,9 $\pm$ 0,50	11,9 $\pm$ 0,50
IgA (g/l)	0,9 $\pm$ 0,03	1,2 $\pm$ 0,16	1,0 $\pm$ 0,03	1,01 $\pm$ 0,14	1,3 $\pm$ 0,04	1,3 $\pm$ 0,04
IgM (g/l)	0,9 $\pm$ 0,02	1,37 $\pm$ 0,25■	1,0 $\pm$ 0,03	1,37 $\pm$ 0,18■	1,2 $\pm$ 0,03	1,2 $\pm$ 0,03
AN (lg titru)	2,5 $\pm$ 0,09	1,83 $\pm$ 0,25■	2,4 $\pm$ 1,0	9,7 $\pm$ 0,37■●	2,3 $\pm$ 0,07	1,7 $\pm$ 0,25■□

*Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi pe categorii de vârstă; ● 1 și 2; *1 și 3; □ 2 și 3*

Răspunsul sistemului imunitar, evaluat prin valorile medii ale IgG înregistrate în loturile 1 și 2 de studiu, este semnificativ mai crescut decât în grupul sănătos ($p < 0,01$); totodată, nu s-au înregistrat diferențe statistice între loturi. Cea mai mică valoare medie a fost înregistrată în lotul 3, fără diferențe statistice. Valorile medii ale IgA nu indică diferențe statistice între loturile de studiu și nici comparativ cu lotul de control, sugerând o relativă stabilitate a nivelurilor acestui indicator în rândul subiecților analizați. În schimb, valorile medii ale imunoglobulinei M (IgM) prezintă diferențe semnificative între loturile 1 și 2 ($p < 0,01$) și lotul sănătos.

Concentrația anticorpilor naturali (AN) evidențiază diferențe semnificative între grupul de copii sănătoși și cei din loturile de studiu (de la $p < 0,05$ la $p < 0,001$, în loturile comparabile). În loturile 1 și 3, se observă o scădere semnificativă a valorilor medii, în timp ce în lotul 2 se înregistrează o creștere statistică semnificativă ($p < 0,05$).

Complexele imune circulante reprezintă compuși formați din anticorpi legați de antigeni, acționând ca markeri ai unei activări imune accentuate (tab. 4.21). Concentrațiile CIC au prezentat valori semnificativ mai reduse în toate loturile de studiu, comparativ cu grupul de control sănătos (de la $p < 0,05$ la $p < 0,01$). Această scădere în nivelul CIC indică o diminuare a reactivității sistemului imunitar și o reducere a răspunsului inflamator. Acest fenomen poate fi atribuit epuizării resurselor imune ale organismului, ca urmare a unei alerte imune prelungite, în contextul condiționat de toxocaroză și atopie la copiii incluși în studiu.

Tabelul 4.21. Evaluarea nivelurilor medii ale complexelor imune circulante ca biomarkeri ai intoxicației endogene la copiii cu toxocaroză ($M \pm m$)

Indici	Categorii de vârstă (AR n-30)					
	Sănătoși	Lotul 1	Sănătoși	Lotul 2	Sănătoși	Lotul 3
	(n-30)	1-5 ani (n-13)	(n-36)	6-10 ani (n-13)	(n-41)	11-18 ani (n-4)
CIC (u.d.o)	3,53 $\pm$ 0,27	2,2 $\pm$ 0,75■	5,52 $\pm$ 0,46	1,33 $\pm$ 0,42■	7,66 $\pm$ 0,65	1,86 $\pm$ 0,71■

Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi pe categorii de vârstă;

*● 1 și 2; *1 și 3; □ 2 și 3.*

Conform datelor prezentate în tabelul 4.22, nivelurile de IgE-totală în toate grupurile de pacienți au fost semnificativ mai ridicate decât la persoanele sănătoase ($p < 0,05$ în toate cazurile).

Comparând loturile de pacienți, s-a evidențiat că cel mai înalt conținut de IgE-totală a fost înregistrat la cei din lotul 2, datele indicând valori semnificativ mai mari în comparație cu cei din lotul 1 ($p < 0,05$). Cel mai redus conținut de IgE-totală a fost înregistrat la pacienții din lotul 1 (cu valori ușor crescute, în comparație cu loturile 2 și 3).

Analiza nivelurilor de imunoglobulină E (IgE) specifice pentru diverse categorii de alergeni, incluzându-i pe cei menajeri, polenici, epidermali, alimentari și fungici, a fost efectuată la 11 copii, ei reprezentând aproximativ 36,7% din totalul copiilor incluși în lotul T.

Tabelul 4.22. Evaluarea nivelurilor totale de imunoglobulină E la copiii cu toxocaroză ($M \pm m$)

Indici	Categorii de vârstă (T n-30)					
	Sănătoși	Lotul 1	Sănătoși	Lotul 2	Sănătoși	Lotul 3
	(n-30)	1-5 ani (n-13)	(n-36)	6-10 ani (n-13)	(n-41)	11-18 ani (n-4)
IgE (IU/ml)	9,1 $\pm$ 0,48	110 $\pm$ 49,3■	9,5 $\pm$ 0,46	359 $\pm$ 156■●	9,0 $\pm$ 0,53	177 $\pm$ 96,6■

Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi pe categorii de vârstă; ● 1 și

*2; *1 și 3; □ 2 și 3*

Rezultatele obținute au relevat o creștere semnificativă a producției de anticorpi IgE la alergenii non-bacterieni. De remarcat este absența sensibilizării la alergenii fungici în rândul copiilor din lotul T. În majoritatea cazurilor examinate, s-a constatat prezența anticorpilor IgE la două sau mai multe categorii de alergeni. Intensitatea sensibilizării la alergeni, evaluată conform încadrării în Clasele de reacție 2-3, în baza testelor ELISA, a indicat o distribuție procentuală similară cu cea a încadrării în Clasele de reacție 0-1.

Acest aspect sugerează că răspunsul imun la alergenii analizați nu a fost uniform distribuit, iar intensitatea reacțiilor nu a fost influențată semnificativ de categoria alergenilor, în conformitate cu această metodologie de evaluare (tab. 4.23).

Tabel 4.23. Analiza nivelurilor IgE specifice la alergeni la copiii cu toxocaroză (abs./%)

Alergeni	Severitatea sensibilizării la diferite grupuri de alergeni la pacienții din lotul T (n-11)			
	Clasa reacției 2-3		Clasa reacției 0-1	
	abs.	%	abs.	%
menajeri	6	54,6	5	45,5
polenici	4	36,4	7	63,6
epidermali	3	27,3	8	72,7
alimentari	9	81,8	2	18,2
fungici	0	0	0	0
Interpretare: <i>Clasa 0</i> 0-0,34 UI/ml IgE absentă sau la nivel nedetectabil; <i>Clasa 1</i> 0,35-0,69 UI/ml IgE nivel de limită crescut; <i>Clasa 2</i> 0,7-3,49 UI/ml IgE nivel moderat; <i>Clasa 3</i> 3,5-17,49 UI/ml IgE nivel majorat semnificativ.				

Disfuncțiile sistemului fagocitar la pacienții din lotul de studiu au fost identificate în urma evaluării parametrilor sistemului fagocitar (numărul fagocitelor, indicele fagocitar, testul NBT).

În cadrul analizei numărului de fagocite (NF), nu au fost observate variații semnificative în funcție de categoriile de vârstă, iar valorile medii au fost, practic, similare în toate cele trei loturi de studiu. Cu toate acestea, s-au constatat diferențe semnificative în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,05$ pentru toate cele trei loturi, în comparație cu lotul de copii sănătoși).

Tabelul 4.24. Parametrii sistemului fagocitar la copiii cu toxocaroză ($M \pm m$)

Paramentru	Categorii de vârstă					
	Sănătoși	Lotul 1	Sănătoși	Lotul 2	Sănătoși	Lotul 3
	(n-30)	1-5 ani (n-13)	(n-36)	6-10 ani (n-13)	(n-41)	11-18 ani (n-4)
NF (%)	65,2 $\pm$ 0,60	54,1 $\pm$ 0,61■	68,2 $\pm$ 0,88	59,1 $\pm$ 2,43■	79,4 $\pm$ 0,84	56,3 $\pm$ 5,89■
IF (u.c.)	3,3 $\pm$ 0,08	3,7 $\pm$ 0,2	4,1 $\pm$ 0,07	3,97 $\pm$ 0,17	4,7 $\pm$ 0,10	4,43 $\pm$ 0,28*
NBT (u.c.)	0,11 $\pm$ 0,009	0,07 $\pm$ 0,009■	0,11 $\pm$ 0,002	0,09 $\pm$ 0,009■	0,12 $\pm$ 0,002	0,11 $\pm$ 0,01*

Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi pe categorii de vârstă; ● 1 și 2; *1 și 3; □ 2 și 3

Pentru indicele fagocitar (NF), nu s-au constatat diferențe semnificative în comparație cu lotul de copii sănătoși. În grupurile de vârstă, au fost observate diferențe statistice semnificative

între lotul 1 și lotul 3 ($p < 0,05$). Parametrii testului NBT au înregistrat niveluri scăzute în loturile 1 și 2 ($p < 0,05$ pentru ambele loturi), în comparație cu persoanele sănătoase. De asemenea, au fost observate diferențe semnificative între valorile testului NBT din loturile 1 și 3 ($p < 0,05$). Nivelurile scăzute ale testului NBT în toate grupurile de pacienți sugerează existența unei disfuncții a celulelor fagocitare în răspunsul lor la infecție. Astfel, concluziile obținute indică existența unei disfuncții a sistemului fagocitar la pacienții din lotul T, atestată la toate categoriile de vârstă, cu o manifestare mai pronunțată la copiii cu vârsta cuprinsă între 11 și 18 ani.

4.4. Analiza comparativă a caracteristicilor imunologice și alergologice ale pacienților din loturile examinate

Analiza comparativă a caracteristicilor imunologice și alergologice ale copiilor din loturile examinate dezvăluie diferențe semnificative între grupurile de studiu, reflectând variații importante în profilul imunologic și reactivitatea alergică a acestor pacienți.

Compararea parametrilor formulei leucocitare din loturile examinate, așa cum este prezentat în tabelul 4.25, a evidențiat prezența leucocitozei în toate loturile de cercetare. S-a observat o diferență semnificativă între copiii sănătoși și toate loturile de studiu ($p < 0,05$), precum și între lotul de bază (TAR) și lotul al doilea de referință (T) ($p < 0,05$).

Se constată o diferență semnificativă a valorilor neutrofilelor segmentate înregistrate la copiii sănătoși și la cei din loturile examinate TAR și T ($p < 0,05$ pentru fiecare); de asemenea, există diferențe între lotul de bază (TAR) și al doilea lot de referință (T) ($p < 0,05$). Valorile neutrofilelor segmentate indică un nivel semnificativ scăzut la copiii din ambele loturi de referință (AR și T), comparativ cu copiii sănătoși ($p < 0,05$ pentru fiecare). În plus, se atestă o scădere semnificativă a conținutului de neutrofile nesegmentate la pacienții din lotul AR (primul lot de referință) și grupul de bază (TAR) ($p < 0,05$).

Conținutul de eozinofile în toate loturile a fost semnificativ mai ridicat, în comparație cu lotul de persoane sănătoase ($p < 0,01$ la $p < 0,001$). Nivelul cel mai ridicat al eozinofilelor a fost înregistrat la pacienții din lotul TAR ($p < 0,001$), iar diferențele sunt semnificative în comparație cu pacienții din lotul AR ($p < 0,05$). Nu au fost identificate diferențe considerabile între loturile TAR ($8,6 \pm 0,8$) și T ($7,7 \pm 0,8$), cu toate că valoarea medie a indicat niveluri mai mici în rândul copiilor cu toxocaroză.

Valorile limfocitelor au evidențiat creșteri considerabile în lotul de copii sănătoși și în primul lot de referință (AR) ($p < 0,05$). Totodată, s-au înregistrat valori semnificativ mai scăzute în lotul de bază (TAR), în comparație cu lotul de copii sănătoși ($p < 0,05$).

Tabelul 4.25. Evaluarea comparativă a parametrilor formulei leucocitare la copiii din loturile de studiu

Parametru	Sănătoși (n-107)	Valorile medii (M±m)		
		TAR (n-50)	AR (n-30)	T (n-30)
Leucocite, $\times 10^9/l$	8,0±0,18	10,5±0,3■	10,2±0,5■	9,5±0,3■*
N. segmentate (%)	46,6±1,0	42,0±1,8■	43,0±2,3	40,0±2,3■
N. nesegmentate (%)	1,8±0,14	1,8±0,4	0,9±0,2■●	1,0±0,2■
Eozinofile (%)	2,1±0,1	8,6±0,8■	6,1±0,8■●	7,7±0,8■
Limfocite (%)	42,7±0,8	40,7±0,6■	45,0±2,0●	44,0±2,3
Monocite (%)	6,4±0,28	7,1±0,6	8,1±0,7■	7,6±0,5■
VSH, mm/oră	4,3±0,18	13,0±0,5■	12,9±0,7■	11,8±0,8■

*Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi de studiu; ● - lotul de bază TAR și primul lot de referință AR; * - lotul de bază TAR și al doilea lot de referință T; □ - primul lot de referință AR și al doilea lot de referință T*

Creșterea numărului de monocite implicate în sistemul reticuloendotelial și responsabile pentru protecția organismului împotriva infecțiilor microbiene și pentru eliminarea toxinelor a înregistrat valori ușor crescute în toate loturile de cercetare; diferențe semnificative între lotul de copii sănătoși și loturile de cercetare, precum și între loturi nu au fost statistic relevante.

Valorile VSH au înregistrat creșteri semnificative în toate loturile de cercetare, comparativ cu lotul de copii sănătoși ($p < 0,001$ în toate loturile). În special, s-a constatat că valorile VSH au fost mai mari în lotul TAR (13,0±0,5 mm/oră), în comparație cu loturile de referință (AR și T) și cu lotul de copii sănătoși, sugerând o inflamație mai pronunțată în rândul copiilor din lotul TAR.

Astfel, lotul TAR a înregistrat modificări semnificative ale parametrilor formulei leucocitare, în comparație cu grupul de copii sănătoși și cu loturile de referință, sugerând o modificare a profilului imun în rândul copiilor cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii. Aceste modificări pot fi asociate cu suprarezonanțe patologice.

Diagnosticul de toxocaroză a fost confirmat prin efectuarea testului imunoenzimatic (ELISA) al sângelui, care a evidențiat valori pozitive ale anticorpilor specifici IgG la antigenele *Toxocara canis*. La pacienții din loturile TAR și T, nivelurile de anticorpi specifici pentru antigenul *T. canis* au indicat valori crescute, acestea variind de la 11,1 până la 103,0 NTU, rezultatele fiind exprimate în unități NovaTec (NTU). Concentrația anticorpilor anti-*Toxocara canis* (IgG) la pacienții din loturile TAR și T a prezentat o relevanță statistică mai pronunțată, în comparație cu subiecții din lotul AR ($p < 0,001$). Nu s-a înregistrat o diferență semnificativă în concentrația de anticorpi la pacienții din lotul de bază (TAR) și din lotul doi de referință (T) ($p > 0,05$) (tab. 4.26).

Tabelul 4.26. Concentrația anticorpilor IgG la antigenul *T.canis* la copiii din loturile de studiu

Indici	Nivelurile anticorpilor anti- <i>Toxocara canis</i> IgG (M±m)			
	Sănătoși (n-36)	TAR (n-50)	AR (n-30)	T (n-30)
rezultatul (u.d.o.)	0,18±0,03	1,2±0,103■	0,17±0,031	1,24±0,120■
cut off (u.d.o.)	0,4±0,03	0,29±0,000	0,29±0,000	0,29±0,000
indicele NTU	4,39±0,44	41,1±3,52■	5,26±0,43●	42,4±4,04■*

*Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi de studiu; ● - lotul de bază TAR și primul lot de referință AR; * - lotul de bază TAR și al doilea lot de referință T; □ - primul lot de referință AR și al doilea lot de referință T*

Rezultatele prezentate în tabelul 4.27 furnizează o analiză detaliată a nivelurilor anticorpilor anti-*Toxocara canis* IgG exprimate în unități NTU în diferite categorii de vârstă și loturi de cercetare. Observațiile indică o tendință crescătoare a nivelurilor NTU odată cu înaintarea în vârstă în loturile TAR și T, cu nivelurile cele mai ridicate observate în rândul adolescenților (11-18 ani), sugestivă pentru existența unei corelații între vârstă și răspunsul imun specific. Lotul AR, utilizat ca grup de referință, evidențiază diferențe semnificative ($p < 0,01$) în nivelurile de anticorpi între diferitele grupuri de vârstă și loturile de studiu.

Tabelul 4.27. Evaluarea comparativă a concentrației anticorpilor IgG la antigenul *T. canis* la copii în loturile de studiu, în funcție de categoriile de vârstă (M±m)

Loturi de cercetare		Categorii de vârstă		
		1-5 ani	6-10 ani	11-18 ani
		Nivelurile anticorpilor anti- <i>Toxocara canis</i> IgG (NTU)		
TAR (n-50)	(1)	38,3±4,84 (n-18)■	39,5±6,06 (n-18)■	46,9±8,32 (n-14)■
T (n-30)	(2)	34,9±3,27 (n-13)●	42,8±3,97 (n-13)●	47,5±3,35 (n-4)●
AR (n-30)	(3)	5,4±0,57 (n-12)	5,5±0,76 (n-11)	6,7±1,16 (n-7)

Diferența semnificativă între indici pe loturi în funcție de categorii de vârstă: ■ – 1 și 3; ● 2 și 3; □ 1 și 2

Tabelul 4.28 include parametrii indicilor formulei leucocitare la copiii din loturile de studiu, reprezentând o analiză detaliată a compoziției celulare a sângelui și a stării sistemului imun, efectuată în cadrul cercetării.

Indicele leucocitar al alergiei simplificate (ILAS) a înregistrat valori semnificativ ridicate în toate loturile de studiu, în comparație cu cele din grupul de persoane sănătoase ($p < 0,01$ în toate loturile). Valorile medii ale ILAS la copiii din lotul de bază (TAR) au fost cele mai mari, în comparație cu loturile de referință (AR și T). Deși lotul doi de referință (T) nu a evidențiat diferențe statistice semnificative în comparație cu lotul de bază (TAR), valorile medii crescute ale ILAS

indică o reactivitate imună mai pronunțată la copiii din acest lot. Totodată, nu au fost observate diferențe semnificative între loturi ($p>0,05$).

Tabelul 4.28. Parametrii indicilor formulei leucocitare la copiii din loturile de studiu

Parametru	Sănătoși (n-107)	Valorile medii ($M\pm m$)		
		TAR (n-50)	AR (n-30)	T (n-30)
ILAS (u.c.)	0,03 $\pm$ 0,001	0,22 $\pm$ 0,03■	0,19 $\pm$ 0,04■	0,20 $\pm$ 0,03■
ILA (u.c.)	0,43 $\pm$ 0,024	0,27 $\pm$ 0,06■	0,21 $\pm$ 0,03■	0,22 $\pm$ 0,05■
IA (u.c.)	0,9 $\pm$ 0,33	0,19 $\pm$ 0,01■	0,23 $\pm$ 0,04■	0,22 $\pm$ 0,22■
ILIK (u.c.)	0,4 $\pm$ 0,03	0,28 $\pm$ 0,07	0,21 $\pm$ 0,03■	0,23 $\pm$ 0,05■

*Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi de studiu; ● – lotul de bază TAR și primul lot de referință AR; * – lotul de bază TAR și al doilea lot de referință T; □ – primul lot de referință AR și al doilea lot de referință T*

Valorile ILA (indicele leucocitar al alergiei) evidențiază diferențe semnificative ($p<0,01$) în toate cele trei loturi de studiu, comparativ cu grupul de copii sănătoși, indicând o susceptibilitate crescută la alergii în rândul copiilor din aceste loturi. O reducere esențială a valorii ILA a fost observată în lotul AR ($p<0,01$), unde copiii cu afecțiuni respiratorii înregistrează o prevalență mai mare a atopiei în comparație cu celelalte loturi.

Indicele de adaptare (IA) este un parametru esențial pentru evaluarea reactivității sistemului imunitar. Conform rezultatelor, valorile IA sunt considerabil mai mici în toate cele trei loturi de cercetare, în comparație cu grupul de copii sănătoși ($p<0,01$ pentru toate loturile de cercetare). Analiza mediei arată că cele mai scăzute valori sunt înregistrate în lotul TAR, acestea indicând o sensibilitate crescută la iritanți și o reactivitate imună diminuată, aspecte care pot fi asociate cu afecțiuni alergice și tulburări imunologice.

Indicele leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif (ILIK) este un parametru utilizat pentru a evalua intoxicația endogenă, confirmată și de reducerea altor indici imunoreactivi. Valorile ILIK evidențiază diferențe semnificative în loturile de referință (AR și T), în comparație cu valorile din grupul de copii sănătoși ($p<0,05$). În lotul de bază, deși valoarea medie a acestui indice era mai mică decât în lotul de copii sănătoși, această discrepanță nu a fost relevantă din punct de vedere statistic ($p>0,05$).

În vederea efectuării unei analize complete a profilului imunologic, s-au evaluat nivelurile de imunoglobuline (IgA, IgM, IgG) și de anticorpi naturali la copiii din loturile de studiu (tab. 4.29). Concentrațiile medii ale imunoglobulinei G (IgG) în loturile de studiu au evidențiat o tendință generală de creștere, acest fapt semnificând o activare imună. Cele mai ridicate valori ale

IgG au fost înregistrate în lotul de referință (T), prezentând diferențe semnificative statistic față de grupul de copii sănătoși ($p < 0,05$).

Tabelul 4.29. Caracteristica imunității umorale nespecifice și a nivelului de anticorpi naturali la copiii din loturile de studiu ($M \pm m$)

Parametru	Sănătoși (n-107)	Categorii de vârstă		
		TAR (n-50)	AR (n-30)	T (n-30)
IgG (g/l)	10,6 $\pm$ 0,27	11,2 $\pm$ 0,64	10,9 $\pm$ 1,02	12,6 $\pm$ 0,73■
IgA (g/l)	1,1 $\pm$ 0,03	0,8 $\pm$ 0,09■	0,9 $\pm$ 0,13	1,1 $\pm$ 0,10*
IgM (g/l)	1,0 $\pm$ 0,02	1,1 $\pm$ 0,10	0,99 $\pm$ 0,11	1,37 $\pm$ 0,13■□
AN (lg titru)	2,4 $\pm$ 0,05	1,6 $\pm$ 0,11■	2,1 $\pm$ 0,15■●	1,7 $\pm$ 0,16■□

*Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi de studiu; ● – lotul de bază TAR și primul lot de referință AR; * – lotul de bază TAR și al doilea lot de referință T; □ – primul lot de referință AR și al doilea lot de referință T*

Valorile medii ale imunoglobulinei A (IgA) au înregistrat tendințe de scădere în loturile TAR și AR, în comparație cele din lotul de copii sănătoși, cu diferențe semnificative doar în lotul TAR ($p < 0,05$). În loturile de studiu, au fost evidențiate diferențe statistice între lotul T și lotul TAR, acestea sugerând o deficiență în răspunsul imunitar specific al pacienților din lotul de bază.

Concentrațiile medii ale imunoglobulinei M (IgM) au înregistrat creșteri semnificative în lotul de referință (T) ($p < 0,01$), în comparație cu grupul de copii sănătoși, indicând o reacție imună activă și o susceptibilitate crescută la infecții în acest grup. De asemenea, s-a observat o diferență statistică între loturile de referință AR și T ($p < 0,05$).

Conform rezultatelor obținute, am constatat că valorile medii ale anticorpilor naturali (AN) au fost semnificativ mai mici în loturile TAR și T, comparativ cu cele din grupul de copii sănătoși, în timp ce grupul AR a înregistrat niveluri intermediare ($p < 0,001$ în loturile TAR și T; $p < 0,01$ în lotul AR). Nivelul scăzut al anticorpilor naturali, esențiali pentru apărarea imună nespecifică împotriva patogenilor, indică o susceptibilitate crescută la infecții virale și bacteriene în loturile de cercetare.

Modificările evidențiate în leucogramă ne-au determinat să analizăm conținutul cantitativ al celulelor capabile de fagocitoză (neutrofile, monocite și eozinofile) în sângele periferic al pacienților din loturile de studiu (tab. 4.30) și parametrii sistemului fagocitar (tab. 4.31).

Se observă o scădere semnificativă a neutrofilelor în loturile de studiu, în comparație cu grupul sănătoși ($p < 0,05$), ceea ce sugerează o suprimare a răspunsului imun non-specific în aceste loturi.

Tabel 4.30. Evaluarea comparativă a conținutului cantitativ al celulelor capabile de fagocitoză din loturile de studiu ($M \pm m$)

Celule capabile de fagocitoză	Sănătoși (n-107)	Lot din cercetare		
		TAR (n-50)	AR (n-30)	T (n-30)
Neutrofile (%)	48,4 $\pm$ 1,14	43,8 $\pm$ 1,9■	43,9 $\pm$ 2,1■	41,0 $\pm$ 2,3■
Monocite (%)	6,4 $\pm$ 0,28	7,1 $\pm$ 0,6	8,1 $\pm$ 0,7■	7,6 $\pm$ 0,5
Eozinofile (%)	2,1 $\pm$ 0,1	8,6 $\pm$ 0,8■	6,1 $\pm$ 0,8■●	7,7 $\pm$ 0,8■

*Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi de studiu; ● – lotul de bază TAR și primul lot de referință AR; * – lotul de bază TAR și al doilea lot de referință T; □ – primul lot de referință AR și al doilea lot de referință T*

În toate loturile de studiu, s-a observat o creștere semnificativă, din punct de vedere statistic ($p < 0,001$), a activității fagocitare a eozinofilelor din sângele periferic. Capacitatea crescută de absorbție a eozinofilelor compensează, probabil, într-o oarecare măsură, scăderea fagocitozei de către neutrofile. În procesul de analiză a frecvenței apariției eozinofiliei la copiii din subgrupele de vârstă (conform tabelelor 2.1, 2.9 și 2.17), s-a constatat că valorile eozinofiliei scad, pe măsura înaintării în vârstă a copiilor ($r = -0,53$ pentru $n = 70$, $p < 0,001$). Procentul de monocite nu prezintă diferențe semnificative între loturile TAR, T și grupul sănătos, în timp ce în lotul AR se înregistrează o creștere semnificativă a acestora ($p < 0,05$), ceea ce indică o activare imună crescută în acest lot.

Analiza privind numărul de fagocite (NF) a evidențiat o reducere semnificativă a acestora în toate loturile de studiu, comparativ cu grupul de copii sănătoși. Comparând între loturi, putem constata că cea mai mare valoare NF a fost înregistrată la pacienții din lotul AR, în comparație cu loturile TAR și T ($p < 0,05$), ceea ce sugerează o suprimare a răspunsului imun nespecific în aceste loturi. Parametrii testului NBT au înregistrat niveluri mai scăzute la pacienții din lotul T, în comparație cu persoanele sănătoase, și o creștere semnificativă în lotul AR ($p < 0,05$ în ambele loturi).

Tabelul 4.31. Parametrii sistemului fagocitar la copiii din loturile de studiu

Parametru	Sănătoși (n-107)	Valorile medii ($M \pm m$)		
		TAR (n-50)	AR (n-30)	T (n-30)
NF (%)	72,2 $\pm$ 0,76	55,6 $\pm$ 1,24■	62,2 $\pm$ 1,59■●	56,5 $\pm$ 1,52■□
IF (u.c.)	4,5 $\pm$ 0,07	3,6 $\pm$ 0,08■	4,3 $\pm$ 0,14●	3,9 $\pm$ 0,13■□*
NBT (u.c)	0,12 $\pm$ 0,001	0,11 $\pm$ 0,011	0,13 $\pm$ 0,008	0,09 $\pm$ 0,006■□

*Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi de studiu; ● – lotul de bază TAR și primul lot de referință AR; * – lotul de bază TAR și al doilea lot de referință T; □ – primul lot de referință AR și al doilea lot de referință T*

Valorile indicelui fagocitar (IF) au înregistrat o reducere statistic semnificativă în toate loturile de studiu, comparativ IF la persoanele sănătoase ($p < 0,01$ pentru lotul 1 și $p < 0,05$ pentru loturile 2 și 3). Scăderea valorilor IF sugerează o compromitere a capacității sistemului imunitar de a fagocita și a distruge agenții patogeni în loturile de pacienți incluși în cercetare.

Nivelurile crescute de imunoglobulina E (IgE) semnaleză prezența atopiei și sunt asociate cu hiperreactivitatea bronșică. Variabilitatea legată de vârstă și suprapunerea extinsă a valorilor între indivizii atopici și non-atopici influențează limitele dozării IgE serice totale pentru diagnostic. Aproximativ 20-30% dintre indivizii atopici pot avea valori normale ale IgE serice totale, iar valori crescute ale IgE pot fi observate și în afecțiuni non-alergice, în special în parazitoze [15]. În cazul toxocarozelor, imunoglobulina E (IgE) induce degranularea mastocitelor și contribuie la atașarea eozinofilelor la paraziți, ceea ce amplifică inflamația asociată bolii. Distribuția pacienților în funcție de nivelurile totale de IgE oferă o perspectivă detaliată asupra severității afecțiunilor lor (tab. 4.32).

Tabelul 4.32. Evaluarea nivelurilor totale de imunoglobulină E la copiii din loturile de studiu ($M \pm m$)

Parametru	Sănătoși (n-30)	Lot de studiu		
		TAR (n-50)	AR (n-30)	T (n-30)
IgE (IU/ml)	9,3±0,37	124,4 ± 19,9■	306,1±105,6■	208,4±70,9■

*Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi de studiu; ● – lotul de bază TAR și primul lot de referință AR; * – lotul de bază TAR și al doilea lot de referință T; □ – primul lot de referință AR și al doilea lot de referință T*

Rezultatele tabelului 4.32 indică o creștere semnificativă a nivelurilor de imunoglobulină E (IgE) la pacienții din toate loturile de studiu, în comparație cu grupul de control sănătos ($p < 0,01$). Valoarea medie cea mai ridicată este înregistrată în lotul AR, urmat de lotul T și TAR. Prevalența nivelurilor crescute de IgE în toate cele trei loturi de cercetare sugerează existența unor procese inflamatorii progresive.

Evaluarea concentrațiilor totale de imunoglobulină E și analiza distribuției pacienților cu niveluri ridicate de IgE în loturile de studiu demonstrează că, în fiecare dintre aceste loturi (TAR, T, AR), se constată un număr semnificativ de pacienți cu valori crescute ale IgE (tab. 4.33).

Lotul de bază TAR înregistrează 27 de respondenți cu niveluri crescute de IgE, în timp ce lotul T prezintă 18 copii, evidențiind o distribuție semnificativă a acestui marker în cadrul acestor cohorte. Se constată o prevalență a pacienților cu niveluri de IgE situate în intervalul 80-500 UI/l în toate cele trei loturi de cercetare. Lotul TAR se distinge prin cel mai mare număr de pacienți cu

niveluri de IgE între 80-150 UI/l și 151-500 UI/l, sugerând astfel o varietate a severității afecțiunilor în rândul acestui lot. Lotul AR se remarcă prin cea mai mare prevalență a pacienților cu niveluri de IgE peste 500 UI/l, indicând un proces inflamator de o gravitate mai accentuată.

Tabel 4.33. Evaluarea nivelurilor totale de imunoglobulină E și analiza distribuției copiilor cu concentrații ridicate ale IgE totale în loturile de studiu

Loturi de cercetare	Numărul copiilor cu IgE totală peste norma vârstei	Valoarea totală a nivelului IgE, UI/l (număr de copii)						
		vârsta medie (ani) M±m	peste norma de vârstă					
			80-150		151-500		501-2442	
			abs.	%	abs.	%	abs.	%
TAR (n-50)	27	7,12±0,6	14	51,9	12	46,2	1	10
T (n-30)	18	6,65±0,6	5	18,5	9	34,6	4	40
AR (n-30)	18	7,72±0,5	8	29,6	5	19,2	5	50
Total	63	7,16±0,6	27	100	26	100	10	100

Identificarea unui nivel crescut al IgE totale a fost asociată cu prezența manifestărilor alergice (bronhospasm și erupții cutanate) la copiii din loturile TAR și T ($X^2 = 7,34$; $p > 0,05$). La 5 copii cu antecedente familiale de atopie, valorile IgE totale au depășit 500 UI/l (interval 500 - 2000 UI/l). Analizând legătura dintre predispoziția ereditară la atopie și prezența simptomelor alergice la copii, s-a constatat o corelație ridicată între aceste semne ($X^2 = 13,223$; $p < 0,001$).

Analizând datele din tabelul 4.34, putem trage concluzii importante referitoare la nivelurile de IgE totală și de eozinofile în rândul pacienților cu infecții respiratorii virale/bacteriene și cu afecțiuni obstructive respiratorii, din loturile de studiu. În mod specific, copiii din lotul de bază (TAR), cu infecții respiratorii virale/bacteriene (IR), prezintă niveluri semnificativ mai scăzute de IgE serică ($p < 0,01$) și un procentaj mai mic de eozinofile, în comparație cu cei cu afecțiuni obstructive respiratorii (AOR) din același lot de studiu.

Tabel 4.34. Corelația dintre nivelurile crescute de imunoglobulină E serică comparativ cu numărul de eozinofile la copiii cu afecțiuni respiratorii din loturile de studiu

Lot de cercetare	Infecții respiratorii virale/bacteriene (IR)		Afecțiuni obstructive respiratorii (AOR)	
	IgE tot (UI/ml)	Eozinofile (%)	IgE tot (UI/ml)	Eozinofile (%)
TAR (n-27)	96,7±30,2	7,3±1,3	162,8±25,4■	8,5±1,3
AR (n-18)	220,1±37,3●	5,2±1,3	392,1±21,5■●	5,1±1,1○

Diferența semnificativă între indici: ■ – IgE tot IR și IgE tot AOR; □ – Eoz. – IR și Eoz. AOR;

● – IgE tot – lot TAR cu IgE tot – lot AR; ○ – Eoz. lot TAR cu Eoz. lot AR

De asemenea, se evidențiază o diferență semnificativă între nivelurile de IgE totală din loturile TAR și AR la pacienții cu infecții respiratorii și cu afecțiuni obstructive respiratorii ($p < 0,01$). În ceea ce privește pacienții cu afecțiuni obstructive din lotul AR, în ciuda valorilor mai mari de IgE totală ($392,1 \pm 21,5$), în comparație cu aceeași categorie din lotul TAR ($162,8 \pm 25,4$), nivelul de eozinofile a fost considerabil mai mic ($p < 0,05$) în loturi, la această categorie de pacienți. Aceste constatări sugerează o corelație între nivelurile de IgE serică și prezența afecțiunilor respiratorii, iar diferențele dintre loturi indică specificitatea acestor afecțiuni în ceea ce privește markerii imunologici.

Ne-am propus să investigăm rezultatele cercetărilor existente referitoare la asocierea dintre infestarea cu *Toxocara canis* și nivelurile crescute ale imunoglobulinei E totale, precum și nivelul anticorpilor specifici pentru *Toxocara*, în rândul copiilor cu predispoziție ereditară pentru alergii și afecțiuni alergice (respiratorii, cutanate), comparativ cu copiii fără atopie [13, 51, 178, 189, 235, 247].

Tabel 4.35. Asocierea dintre nivelurile crescute ale imunoglobulinei E serice totale și prezența simptomelor alergice la copiii din loturile de studiu diagnosticați cu toxocaroză

Număr de pacienți	Simptome alergice		Lipsa simptomelor alergice		Total	χ^2
	TAR (n-50)	T (n-30)	TAR (n-50)	T (n-30)		
cu valori crescute ale IgE	20	15	7	3	45	7,34; $p = 0,383$
cu valori în normă ale IgE	12	5	11	7	35	

Din totalul de 50 de pacienți din lotul TAR și 30 din lotul T, 20 și, respectiv, 15 copii prezintă simptome alergice și niveluri crescute ale IgE. În lotul TAR, 7 pacienți nu prezintă simptome alergice, dar au niveluri crescute de IgE, în timp ce în lotul T, 3 pacienți au aceeași asociere. În total, 45 de pacienți din lotul TAR și 7 din lotul T au niveluri crescute ale IgE, dar nu toți prezintă simptome alergice. Testul chi-pătrat (χ^2) pentru această asociere, cu o valoare p (p) conform tabelului 4.35, indică absența unei asocieri semnificative între nivelurile crescute ale IgE și prezența simptomelor alergice la pacienții diagnosticați cu toxocaroză, în cadrul cercetării.

În cadrul evaluării comparative a anticorpilor IgE specifici (tab. 4.36) între loturile de studiu, conform datelor din tabel, se constată o stimulare semnificativă a producției de anticorpi IgE la alergeni, evidențiindu-se, în special, în rândul pacienților cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii (lotul de bază) și al pacienților cu toxocaroză (al doilea lot de referință) – de la $p < 0,05$, până la $p < 0,01$, în funcție de alergen. Analiza relevă prezența anticorpilor IgE la două sau mai multe categorii de alergeni în majoritatea cazurilor examinate în cele trei loturi. În rândul

pacienților cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii (TAR), s-a observat o polisensibilizare la diverse categorii de alergeni, prezentă la 100% dintre cei examinați, precum și un nivel nesemnificativ de anticorpi IgE la alergenii fungici (corespunzător clasei de reacție 0-1), observat la doi pacienți din acest lot (tab. 4.7).

Tabelul 4.36. Evaluarea comparativă a nivelurilor de anticorpi IgE specifici în loturile de studiu

Alergeni	Număr de pacienți cu niveluri ale Clasei de reacție 2-4						Semnificația diferențelor		
	TAR (n-22)		AR (n-13)		T (n-11)		p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃
	abs.	%	abs.	%	abs.	%			
menajeri	19	86,4	8	61,5	6	54,6	>0,05	>0,05	>0,05
polenici	15	68,2	6	46,2	4	36,4	>0,05	>0,05	<0,01
epidermali	11	50	2	15,4	3	27,2	<0,001	>0,05	<0,01
alimentari	18	81,8	4	30,8	9	81,8	<0,01	<0,001	>0,05
fungici	0	0	1	7,7	0	0	>0,05	>0,05	>0,05

Analiza detaliată a rezultatelor relevă că, în ansamblu, copiii diagnosticați cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii (TAR) manifestă niveluri semnificativ mai crescute ale clasei de reacție 2-4 la alergenii menajeri, polenici, epidermali și alimentari, în comparație cu lotul de copii cu toxocaroză (T), unde predomină sensibilizarea la alergenii alimentari și menajeri, și cu lotul de copii cu afecțiuni respiratorii (AR), caracterizați prin sensibilizare marcată la alergeni menajeri și polenici. Procentul crescut de pacienți cu niveluri ale Clasei de reacție 2-4 în lotul TAR indică o sensibilizare semnificativă la alergenii epidermali și alimentari, cu diferențe relevante statistic. Se remarcă, de asemenea, o sensibilizare mai pronunțată la alergenii menajeri în lotul TAR, deși aceste diferențe nu ating semnificația statistică ($p > 0,05$). În ciuda unei sensibilizări mai accentuate la alergenii polenici în loturile TAR (68,4%) și AR (46,2%), aceste diferențe nu sunt relevante statistic ($p > 0,05$ pentru p_{1-2} și p_{2-3} , dar $p < 0,01$ pentru p_{1-3}).

Persistența îndelungată în sânge a paraziților și a toxinelor conduce la acumularea produselor metabolice neoxidate, generând astfel dezvoltarea stresului metabolic cronic și a intoxicației endogene (IE). Această condiție poate determina evoluția bolii către forme severe, complicate sau poate induce o evoluție latentă și prelungită. În cazul proceselor patologice cu evoluție lentă, este specifică o reacție inflamatorie hipoergică, caracterizată prin absența manifestărilor clinice pronunțate, indiferent de spectrul variat al simptomelor clinice, ca rezultat al funcționării îndelungate a organelor și sistemelor în condiții de intoxicație endogenă cronică.

Tabelul 4.37. Evaluarea nivelurilor medii ale complexelor imune circulante ca biomarkeri ai intoxicației endogene în lotul de studiu (M±m)

Parametru	Sănătoși (n-50)	Lot de studiu		
		TAR (n-50)	AR (n-30)	T (n-30)
CIC (u.d.o)	5,57±0,86	33,6±2,47■	17,3±2,35■●	19,31±3,04■

*Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii în loturi pe categorii de vârstă; ● TAR și AR; *TAR și T; □ AR și T*

Prin analiza conținutului complexelor imune circulante (CIC), s-a observat că toate cele trei loturi au prezentat valori semnificativ crescute în comparație cu subiecții sănătoși ($p < 0,05$), sugerând o activitate imunologică intensificată și o reacție inflamatorie asociată cu intoxicația endogenă (tab. 4.37). Copiii din lotul de bază (TAR) au înregistrat cele mai ridicate valori ale CIC ($33,6 \pm 2,47$ u.d.o), comparativ cu celelalte două loturi. Creșterea nivelurilor de complexe imune circulante (CIC) în lotul TAR sugerează o activare imună crescută, amplificând sindromul intoxicației endogene. Acest fenomen poate fi atribuit acumulării endotoxinelor și este asociat cu infecția cu *Toxocara* și cu afecțiunile respiratorii întâlnite în rândul copiilor din lotul de cercetare. Pentru lotul TAR, acest indicator prezintă o creștere semnificativă și veridică statistic, în comparație cu lotul de copii sănătoși ($p < 0,001$). Între loturile de referință T și AR nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește nivelul de CIC ($p > 0,05$). Creșterea nivelurilor de complexe imune circulante (CIC) la copiii din lotul AR ($17,3 \pm 2,35$ u.d.o) și din lotul T ($19,31 \pm 3,04$ u.d.o) sugerează o reacție imună intensificată, asociată cu expunerea la alergenii și/sau factori inflamatori. Această diferență este statistic semnificativă, comparativ cu lotul de copii sănătoși, având un $p < 0,01$.

De asemenea, s-a constatat că diferența semnificativă a nivelurilor de complexe imune circulante (CIC) între grupurile TAR și AR ($p < 0,01$) indică variații în răspunsul imun între aceste categorii de subiecți (tab. 4.37).

Analiza *parametrilor biochimici* înregistrați în cele trei loturi de studiu nu a evidențiat diferențe semnificative (tab. 4.38). Deși variațiile par minore în cifre absolute, ele pot fi reprezentative în contextul evaluării generale a sănătății. Schimbările subtile la acești indicatori semnaleză debutul procesului patologic și pot prezice progresia afecțiunii, oferind astfel oportunitatea intervenției precoce și a prevenției complicațiilor.

Concentrațiile totale de proteină au prezentat similarități relative între loturi, cu variații ușoare. În ceea ce privește nivelurile de albumină, s-a constatat o diferență semnificativă între grupurile AR și celelalte două grupuri ($p < 0,05$), sugerând asocierea procesului inflamator.

Reducerea nivelurilor de albumină în rândul copiilor diagnosticați cu toxocaroză (TAR și T) indică disfuncții hepatice și perturbări în starea nutrițională.

Tabel 4.38. Analiza comparativă a parametrilor biochimici, ca indici ai intoxicației endogene la copiii din loturile de studiu ($M \pm m$)

Parametru	TAR (n-50)		AR (n-30)		T (n-30)	
	numărul copiilor	valoarea medie, $M \pm m$	numărul copiilor	valoarea medie, $M \pm m$	numărul copiilor	valoarea medie, $M \pm m$
Proteina totală, g/l	50	70,8 $\pm$ 1,01	25	72,78 $\pm$ 1,65	26	72,43 $\pm$ 1,55
Albumina, %	44	44,12 $\pm$ 1,22	24	57,14 $\pm$ 0,41●	28	44,16 $\pm$ 1,08
Ureea, mmol/l	50	4,93 $\pm$ 0,26	28	4,78 $\pm$ 1,96	30	4,84 $\pm$ 0,22
Bilir. totală μ mol/l	50	10,23 $\pm$ 0,61	29	9,73 $\pm$ 0,84	30	10,25 $\pm$ 0,67
Bilir. directă μ mol/l	50	2,88 $\pm$ 0,24	29	2,92 $\pm$ 0,33	30	2,53 $\pm$ 0,32
Amilaza, U/l	50	59,91 $\pm$ 2,52	29	61,32 $\pm$ 5,73	30	55,16 $\pm$ 4,39
ALAT, U/l	50	21,99 $\pm$ 1,29	30	18,07 $\pm$ 1,66●	30	18,2 $\pm$ 1,14□
ASAT, U/l	50	28,07 $\pm$ 1,24	30	28,98 $\pm$ 2,45	30	26,36 $\pm$ 1,46
GGTP, U/l	50	18,16 $\pm$ 1,49	29	20,78 $\pm$ 2,15	29	19,99 $\pm$ 1,24
Fosfataza alcalină, U/l	41	291,4 $\pm$ 25,57	14	375,1 $\pm$ 57,65	16	557,3 $\pm$ 53,95□*

*Diferența semnificativă între indici: ● TAR și AR; *TAR și T; □ AR și T*

În contextul enzimelor hepatice (ALAT, ASAT și GGTP), s-au observat diferențe semnificative între lotul TAR și loturile de referință (AR și T), acestea indicând implicarea ficatului în răspunsul la intoxicația endogenă. În cadrul evaluării nivelurilor de ALAT, se remarcă similitudini relative între loturile AR și T, cu variații minore, în timp ce lotul de bază TAR a prezentat valori semnificativ mai mari pentru ALAT ($p < 0,05$), comparativ cu cele două loturi de referință. În contrast, nivelurile medii ale ASAT nu au evidențiat variații semnificative în cele trei loturi, sugerând o stabilitate relativă a acestei enzime în răspunsul la intoxicația endogenă. În general, atât activitatea ASAT, cât și ALAT au rămas în limitele normale în toate loturile, indicând o stabilitate în funcția hepatică. Valorile ureei, bilirubinei totale și ale bilirubinei directe nu au evidențiat diferențe semnificative între grupurile de copii, indicând o uniformitate a acestor parametri în cadrul loturilor de studiu.

Fosfataza alcalină a evidențiat diferențe semnificative între grupurile AR și T ($p < 0,05$), precum și între grupurile TAR și T ($p < 0,05$), sugerând o variație a activității acestei enzime în rândul copiilor afectați de intoxicație endogenă cronică. Aceste rezultate reflectă implicarea sistemului hepatic în răspunsul la intoxicație și constituie indici ai gravității sănătății copiilor.

Modificările markerilor intoxicației endogene denotă intensificarea proceselor catabolice și activarea reacțiilor oxidative, cu formarea de radicali liberi în organism, pe fundalul diminuării funcției antitoxice a ficatului.

4.5. Algoritmul de diagnostic în toxocaroză asociată cu maladii respiratorii la copii

4.5.1. Caracteristicile algoritmilor și particularitățile efectuării măsurilor de diagnosticare

Diagnosticul toxocarozei se desfășoară într-un mod etapizat, cu pași bine structurați. Scopul acestor etape în procesul de diagnosticare este de a stabili un diagnostic precis, în concordanță cu particularitățile individuale ale pacientului, de a exclude posibile complicații și de a evalua posibilitatea inițierii unui tratament adecvat. În acest context, procesul implică colectarea atentă a anamnezei, efectuarea unui examen clinic detaliat și a altor investigații necesare, cu înregistrarea și documentarea rezultatelor în fișa medicală a pacientului.

Modelul pacientului este definit de anumite criterii și semne, structurate după cum urmează:

- Categorie de vârstă: predominant copii;
- Genul: poate fi oricare;
- Prezența semnelor de afectare a căilor respiratorii;
- Prezența sindromului de intoxicație;
- Prezența exantemului urticarian și a edemului Quincke;
- Prezența subfebrilității sau a febrei;
- Prezența sindromului dispeptic;
- Prezența sindromului abdominal;
- Prezența sindromului asteno-vegetativ;
- Prezența eozinofiliei, leucocitozei și/sau scăderea nivelului de hemoglobină în hemoleucogramă;
- Titrurile de anticorpi specifici anti-*Toxocara canis* IgG > 11 NTU sau cu niveluri crescute;
- Prezența formei acute a bolii, a formei subclinice sau a formei asimptomatice.

Aceste criterii și semne servesc ca repere pentru identificarea și caracterizarea pacienților cu toxocaroză și sunt esențiale în procesul de diagnostic și de tratament al acestei afecțiuni.

Metode clinice de diagnosticare

Metodele clinice de diagnosticare a toxocarozei implică mai multe etape bine definite:

1. Colectarea anamnezei:

- Identificarea în mod țintit a acuzelor specifice: tusea, dificultăți de respirație, natura și caracteristicile expectorației, atacuri de sufocare, subfebrilitate prelungită, tulburări ale stării generale (scăderea poftei de mâncare, somn neliniștit, iritabilitate), apariția erupțiilor cutanate alergice, dureri abdominale, simptome dispeptice (greață, modificări ale scaunului și tranzitului intestinal, constipație, flatulență);
- Analiza detaliată a istoricului familial și a istoricului vieții;
- Anamneza epidemiologică specifică toxocarozii: identificarea contactelor cu animalele bolnave; contactul pacientului cu solul; tendința de geofagie; încălcarea regulilor de igienă generală și personală.

2. *Examenul obiectiv:*

- Evaluarea stării generale a pacientului;
- Identificarea semnelor de intoxicație;
- Evaluarea stării pielii și a mucoaselor;
- Evaluarea nivelului nutrițional al pacientului;
- Examinarea ganglionilor limfatici, a sistemelor respirator, cardiovascular și gastro-intestinal;
- Identificarea semnelor modificărilor fizice ale bronhiilor și plămânilor;
- Identificarea zonelor dureroase în timpul palpării superficiale și profunde a abdomenului, care caracterizează afectarea ficatului, a pancreasului și a intestinului. Examinarea dimensiunilor ficatului și a splinei (palpator și percutor), verificarea simptomelor iritației peritoneale.

Metode de laborator și metode instrumentale de diagnostic

1. *Metode de cercetare de laborator:*

- Hemoleucograma detaliată, cu evidențierea eozinofiliei persistente;
- Testarea serologică (ELISA) pentru identificarea anti-*Toxocara canis* IgG (ELISA) urmat de WB;
- Analiza parametrilor biochimici.

2. *Metode instrumentale de cercetare:*

- Radiografia toracică: radiografia pulmonară, deși are o valoare limitată în identificarea agentului patogen, este utilă în evaluarea extensiei procesului pneumonic și în detectarea complicațiilor. Cu toate acestea, efectuarea unei radiografii a cutiei toracice, în cazul bronșitelor simple și obstructive, nu este considerată esențială, cu excepția situațiilor în care este necesar un diagnostic diferențial al pneumoniei.
- Ultrasonografia abdominală: această metodă poate detecta granuloamele hepatice.

3. Metode de cercetare suplimentare:

De laborator:

- Determinarea IgE serice totale și IgE alergen-specifice;
- Determinarea complexelor imune circulante (CIC);
- Estimarea indicilor intoxicației endogene și examinarea procesului inflamator;
- Determinarea concentrației de IgM, IgG, IgA.

Instrumentale:

- Testele funcționale pulmonare (spirometria).

Tratament

Administrarea tratamentului implică utilizarea medicamentelor etiotrope, patogenetice și simptomatice. În cazul apariției complicațiilor, se recomandă tratamentul în condiții de staționar.

Consultația specialiștilor conform indicațiilor:

În situația în care este necesar să se efectueze un diagnostic diferențial al toxocarozelor de alte afecțiuni cu sindroame similare, pacientul va fi direcționat pentru consult la specialiști, în conformitate cu indicațiile medicului.

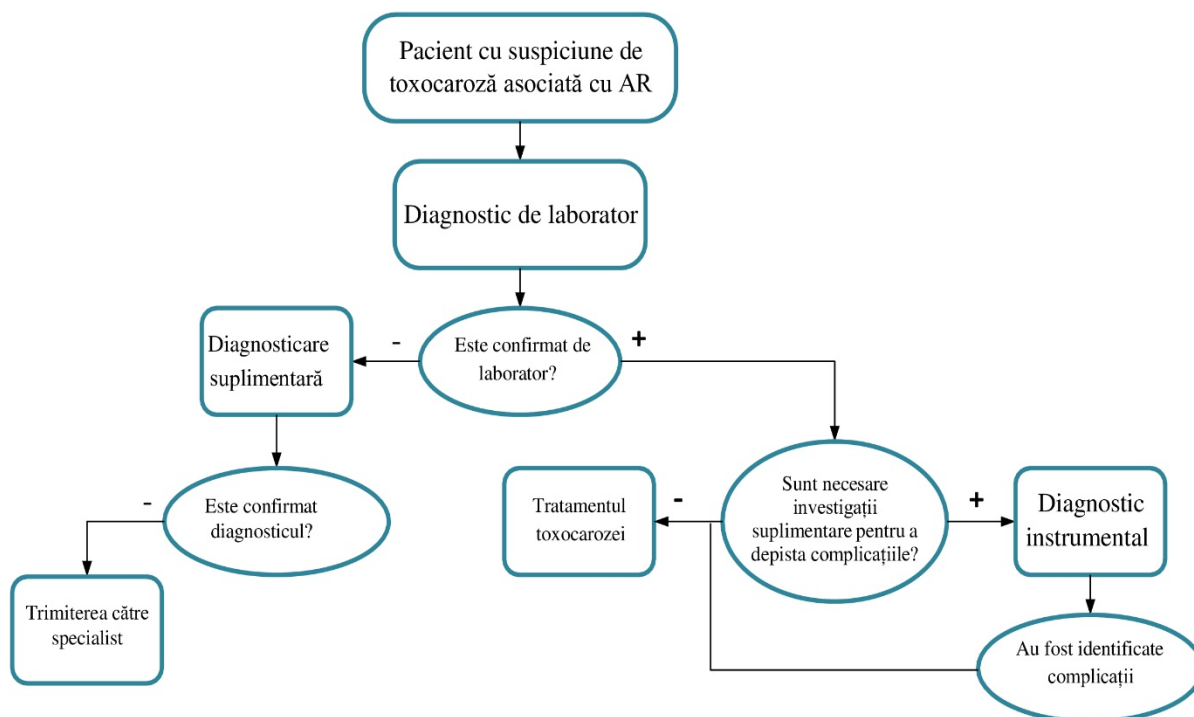


Fig. 4.1. Algoritmul de diagnostic în toxocaroză asociată cu maladii respiratorii la copii

4.6. Sinteză la capitolul 4

Beaver [3] a evidențiat o strânsă corelație între eozinofilie și larva *migrans viscerală*. Înainte de dezvoltarea tehnicii ELISA, eozinofilia, caracterizată prin valori extreme, a fost considerată un important indicator de laborator în diagnosticul toxocarozelor. Acest criteriu rămâne relevant și în prezent în diagnosticul larvei *migrans visceralis*. Totuși, lipsa eozinofiliei crescute în sângele periferic nu exclude posibilitatea unei infecții toxocarice [183]. Literatura de specialitate sugerează, de asemenea, că eozinofilia, la indivizii seropozitivi pentru *Toxocara*, pare să fie asociată cu vârsta, fiind mai frecventă la copii decât la adulți [3, 175].

În cercetarea efectuată, la copiii cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii, s-a observat eozinofilie în toate categoriile de vârstă. Cele mai mari niveluri de eozinofile au fost înregistrate la copiii din grupa de vârstă 11-18 ani ($9,71 \pm 1,39\%$). Această creștere semnificativă sugerează o expunere sporită la parazitul *Toxocara canis* și o reacție imună mai intensă la infecție în acest interval de vârstă. Valorile relativ moderate ale eozinofilelor observate la copiii cu vârste cuprinse între 1 și 5 ani și între 6 și 10 ani ($7,39 \pm 0,8\%$ și, respectiv, $9,0 \pm 1,92\%$) pot fi explicate prin complexitatea proceselor de ontogeneză și dezvoltare a sistemului imunitar la copii. Aceste procese nu urmează un model linear în concordanță cu creșterea și dezvoltarea funcțională a organismului.

Metodele imunologice care facilitează identificarea anticorpilor IgG îndreptați împotriva antigenului *Toxocara* reprezintă principala modalitate de diagnostic al toxocarozelor. Acești anticorpi specifici rămân detectabili o perioadă îndelungată după infecție (luni, ani), ceea ce complică determinarea exactă a momentului inițial al infecției [29, 67]. În studiul nostru, concentrația anticorpilor anti *T.canis* IgG la copiii din lotul de bază crește odată cu vârsta. Valorile medii sunt mai scăzute la copiii cu vârste cuprinse între 1 și 5 ani ($38,27 \pm 4,84$), înregistrează o creștere moderată la cei cu vârste între 6 și 10 ani ($39,54 \pm 6,06$), și cresc semnificativ la adolescenți (11-18 ani – $46,85 \pm 8,32$). Acest lucru sugerează o posibilă expunere persistentă la parazitul *Toxocara canis*, pe măsură ce copiii înaintază în vârstă. Cercetătorul Chieffi și colaboratorii săi, într-un studiu efectuat în sud-estul Braziliei, au raportat o seroprevalență de 13,1% la persoanele cu vârsta mai mică de 15 ani, dar prevalența în rândul celor din grupul de 5 - 10 ani a ajuns la 19,0% [30, 70]. Această discrepanță dintre datele reflectate în literatură și rezultatele obținute poate fi atribuită diferitelor regiuni geografice și variațiilor în factorii de mediu, socioeconomici și de igienă, care pot influența expunerea la infectare și rata de infecție cu *Toxocara canis* în populația pediatrică.

Problema privind legătura dintre toxocaroză și afecțiunile alergice rămâne actuală și intens discutată în domeniul academic [13, 18, 27, 41, 174]. Există o posibilă conexiune între aceste două

entități, susținută de similitudinile dintre evoluția invaziei toxocarice și afecțiunile alergice, cum ar fi nivelurile crescute de IgE totală, eozinofilie și manifestări clinice alergice precum bronhospasmul și erupțiile cutanate. Cu toate acestea, literatura de specialitate prezintă rezultate contradictorii în ceea ce privește asocierea dintre astm și toxocaroză. În ultimii cinci ani, majoritatea studiilor epidemiologice indică o frecvență ridicată de depistare a reacțiilor ELISA pozitive la *Toxocara canis* în rândul copiilor cu astm bronșic și urticarie cronică idiopatică [182].

În cadrul studiului nostru, am identificat că 40% din totalul pacienților din lotul TAR (toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii) au prezentat simptome alergice, ei reprezentând 20 de pacienți dintr-un total de 50 de participanți. În plus, dintre cei 27 de copii care au înregistrat niveluri crescute ale IgE serice, 20 au manifestat simptome alergice, în timp ce 7 nu au prezentat astfel de simptome. Rezultatele noastre au indicat absența unei corelații semnificative între nivelurile crescute ale IgE și prezența simptomelor alergice la copiii diagnosticați cu toxocaroză, conform analizei efectuate cu ajutorul testului Chi-pătrat ($X^2 = 7,34$, $p = 0,383$). Copii din lotul TAR au prezentat niveluri mai scăzute de IgE și de eozinofile în cazul infecțiilor respiratorii virale/bacteriene, comparativ cu afecțiunile obstructive respiratorii. De asemenea, s-a observat o diferență semnificativă între nivelurile de IgE totală între loturile TAR și AR la pacienții cu aceste afecțiuni. Deși lotul AR a avut niveluri mai mari de IgE, eozinofilele au fost semnificativ mai scăzute în comparație cu lotul TAR, indicând o asociere complexă între markerii imunologici și afecțiunile respiratorii.

Conform opiniei unor cercetători, invazia cu *T. canis* reprezintă un factor endogen puternic, care contribuie la generarea dezechilibrului reglator al sistemului imunitar. Acest dezechilibru se manifestă prin scăderea capacității de fagocitoză, creșterea nivelului de CIC și de IgE totală. Evaluarea integrală a acestor indicatori servește drept criteriu important în diagnosticul toxocarozei și în evaluarea eficacității terapiei aplicate [75, 149, 179, 246]. La copiii din lotul de bază (TAR), s-au constatat tulburări persistente ale imunogramei (scăderea fagocitozei, creșterea CIC a IgE totale), influențate atât de infestarea cu *T. canis*, cât și de dezechilibrul imunologic indus de afecțiunea respiratorie.

În lumina analizei efectuate, lotul de pacienți diagnosticați cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii se distinge prin prezenta unei sensibilizări extinse la diverse categorii de alergeni, precum și prin niveluri semnificativ crescute ale anticorpilor IgE specifici la aceștia. Polisensibilizarea la alergeni, prezentă la toți dintre pacienții examinați în cadrul acestui lot (22 de copii), evidențiază o reactivitate imună pronunțată, manifestată, în special, prin sensibilizarea la alergenii menajeri, polenici, epidermali și alimentari. În mod particular, se constată că nivelurile Clasei de reacție 2-4 la acești alergeni sunt semnificativ mai ridicate în rândul pacienților din lotul

TAR, în comparație cu loturile de referință. Aceste constatări sugerează că toxocaroza asociată cu afecțiunii respiratorii poate influența în mod substanțial reactivitatea imună la alergeni, cu o tendință spre o reacție imună mai accentuată față de alergeni epidermali și alimentari. Persoanele afectate de toxocaroza cu sindrom pulmonar, în special cele cu o predispoziție ereditară către afecțiuni alergice și sensibilitate la alergeni non-bacterieni, se confruntă cu un risc crescut de a dezvolta astm bronșic sub forma unei condiții neinfecțioase-alergice.

Concentrații ridicate ale IgE totale ($124,4 \pm 19,9$ UI/ml), peste norma vârstei, la 27 de copii din lotul de bază, sunt trăsături distinctive ale atopiei și indică un teren alergologic care este asociat cu hiperreactivitatea bronșică și cu manifestări alergice cutanate. Rezultatele cercetărilor noastre sunt în concordanță cu datele experimentale furnizate de alte studii, în special cu cele care au investigat impactul infecției cu *Toxocara cati* asupra inflamației alergice experimentale a căilor respiratorii la șoareci. Deși este cunoscut faptul că o gamă variată de specii de helminți influențează răspunsurile alergice, conform datelor din literatură, în special *Toxocara* contribuie la creșterea hiperreactivității căilor respiratorii, la modificările histopatologice ale plămânilor, la recrutarea eozinofilelor și la producția de citokine de tip Th2 în modelele de alergie ale căilor respiratorii sensibilizate la om [13, 42, 157].

Analiza capacității de absorbție a neutrofilelor, monocitelor și eozinofilelor în sângele periferic al copiilor din lotul de bază a evidențiat o capacitate crescută de absorbție a eozinofilelor din sângele periferic, care, probabil, compensează, într-o oarecare măsură, scăderea fagocitozei de către neutrofile și monocite (tab. 4.29). În cercetările efectuate pe șoareci infectați cu *T. cati*, s-a observat o inhibare a reacției fagocitare a leucocitelor, a chemotaxiei și a activității bactericide a fagocitelor. Capacitatea de a exercita un efect imunosupresor a fost demonstrată anterior și în alte infestări parazitare [13].

4.7. Concluzii la capitolul 4

1. Adolescenții (11-18 ani) au manifestat un sistem imunitar mai dezvoltat reacționând prin hipereozinofilie ($9,71 \pm 1,39\%$) ca răspuns la infecția cu *Toxocara canis*, ilustrând adaptarea sistemului imunitar pe măsură ce individul se maturizează.

2. Evaluarea completă a parametrilor sistemului fagocitar, a nivelului complexelor imune circulante (CIC) și a imunoglobulinei E totale (IgE) reprezintă un criteriu esențial în diagnosticul toxocarozelor asociate cu afecțiunile respiratorii la copii. Infestarea cu *T. canis* determină un dezechilibru semnificativ în sistemul imunitar al indivizilor afectați, manifestat prin diminuarea

capacității de fagocitoză (pentru NF $p < 0,05$ și pentru IF $p < 0,01$), însoțită de o creștere a nivelului de CIC (cu o medie de $33,6 \pm 2,47$ u.d.o) și de IgE totală (cu o medie de $124,4 \pm 19,90$ IU/ml).

3. Creșterea progresivă a concentrației de anticorpi IgG specifici pentru *Toxocara canis* în funcție de grupurile de vârstă indică o expunere crescândă la acest parazit pe măsură ce copiii se maturizează. Concentrația medie a anticorpilor IgG specifici pentru *Toxocara canis* la copiii cu vârste între 1 și 5 ani a fost cea mai scăzută ($38,27 \pm 4,84$ NTU), prezentând o creștere moderată la cei cu vârste între 6 și 10 ani ($39,54 \pm 6,06$ NTU), și o creștere semnificativă la adolescenții cu vârste între 11 și 18 ani ($46,85 \pm 8,32$ NTU). Astfel, nivelurile crescânde de IgG pot servi ca marker în diagnosticul infecției cu *Toxocara canis* în rândul copiilor, reflectând gradul de expunere la acest parazit în funcție de vârstă.

4. Activarea anormală a sistemului imunitar, ca rezultat al unei reacții exagerate a organismului la infecția cu *T. canis*, la agenții infecțioși și la alergenii, ar putea prezenta un risc crescut pentru copiii din grupul TAR de a perturba funcționalitatea sistemului imun și predispune copiii la cronicizarea afecțiunilor inflamatorii respiratorii.

5. Analiza conținutului cantitativ al celulelor capabile de fagocitoză în sângele periferic al copiilor cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii indică o scădere a fagocitozei de către neutrofile și monocite, în timp ce eozinofilele prezintă o activare a funcției lor fagocitare.

5. TRATAMENTUL ANTIPARAZITAR ȘI TERAPIA ADJUVANTĂ ÎN TOXOCAROZA ASOCIATĂ CU AFECȚIUNI RESPIRATORII LA COPII

5.1. Aspecte de tratament antiparazitar la pacienții cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii

Tratamentul antiparazitar a fost efectuat pentru toți pacienții cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii (lotul de bază TAR) – un total de 50 de pacienți. Albendazolul a fost utilizat ca medicament antiparazitar conform schemei: Albendazol, administrat în doză 10 mg/kg/zi, în două prize egale, în timpul meselor, timp de 10 zile. Lotul de pacienți a fost divizat pe subgrupuri: primul subgrup (în total 27 de persoane) a primit tratament cu Albendazol (subgrupul A); al doilea subgrup (în total 23 de persoane) – tratament cu Albendazol și Proteflazid (subgrupul A+P). Distribuția pacienților este prezentată în tabelul 5.1.

Tabelul 5.1. Profilul distribuției pacienților în tratamentul antiparazitar

Indice	Valoarea medie $M \pm m$, frecvența (număr copii)	
	subgrupul 1 (A), n-27	subgrupul 2 (A+P), n-23
Vârsta, în ani	8,7 $\pm$ 0,9	6,7 $\pm$ 0,8●
Genul, F/M	11/12	12/15
Durata probabilă a bolii înainte de tratament, în luni	7,8 $\pm$ 1,1	23 $\pm$ 4,7●

Diferența semnificativă între indici: ● subgrupul 1 și subgrupul 2

Monitorizarea toleranței terapiei a inclus evaluarea stării generale a pacientului, dinamica parametrilor clinici și de laborator (parametrii formulei leucocitare, analiza biochimică a sângelui, indici imunologici și alergologici) înainte și după tratament.

Eficacitatea terapiei a fost evaluată la trei luni după tratament prin dinamica simptomelor clinice, prin nivelul eozinofiliei din sângele periferic și prin titrurile de anticorpi IgG la antigenul *T.canis*. Analiza eficacității clinice a protocolului terapeutic a implicat următoarele criterii: recuperare, ameliorare și lipsa efectelor semnificative (tab. 5.2).

5.2. Toleranța tratamentului antiparazitar

Pe parcursul administrării medicamentelor, majoritatea pacienților au prezentat o stare generală satisfăcătoare, fără modificări semnificative la nivelul organelor interne. Cu toate acestea, la un număr mic de pacienți (15 în total, din ambele subgrupuri), s-au înregistrat reacții adverse sub formă de manifestări ale sindroamelor pulmonare (tuse, exacerbări ale astmului bronșic, modificări în tabloul auscultativ – la 7 pacienți), cutanate (erupții și prurit cutanat – la 5 pacienți)

și abdominale (greață, dureri abdominale – la 4 pacienți), împreună cu creșterea nivelului de aminotransferaze serice (la 24 de copii).

Tabelul 5.2. Evaluarea eficacității tratamentului în două subgrupuri și impactul schemelor terapeutice asupra simptomelor și markerilor biologici în infecția cu *T. canis*

Subgrup	Schema de tratament	Numărul (abs., %) copiilor cu		Nr. cure repetate de tratament	Indici până și după 1 cură de tratament					
					Simptome respiratorii (abs.)		Eozinofile, %		Anti- <i>T. canis</i> IgG (NTU)	
					până	după	până	după	până	după
1 (n=27)	Albendazol	însănătoșire	7 (26%)	nu	7	0	12,3±2,9	4,7±1,9●	43,3±8,6	20,1±4,6■
		ameliorare	16 (59%)	nu/1	16	7	6,9±1,4	3,1±0,5●	36,3±4,7	10,0±1,4■
		lipsa efectului	4 (15%)	2-3	4	4	12,3±4,8	11,5±3,8	50,5±23,4	49,9±9,9
2 (n=23)	Albendazol + Proteflazid	însănătoșire	13 (57%)	nu	13	0	8,3±1,7	3,6±0,5●	50,2±7,9	15,5±3,1■
		ameliorare	7 (30%)	nu	7	3	3,9±1,4	3,0±0,6	33,2±11,1	16,6±3,4
		lipsa efectului	3 (13%)	1-2	3	2	4,3±2,5	6,0±0,7	28,8±14,9	43,4±16,9

Diferența semnificativă între indici: ● Eozinofile: până și după tratament; ■ Anti-T.canis IgG: până și după tratament

Tratamentul administrat ambelor subgrupuri terapeutice s-a dovedit a fi eficient în recuperarea clinică a 21 de copii, fără a necesita intervenții suplimentare. Astfel, 26% dintre copiii din subgrupul A și 57% – din subgrupul A+P au înregistrat o însănătoșire completă, fără recurențe ale simptomelor respiratorii, cu absența eozinofilelor și scăderea semnificativă a nivelului de anticorpi anti-*T. canis* IgG, după o singură cură de tratament. În schimb, în cazul a 29 de copii, au fost necesare terapii repetate, deoarece fie că nu s-a observat o îmbunătățire clinică suficientă (persista sindromul bronhopulmonar), fie că nu a existat un răspuns terapeutic adecvat după prima cură.

Monitorizarea eficacității tratamentului a acordat cea mai mare atenție semnelor clinice, deoarece normalizarea indicatorilor de laborator s-a produs într-o etapă mai târzie a evoluției bolii (tab. 5.2). Ambele protocoale terapeutice au demonstrat eficacitate în reducerea markerilor biologici și a manifestărilor clinice asociate infecției cu *T. canis*. Cu toate acestea, subgrupul tratat cu o combinație de Albendazol și Proteflazid a înregistrat îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește simptomele respiratorii și nivelurile de eozinofile și anticorpi anti-*T. canis* IgG după tratament. De asemenea, un procent mai mare de copii din acest subgrup a înregistrat o recuperare clinică completă, în comparație cu cei tratați doar cu Albendazol.

5.3. Analiza eficacității clinice a tratamentului antiparazitar

Comparând categoria de copii din ambele grupuri, care s-au recuperat complet după administrarea tratamentului, putem observa diferențe semnificative în evoluția nivelurilor de anticorpi anti-*T. canis* IgG. În subgrupul tratat cu o combinație de Albendazol și Proteflazid, valoarea medie a acestor anticorpi s-a redus de trei ori la copiii care au înregistrat o însănătoșire completă după tratament (de la $50,2 \pm 7,93$ – la $15,54 \pm 3,1$). Prin comparație, la copiii tratați doar cu Albendazol, valoarea medie a anticorpilor anti-*T.canis* IgG s-a redus de două ori: de la $43,3 \pm 8,6$ – la $20,1 \pm 4,6$. Într-un context opus, în categoria copiilor la care tratamentul nu a dat rezultate și a presupus repetarea curei de tratament, această valoare s-a dublat. Acest fapt sugerează o rezistență mai accentuată la infecție în rândul copiilor din subgrupul 2, comparativ cu cei din subgrupul 1, unde nivelul de anticorpi a rămas neschimbat.

Rezultatele prezentate în tabelul A1.1 ilustrează progresul simptomelor și al sindroamelor clinice la pacienții care au fost supuși tratamentului antiparazitar. Analiza simptomelor respiratorii pre- și post-tratament furnizează o evaluare detaliată a evoluției stării pacienților cu toxocaroză asociată cu manifestări respiratorii (TAR).

În stadiul pre-tratament, toți cei 50 de pacienți (100%) au prezentat tuse cu caracteristici variate. După administrarea tratamentului, numărul pacienților cu tuse a înregistrat o scădere semnificativă, ajungând la 16 (32%). În faza inițială a studiului, 22 de pacienți (44%) au raportat sufocare. După finalizarea tratamentului, incidența sufocării a înregistrat o scădere semnificativă, fiind înregistrată la doar 2 pacienți (4%). În ceea ce privește wheezingul, după administrarea tratamentului, acesta a fost totalmente absent la toți pacienții. Eliminarea totală a acestui simptom indică o eficacitate remarcabilă a regimului terapeutic în controlul problemelor respiratorii asociate cu wheezingul. Toate aceste constatări indică faptul că intervenția terapeutică a avut un impact pozitiv în gestionarea simptomelor respiratorii la copiii incluși în studiu.

Evaluând evoluția pacienților din lotul TAR, care prezentau simptome de limfadenopatie, cianoză periorbitală și sindrom asteno-vegetativ, observăm modificări semnificative în manifestările acestor simptome înainte și după tratament. În stadiul pre-tratament, limfadenopatia era atestată într-o proporție predominantă, afectând 96% dintre pacienți. După administrarea tratamentului antiparazitar, s-a constatat o reducere semnificativă a acestei afecțiuni, la 46%. Diminuarea semnificativă a frecvenței limfadenopatiei sugerează eficacitatea tratamentului în controlul inflamației ganglionilor limfatici și ameliorarea răspunsului imun.

Cianoza periorbitală, atestată la 76% dintre pacienți înainte de tratament, a înregistrat o scădere considerabilă, ajungând la 32% după finalizarea terapiei antiparazitare. Manifestările sindromului asteno-vegetativ, prezente la 86% dintre pacienți înainte de tratament, au înregistrat

o ameliorare semnificativă, scăzând la 76% după administrarea terapiei. Această reducere sugerează o recuperare a stării generale de astenie și o creștere a capacității pacienților de a face față oboselii și epuizării asociate toxocarozii.

Simptomele adiționale, cum ar fi scăderea poftei de mâncare și dificultățile de respirație nazală, au manifestat schimbări semnificative în evoluția pacienților din lotul TAR în urma administrării tratamentului antiparazitar. Înainte de inițierea terapiei, 86% dintre pacienți acuzau pierderea poftei de mâncare, iar după finalizarea tratamentului, s-a observat o reducere semnificativă a acestei manifestări, ea atestându-se doar la 24% dintre pacienți.

Dificultățile de respirație nazală, semnalate de 46% dintre pacienți înainte de tratament, au înregistrat, de asemenea, o scădere semnificativă, ajungând la 28% după finalizarea terapiei antiparazitare. Această reducere sugerează o ameliorare a funcției respiratorii nazale, indicând o posibilă diminuare a inflamației la nivelul căilor respiratorii superioare, asociată toxocarozii.

Analizând impactul tratamentului asupra simptomelor febrei și subfebrilității la pacienții cu toxocaroză, se constată o eficacitate semnificativă a terapiei în gestionarea acestor manifestări clinice. Înainte de instituirea tratamentului, 3 pacienți (6%) prezentau simptome de febră. După finalizarea terapiei, nu s-au mai înregistrat cazuri de febră. Totodată, în faza inițială a studiului, 17 pacienți (34%) manifestau subfebrilitate. După încheierea tratamentului, subfebrilitatea a dispărut. Absența febrei și a subfebrilității în post-tratament indică o îmbunătățire semnificativă a stării pacienților în urma intervenției terapeutice.

Simptomele precum cefaleea, durerile abdominale, tulburările de somn și modificările de scaun și de tranzit intestinal au înregistrat scăderi semnificative. Cefaleea și senzația de plenitudine abdominală au dispărut complet după tratament. Dispneea, prezentă la 2% dintre pacienți înainte de tratament, a dispărut după intervenție.

În ansamblu, observăm că majoritatea simptomelor și sindroamelor clinice au înregistrat o reducere semnificativă a frecvenței după administrarea tratamentului antiparazitar, validând eficacitatea terapeutică în diminuarea manifestărilor asociate infecției cu *T. canis*.

5.4. Analiza parametrilor de laborator și a funcției pulmonare ca indicator al eficacității tratamentului

5.4.1. Analiza comparativă a parametrilor de laborator înainte și după administrarea tratamentului

Compararea *parametrilor leucogramei* (tab. 5.3) la copiii din lotul de bază, până și după tratamentul administrat, demonstrează modificări semnificative în starea hematologică a acestora.

În urma tratamentului, s-a observat o scădere semnificativă a numărului de leucocite, de la $10,9 \pm 0,3$ la $7,3 \pm 0,2 \times 10^9/l$, ceea ce sugerează o reducere semnificativă ($p < 0,01$) a nivelului de inflamație. Totodată, procentajul de neutrofile segmentate a înregistrat o creștere semnificativă, de la $42,0 \pm 1,8$ – la $48,0 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$), indicând o activare a răspunsului imun specific asociat tratamentului. În contrast, procentajul de neutrofile nesegmentate a rămas relativ constant; nu s-au observat diferențe semnificative între grupul TAR și grupul de control, înainte și după tratament ($p > 0,05$), aceste celule nefiind influențate semnificativ de terapia administrată.

Eozinofilele, care sunt implicate în reacțiile alergice și inflamatorii, au înregistrat o scădere semnificativă de la $8,6 \pm 0,8$ la $4,3 \pm 0,5\%$ ($p < 0,01$), reflectând eficacitatea terapiei antiinflamatoare în reducerea acestor reacții.

Tabelul 5.3. Compararea parametrilor formulei leucocitare înainte și după tratament

Parametru	TAR (n-50) (M $\pm$ m)		Sănătoși (n-107) (3)	p ₁₋₂	p ₂₋₃
	Până la tratament (1)	După tratament (2)			
Leucocite, $\times 10^9/l$	$10,9 \pm 0,4$	$7,3 \pm 0,2$	$8,0 \pm 0,2$	$p < 0,01$	$p < 0,05$
N. segmentate (%)	$41,7 \pm 1,8$	$48,0 \pm 1,4$	$46,6 \pm 1,0$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
N. nesegmentate (%)	$1,8 \pm 0,4$	$1,7 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,1$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Eozinofile (%)	$8,6 \pm 0,8$	$4,3 \pm 0,5$	$2,1 \pm 0,1$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Limfocite (%)	$40,7 \pm 1,8$	$36,6 \pm 1,4$	$42,7 \pm 0,8$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Monocite (%)	$7,1 \pm 0,62$	$9,3 \pm 0,5$	$6,4 \pm 0,3$	$p < 0,05$	$p < 0,01$
VSH, mm/oră	$12,5 \pm 0,5$	$7,9 \pm 0,6$	$4,3 \pm 0,2$	$p < 0,01$	$p < 0,01$

Modificările înregistrate de limfocite și monocite au fost mai puțin pronunțate numeric, cu o ușoară scădere a procentului de limfocite, de la $40,7 \pm 1,8$ la $36,6 \pm 1,3\%$ ($p < 0,05$), și o creștere semnificativă a procentului de monocite, de la $7,0 \pm 0,6$ la $9,3 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$). Creșterea numărului de monocite, care fac parte din sistemul reticuloendotelial și sunt concepute pentru a proteja organismul împotriva infecțiilor microbiene și pentru eliminarea toxinelor, indică activarea sistemului reticuloendotelial. Astfel, monocitele au tendință de creștere după administrarea tratamentului în lotul de bază. Valorile VSH (viteza de sedimentare a hematiilor) au scăzut de la $12,5 \pm 0,5$ la $7,9 \pm 0,6$ mm/oră după tratament ($p < 0,01$), indicând o reducere a inflamației și a procesului patologic subiacent.

În urma administrării tratamentului, s-a constatat o reducere semnificativă a nivelului anticorpilor anti-*Toxocara canis* IgG la pacienții cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii ($p < 0,001$), cu o diminuare medie de 2,3 ori a indicelui. Nivelurile înregistrate după tratament s-au

apropiat de nivelurile observate la subiecții sănătoși, ceea ce indică o recuperare și normalizarea stării imune după terapie (tab. 5.4). Aceste constatări indică eficacitatea intervenției terapeutice în controlul răspunsului imun specific și în diminuarea nivelului specific de anticorpi la pacienții incluși în studiu.

Tabelul 5.4. Concentrația anticorpilor IgG anti-*Toxocara canis* înainte și după tratament

Indici	anti- <i>Toxocara canis</i> IgG (M±m)			p ₁₋₂	p ₂₋₃
	Până (n-50) (1)	După (n-50) (2)	Sănătoși (n-36) (3)		
rezultatul (u.d.o.)	1,2±0,103	0,54±0,06	0,18±0,03	< 0,001	< 0,01
cut off (u.d.o.)	0,29±0,000	0,31±0,000	0,4±0,03		
indicele NTU	41,1±3,52	17,6±1,92	4,39±0,44		

Indicii ILAS, ILA și IA (tab. 5.5) au înregistrat modificări semnificative post-tratament, în direcția normalizării acestor parametri și cu diferențe semnificative între nivelurile de până la și după tratament pentru anumiți indici. Diferența dintre nivelurile dinainte și de după tratament a indicelui ILAS a fost semnificativă (p<0,05). Nivelurile ILA și IA au scăzut după tratament, fiind mai apropiate de valorile lotului de copii sănătoși, însă nu s-au observat diferențe semnificative între nivelurile dinainte și de după tratament (p>0,05). Cu toate acestea, parametrul ILIK nu a suferit modificări semnificative după tratament. Prin urmare, aceste rezultate evidențiază eficacitatea tratamentului în restabilirea unor caracteristici ale formulei leucocitare la pacienții investigați.

Tabelul 5.5. Parametrii indicilor formulei leucocitare înainte și după tratament (M±m)

Indici	Valoarea medie (M±m)		
	Sănătoși (n-107)	Până la tratament (n-50) (1)	După tratament (n-50) (2)
ILAS (u.c.)	0,03±0,001	0,22±0,03■	0,12±0,031■●
ILA (u.c.)	0,43±0,024	0,27±0,06■	0,34±0,12
IA (u.c.)	0,9±0,33	0,19±0,01■	0,18±0,01■
ILIK (u.c.)	0,4±0,03	0,28±0,07	0,36±0,13

Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii până și după tratament; ● până la tratament (1) și după tratament (2)

Modificările semnificative ale nivelurilor de imunoglobuline și anticorpi naturali indică influența tratamentului antiparazitar asupra imunității umorale nespecifice la pacienții supuși terapiei (tab. 5.6).

Tabelul 5.6. Caracteristica imunității umorale nespecifice înainte și după tratament

Parametru	Valoarea medie (M±m)		
	Sănătoși (n-107)	Până la tratament (n-50) (1)	După tratament (n-50) (2)
IgG (g/l)	10,6±0,27	11,2±0,64	12,5±0,46■●
IgA (g/l)	1,1±0,03	0,8±0,09■	1,0±0,08■●
IgM (g/l)	1,0±0,02	1,1±0,10	1,6±0,37■
AN (lg titru)	2,4±0,05	1,6±0,11■	1,6±0,11■

Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii până și după tratament; ● până la tratament

În urma tratamentului administrat, nivelurile de IgG înregistrează o creștere semnificativă ($p<0,05$), sugerând o stimulare a răspunsului imun al pacienților. Nivelurile constante ale anticorpilor naturali (AN) după tratament indică o stabilitate a răspunsului imun.

Valorile medii ale IgA înregistrează creșteri semnificative după tratament, comparativ cu lotul de copii sănătoși și cu valorile înregistrate înainte de administrarea tratamentului ($p<0,05$ în ambele cazuri). Această creștere indică o recuperare a funcției mucoaselor și o reducere a inflamației, contribuind la restabilirea echilibrului imunitar în organism.

Valorile medii ale IgM după tratament înregistrează creșteri semnificative în comparație cu lotul de copii sănătoși ($p<0,05$). Creșterea sugerează o reacție imună activată și o mobilizare a sistemului imunitar.

Analizând conținutul complexelor imune circulante (CIC), s-a constatat că acestea au prezentat valori semnificativ crescute, comparativ cu lotul de copii sănătoși (tab. 5.7).

Tabelul 5.7. Evaluarea nivelurilor medii ale complexelor imune circulante ca biomarkeri ai intoxicației endogene, înainte și după tratament

Parametru	Valoarea medie (M±m)		
	Sănătoși (n-50)	Până la tratament (n-50) (1)	După tratament(n-50) (2)
CIC (u.d.o)	5,57±0,86	33,6±2,47■	32,4±2,47■

Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii până și după tratament; ● până la tratament (1) și după tratament (2)

Creșterea nivelurilor complexelor imune circulante (CIC) în lotul de studiu poate fi interpretată drept rezultatul unei activări imune crescute, fenomen asociat cu prezența infecției *Toxocara canis* și cu afecțiunile respiratorii la copiii din acest lot. După administrarea tratamentului antiparazitar, s-a observat o tendință de scădere a nivelului de CIC, însă această scădere nu a fost semnificativă statistic ($p>0,05$).

Atât înainte, cât și după administrarea tratamentului, nivelul mediu de imunoglobulină E (IgE) a fost semnificativ mai mare în comparație nivelul înregistrat în lotul de copii sănătoși ($p > 0,05$). După tratament, nivelurile medii de IgE au înregistrat o scădere, dar au rămas mai ridicate decât cele ale copiilor sănătoși, evidențiind efectul terapeutic al tratamentului asupra nivelurilor totale de imunoglobulină E în rândul pacienților analizați.

Tabelul 5.8. Evaluarea nivelurilor totale de imunoglobulină E înainte și după tratament

Parametru	Valoarea medie ($M \pm m$)		
	Sănătoși (n-30)	Până la tratament (n-50) (1)	După tratament (n-50) (2)
IgE (IU/ml)	9,3 $\pm$ 0,37	124,4 $\pm$ 19,9■	94,6 $\pm$ 11,7■

Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii până și după tratament; ● până la tratament (1) și după tratament (2)

La 27 dintre copiii incluși în lotul de bază, s-au înregistrat valori crescute ale imunoglobulinei E totale (IgE). S-a analizat interrelația dintre nivelurile de IgE totală și eozinofile în cazul pacienților cu infecții respiratorii virale/bacteriene și cu afecțiuni obstructive respiratorii din lotul de studiu, atât înainte, cât și după tratamentul administrat (tab. 5.9).

În cazul copiilor cu niveluri ridicate de IgE din lotul de studiu, unde afecțiunea respiratorie este reprezentată de infecții respiratorii virale sau bacteriene, observăm că nivelurile medii ale IgE serice și ale eozinofilelor depășesc norma (96,7 $\pm$ 30,2 UI/ml, respectiv 7,3 $\pm$ 1,3%). După administrarea tratamentului, constatăm o reducere semnificativă a nivelului de IgE (70,4 $\pm$ 13,8 UI/ml) și a procentului de eozinofile – la 3,5% ($p < 0,05$).

Tabelul 5.9. Corelația dintre nivelurile crescute de imunoglobulină E serică, comparativ cu numărul de eozinofile, la copiii cu afecțiuni respiratorii înainte și după tratament ($M \pm m$)

Afecțiuni respiratorii	IgE tot (UI/ml)		Eozinofile (%)	
	Până	După	Până	După
Infecții respiratorii virale/bacteriene (IR) (n-12)	96,7 $\pm$ 30,2	70,4 $\pm$ 13,8	7,3 $\pm$ 1,3	3,5 $\pm$ 0,4○
Afecțiuni obstructive respiratorii (AOR) (n-15)	162,8 $\pm$ 25,4■	123,8 $\pm$ 18,1■	8,5 $\pm$ 1,3	5,2 $\pm$ 0,9□#

Diferența semnificativă între indici: ■ – IgE tot. IR și IgE tot. AOR; □ – Eoz. – IR și Eoz. AOR; ● – IgE tot. – IR până și după tratament; ○ – Eoz. IR până și după tratament; * – IgE tot AOR până și după tratament; # – E oz. AOR până și după tratament

La copiii cu afecțiuni obstructive respiratorii, observăm că înainte de administrarea tratamentului, nivelurile medii ale IgE în ser și ale eozinofilelor depășesc valorile normale (162,84 $\pm$ 25,36 UI/ml și, respectiv, 8,5 $\pm$ 1,3%). După tratament, s-a constatat o scădere

semnificativă a nivelului de IgE ($123,8 \pm 18,1$ UI/ml), iar procentajul de eozinofile a înregistrat o reducere semnificativă la 5,17% ($p < 0,05$). Există diferențe considerabile ($p < 0,05$) în ceea ce privește valorile IgE totale și eozinofile, evaluate comparativ între copiii cu infecții respiratorii virale sau bacteriene și cu afecțiuni obstructive respiratorii, atât înainte, cât și după tratamentul antiparazitar administrat.

Astfel, tratamentul a avut un impact pozitiv asupra parametrilor biologici la copiii din lotul de bază, cu niveluri crescute de IgE totală, acesta manifestându-se printr-o scădere semnificativă a nivelului de IgE și a procentului de eozinofile.

Parametrul NF (%), reprezentând activitatea fagocitară a neutrofilelor, a înregistrat o scădere semnificativă – de la $72,2 \pm 0,8\%$ – la $55,6 \pm 1,2\%$ după tratament ($p < 0,05$), sugerând o modificare a capacității de fagocitoză a acestora. După tratament, nivelurile NF s-au îmbunătățit ușor, ajungând la $60,7 \pm 1,24\%$, dar rămân sub nivelul înregistrat la copiii sănătoși (tab. 5.10).

Tabelul 5.10. Parametrii sistemului fagocitar înainte și după tratament

Parametru	Valorile medii ($M \pm m$)		
	Sănătoși (n-107)	Până la tratament (n-50) (1)	După tratament (n-50) (2)
NF (%)	$72,2 \pm 0,76$	$55,6 \pm 1,24$ ■	$60,7 \pm 1,24$ ■●
IF (u.c.)	$4,5 \pm 0,07$	$3,6 \pm 0,08$ ■	$3,8 \pm 0,08$ ■●
NBT (u.c)	$0,12 \pm 0,001$	$0,11 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,03$

Diferența semnificativă între indici: ■ – sănătoși și indicii până și după tratament; ● până la tratament (1) și după tratament (2)

Indicele IF (u.c.), care arată intensitatea fagocitozei, a înregistrat, de asemenea, o scădere semnificativă – de la $4,5 \pm 0,07$, la $3,6 \pm 0,08$ – după tratament ($p < 0,05$), reflectând o reducere a eficienței fagocitozei celulare. După tratament, acest indice înregistrează o creștere ușoară, dar rămâne sub nivelul observat la persoanele sănătoase. Parametrul NBT (u.c), nu a înregistrat modificări semnificative după tratament.

După intervenția terapeutică, se constată o recuperare parțială a funcției fagocitare, însă valorile parametrilor sistemului fagocitar rămân inferioare celor înregistrate în grupul de copii sănătoși.

5.4.2. Caracteristica indicilor de laborator din subgrupele investigate înainte și după administrarea tratamentului

Tratamentul a determinat o scădere semnificativă a numărului de leucocite în ambele subgrupuri, indiferent dacă s-a administrat doar Albendazol sau în combinație cu Proteflazid (tab.

5.11). Nu s-au observat diferențe semnificative între subgrupurile tratate cu Albendazol și cele tratate cu combinația Albendazol+Proteflazid, în ceea ce privește procentajul de neutrofile nesegmentate. După tratament, ambele subgrupuri au înregistrat creșteri semnificative ale procentului de neutrofile segmentate ($p<0,05$). Tratamentul a dus la o scădere semnificativă a nivelurilor de eozinofile în ambele subgrupuri ($p<0,05$), confirmând reducerea inflamației și a reacțiilor alergice asociate. Între subgrupurile tratate, nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește procentajul de limfocite – nici înainte, nici după tratament. Subgrupul tratat cu combinația Albendazol+Proteflazid a înregistrat o creștere semnificativă a procentului de monocite după tratament ($p<0,05$), sugerând influența preparatului Proteflazid asupra sistemului monocitar. Tratamentul a determinat o scădere semnificativă a valorilor VSH în ambele subgrupuri ($p<0,05$), indicând o posibilă reducere a inflamației sau a altor procese patologice asociate.

Au fost analizați parametrii formulei leucocitare pe categorii de vârstă, în subgrupurile investigate înainte și după tratament, exprimați sub formă de medie și deviație standard ($M\pm m$). Indicii au fost comparați pe categorii de vârstă și între subgrupurile de tratament (tab. A1.2).

Tabelul 5.11. Compararea parametrilor formulei leucocitare din subgrupurile investigate înainte și după tratament ($M\pm m$)

Parametru	Termen de examinare	Indice statistic	Subgrup 1 (n-27)	Subgrup 2 (n-23)	Semnificația diferențelor (p)	
			Albendazol	Albendazol+ Proteflazid	P până - după (1)	P până - după (2)
Leucocite, $\times 10^9/l$	până	$M\pm m$	10,9 $\pm$ 0,5	10,9 $\pm$ 0,6	<0,05	<0,05
	după		7,5 $\pm$ 0,3	7,1 $\pm$ 0,3		
N. nesegmentate, %	până	$M\pm m$	2,3 $\pm$ 0,6	1,2 $\pm$ 0,3	>0,05	>0,05
	după		1,9 $\pm$ 0,4	1,5 $\pm$ 0,3		
N. segmentate, %	până	$M\pm m$	40,5 $\pm$ 2,5	43,2 $\pm$ 2,7	<0,05	<0,05
	după		46,9 $\pm$ 1,8	49,7 $\pm$ 2,2		
Eozinofile, %	până	$M\pm m$	9,8 $\pm$ 1,2	7,3 $\pm$ 1,1	<0,05	<0,05
	după		4,7 $\pm$ 0,9	3,7 $\pm$ 0,4		
Limfocite, %	până	$M\pm m$	41,7 $\pm$ 2,5	39,5 $\pm$ 2,8	>0,05	>0,05
	după		38,4 $\pm$ 1,8	34,4 $\pm$ 2,1		
Monocite, %	până	$M\pm m$	6,6 $\pm$ 0,7	7,6 $\pm$ 1,1	>0,05	<0,05
	după		8,1 $\pm$ 0,7	10,7 $\pm$ 0,8		
VSH, mm/oră	până	$M\pm m$	12,3 $\pm$ 0,7	12,8 $\pm$ 0,8	<0,05	<0,05
	după		8,4 $\pm$ 1,0	7,4 $\pm$ 0,6		

Cele mai importante modificări în formula leucocitară au fost înregistrate la copiii din

subgrupul tratat cu Albendazol+Proteflazid, cu vârste cuprinse între 11 și 18 ani (tab. A1.2). Aceste modificări reflectă efectele terapeutice ale tratamentului combinat în subgrupul de vârstă analizat, indicând influența acestuia asupra sistemului imunitar și a proceselor inflamatorii la această categorie de vârstă.

Constatăm o reducere semnificativă a numărului de leucocite, de la o medie de $10,1 \pm 0,9$ – la $6,2 \pm 0,4$ ($p < 0,05$), însoțită de o creștere semnificativă a procentului de neutrofile segmentate și a neutrofilelor nesegmentate ($p < 0,05$). Totodată, au scăzut semnificativ nivelurile de eozinofile (%) – de la $9,6 \pm 1,7$ – la $3,4 \pm 0,5$ ($p < 0,05$), sugerând o diminuare a reacțiilor alergice și inflamatorii. Limfocitele au suportat o scădere considerabilă după tratament, de la $34,4 \pm 2,6$ – la $28,7 \pm 2,8$, iar monocitele au înregistrat o creștere semnificativă statistic ($p < 0,05$), semn al activării acestora în urma tratamentului. Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) a înregistrat o scădere semnificativă, indicând o reducere a proceselor inflamatorii în organism.

La copiii cu vârste cuprinse între 1-5 ani și 6-10 ani (tab. A1.2), s-au înregistrat modificări statistic semnificative în ceea ce privește numărul de leucocite, de monocite și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) ($p < 0,05$). Chiar dacă valorile medii ale eozinofilelor și limfocitelor au manifestat scăderi, acestea nu au fost statistic semnificative. Cu toate acestea, reducerea valorilor medii indică o evoluție spre diminuarea procesului inflamator și a celui alergic, care pot fi influențate de legile ontogenezei și dezvoltării sistemului imun la copii.

Analiza statistică a relevat diferențe semnificative între valorile concentrației anticorpilor IgG anti-*Toxocara canis* din subgrupurile investigate înainte și după tratament. Aceste diferențe au fost relevante statistic în ambele subgrupuri, înregistrând o valoare de $p < 0,01$ pentru subgrupul 1 (A) și o valoare similară de $p < 0,01$ pentru subgrupul 2 (A+P). Astfel, tratamentul a determinat o scădere semnificativă a concentrației de anticorpi IgG anti-*T.canis* în rândul pacienților incluși în studiu.

Tabelul 5.12. Concentrația anticorpilor IgG anti-*Toxocara canis* din subgrupurile investigate înainte și după tratament

Indici	Subgrup	Valorile medii ($M \pm m$)		P ₁₋₂
		Până la tratament (1)	După tratament (2)	
Anti- <i>T. canis</i> IgG (NTU)	subgrupul 1 (A), n-27	$40 \pm 4,4$	$16 \pm 2,4$	$< 0,01$
	subgrupul 2 (A+P), n-23	$42 \pm 5,8$	$20 \pm 3,2$	$< 0,01$

Analiza parametrilor indicilor formulei leucocitare din subgrupurile investigate înainte și după tratament a evidențiat beneficiile observate în subgrupul tratat cu Albendazol și Proteflazid

(A+P), prin comparație cu subgrupul tratat doar cu Albendazol (A) (tab 5.13). În subgrupul A+P, după tratament, s-a înregistrat o scădere semnificativă a nivelului de ILAS ($p < 0,05$), comparativ cu valoarea inițială.

Tabelul 5.13. Parametrii indicilor formulei leucocitare din subgrupurile investigate înainte și după tratament ($M \pm m$)

Indici	Termen de examinare	Indici statistici	Sănătoși (n-107)	Subgrupul 1 (n-27)	Subgrupul 2 (n-23)	Semnificația diferențelor (p)	
				Albendazol (1)	Albendazol + Proteflazid (2)	P până-după (1)	P până-după (2)
ILAS (u.c.)	până	$M \pm m$	$0,03 \pm 0,001$	$0,26 \pm 0,04$	$0,17 \pm 0,03$	$< 0,05$	$< 0,05$
	după			$0,13 \pm 0,02$	$0,1 \pm 0,01$		
ILA (u.c.)	până	$M \pm m$	$0,4 \pm 0,024$	$0,23 \pm 0,1$	$0,32 \pm 0,09$	$> 0,05$	$> 0,05$
	după			$0,35 \pm 0,1$	$0,31 \pm 0,04$		
IA (u.c.)	până	$M \pm m$	$0,9 \pm 0,33$	$0,2 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,02$	$> 0,05$	$> 0,05$
	după			$0,2 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,01$		
ILIK (u.c.)	până	$M \pm m$	$0,4 \pm 0,03$	$0,17 \pm 0,03$	$0,41 \pm 0,14$	$< 0,05$	$> 0,05$
	după			$0,36 \pm 0,09$	$0,32 \pm 0,04$		

În ceea ce privește ILA, IA și ILIK, nu s-au observat diferențe semnificative între cele două subgrupuri nici înainte, nici după tratament ($p > 0,05$). Cu toate acestea, evaluând activarea sistemului imunitar prin indicele IA (indicele activității imune), în subgrupul A+P se remarcă o atenuare a acestei creșteri. Valorile IA au scăzut de la 0,17 la 0,14 după tratamentul combinat, sugerând că tratamentul imunotrop contribuie la o reglare mai echilibrată a activității imune, reducând riscul unei activări excesive sau necontrolate a sistemului imunitar.

Analiza efectului tratamentului combinat asupra nivelurilor de imunoglobuline (IgA, IgM, IgG) și de anticorpi naturali (AN), în comparație cu monoterapia cu Albendazol, nu a evidențiat modificări semnificative, privind nivelurile de IgA, IgM și AN, între cele două regimuri terapeutice, nici înainte, nici după tratament. Între cele două grupuri de tratament, nu s-au observat diferențe semnificative între nivelurile de IgG înainte sau după tratament, însă subgrupul A+P a înregistrat o creștere semnificativă a nivelului de IgG după tratament, comparativ cu subgrupul A (tab. 5.14).

Tabel 5.14. Caracteristica imunității umorale nespecifice din subgrupurile investigate înainte și după tratament (M±m)

Indici	Termen de examinare	Indici statistici	Sănătoși (n-107)	Subgrupul 1 (n-27)	Subgrupul 2 (n-23)	Semnificația diferențelor (p)	
				Albendazol (1)	Albendazol + Proteflazid (2)	P până - după (1)	P până - după (2)
IgG (g/l)	până	M±m	10,6±0,27	11,9±0,9	10,4±0,9	>0,05	<0,05
	după			12,2±0,6	12,9±0,8		
IgA (g/l)	până	M±m	1,1±0,03	0,7±0,1	0,9±0,2	>0,05	>0,05
	după			0,9±0,1	1,0±0,1		
IgM (g/l)	până	M±m	1,0±0,02	1,0±0,1	1,2±0,2	>0,05	>0,05
	după			1,9±0,7	1,3±0,1		
AN (g/l)	până	M±m	2,4±0,05	1,6±0,1	1,7±0,2	>0,05	>0,05
	după			3,1±1,1	2,1±0,2		

Analizând indicii NF și IF, s-au observat creșteri semnificative ($p < 0,05$) în cazul subgrupului 2 (A+P). În contrast, subgrupul 1 (A) nu a evidențiat creșteri semnificative pentru indicele NF ($p < 0,05$), cu toate că s-a remarcat o creștere a valorii medii a indicelui IF; este important să subliniem că această creștere nu a atins un nivel semnificativ din punct de vedere statistic. Acest rezultat indică o îmbunătățire a capacității de fagocitoză a celulelor sistemului imunitar, semnificativ crescută la copiii care au urmat tratament combinat.

Tabelul 5.15. Parametrii sistemului fagocitar pentru subgrupurile incluse în studiu, înainte și după tratament (M±m)

Indici	Termen de examinare	Indici statistici	Sănătoși (n-107)	Subgrupul 1 (n-27)	Subgrupul 2 (n-23)	Semnificația diferențelor (p)	
				Albendazol (1)	Albendazol + Proteflazid (2)	P până - după (1)	P până - după (2)
NF (%)	până	M±m	72,2±0,76	54,8±1,42	56,7±2,11	<0,05	<0,05
	după			59,7±1,7	61,9±2,05		
IF (u.c.)	până	M±m	4,5±0,07	3,5±0,1	3,6±0,12	>0,05	<0,05
	după			3,7±0,1	3,91±0,12		
NBT (u.c.)	până	M±m	0,11±0,011	0,12±0,019	0,13±0,023	>0,05	>0,05
	după			0,16±0,046	0,1±0,005		

Indicele NBT nu a înregistrat diferențe semnificative între valorile dinainte și de după tratament ($p > 0,05$). Deși nu au fost observate diferențe semnificative între subgrupele de tratament

în ceea ce privește schimbările valorilor NBT, există variații individuale în răspunsul la tratament în cadrul fiecărui subgrup (tab. 5.15).

Analiza capacității de absorbție a fagocitelor în subgrupurile tratate cu Albendazol și cu Albendazol în asociere cu Proteflazid indică modificări semnificative în urma tratamentului administrat (tab. 5.16).

La pacienții tratați cu Albendazol, s-a observat o îmbunătățire a capacității de absorbție a neutrofilelor și a monocitelor, reflectată prin creșterea procentului de neutrofile segmentate și de monocite. Cu toate acestea, tratamentul a dus la o scădere semnificativă a procentului de eozinofile, indicând o posibilă reducere a reacțiilor alergice și inflamatorii. În schimb, la pacienții tratați cu Albendazol în asociere cu Proteflazid, s-a observat o îmbunătățire mai pronunțată a capacității de absorbție a fagocitelor, cu creșteri semnificative la nivelul neutrofilelor segmentate și al monocitelor și o scădere semnificativă a procentului de eozinofile (de la $7,3 \pm 4,9\%$, la $3,7 \pm 0,4\%$). Astfel, administrarea terapiei combinate exercită un efect sinergic și contribuie la îmbunătățirea răspunsului imunologic al organismului în combaterea infecției cu *Toxocara canis*.

Integrarea tratamentului imunotrop în protocolul terapeutic a relevat un impact semnificativ asupra eozinofilelor și a nivelului de imunoglobulina E (IgE), aspecte cruciale în contextul răspunsului alergic. Eozinofilele și IgE constituie elemente-cheie în patogeniza reacțiilor alergice, iar constatările din subgrupul A+P sprijină această asociere.

Tabel 5.16. Evaluarea comparativă a capacității de absorbție a fagocitelor înainte și după tratament, pentru subgrupurile tratate cu Albendazol și Albendazol+Proteflazid

Subgrup	Schema de tratament	Termen de examinare	Indici statistici	Neutrofile segmentate %	Neutrofile nsegmentate %	Monocite %	Eozinofile %
1 (n-27)	Albendazol	până	M±m	40,5±2,5	2,3±0,6	6,6±0,7	9,8±1,2
			M±S	40,5±12,5	2,3±3,2	6,6±3,8	9,8±6,2
		după	M±m	46,9±1,8	1,9±0,4	8,1±0,7	4,7±0,9
			M±S	46,9±9,1	1,9±1,9	8,1±3,5	4,7±4,6
2 (n-23)	Albendazol + Proteflazid	până	M±m	43,2±2,7	1,2±0,3	7,6±1,1	7,3±1,1
			M±S	43,2±12,5	1,2±1,24	7,6±4,9	7,3±4,9
		după	M±m	49,7±2,2	1,5±0,3	10,7±0,8	3,7±0,4
			M±S	49,7±10,4	1,5±1,5	10,7±3,6	3,7±1,7
Semnificația diferențelor (p)	P până – după (1)			<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
	P până – după (2)			>0,05	>0,05	<0,05	<0,05

În subgrupul A+P, tratamentul combinat a dus la o scădere semnificativă ($p<0,05$) a procentului de eozinofile, trecând de la $7,3\pm1,1\%$, la $3,7\pm0,4\%$ (tab. 5.11). Această reducere sugerează o eficacitate crescută în controlul reacțiilor inflamatorii asociate cu prezența eozinofilelor.

Paralel, tratamentul combinat a evidențiat o reducere mai semnificativă a nivelului de IgE, cu valori scăzând de la 97,9, la 69,8 UI/ml în subgrupul A+P.

Tabelul 5.17. Evaluarea nivelurilor totale de imunoglobulină E din subgrupurile investigate înainte și după tratament

Indici	Subgrup	Valorile medii ($M\pm m$)		p
		Până la tratament	După tratament	
IgE (UI/ml)	Subgrupul 1 (A), n-27	146,3 $\pm$ 20,6	115,7 $\pm$ 16,9	>0,05
	Subgrupul 2 (A+P), n-23	97,9 $\pm$ 34,2	69,8 $\pm$ 15,2	>0,05

Nivelurile crescute ale complexelor imune circulante (CIC) reprezintă o manifestare a intoxicației endogene în cazul toxocarozii (tab. 5.18). Indicatorul CIC evidențiază o reducere semnificativă, în ambele subgrupuri, după administrarea tratamentului. În subgrupul A, reducerea valorilor CIC indică o eficacitate crescută a terapiei, cu o scădere de la $27\pm2,6$, la $17\pm2,5$ ($p<0,05$). În subgrupul A+P, se observă o scădere suplimentară a valorilor CIC, de la $41\pm3,1$, la $23\pm2,1$ ($p<0,01$). Această reducere adițională sugerează că adăugarea preparatului Proteflazid la terapie contribuie la o reglare mai fină a răspunsului imun, determinând o diminuare suplimentară a CIC.

Tabelul 5.18. Evaluarea nivelurilor medii ale complexelor imune circulante ca biomarkeri ai intoxicației endogene din subgrupurile investigate înainte și după tratament

Indici	Subgrup	Valorile medii ($M\pm m$)		p ¹⁻²
		Până la tratament (1)	După tratament (2)	
CIC (u.d.o.)	Subgrupul 1 (A), n-27	27 $\pm$ 2,6	17 $\pm$ 2,5	<0,05
	Subgrupul 2 (A+P), n-23	41 $\pm$ 3,1	23 $\pm$ 2,1	<0,01

Modificările înregistrate în *parametrii analizei biochimice a sângelui* la copiii incluși în grupul cu tratament antiparazitar (TAR), atât înainte, cât și după administrarea tratamentului, au fost supuse analizei. Tratamentul a avut un impact minor asupra nivelurilor de proteină totală și de albumină, cu unele schimbări observate la nivel individual (tab. 5.7). Astfel, a fost evidențiată o ușoară creștere a nivelului de proteină totală după tratament, de la $70,8\pm1,01$, la $71,69\pm1,12$ g/l, această creștere sugerând o îmbunătățire a stării generale a pacienților în ceea ce privește statusul

nutrițional. Cu toate acestea, s-a observat o scădere a valorilor medii ale concentrației de albumină după tratament, de la $44,12 \pm 1,22$, la $42,42 \pm 1,13$, confirmând deteriorarea funcției hepatice.

Prin analiza numerică (categorizând ca neschimbat, crescut sau scăzut), am constatat că, la 24 dintre copiii care au primit tratament antiparazitar, indicele nivelului de albumină a înregistrat o descreștere, în timp ce la ceilalți 20 de copii, valoarea acestuia a crescut sau a rămas neschimbată (16 copii au înregistrat o creștere a nivelului de albumină, iar la 4 copii valoarea acestuia a rămas neschimbată) (tab. 5.19).

La 34 dintre copii (68%), s-a constatat o creștere semnificativă a bilirubinei totale ($p < 0,05$), atribuibilă fracțiunilor de bilirubină directă ($p < 0,05$). În medie, la 55% dintre copii a fost identificată o creștere a activității transaminazelor serice, cu mențiunea că valorile s-au încadrat în intervalul normal de referință; la 6 copii (12%), activitatea transaminazelor a crescut semnificativ, depășind de 1,2 - 1,3 ori limita superioară a normei, iar la 30 dintre cei 50 de copii (60%), s-a observat o creștere a nivelului de GGTP ($p < 0,001$), în timp ce activitatea fosfatazei alcaline a scăzut după tratament.

Tabelul 5.19. Examinarea comparativă a parametrilor biochimici înainte și după tratamentul antiparazitar ($M \pm m$)

Parametru	TAR (n-50)					
	Numărul copiilor	Până la tratament	După tratament	Numărul copiilor		
				Neschimbat	Crescut	Scăzut
Proteina totală, g/l	50	$70,8 \pm 1,01$	$71,7 \pm 1,12$	4	23	23
Albumina, %	44	$44,1 \pm 1,22$	$42,4 \pm 1,13$	4	16	24
Ureea, mmol/l	50	$4,9 \pm 0,26$	$5,8 \pm 0,24 \bullet$	9	28	13
Bilirubină totală, $\mu\text{mol/l}$	50	$10,2 \pm 0,61$	$11,4 \pm 0,69$	2	34	14
Bilirubină directă, $\mu\text{mol/l}$	50	$2,9 \pm 0,24$	$3,7 \pm 0,26 \bullet$	4	29	17
Amilaza, U/l	50	$59,9 \pm 2,52$	$60,9 \pm 2,14$	4	28	18
ALAT, U/l	50	$21,9 \pm 1,29$	$22,9 \pm 1,70$	0	28	22
ASAT, U/l	50	$28,1 \pm 1,24$	$29,6 \pm 1,60$	3	25	22
GGTP, U/l	50	$18,2 \pm 1,49$	$19,6 \pm 1,09$	4	30	16
Fosfataza alcalină, U/l	41	$291,4 \pm 25,57$	$253,9 \pm 25,57$	1	20	20

Diferența semnificativă între indici: • până și după tratament

Monitorizarea evoluției enzimelor hepatice furnizează o perspectivă asupra funcționalității hepatice în rândul copiilor diagnosticați cu toxocaroză înainte și după administrarea tratamentului antiparazitar. Datele evidențiază o ușoară tendință de creștere a activității enzimelor hepatice în urma terapiei, sugerând un potențial răspuns la tratament. Nivelurile medii ale amilazei au rămas,

relativ, constante, indicând o funcție pancreatică stabilă în urma terapiei. Nivelul de uree a înregistrat o creștere de la $4,93 \pm 0,26$, la $5,76 \pm 0,24$ după tratament, sugerând posibile afectări ale funcției renale sau modificări în metabolismul azotului, ca urmare a medicației administrate.

Evaluarea comparativă generală a parametrilor biochimici la copiii din lotul de bază TAR, atât înainte, cât și după tratamentul antiparazitar, indică faptul că terapia a avut un efect semnificativ asupra diferitelor funcții ale organismului. Acest lucru a generat modificări considerabile, cu un impact notabil asupra funcției hepatice și a metabolismului proteinelor. Este important să notăm că ne-am propus să examinăm și să detalizăm indicii analizei biochimice pentru fiecare subgrup, în conformitate cu schema de tratament.

Analiza profilului biochimic în subgrupurile studiate este prezentată în tabelul 5.20. Ambele subgrupuri studiate au fost supuse tratamentului antiparazitar, iar rezultatele analizei biochimice de sânge au evidențiat efectele acestui tratament. Tratamentul cu Albendazol a avut un impact serios asupra funcției hepatice, manifestând o creștere a valorilor medii ale ALAT, ASAT, acestea indicând leziuni hepatice asociate cu terapia antiparazitară. De asemenea, s-au înregistrat creșteri semnificative ale bilirubinei totale și directe, sugestive pentru o posibilă disfuncție hepatică.

Tabelul 5.20. Analiza parametrilor biochimici înainte și după terapie, pentru subgrupurile incluse în studiu

Subgrup	Schema de tratament	Termen de examinare	Indici statistici	Proteina totală, g/l	Bilir. totală, μmol/l	Bilir. directă, μmol/l	ALAT, U/l	ASAT, U/l	Fosfataza alcalină, U/l
1 (n-27)	Albendazol	până	M±m	70±1,4	11±0,8	2,9±0,4	22±1,4	29±1,5	275±31,9
			M±S	70±7,0	11±4,2	2,9±1,8	22±6,7	28±7,0	275±142
		după	M±m	68±1,5	11±1,0	3,7±0,4	24±2,7	34±2,9	286±38,1
			M±S	73±7,5	11±4,9	3,7±1,9	24±13	34±13	286±175
2 (n-23)	Albendazol+ Proteflazid	până	M±m	72±1,5	9,4±0,9	2,9±0,3	22±2,1	28±2,0	309±42
			M±S	72±7,1	9,4±4,2	2,9±1,5	22±6,7	22±10	309±182
		după	M±m	73±1,8	12±1,0	3,6±0,4	22±2,2	26±1,5	216±33
			M±S	73±8,2	12±4,7	3,6±1,9	22±13	26±7,5	216±141
Semnificația diferențelor (p)		P până-după (1)		>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
		P până-după (2)		<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

După tratament, la 21 de pacienți (42%) nivelul aminotransferazelor din serul sanguin a depășit valorile normale, înregistrând o creștere, în timp ce dintre pacienții cărora li s-a administrat terapia combinată - doar la 9 pacienți (18%) nivelul aminotransferazelor a crescut peste normă. În subgrupul A, s-a observat o reducere a nivelului de proteină totală după tratament (de la $70 \pm 1,4$ g/l, la $68 \pm 1,5$ g/l), indicând posibile modificări ale stării nutriționale sau a metabolismului proteinelor (tab. 5.20).

În cazul tratamentului combinat, s-a observat o îmbunătățire a funcției hepatice, în comparație cu monoterapia. Deși nivelurile de bilirubină totală și directă au crescut semnificativ, fapt sugestiv pentru potențiale complicații hepatice, valorile ALAT și ASAT au rămas stabile, iar fosfataza alcalină a înregistrat o scădere semnificativă (de la 309 ± 42 U/I, la 216 ± 33 U/I). Cu toate acestea, nivelurile de proteine au rămas, relativ, constante. Aceste constatări indică un efect protector al preparatului Proteflazid asupra funcției hepatice în timpul tratamentului antiparazitar.

Creșterea nivelului de fosfatază alcalină în subgrupul 1 (A) sugerează răspunsul organismului la terapie în această subpopulație de pacienți. Această creștere poate fi interpretată ca o reacție adaptativă a ficatului sau a altor țesuturi la tratament, indicând o posibilă îmbunătățire a funcției hepatice sau a altor procese fiziologice influențate de terapie. Pe de altă parte, micșorarea semnificativă a nivelului de fosfatază alcalină în subgrupul 2 (A+P) poate fi considerată drept o reducere a inflamației sau a leziunilor tisulare, ca răspuns la tratamentul aplicat.

O evaluare comparativă a indicilor spiografici, înainte și după tratament, pentru subgrupurile tratate cu Albendazol și cu Albendazol+Proteflazid, grupate în funcție de diagnosticul clinic al pacienților și de numărul acestor indici spiografici, este prezentată în Tabelul A.1.2. Mai exact, au fost evidențiate patru subgrupuri distincte: Bronșită obstructivă+*Toxocara* (n=6), Astm bronșic+*Toxocara* (n=5), Bronșită obstructivă+*Toxocara* (n=9), și Astm bronșic+*Toxocara* (n=2).

În general, putem observa o îmbunătățire semnificativă a parametrilor spiografici la toți pacienții, indiferent de schema de tratament (tab. A1.2). Valorile post-tratament au înregistrat o creștere semnificativă comparativ cu valorile înainte de tratament, indicând o ameliorare a funcției pulmonare în rândul pacienților. Pentru subgrupul tratat cu Albendazol, se observă, în general, o tendință de îmbunătățire a indicilor spiografici, cum ar fi FVC, FEV1 și FEF25-75, după tratament, monoterapia având un efect pozitiv asupra funcției pulmonare în aceste condiții patologice. În schimb, subgrupurile tratate cu Albendazol+Proteflazid prezintă, în mod consistent, îmbunătățiri semnificative în majoritatea indicilor spiografici, comparativ cu copii tratați doar cu Albendazol.

5.5. Sinteză la capitolul 5

Agresiunea parazitară și incapacitatea organismului de a reglementa expresia sistemului imunitar duc la dezvoltarea sindromului inflamator sistemic, care joacă un rol crucial în patogeniza bolii [3, 22, 106]. Numeroase invazii parazitare, în special cele cu evoluție de durată, contribuie la dereglări imunologice importante [150, 264].

Terapia helmintiazelor tisulare este complexă; aflându-se în țesuturi, acestea sunt inaccesibile pentru preparatele antiparazitare; în plus, invazia parazitară prelungită și incapacitatea organismului de a reglementa expresia sistemului imunitar duc la dezvoltarea sindromului inflamator sistemic, adică a imunosupresiei. Prin urmare, studiul indicatorilor imunologici și îmbunătățirea ulterioară a schemelor de tratament antiparazitar pentru toxocaroză, utilizând medicamente antiparazitare și imunotrope, rămâne a fi actuală [25, 258]. Aceste constatări ne-au determinat să includem prepartului Proteflazid în schema de tratament antiparazitar.

Există opinia [29] conform căreia, în majoritatea cazurilor, toxocaroză nu necesită tratament, dacă semnele și simptomele sunt ușoare, ele dispărând în decurs de câteva săptămâni sau luni. Menționăm că nu este posibil să fim de acord cu acest lucru, având în vedere polimorfismul manifestărilor clinice și caracterul recurent al evoluției bolii [46]. Terapia pentru toxocaroză, de obicei, se bazează pe o combinație de produse etiotope și medicamente cu acțiune patogenică și simptomatică. Până în prezent, două aspecte rămân incomplet rezolvate: livrarea eficientă a medicamentului etiotrop în țesuturi către larvele *Toxocara spp.* și evaluarea eficacității terapiei medicamentoase administrate la pacienți [21]. Spectrul de medicamente antihelmintice eficiente este extrem de restrâns, iar pentru tratamentul helmintozei tisulare la copii se folosesc doar Albendazolul și mebendazolul. Albendazolul este eficient în tratamentul formelor tisulare de toxocaroză datorită capacității de a distribui metaboliții medicamentului în țesuturi, în timp ce mebendazolul nu este absorbit din tractul gastrointestinal [21]. În R. Moldova, Albendazolul a câștigat recunoașterea și este folosit pe scară largă de mai bine de 20 de ani. Medicamentul este prescris cu o doză de 10-15 mg/kg din greutatea pacientului, timp de 10-20 de zile. Cu toate acestea, conform descrierii lui Hombu și a colaboratorilor săi, utilizarea Albendazolului timp de 4 sau 8 săptămâni a fost asociată cu o rată de recuperare de 78%, ceea ce s-a dovedit a fi considerabil mai mare decât regimul de tratament pe o durată de 5 sau 14 zile [16].

Criterii de eficacitate a terapiei includ îmbunătățirea stării generale a copilului, reducerea manifestărilor clinice ale helmintiazei, scăderea nivelului de eozinofilie și a titrelor de anticorpi specifici (până la 1:400 sau mai jos). În acest context, efectul clinic poate preceda dinamica pozitivă a modificărilor hematologice și imunologice. În caz de recurență a simptomatologiei, cu eozinofilie persistentă și creșterea titrelor anti-*T. canis* IgG, se efectuează cursuri repetitive de

tratament cu Albendazol [54, 35, 207]. În ciuda faptului că Albendazolul este recunoscut ca un antihelmintic sigur, monitorizarea detaliată a reacțiilor adverse rămâne de o importanță crucială [9, 58]. Eficiența terapiei antiparazitare la toți pacienții din studiu a fost evaluată la trei luni după cura de tratament. Tratamentul a fost suportat satisfăcător de toți pacienții, nu s-au înregistrat efecte adverse nici la unul dintre pacienții incluși în studiu.

După tratament, majoritatea pacienților au prezentat o reducere sau chiar dispariția simptomelor clinice asociate toxocarozii (tab. A1.1), o reducere sau normalizarea numărului relativ și absolut de eozinofile din sângele periferic (tab.5.9, 5.11), precum și o scădere a nivelului de anticorpi specifici la antigenul *T.canis* (tab. 5.4). Aceasta este în concordanță cu datele privind corelația dintre severitatea simptomelor clinice ale toxocarozii și nivelul de anticorpi specifici antiparazitari [200, 215]. Numărul de eozinofile a revenit lent la valorile normale. Cu părere de rău, majoritatea pacienților incluși în studiu nu au putut fi monitorizați timp îndelungat pentru a evalua revenirea la normal a valorilor formulei leucocitare. Cercetătorul Kim și colaboratorii săi au raportat vindecarea și ameliorarea eozinofiliei în urma tratamentului cu Albendazol, administrat singur sau în asociere cu corticosteroizi, la peste 80% dintre pacienți, cu rezultate observate între 1 săptămână și 4 luni de la finalizarea terapiei [15]. Corticosteroizii au fost adăugați, în anumite cazuri, pentru a atenua simptomele generate de reacțiile alergice [1, 6, 14, 83].

Pacienții cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii, prezentând semne de imunodeficiență secundară sub forma afecțiunilor bronhopulmonare recurente și a diminuării capacității de fagocitare a neutrofilelor în sângele periferic, necesită includerea în regimul lor terapeutic a preparatelor imunotrope [134, 144, 150, 168, 176, 190, 226]. Regresia mai considerabilă a simptomelor clinice la pacienții care au urmat tratament s-a observat în rândul celor cărora li s-a administrat tratament combinat, comparativ cu pacienții care au urmat cursul de tratament doar cu Albendazol. Ameliorarea clinică, confirmată de ameliorarea indicatorilor funcției pulmonare (conform tabelului A1.2), a permis ajustarea dozelor medicamentelor utilizate în tratamentul afecțiunilor concomitente, diagnosticate la acești pacienți (cum ar fi astmul bronșic, bronșita obstructivă etc.). Prin urmare, analiza acestor simptome evidențiază nu doar eficacitatea tratamentului antiparazitar, ci și impactul pozitiv al terapiei în reducerea semnificativă a manifestărilor clinice asociate toxocarozii.

Tabloul sanguin complet a evidențiat prezența eozinofiliei și creșterea IgE totale (tab. 5.9) la toți pacienții din lotul de bază (TAR), ceea ce este în concordanță cu alte studii și îi determină pe clinicieni să investigheze etiologia parazitară [1-3, 55, 80]. Am atestat, de asemenea, leucocitoză, neutropenie și VSH crescut la majoritatea pacienților, ceea ce este descris și în alte studii (tab. 5.3). Cercetătorul Elefant și colaboratorii săi, de asemenea, au concluzionat că

leucocitele, eozinofilele și IgE înregistrează o scădere semnificativă în primul an de tratament și că ultimii doi parametri trebuie utilizați pentru monitorizarea post-tratament [123, 136, 162]. Cu toate că leucocitoza este o manifestare observată în unele cazuri de toxocaroză, este important să subliniem că aceasta nu constituie criteriul principal în diagnosticul bolii. Prin urmare, deși leucocitoza poate fi observată, ea nu este suficientă pentru a stabili diagnosticul de toxocaroză în mod izolat [7, 13, 61, 146].

În ambele subgrupuri, atât tratamentul exclusiv cu Albendazol (subgrupul 1), cât și asocierea cu Proteflazid (subgrupul 2) au condus la reducerea nivelurilor anticorpilor față de *Toxocara canis* (anti-*Toxocara canis* IgG) (tab. 5.12). Analiza comparativă a indicatorilor de laborator a arătat că scăderea numărului de eozinofile din sângele periferic (tab. 5.5), precum și a nivelurilor anti-*T.canis* IgG (tab. 5.12) a fost mai relevantă la pacienții din subgrupul A+P. Se poate presupune că dinamica pozitivă mai activă a acestor indici la pacienții care au primit tratament combinat este determinată de reducerea stimulării antigenice a organismului uman ca rezultat al reducerii numărului de larve în țesuturi și organe, ceea ce găsește confirmare în studiile experimentale [16, 108].

Observațiile asupra indicelui leucocitar al alergiei simplificat (ILAS) și a indicelui de adaptare (IA) reflectă nu doar capacitatea tratamentului antiparazitar de a reduce inflamația, ci și potențialul adăugat al tratamentului imunotrop pentru modularea răspunsului imun. În subgrupul A+P, observăm o contribuție suplimentară la reducerea inflamației, ilustrată de scăderea valorilor ILAS (tab. 5.15). Această constatare indică un potențial sinergic între Albendazol și Proteflazid în gestionarea inflamației; adăugarea preparatului Proteflazid contribuie la o reglare mai precisă a răspunsului inflamator.

Astfel, tratamentul antiparazitar a dus la ameliorarea simptomelor toxocarozii și la o evoluție favorabilă a afecțiunii respiratorii. În acest context, efectul cel mai bun s-a observat în subgrupul care a primit Albendazol în asociere cu Proteflazid, în comparație cu pacienții care au urmat cura de tratament doar cu Albendazol. Rezultate similare au fost obținute și de către alți autori, însă doar în studiile experimentale privind tratamentul toxocarozii cu medicamente din clasa carbamatbenzimidazolilor (inclusiv Albendazol) și cu efect imunomocorector [16, 35, 192, 255].

5.6. Concluzii la capitolul 5

1. Terapia cu Albendazol, atât în mod individual, cât și în combinație cu Proteflazid, demonstrează eficacitate în gestionarea infecției cu *Toxocara canis*.
2. Includerea Proteflazidului în schema terapiei antiparazitare îmbunătățește tolerabilitatea și crește eficacitatea tratamentului, ceea ce se reflectă într-o regresie mai rapidă a manifestărilor clinice și de laborator ale infestării și în scăderea titrelor de anticorpi antiparazitari.
3. Integrarea tratamentului cu Proteflazid în protocolul terapeutic a relevat un impact semnificativ asupra eozinofilelor și a nivelului de imunoglobulina E (IgE), aspecte cruciale în contextul răspunsului alergic.
4. Utilizarea tratamentului cu Proteflazid în protocolul terapeutic a demonstrat un impact semnificativ asupra funcției pulmonare în bronșita obstructivă și în astmul bronșic, asociate cu infecția de *Toxocara*. Sinergia dintre cele două medicamente în îmbunătățirea funcției pulmonare furnizează avantaje suplimentare în gestionarea terapeutică a acestor afecțiuni, în aceste condiții patologice.
5. Analiza nivelului de anticorpi IgG Anti-*T. canis* reflectă o reducere semnificativă post-tratament, indicând o eficacitate crescută a terapiei antiparazitare în controlul infecției. Aceste rezultate susțin eficiența tratamentului și sugerează că terapia contribuie la reducerea răspunsului imun specific.

CONCLUZII GENERALE

1. Polimorfismul manifestărilor clinice, sindromul pulmonar și recurențele simptomatice, reflectă complexitatea și gravitatea toxocarozelor, subliniind necesitatea unui management integrat și multidisciplinar al pacienților afectați.
2. Invazia cu *Toxocara canis* reprezintă un factor endogen semnificativ în generarea unui dezechilibru regulator persistent al sistemului imunitar la copii. Acest dezechilibru se manifestă printr-o reducere a activității fagocitare, o creștere a indicelui leucocitar al alergiei simplificat, precum și prin creșterea nivelurilor de complexe imune circulante (CIC) și a concentrațiilor totale de imunoglobulină E (IgE). Evaluarea integrată a acestor parametri servește drept criteriu important pentru diagnosticul toxocarozelor și pentru aprecierea eficacității terapiei.
3. Implementarea unui algoritm care detaliază modelul pacientului prin criterii și semne specifice reprezintă o componentă esențială pentru evaluarea și managementul pacienților cu toxocaroză asociată cu maladii respiratorii, contribuind la optimizarea conduitei medicale și la îmbunătățirea rezultatelor terapeutice.
4. Tratatamentul antiparazitar, în asociere cu terapie adjuvantă la pacienții cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii, contribuie la optimizarea tolerabilității și eficacității terapeutice, manifestată prin reducerea semnificativă a frecvenței reacțiilor adverse, accelerarea regresiei manifestărilor clinice și de laborator asociate infecției, precum și prin scăderea titrului de anticorpi antiparazitari.
5. Rezultatele cercetării confirmă ipoteza privind existența unei corelații semnificative între prezența toxocarozelor și severitatea maladiilor respiratorii la copii, această corelație fiind determinată de caracteristicile clinico-imunologice ale acestora. Studiul subliniază o interacțiune complexă între infecția cu *Toxocara canis* și patologia respiratorie, evidențiind impactul semnificativ al toxocarozelor asupra sistemului respirator al copiilor.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Copii cu maladii respiratorii recurente, care prezintă valori crescute ale eozinofilelor în sângele periferic, un istoric epidemiologic de geofagiei și contact direct cu animale domestice și/sau vagabonde trebuie supuși examinării obligatorii pentru toxocaroză.
2. Testul serologic ELISA este recomandat pentru diagnosticul toxocarozelor la copii, mai ales în cazurile cu eozinofilie persistentă și semne clinice specifice ale acestei afecțiuni.
3. La copiii cu toxocaroză asociată cu maladii respiratorii, este necesar să se includă în schema de examinare teste imunologice pentru determinarea capacității de absorbție a fagocitelor din sângele periferic, care pot fi utilizate ca un criteriu suplimentar pentru evaluarea eficacității tratamentului antiparazitar.
4. Tratamentul antiparazitar al pacienților cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii și semne de deficiență imunologică secundară, exprimată prin recurența patologiilor respiratorii și diminuarea activității sistemului fagocitar, se recomandă a fi asociat cu medicație adjuvantă, în vederea optimizării rezultatelor terapeutice.
5. Supravegherea pe termen lung și ajustarea continuă a tratamentului la copiii diagnosticați cu toxocaroză asociată cu maladii respiratorii este necesară pentru a reduce riscul dezvoltării sindromului obstructiv în rândul acestora.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. ABD, E.I. WAHAB, W.M., ALI, M.I., IBRAHIM, S.S., MOHAMED, Y.A., HAMDY, D.A. Toxocariasis: potential association with bronchial asthma, and pneumonia among pediatric children. In: *J Parasit Dis.* 2023, vol. 47, nr. 1, pp. 93-100.
2. ABEBAW, A., ALEMU, G., AYEHU, A. Prevalence of intestinal parasites and associated factors among children from child centres in Bahir Dar city, Northwest Ethiopia. In: *Tropical Doctor.* 2020, vol. 50, nr. 3, pp. 194-198.
3. AGUIAR-SANTOS, A.M., ANDRADE, L.D., MEDEIROS, Z. et al. Human toxocariasis: frequency of anti-Toxocara antibodies in children and adolescents from an outpatient clinic for lymphatic filariasis in Recife. Northeast Brazil. In: *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo.* 2004, vol. 46, nr. 2, pp. 81-85.
4. AGHAEI, S., RIAHI, S.M., ROSTAMI, A., MOHAMMADZADEH, I., JAVANIAN, M., TOHIDI, E., FOROUTAN, M., ESMAEILI DOOKI, M. Toxocara spp. infection and risk of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. In: *Acta Trop.* 2018, vol. 182, pp. 298-304.
5. ALVARADO-ESQUIVEL, Cosme. Toxocara infection in psychiatric inpatients: A case control seroprevalence study. In: *PLOS One.* 2013, vol. 8, nr. 4:e62606.
6. ANDRADE, L.D. Aspectos clinico-epidemiológicos da toxocaríase humana. In: *Rev Patol Trop.* 2000, nr. 29, pp. 147-159.
7. ANDRIEȘ L., RABA T., ȚURCANU A., BARBU D. *Toxocaroză. Materiale metodice.* Chișinău. 2003, 20 p.
8. ANDRIEȘ, L., REVENCO, N., STRATAN V. și al. *Imunodeficiența primară de tip umoral – diagnostic și tratament. Materiale metodice.* Chișinău: Ed. Foxtrot, 2017, 56 p.
9. ARDEKANI, A., ROSHANSHAD, A., HOSSEINI, S.A., MAGNAVAL, J.F., ABDOLLAHI, A., ROSTAMI, A. Toxocariasis-associated urinary system diseases: a systematic review of reported cases. In: *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2022, vol. 116, pp. 668-672. doi: 10.1093/trstmh/trab177
10. AUER, H., WALOCHNIK, J. Toxocariasis and the clinical spectrum. In: *Adv Parasitol.* 2020, vol. 109, pp. 111-130.
11. BADRI, M., ESLAHI, A.V., OLFATIFAR, M., DALVAND, S., HOUSHMAND, E., ABDOLI, A., MAJIDIANI, H., ESLAMI, A., ZIBAEI, M., JOHKOOL, M.G., et al. Keys

- to unlock the enigma of ocular toxocariasis: A systematic review and meta-analysis. In: *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2021, nr. 28, pp. 1-12.
12. BAHNEA, R., IVAN, A., CÂRDEI, E., LUCA, M., STOICA, O., LUCA, M. Studiu clinic și de laborator retrospectiv, asupra cazurilor de toxocarază la copiii spitalizați în perioada 2005-2008. In: *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat.* 2008, vol. 112, nr. 4, p. 938.
 13. BAKHSHANI, A., SHIRVAN, S.P., MALEKI, M., HAGHPARAST, A., BORJI, H. Evaluation of the effect of toxocara cati infection in the mouse model of allergic asthma: Exacerbation of allergic asthma symptoms and Th2 types of response. In: *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2020, vol. 71, 101488.
 14. BAKIRI, A.H., MINGOMATAJ, E.C. Parasites induced skin allergy: a strategic manipulation of the host immunity. In: *J Clin Med Res.* 2010 Dec 11; 2(6):247-55.
 15. BALȚĂ, M., POPESCU, M., CRIȘAN, E., ȘERBESCU, A., DIDILESCU, C. Toxocaroză pulmonară – prezentare de caz. In: *Revista medicală română.* 2010, vol. 57. nr. 4, pp. 280-283.
 16. BARISANI-ASENNBAUER, T, MACA, SM, HAUFF, W. Treatment of ocular toxocariasis with Albendazol. In: *J Ocul Pharmacol Ther* 2001, Jun.17, nr. 3, pp. 287-294.
 17. BARRIGA, O. A critical look at the importance, prevalence and control of toxocariasis and the possibilities of immunological control. In: *Veter. Parasitol.* 1998, vol. 29, pp. 195–234.
 18. BAZARGAN, N., LARI, A.N., BORHANI, M., MAJID, F., HARANDI, M.H. Allergic asthma manifestations in human and seropositivity to Toxocara, a soil-transmitted helminth of carnivores: A case-control study and scoping review of the literature. In: *Front Med (Lausanne).* 2022, vol. 9:920182.
 19. BERNARDESCHI, C., MONSEL, G., FRANCES, C., BRICAIRE, F., PARIS, L., CAUMES, E. Febrile exanthema revealing toxocariasis: a case report. In: *Acta Derm Venereol.* 2011 May, vol. 91 (3):350-1.
 20. BERRETT, A.N., ERICKSON, LD, GALE, S.D., STONE, A., BROWN, B.L., HEDGES, D.W. Toxocara Seroprevalence and associated risk factors in the United States. In: *Am J Trop Med Hyg.* 2017, vol. 97, nr. 6, pp. 1846–1850.
 21. BORECKA, A., KŁAPEĆ, T. Epidemiology of human toxocariasis in Poland - A review of cases 1978-2009. In: *Ann Agric Environ Med.* 2015, vol. 22, nr. 1, pp. 28-31.
 22. BOURDEAU, P. Toxocara canis. Infestation du chien e de L'homme; methods de lutte. In: *Le point veterinaire.* 1986, vol. 18, pp. 551-565.

23. BOWMAN, D.D. History of *Toxocara* and the associated larva migrans. In: *Adv Parasitol.* 2020, vol. 109, pp. 17-38. doi:10.1016/bs.apar.2020.01.037. Epub 2020, Apr 3. PMID: 32381197 Review.
24. BUTT, N.M., LAMBERT, J., ALI, S., BEER, P.A., CROSS, N.C., DUNCOMBE, A. et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. In: *Br J Haematol.* 2017, vol. 176, pp. 553-572.
25. CADORE, P.S., ZHANG, L., LEMOS, LDE L. et al. Toxocariasis and childhood asthma: a case-control study. In: *J Asthma.* 2016, vol. 53, pp. 601–606.
26. CALVETE, C., LUCIENTES, J., CASTILLO, J.A. et al. Gastrointestinal helminth parasites in stray cats from the mid-Ebro Valley, In: Spain. *Veter. Parasitol.* 1998, vol. 75, nr. 2-3, pp. 235-240.
27. CARABALLO, L., LLINÁS-CABALLERO, K. The Relationship of Parasite Allergens to Allergic Diseases. In: *Curr Allergy Asthma Rep.* 2023 Jul, vol. 23, nr. 7, pp. 363-373.
28. CARVALHO, E.A.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, vol. 1, pp. 74-79.
29. CARVALHO, E.A.A., ROCHA, R.L. Toxocariasis: larvae visceral migrans in children. In: *Pediatr (Rio J).* 2011, vol. 87, nr. 2, pp. 100-110.
30. CHIEFFI, P.P., ZEVALLOS LESCANO, S.A., RODRIGUES, E., FONSECA, G., VIEIRA DOS SANTOS, S. Human toxocariasis: 2010 to 2020. Contributions from Brazilian Researchers. In: *Research and Reports in Tropical Medicine*, 2021, nr. 12, pp. 81-91.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Ocular toxocariasis-United States*, 2009-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011, vol. 60, nr. 22, pp.734-736.
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Parasites. Neglected Parasitic Infections (NPIs) in the United States.* [Internet]. Disponibil: <https://www.cdc.gov/parasites/npi/> accessed January 12, 2022.
33. CEREMPEI, L., STRATULAT, P., GHINDA S. *Imunodeficiențele primare la copii. Indicații metodice.* Chișinău, 2013, 86 p.
34. Centers for Disease Control and Prevention. *Toxocariasis (Toxocara caris, Toxocara cati).* Disponibil: <https://www.cdc.gov/dpdx/toxocariasis/index.html> (last reviewed: July 9, 2023).

35. CHAI, J.Y., JUNG, B.K., HONG, S.J. Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents: an Update. In: *Korean J Parasitol*. 2021 Jun, vol. 59, nr.3, pp. 189-225.
36. CHEN, J., LIU, Q., LIU, G.H., ZHENG, W.B., HONG, S.J., SUGIYAMA, H., ZHU, X.Q., ELSHEIKHA, H.M. Toxocariasis: a silent threat with a progressive public health impact. In: *Infect Dis Poverty*. 2018 Jun 13, vol. 7, nr. 1, p. 59.
37. CHIA-KWUNG, FAN. Pathogenesis of cerebral toxocariasis and neurodegenerative diseases. In: *Adv Parasitol*. 2020, vol. 109, pp. 233-259. [PMID: 32381200].
38. CILLA, G., PERES-TRALLERO, E., GUTIERRES, C. et al. Seroprevalence of Toxocara infection in middle-class and disadvantaged children in northern Spain (Gipuzkoa, Basque, Country). In: *Eur. J. Epidemiol*. 1996, vol. 12, nr. 5, pp. 541–543.
39. COATI, N., SCHNIEDER, T., EPE, C. Vertical transmission of Toxocara cati Schrank 1788 (Anisakidae) in the cat. In: *Parasitological Researches*. 2004, vol. 92, nr. 2, pp. 142-146.
40. COBZARU, R.G., RÎPĂ, C., LEON, M.M., LUCA, M.C., IVAN, A., LUCA, M. Correlation between asthma and Toxocara canis infection. In: *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2012 Jul-Sep, vol. 116, nr. 3, pp. 727-730. PMID:23272518
41. COMES, C. A., POPESCU–SPINEI, S. *Metodologia cercetării științifice*. București: Ed. Cernaprint, 2005, 131p.
42. COOPER, P.J. Interactions between helminth parasites and allergy. In: *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009, vol. 9, p. 29.
43. CREȚU, Carmen-Michaela. *Toxocara Spp si toxocaroză umana*. In: Ed. Carol Davila. 2002, 230 p. ISBN 973-8047-87-0 C.Z.U. 576.8:61
44. DARVISH, S., MOHAMMADZADEH, I., MEHRAVAR, S., SPOTIN, A., ROSTAMI, A. The association between seropositivity to human toxocariasis and childhood asthma in northern Iran: a case-control study. In: *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021, vol, 49. nr. 1, pp. 25-31. doi: 10.15586/aei.v49i1.15.
45. DATTOLI, V.C., FREIRE, S.M., MENDONÇA, L.R., SANTOS, P.C., MEYER, R., ALCANTARA-NEVES, N.M. Toxocara canis infection is associated with eosinophilia and total IgE in blood donors from a large Brazilian centre. In: *Trop Med Int Health*. 2011, vol. 16, nr. 5, pp. 14–517.
46. DENT, A.E., KAZURA, J.W., KLIEGMAN, R.M. et al. Toxocariasis (Visceral and Ocular Larva Migrans). In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2011, pp. 1227-1229.

47. DESHAYES, S., BONHOMME, J., DE LA BLANCHARDIÈRE, A. Neurotoxocariasis: A systematic literature review. In: *Infection*. 2016, vol. 44, pp. 565–574.
48. DESPOMMIER, D. Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. In: *Clin. Microbiol. Rev* 2003, vol. 16, nr.2, pp. 265–272.
49. DHARMAGE, S.C., PERRET, J.L., CUSTOVIC, A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. In: *Front Pediatr*. 2019, vol. 7, p. 246.
50. DUBINSKÝ, P., HAVASIOVÁ-REITEROVÁ, K., PETKO, B., HOVORKA, I., TOMASOVICOVÁ O. Role of small mammals in the epidemiology of toxocariasis. In: *Parasitol*. 1995, vol. 10, pp. 187-193.
51. EHRHARD, T., KERNBAUM, S. Toxocara canis et toxocarose humaine. In: *Bulletin de l'Institut Pasteur*. 1979, vol. 77, pp. 225-287
52. FAN, C.K., LIAO, C.W., CHENG, Y.C. Factors affecting disease manifestation of toxocarosis in humans: genetics and environment. In: *Vet Parasitol*. 2013, Apr 15, vol. 193, nr. 4, pp. 342-352. doi: 10.1016/j.vetpar.2012.12.030.
53. FAKHRI, Y., GASSER, R.B., ROSTAMI, A., FAN, C.K., GHASEMI, S.M., JAVANIAN, M., BAYANI, M., ARMOON, B., MORADI, B. Toxocara eggs in public places worldwide - A systematic review and meta-analysis. In: *Environ. Pollution*, 2018, vol. 242, pp. 1467-1475.
54. FAZLOLLAHI, M.R., NAJMI, M., FALLAHNEZHAD, M., SABETKISH, N., KAZEMNEJAD, A., BIDAD, K., et al. The prevalence of asthma in Iranian adults: the first national survey and the most recent updates. In: *Clin Respir J.*, 2018, May vol. 12, nr. 5, pp. 1872-1881.
55. FERNANDO, S.D., WICKRAMASINGHE, V.P., DEWASURENDRA, R.L., et al. Comparative effect of Albendazole and diethylcarbamazine in the treatment of toxocariasis in children from Sri Lanka: a preliminary study. In: *J Clin Med Res*. 2011, vol. 3, nr. 3, pp. 46-51.
56. FIALHO, P.M., CORREA, C.R.S., LESCANO, S.Z. Asthma and seroconversion from Toxocara spp. infection: which comes first? In: *Biomed Res Int*. 2018, vol. 2018:4280792. doi:10.1155/2018/4280792.
57. FIALHO, P.M., CORREA, C.R.S., LESCANO, S.Z. Seroprevalence of toxocariasis in children with urticaria: a population-based study. In: *J Trop Pediatr*. 2017, vol. 63, pp. 352-357.

58. FILLAUX, J., MAGNAVAL, J-F. Laboratory diagnosis of human toxocariasis. In: *Vet Parasitol.* 2013, vol. 193, nr. 4, pp. 327-36.
59. FRAGOSO, R.P., MONTEIRO, M.B.M., LEMOS, E.M., et al. Anti-Toxocara antibodies detected in children attending elementary school in Vitoria, State of Espirito Santo, Brazil: prevalence and associated factors. In: *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011, vol. 44, nr. 4, pp.461–466.
60. IURIAN, S.I., MOCANU, L., CRIȘTIU, O., VIDRIGHIN, A. Dificultăți diagnostice la un caz de hiperleucocitoză. In: *Acta Medica Transilvanica.* 2014, vol. 2, nr. 1, pp. 48-50.
61. GAVIGNET, B., PIARROUX, R., et al. *Cutaneous manifestations of human toxocariasis.* *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008, vol. 59 nr. 6: pp. 1031-1042.
62. GAZZINELLI-GUIMARAES, P.H., DE QUEIROZ PRADO, R., RICCIARDI, A., BONNE-ANNEE, S., SCIURBA, J., KARMELE, E.P., et al. Allergen presensitization drives an eosinophil-dependent arrest in lung-specific helminth development. In: *J Clin Invest.* 2019, vol. 129, nr. 9, pp. 3686–3701.
63. GRAMA, D.F., LESCANO, S.Z., PEREIRA MOTA, K.C., DOS ANJOS PULTZ, B., MIRANDA, JS, SILVA SEGUNDO, GR, et al. . Seroprevalence of Toxocara spp. in children with atopy. In: *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014, vol. 108, pp. 797–803. 10.1093/trstmh/tru165. doi: 10.1093/trstmh/tru165.
64. GHINDA, S., ABABII, I., DANILOV, L., CHIROȘCA, V., LESNIC, E., CARAIANI, O., GUILA, A. *Metodă de determinarea gradului de intoxicație endogenă la copii cu amigdalită cronică.* Brevet de invenție MD 963 Z 2016.05.3, BOPI nr. 10/2015.
65. GHINDA, S., CALENDĂ, O., POPA, M., SMEȘNOI, V., LUCIAN, A., GRIBINET, L., ROTARU, N., IACONI, L., **ROTARU-LUNGU, C.** *Metoda simplificată de apreciere a indexului leucocitar al alergiei.* Certificat de inovator N. 50, a fost înregistrată la institutul de Ftiziopneumologie la data de 4 august 2009.
66. GHINDA, S., FRUNZE, N., CHIROȘCA, V., BRUMARI, A., CHIRIȚA, A., IASCHINA, V., DONICA, A. *Metoda de determinare a reacțiilor de adaptare a organismului după leucoformulă.* Certificat de inovator N. 3, a fost înregistrată la institutul de Ftiziopneumologie la data de 20 noiembrie 1997.
67. GHINDĂ, S., PLĂCINTĂ, GH., PROCOPIȘIN, L., SMEȘNOI, V., **ROTARU-LUNGU, C.** Corelația imunității celulare și umorale la pacienții cu toxocaroză asociată cu patologie respiratorie. In: *Anale științifice USMF "N. Testemițanu".* Chișinău, 2009, nr 3(10), pp. 144-148.

68. GHINDA, S., PLĂCINTĂ, Gh., SMEȘNOI, V. Reactivitatea imună la pacienții cu afecțiuni pulmonare asociate cu toxocaroză. In: *Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”*. Chișinău, 2010, vol. 3, pp. 196-200. ISBN 978-9975- 918-81-7.
69. GHINDA, S., PLĂCINTĂ, GH., SMEȘNOI, V. ș.a. Particularitățile reactivității preimune la bolnavi cu patologia aparatului respirator asociată cu toxocaroză. In: *Anale Științifice ale 41 Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2013, vol. 3, pp. 759-763. ISBN 978-9975-918-81-7.
70. GHINDA, S., SMESHNOI, V., ZINCENCO, N., **ROTARU-LUNGU, C.** Immunological reactivity of patients with pathology of the respiratory system in combination with toxocariasis depending on duration of the disease and the age of patients. In: *International Scientific Conference on Microbial Biotechnology 4th edition*. Chișinău, 2016, pp. 63-64.
71. GOTLIB, J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. In: *Am J Hematol*. 2017, vol. 92, nr. 11, pp.1243-1259. [PubMed ID: 29044676].
72. GRAMA, D.F., LESCANO, S.Z., PEREIRA MOTA, K.C., et al. Seroprevalence of *Toxocara* spp. in children with atopy. In: *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014, vol. 108, pp. 797-803. doi:10.1093/trstmh/tru165.
73. GUO, C., BOCHNER, B.S. Workup for eosinophilia. In: *Allergy Asthma Proc*. 2019 Nov 1, vol. 40, nr. 6, pp. 429-432. doi:10.2500/aap.2019.40.4264.
74. GUHA, M., JARIWALA, S., JINJOLOVA, N., et al. Toxocariasis presenting as eosinophilic ascites in a post-partum female. In: *J Parasit Dis*. 2015, vol. 39, nr. 2, pp. 284-286. doi:10.1007/s12639-013-0331-4.
75. GUILĂ, A., LESNIC E., **ROTARU-LUNGU, C.**, GHINDA, S., PRIVALOVA, E., BRUMARU, A. Interrelația clinico-imunologică a indicatorilor intoxicației endogene la pacienții cu asocierea între tuberculoză pulmonară și toxocaroză. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*. Chișinău, 2019, nr 3(63), pp. 219-223.
76. ITOH, N. Survey on T. cati in domestic cats. In: *J. Jap. Assoc. Infec. Dis*. 2000, vol. 74, nr. 10: pp. 824–827.
77. LJUNGSTROM, I., KNAPEN VAN, F. An epidemiological and serological study of *Toxocara* infection in Sweden. In: *Scand J Infect Dis* 1989, vol. 21, nr. 1, pp. 87-93.

78. HAMILTON, C.M., YOSHIDA, A., PINELLI, E., HOLLAND, C.V. Toxocariasis. In: *Bruschi F., editor. Helminth Infections and their Impact on Global Public Health. Springer; Wien, Austria. 2014. pp. 425–455.*
79. HOLLAND, C.V., SMITH, H.V. Toxocara: The Enigmatic Parasite. In: *CABI Publishing. Wallingford, UK, Cambridge, MA, USA. 2006, 313p. ISBN10: 1845930266/ISBN13: 9781845930264.*
80. HOMBU, A., YOSHIDA, A., KIKUCHI, T., NAGAYASU, E., KUROKI, M., MARUYAMA, H. Treatment of larva migrans syndrome with long-term administration of Albendazole. In: *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2019, vol. 52: pp. 100–105.
81. HOTEZ, P.J. Neglected infections of poverty in the United States of America. In: *PLOS Negl Trop Dis* 2008, June 25, vol. 2, nr. 6, p.256.
82. HORTON, J. Albendazole: A review of anthelmintic efficacy and safety in humans. In: *Parasitology.* 2000, vol. 121, p.113-132.
83. HEALY, S.R., MORGAN, E.R., PRADA, J.M., BETSON, M. Brain food: rethinking food-borne toxocariasis. In: *Parasitology*, 2022, vol. 149, pp. 1-9.
84. HUMBERT, P., NIEZBORALA, M., SALEMBIER, R., AUBIN, F., PIARROUX, R., BUCHET, S., et al. Skin manifestations associated with toxocariasis: a case-control study. In: *Dermatology.* 2000, vol. 201, nr. 3, pp. 230-234.
85. HUR, JH. et al. Chest CT findings of toxocariasis: correlation with laboratory results. In: *Clin Radiol.* 2014, vol. 69, nr. 6, pp.285-290. doi: 10.1016/j.crad.2014.01.025.
86. IDDAWELA, D., EHAMBARAM, K., BANDARA, P. Prevalence Of Toxocara Antibodies Among Patients Clinically Suspected To Have Ocular Toxocariasis. In: *A Retrospective Descriptive Study In Sri Lanka. BMC Ophthalmol.* 2017 Apr 24, vol. 17, nr. 1, p. 50.
87. 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, vol. 90, nr. 5, pp. 337-343. doi : 10.1097 /MD.0b013e31822f63fb.
88. JOHN, D.T., WILLIAM, A. *Markell and Voge's Medical Parasitology.* Elsevier Health Sciences, 2006, 9th ed., 480 p. ISBN-13: 978-0721647937.
89. JIA, C., DONG-HUI, Z., ALASDAIR, J., NISBET, M., et al. Advances in molecular identification, taxonomy, genetic variation and diagnosis of Toxocara spp. In: *Journal Infection, Genetics and Evolution.* 2012. no. 12. p. 1344–1348.

90. JIN, Y., SHEN, C., HUH, S., SOHN, W.M., CHOI, M.H., HONG, S.T. Serodiagnosis of toxocariasis by ELISA using crude antigen of *Toxocara canis* larvae. In: *Korean J Parasitol.* 2013 Aug, vol. 51, nr. 4, pp. 433-439. doi: 10.3347/kjp.2013.51.4.433.
91. KANG, Y.R., KIM, S.A., JEON, K., KOH, W.J., SUH, G.Y., CHUNG, M.P., KIM, H., KWON, O.J., KANG, E.S., UM, S.W. Toxocariasis as a cause of new pulmonary infiltrates. In: *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013 Mar, vol. 17, nr. 3, pp. 412-417.
92. KANOBANA, K., VEREECKEN, K., DIAZ R.J., et al. *Toxocara* seropositivity, atopy and asthma: a study in Cuban schoolchildren. In: *Trop Med Int Health.* 2013, vol. 18, nr. 4, pp. 403-406. doi: 10.1111/tmi.12073.
93. KAZACOS, K.R. Protecting children from helminthic zoonosis. In: *Contemp. Pediatr.* 2000, vol. 17, nr. 3: pp. 1-24.
94. KEEGAN, J.D., HOLLAND, C.V. A comparison of *Toxocara canis* embryonation under controlled conditions in soil and hair. In: *J. Helminthol.* 2013, vol. 87, pp. 78-84.
95. KROTEN, A., TOCZYŁOWSKI, K., OŁDAK, E., SULIK, A. Toxocarosis in children: poor hygiene habits and contact with dogs is related to longer treatment. In: *Parasitology Research*, 2018, vol. 117, pp. 1513-1519.
96. KUENZLI, E., NEUMAYR, A., CHANEY, M., BLUM, J. Toxocariasis-associated cardiac diseases-a systematic review of the literature. In: *Acta Trop.* 2016, vol. 154, pp. 107-20.
97. LÓPEZ M.D.E, L, BOJANICH, M.V., JACOBACCI, J.M., SERCIC, C., MICHELINI, A. Alonso. *Toxocara canis* and bronchial asthma. In: *J M. Medicina* 2010, vol. 70, nr. 1, pp.75-78.
98. LI, L., GAO, W., YANG, X., WU, D., BI, H., ZHANG, S., et al. Asthma and toxocariasis. In: *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014, vol. 113, nr. 2, pp. 187-192.
99. LIM, P.K.C., YAMASAKI, H., MAK, J.W., WONG, S.F., CHONG, C.W., YAP, I.K.S., AMBU, S., KUMARASAMY, V. Field evaluation of a rapid diagnostic test to detect antibodies in human toxocariasis. In: *Acta Trop.* 2015, vol. 148, pp. 32-37.
100. MA, G., HOLLAND, C.V., WANG, T., HOFMANN, A., FAN, C-K., MAIZELS, R.M., et al. Human toxocariasis. In: *Lancet Infect Dis.* 2018, vol. 18, nr. 1, pp. 14-24.
101. MACIAG, L., MORGAN, E.R., HOLLAND, C. *Toxocara*: time to let cati ‘out of the bag’. In: *Trends Parasitol.* 2022, vol. 38, pp.280-289.

102. MACPHERSON, C.N. The epidemiology and public health importance of toxocariasis: a zoonosis of global importance. In: *J Parasitol.* 2013, Nov, vol. 43 nr.12-13, pp. 999-1008. doi: 10.1016/j.ijpara.2013.07.004. Epub 2013 Aug 14. PMID: 23954435.
103. MAFFRAND, R., AVILA-VÁZQUEZ, M., PRINCICH, D., ALASIA P. Toxocariasis ocular congénita en un recién nacido prematuro. In: *An. Pediatr. (Barc).* 2006, vol. 64, nr. 6, pp. 599-600.
104. MAGNAVAL, J. F., MICHAULT, A., CALON, N., CHARLET. Epidemiology of human toxocariasis in La Réunion. In: *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994, vol. 88, nr. 5, pp. 531–533.
105. MAGNAVAL, J.F., GLIKMAN, L.T., DORCHIES, P., MORASSIN, B. Highlights of human toxocariasis. In: *Korean J Parasitol* 2001, Mar, vol. 39, nr. 1, pp. 1-11.
106. MAGNAVAL, J.F., BOUHSIRA, E., FILLAUX, J. Therapy and Prevention for human toxocariasis. In: *Microorganisms.* 2022, vol. 10, nr. 241, pp. 1002-1024.
107. MAŁAFIEJ, E., SPIEWAK, E. The significance of the level of antibodies in the evaluation of the effects of treatment of toxocariasis. In: *Wiad Parazytol.* 2001, vol. 47, nr. 4: pp. 805-10. PMID:16886431.
108. MANINI, M.P., MARCHIORO, A.A., COLLI, C.M., NISHI, L., FALAVIGNA-GUILHERME, A.L. Association between contamination of public squares and seropositivity for *Toxocara* spp. in children. In: *Vet Parasitol.* 2012, vol. 188, pp. 48-52.
109. MATEI, D., GHERGHINA, I., CINTEZĂ, E. Infestația cu *toxocara canis* la copil. In: *Practica medicală.* 2006, vol. 1, nr. 1-2, pp. 35-39.
110. MARCHIORO, A.A., COLLI, C.M., FERREIRA, É.C., VIOL, B.M., ARAÚJO, S.M., FALAVIGNA-GUILHERME, A.L. Risk factors associated with toxoplasmosis and toxocariasis in populations of children from nine cities in southern Brazil. In: *J Helminthol.* 2015, vol. 89, pp. 428-432.
111. MARTINEZ-BARBABOSA, I., RUIZ-GONZALES, L.A., GUTIERREZ-QUIROZ, M., et al. Frequency of *Toxocara cati* eggs in domestic cats in Mexico City and the State of Mexico Bol. In: *Chil. Parasitol.* 1997, vol. 52, nr. 1-2, pp. 12-17. ISSN/ISBN:0365-9402.
112. MAZUR-MELEWSKA, K., JOŃCZYK-POTOCZNA, K., KEMNITZ, P., MANIA, A., FIGLEROWICZ, M., SŁUŻEWSKI, W. Pulmonary presentation of *Toxocara* sp. infection in children. In: *Pneumonol Alergol Pol.* 2015, vol. 83, pp. 250-255.

113. MENDONÇA, L.R., FIGUEIREDO, C.A., ESQUIVEL, R., et al. Seroprevalence and risk factors for *Toxocara* infection in children from an urban large setting in Northeast Brazil. In: *Acta Trop.* 2013, vol. 128: pp. 90-95.
114. MIZGAJSKA, H., JAROSZ, W., REJMENCIAK, A. WIAD. PARAZYTOL. Rozmieszczenie zrodel inwazji *toxocara* spp. W: *Srodowisku miejskim i wiejskim w polsce.* 2001, vol. 47, nr. 3, pp. 399-404.
115. MOHAMMADZADEH, I., RIAHI, S.M., SABER, V., DARVISH, S, AMROVANI, M., AREFKHAH, N., et al. The relationship between *Toxocara* species seropositivity and allergic skin disorders: a systematic review and meta-analysis. In: *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2018, vol. 112, pp. 529–537.
116. MOLIVAR-MEJIA, Adrian. Toxocariasis in the Americas: Burden and Disease Control. In: *Curr. Trop. Med. Rep.*, 2014, nr. 1, pp. 62-68. DOI 10.1007/s40475-013-0010-7.
117. MOMEN, T., ESMAEILL, N., REISI, M. Seroprevalence of *Toxocara Canis* in Asthmatic Children and its Relation to the Severity of Diseases - a Case-Control Study. In: *Med Arch* 2018 Jun, vol. 72, nr. 3, pp. 174-177.
118. MORAIS, F.B., MACIEL, A.L., FARIAS, T.E., et al. Ultrasonographic findings in ocular toxocariasis. In: *Arq Bras Oftalmol.* 2012, vol. 75, nr. 1, pp. 43-7.
119. MORARU, D., CÂRDEI, E., ANTON, D, BOZOMITU, L. Sindromul Larva migrans visceralis (*Toxocaroza*) la copil – în pediatrie. In: *Pediatrics.* 2000, vol. XLIX, nr.3: pp. 279-287.
120. MOSAYEBI, M., MOINI, L., HAJIHOSSEIN, R., et al. Detection of specific antibody reactivity to *Toxocara* larval excretory-secretory antigens in asthmatic patients (5-15 years). In: *Open Microbiol J.* 2016, vol. 10: pp. 162-167.
121. MUÑOZ-GUZMÁN, M.A., Del RÍO-NAVARRO, B.E., VALDIVIA-ANDA, G., ALBA-HURTADO, F. The increase in seroprevalence to *Toxocara canis* in asthmatic children is related to cross-reaction with *Ascaris suum* antigens. In: *Allergol Immunopathol (Madr).* 2010, May-Jun, vol. 38, nr. 3: pp. 115-121.
122. NEGRI, E.C., SANTARÉM, V.A., RUBINSKY-ELEFANT, G., et al. Anti-*Toxocara* spp. antibodies in an adult healthy population: serosurvey and risk factors in Southeast Brazil. In: *Asian Pacific J Trop Biomed.* 2013, vol. 3, nr. 3: pp. 211-6.
123. NIJSSE, R., MUGHINI-GRAS, L., WAGENAAR, J.A., FRANSSEN, F., PLOEGER, H.W. Environmental contamination with *Toxocara* eggs: a quantitative approach to estimate the

- relative contributions of dogs, cats and foxes, and to assess the efficacy of advised interventions in dogs. In: *Parasit Vectors*. 2015, Jul 28, vol. 8: pp. 397.
124. NÚÑEZ, C.R., MARTÍNEZ, G.D.M., ARTEAGA, S.Y., et al. Prevalence and risk factors associated with *Toxocara canis* infection in children. In: *Sci World J*. 2013, vol. 2013: pp. 1-4.
 125. O'LORCAIN, P. Epidemiology of *Toxocara* spp. in stray dogs and cats in Ireland. In: *J. Helminthol*. 1994, vol. 68, nr. 4: pp. 331-336.
 126. OGBOGU, P.U., ROSING, D.R., HORNE, M.K. III. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. In: *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007, vol. 27, nr. 3: pp. 457-475.
 127. OVERGAAUW, P.A., VAN KNAPEN, F. Veterinary and public health aspects of *Toxocara* spp. In: *Vet Parasitol*. 2013, vol. 193: pp. 398-403.
 128. PARK, B. H. et al. Infection and Nitroblue-tetrazolium Reduction by Neutrophils. In: *The Lancet*, vol. 11, 1968, N. 7567, p. 532-534.
 129. PARK, B.M., JEONG, S.O., PARK, H.S., JUNG, S.S., KIM, S.Y., KIM, J.O., LEE, J.E. Differences in the clinical and radiological characteristics of lung-involved toxocariasis between toxocariasis with eosinophilia and those without eosinophilia. In: *J Thorac Dis*. 2014, Dec, vol. 6, nr. 12: pp. 1757-64.
 130. PARISE, M.E., HOTEZ, P.J., SLUTSKER, L. Neglected parasitic infections in the United States: needs and opportunities. In: *J Trop Med Hyg*. 2014, vol. 90, pp. 783-855.
 131. PINELLI, E., ARANZAMENDI, C. *Toxocara* infection and its association with allergic manifestations. In: *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2012, Mar, vol. 12, nr. 1, pp. 33-44.
 132. PAWLUK, S.A., ROELS, C.A., WILBY, K.J., ENSOM, M.H.H. A review of pharmacokinetic drug-drug interactions with the anthelmintic medications Albendazole and mebendazole. In: *Clin Pharmacokinet*. 2015, vol. 54, pp. 371-383.
 133. PAWLOWSKI, Z. S. Toxocarosis in humans: treatment dilemma. In: *Acta parasitologica*. 2000, vol. 45, nr. 3, pp. 139.
 134. PAWLOWSKI, Z. Toxocariasis in humans. Clinical expression and treatment dilemma. In: *J Helminthol*. 2007, Feb, vol. 75, nr. 4, pp. 299-305.
 135. PEREIRA, L.C., ELEFANT, G.R., NÓBREGA, Y.M., et al. *Toxocara* spp. seroprevalence astmin pregnant women in Brasília, Brazil. In: *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2016, vol. 49, nr. 5, pp. 641-643.

136. PETITHORY, J.C., BEDDOCK, A. Rôle de *Toxocara cati* dans le syndrome de larva migrans visceral. In: *Bull. Soc. Fr. Parasitol.* 1997, vol. 15, nr. 2, pp. 199-211.
137. PETITHORY, J.C., VANDEMEULEBROUCKE, E., JOYSSEANCE, P., BISOGNANI, A. New data on anisakiasis. In: *Bull. Soc. Fr. Parasitol.* 1996, vol. 14, nr. 1, pp. 79-84.
138. PONCE-MACOTELA, M., MARTÍNEZ-GORDILLO, M.N. Toxocara: seroprevalence in Mexico. in Bowman DD. Toxocara and toxocariasis. In: *Adv Parasitol.* 2020, vol. 109, pp. 341-355.
139. POPESCU, A., GREBLESCU, R. Toxocara infection in patients with asthma and benefits of antihelminthic therapy. In: *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014, vol. 69, pp. 170–171.
140. PINELLI, E., BRANDES, S., DORMANS, J., GREMMER, E., VAN LOVEREN, H. Infection with the roundworm toxocara canis leads to exacerbation of experimental allergic airway inflammation. In: *Clin Exp Allergy.* 2008, vol. 38, nr.4, pp. 649–658.
141. PLĂCINTĂ, Gh., ȚÎBULEAC, S., ONU, V., GORELCO, T., CONOVALI, C., PAVLOV, IU. ș. a. Unele particularități ale hipereozinofiliei sangvine la pacienții din Republica Moldova. In: *Curierul Medical.* 2007, vol. 1, nr. 295, pp. 41-43. ISSN 0130-1535.
142. PLĂCINTĂ Gh. Toxocaroză – problemă actuală a serviciului medical și sanitar public. In: *Chisinau: Editura: Tipografia Sirius,* 2017, 240 p. ISBN 978-9975-57-244-6.
143. PLĂCINTĂ, Gheorghe, ȘTIRBU, Tatiana, TOVBA, Lidia. Evolution of the toxocariasis monoinvasion in comparison with the toxocariasis associated with the other parasites in children. In: *The Moldovan medical Journal,* February 2018, vol. 61, nr. 1: pp. 36-41.
144. PLACINTA Gh. Monoinvasion with *Toxocara canis* in children. In: *The Moldovan medical Journal.* 2018, June, vol. 61, nr. 2: pp. 17-20. doi:10.5281/zenodo.1186196. UDC:616.995.132-053.2.
145. PLĂCINTĂ, Gh., ȘTIRBU, T., VINOGRADOV, I. Toxocariasis with marked eosinophilic leucocytosis in a 3 years old child – case presentation. In: *Клінічна анатомія та оперативна хірургія. Україна, Черновці,* 2017, vol. 16, nr. 4: с. 108-112. УДК 616.995.132.8-06:616.155.391]-071-053.2.
146. PLĂCINTĂ, Gheorghe. Larva S2 a genului *Toxocara* la gazda naturală și accidentală. In: *Curierul Medical.* 2006, vol. 6, nr. 294, pp. 24-26. ISSN 0130-1535.
147. PLĂCINTĂ, Gh., PAVELIUC, P., BUJOR, T. Toxocaroză larvară gravă – prezentare de caz. In: *Curierul Medical.* 2013, vol. 1, nr. 56: pp. 76-80. ISSN 0130-1535.

148. PLĂCINTĂ, Gheorghe. Caz clinic de toxocaroză larvarică cu evoluție îndelungată (9 ani), cu manifestări de afectare sistemică, inclusiv pulmonară (suspectat tbc-multiple focare mici în pulmoni). In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău*, 2013, vol. 3, nr. 48, pp. 75-78. ISSN 1729-8687.
149. PLĂCINTĂ, Gheorghe. *Toxocaroză: aspecte medico-sociale; manifestări clinico-evolutive; conduita managerială și terapeutică*. In: Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2019, 46 p. CZU: 616.995.132 (043.2).
150. PROCOPIȘIN, L., BÂRDAN, L., **ROTARU-LUNGU, C.** Răspîndirea astmului bronșic la copii. In: *Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice (materialele conferinței)*. Chișinău, 2007, pp. 48-53.
151. QUALIZZA, R., INCORVAIA, C., GRANDE, R., MAKRI, E., ALLEGRA, L. Seroprevalence of IgG anti-Toxocara species antibodies in a population of patients with suspected allergy. In: *J Gen Med*. 2011, vol. 4, pp. 783-787.
152. RABA, T., ȚIBULEAC, S., MOGOREANU, P. ș.a. Aspecte clinico-paraclinice ale Larva migrans visceralis la copii. In: *Jurnal Român de Pediatrie*. Cluj-Napoca, 2002, vol. 3, pp. 71-74.
153. RĂDULESCU SIMONA, ERNEST, A. MEYER. Parazitologie medicală. 1994, 333 p.
154. RĂDULESCU Simona. Parazitoze ale aparatului respirator. In: *Pneumologia*. Ed. Carol Davila. 2008.
155. RANASURIYA, G., MIAN, A., BOUJAOUDE, Z., TSIGRELIS, C. Pulmonary toxocariasis: a case report and literature review. In: *Infection*. 2014, vol. 42, pp. 575-578.
156. **ROTARU-LUNGU, C.** Toxocaroză - problemă actuală de sănătate în practica medicală (revistă a literaturii). In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Chișinău, 2019, nr 3(63), pp. 281-287.
157. **ROTARU-LUNGU, C.** Variabilitatea clinică a infecției cu Toxocara canis la copil. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Chișinău, 2023, nr. 3(73), pp. 133-136.
158. **ROTARU-LUNGU, C., PROCOPIȘIN L.** Toxocaroză pulmonară—prezentare de caz. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. tiin e Medicale. Chișinău, 2012, nr 4(36), pp. 293-295 .
159. ROSTAMI, A., RIAHI, S.M., HOLLAND, C.V., TAGHIPOUR, A., KHALILI-FOMESHI, M., FAKHRI, Y., et al. Seroprevalence estimates for toxocariasis in people worldwide: A

- systematic review and meta-analysis. In: *PLOS Negl Trop Dis*. 2019, vol. 13, nr. 12. 0007809. [PubMed ID:31856156].
160. ROSTAMI, A., MA, G., WANG, T., KOEHLER, A.V., HOFMANN, A., CHANG, B.C.H., MACPHERSON, C.N., GASSER, R.B. Human toxocariasis – a look at a neglected disease through an epidemiological “prism”. In: *Infection, Genetics and Evolution*. 2019, Oct, vol. 74, 104002.
 161. RUBINSKY-ELEFANT, G., HOSHINO-SHIMIZU, S., ABE JACOB, C.M., et al. Potential immunological markers for diagnosis and Asafdiapeutic assessment of toxocariasis. In: *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2011, vol. 53, nr. 2, pp. 61-65.
 166. SAKAI, Shuji, SHIDA, Yoshitaka, TAKAHASHI, Naoki, YABUUCHI, Hidetake, SOEDA, Hiroyasu, et. al. Pulmonary lesions associated with Visceral Larva Migrans due to *Ascaris suum* or *Toxocara canis*: imaging of six cases. In: *American Journal of Roentgenology*. 2006, nr. 186, pp. 1697–702.
 167. SÁNCHEZ, T.J.E., LÓPEZ, G. J.P., GONZÁLEZ, N. M., VILLASECA, D. E., MANIEU, M. D., ROIZEN, B.A., NOEMÍ, H. I., VIOVY, A.A. Prevalence of ocular lesions in children seropositive to *Toxocara canis*. In: *Rev Chilena Infectol*. 2011, Oct, vol. 28, nr. 5, pp. 431-434.
 168. SANDES, L.F.F., BARBOSA, I.S.P., FOSSA, J.C.R., et al. Eosinophilic Pneumonia Due to Toxocariasis: A Rare Case Report in a Paediatric Patient and Literature Review. In: *EMJ Respir*. 2012, vol. 36, nr. 4, pp. 258-259. doi.org/10.33590/emjrespir/10151973.
 169. 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*. 2017, vol. 91, pp. 534-538.
 170. SANTOS, P.C., TELMO, P.L., LEHMANN, L.M., et al. Frequency of *Toxocara* spp. antibodies in umbilical cords of newborns attended at the University Hospital in Southern Brazil and factors associated with infection. In: *Acta Trop*. 2017, vol. 170, pp. 43-47.
 171. SARIEGO, I., KANOBANA, K., JUNCO, R., et al. Frequency of antibodies to *Toxocara* in Cuban schoolchildren. In: *Trop Med Int Health*. 2012, vol. 17, nr. 6, pp. 711-714.
 172. ȘCIUCA, S., GHINDA, S., GUDUMAC, V., TOMACINSCHII, C. *Sistemul imun și metode de diagnostic în imunologie. Recomandare metodică*. Chișinău, 2018, 74 p.
 173. ȘCIUCA, Svetlana, SELEVESTRU, Rodica, COTOMAN, Aliona. *Bronșita cronică la copil (Protocol clinic național)*. Chișinău, 2014, 38p.

174. SILVA, M.B., AMOR, A.L.M., SANTOS, L.N., et al. Risk factors for *Toxocara* spp. seroprevalence and its association with atopy and asthma phenotypes in school-age children in a small town and semi-rural areas of Northeast Brazil. In: *Acta Trop.* 2017, vol. 174, pp. 158-164.
175. SONG, H.B., LEE, D., JIN, Y., KANG, J., CHO, S.H., PARK, M.S., et al. Prevalence of Toxocariasis and Its Risk Factors in Patients with Eosinophilia in Korea. In: *Korean J Parasitol.* 2020, vol. 58, nr. 4, pp. 413-419. [PubMed ID:32871635].
176. SOWEMIMO, O.A., LEE, Y.L., ASAOLU, S.O., CHUANG, T.W., AKINWALE, O.P., BADEJOKO, B.O., GYANG, V.P., NWAFOR, T., HENRY, E., FAN, C.K. Seroepidemiological study and associated risk factors of *Toxocara canis* infection among preschool children in Osun State, Nigeria. In: *Acta. Trop.* 2017, vol. 173, pp. 85-89.
177. SPINEI, L., LOZAN, O., BADAN, V. *Biostatistica*. Chişinău, 2009. 186 p. ISBN 978-9975-78-743-7.
178. SHARIFDINI, M., ZAREAN, M., SADREDINAMIN, M., ZARE-BAVANI, M., SHARIFI-YAZDI, S., et al. Seroprevalence of Toxocariasis Among Hypereosinophilic Children: A Single Center Study, Tehran, Iran. In: *Arch Pediatr Infect Dis.* 2023, vol. 11, nr. 1, 123107.
179. SHARGHI, N., SCHANTZ, P.M., CARAMICO, L., BALLAS, K., TEAGUE, B.A., HOTEZ, P.J., Environmental exposure to *Toxocara* as a possible risk factor for asthma: a clinic-based case-control study. In: *Clin Infect Dis.* 2001 Apr, vol. 32, nr. 7, pp. 111-116.
180. SINGER, C., STANCU, P., COŞOVEANU, S., CONSTANTIN, R., TRĂSCĂ, D., ANGHELINA, L.A. Toxocaroză-cauză de hipereozinofilie la copil. In: *Craiova medicală*. 2007, vol. 9, nr. 2, pp. 183-185.
181. SKULINOVA, K., NOVAK, J., KASNY, M., KOLAROVA, L. Seroprevalence of larval toxocarosis in the Czech Republic. In: *Acta Parasitol.* 2020, vol. 65, nr. 1: pp. 68–76.
182. SMEŞNOI V. *Caracterul devierilor imune la pacienţii cu toxocaroză asociată cu afectarea aparatului respirator*. In: Autoreferatul tezei de doctor în ştiinţe medicale. Chişinău, 2015, 159 p. CZU: 616.24-002.8+616-056.3:616.98.
183. STANCU, M., RUTINSKAIA, A., ERHAN, D., et.al. Date referitoare la statutul parazitologic la copii cu imunodeficienţe achiziţionate. In: *Materialele conf. ştiinţifice consacrate jubileului 80 ani de la naştere a profesorului universitar Eli Naum Şleahov*. Chişinău, 2000, pp. 98-100.

184. STOICESCU, R.M., MIHAI, C.M., GIANNAKOPOULOU, A.D. Marked hypereosinophilia in a toddler: a case report. In: *J Med Life*. 2011, vol. 4, nr. 1, pp. 105-108.
185. STRUBE, C., HEUER, L., JANECEK, E. Toxocara spp. infections in paratenic hosts. In: *Vet Parasitol*. 2013, vol. 193, nr. 4, pp. 375-89.
186. TALVIK, H., MOKS, E., MÄGI, E., JÄRVIS, T., MILLER, I. Distribution of Toxocara infection in the environment and in definitive and paratenic hosts in Estonia. In: *Acta Vet Hung*. 2006, vol. 54, nr. 3, pp. 399-406. doi: 10.1556/AVet.54.2006.3.10.
187. TAYLOR, M.R.H., KEANE, C.T., O'CONNOR, P., GIRDWOOD, R.W., SMITH, H. Clinical features of covert toxocariasis. In: *Scand J Infect Dis*. 1987, vol. 19, pp. 696-699.
188. TINTIUC, D., BADAN, V., RAEVSCHI E., GROSSU, Iu., GREJDEANU T., VICOL, C., MARGINE, L. *Biostatistica și metodologia cercetării științifice*. Ch.: Medicina, 2011, 344 p. ISBN 978-9975-113-2831.
189. ȚÎBULEAC, S., PLĂCINTĂ, GH., MUDREAC, R., RAȚĂ S., TERTEAC, L., GORAȘ, V., STANCU, V. Ascaridoza câinelui și toxocaroza în orașul Chișinău. In: *Curierul medical*. 2006, vol. 6, pp. 13-15.
190. VIÑAS, M., POSTIGO, I., SUÑÉN, E., MARTÍNEZ, J. Urticaria and silent parasitism by Ascaridoidea: Component-resolved diagnosis reinforces the significance of this association. In: *PLOS Negl Trop Dis*. 2020, vol. 14, nr. 4, 0008177.
191. WEATHERHEAD, J.E., PORTER, P., COFFEY, A., HAYDEL, D., VERSTEEG, L., ZHAN, B., et al. Ascaris larval infection and lung invasion directly induces severe allergic airway disease in mice. In: *Infect Immun*. 2018, vol. 86, nr. 12, pp. 533-548.
192. WIŚNIEWSKA-LIGIER, M., WOŹNIAKOWSKA-GEŚICKA, T., SOBOLEWSKA-DRYJAŃSKA, J. et al. Analysis of the course and treatment of toxocariasis in children-a long-term observation. In: *Parasitol Res*. 2012, vol. 110, pp. 2363–2371.
193. WOODHALL, D.M., EBERHARD, M.L., PARISE, M. E. Neglected parasitic infections in the United States: toxocariasis. In: *J Trop Med Hyg*. 2014, May, vol. 90, nr 5, pp. 810-813. doi: 10.4269/ajtmh.13-0725.
194. WOODHALL, D.M., FIORE, A.E. Toxocariasis: a review for pediatricians. In: *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014, vol. 3, nr. 2, pp. 154-159.
195. WONG, C., HO, C., KO, F. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN- γ , IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma. In: *Clin Exp Immunol*. 2001, vol. 125, pp. 177–183.

196. WU, Y., DUFFEY, M., ALEX, S.E., SUAREZ-REYES, C., CLARK, E.H., WEATHERHEAD, J.E. The role of helminths in the development of non-communicable diseases. In: *Front Immunol.* 2022, Aug, vol. 13, pp. 941-977.
197. YANG, H.K., WOO, S.J., HWANG, J.M. Toxocara optic neuropathy after ingestion of raw meat products. In: *Optometry and Vision Science.* 2014, vol. 91, nr. 11, pp. 267-273.
198. ZIBAEI, M., SADJJADI, S.M., JAHADI-HOSSEINI, S.H. Toxocara cati larvae in the eye of a child: a case report. In: *Asian Pac J Trop Biomed.* 2014, vol. 4, nr. 1, pp. 53-55.
199. ZIBAEI, M., SHAYESTEH, Z., MORADI, N., BAHADORY, S. Human Toxocara Infection: Allergy and Immune Responses. In: *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2019, vol. 18, nr. 2, pp. 82-90.
200. ZHOU, Y., TONG, L., LI, M., WANG, Y., LI, L., YANG, D., et al. Recurrent wheezing and asthma after respiratory syncytial virus bronchiolitis. In: *Front Pediatr.* 2021, vol. 9, 649003.
201. АДАМЕНКО, Г., НИКУЛИН, Ю. Токсокароз – актуальная проблема здравоохранения. In: *Медицинские новости.* 2004, том. 2, с. 31-36.
202. АНДРЕЕВА, А.О., ГОЛОВЧЕНКО, Н.В., ЖУРАВЛЕВ, А.С. Токсокароз у детей: эпидемиологические, клинические и лабораторные аспекты. В: *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2020, том. 4, № 11, с. 670-675.
203. АЛЕКСЕЕВА, М. *Мед. Паразитология.* Москва, 1984, том. 6, с. 66–72.
204. БАБАК, О.Я. Роль и место тканевых паразитозов в патологии человека. In: *Здоров'я України.* 2007, № 7, с. 43-44.
205. БАЙЕКЕЕВА, К.Т. УМЕШОВА, Л.А. САДЫКОВА, А.М. УТАГАНОВ, Б.К. Токсокароз в практике врача. В: *Клиническая медицина . Вестник КазНМУ.* 2017, № 1, с. 118-120. УДК 616.995.1-08
206. БАУМ, Т.Г., ПЕРВИШКО, О.В., ШАШЕЛЬ, В.А., ЛУПАШ, Н.Г. Клинико-эпидемиологические особенности токсокароза у детей. В: *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017, том. 4, № 24, с. 18-21.
207. БИТТИРОВ, А.М., ГАЗАЕВА, А.А., БЕГИЕВА, С.А., БИТТИРОВА, А.А., УЯНАЕВА, Ф.Б. Комплексная оценка загрязнения яйцами Тохосага Canis объектов и инфраструктуры региона Северного Кавказа. В: *Гигиена и санитария.* 2018, том. 97б, № 4, с. 301-305.
208. БОДНЯ, Е.И., БОДНЯ, И.П., АЛЬ ХАТИБ, А. Поражение глаз при токсокарозе. В: *Клиническая инфектология и паразитология.* 2016, том . 5, № 2, с. 227–233.

209. БОТКИНА, А.С., ДУБРОВСКАЯ, М.И. Ларвальные гельминтозы. Токсокароз в педиатрической практике. В: *Лечащий врач*. 2016, том. 6, с. 29-30.
210. БОТКИНА А.С. Токсокароз у детей . In: *Практика педиатра*. 2015, том .2, с. 4-8.
211. БЕКИШ, О., БЕКИШ, Л. Токсокароз: эпидемиологические, диагностические, клинические и терапевтические аспекты. В: *Медицинские новости*. 2003, том .3, с. 6-10.
212. БЕКИШ, Л.Э. Клинико-эпидемиологические особенности висцерального и глазного токсокароза у детей и взрослых Витебска и Витебской области. В: *Клиническая инфектология и паразитология*. 2017, том. 6, № 2, с. 245–248.
213. ВОРОНОВА, А.Н., АНДРЕЕВ, М.Е., ВАЙНУТИС, К.С., ЩЕЛКАНОВ, М.Ю. Эпидемиологические аспекты паразитарных заболеваний дыхательной системы, мимикрирующих под клиническую картину респираторных инфекций (обзор). В: *Здоровье населения и среда обитания*. 2022, том. 1, № 1, с. 61-70.
214. ВОРОНЦОВА, Л.Л., ДУБ, А.М., КОВАЛЕНКО, В.А. Особливості змін клітинної ланки імунної системи у інфертильних чоловіків під впливом токсокарозної інвазії. In: *Фізіологічний журнал*. 2018, том. 64, № 1, с. 47-51
215. ВШИВЦЕВА, Н.Б., РЕПЕЦКАЯ, М.Н., ТОРОПОВА, Е.А. Приобретенная токсокарозная инвазия у ребенка в периоде новорожденности. В: *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018, том. 156, № 8, с. 160-163.
216. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные и заразные кожные заболевания в Республике Беларусь: В: *Информ.-аналит. бюлл. за 1998 г.* Республ. центр гигиены и эпидемиологии. 1999, том. 24.
217. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные и заразные кожные заболевания в Республике Беларусь: В: *Информ.-аналит. бюлл. за 2000 г.* Республ. центр гигиены и эпидемиологии. 2001, том. 25.
218. ГИЛМУЛЛИНА Ф. С. Клинико-эпидемиологические особенности, диагностика и лечение токсокароза у детей. В: *Практическая медицина*. 2019, том. 8, № 17, с. 58-61. doi: 10.32000/2072-1757-2019-8-58-61.
219. ГИНДА, С. С. *Микрометод определения гетерофильных агглютининов*. Лабораторное дело. Кишинёв, 1984, № 3, с. 157-159.
220. ГИНДА, С. С. *Способ диагностики лекарственной аллергии*. Удостоверение на рационализаторское предложение № 336 от 16 апреля 1986 г., выданное Молдавским НИИ профилактической и клинической медицины МЗ РМ.

221. ГОЛОВЧЕНКО, Н.В., ЕРМАКОВА, Л.А., ТВЕРДОХЛЕБОВА, Т.И. и др. Актуальные аспекты лабораторной диагностики паразитарных болезней. В: *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017, том. 5, с. 49–55.
222. ГОЛОВЧЕНКО, Н.В., ШИРИНЯН, А.А., КОСТЕНИЧ, О.Б., ЕРМАКОВА, Л.А. Актуальные вопросы диагностики токсокароза. В: *Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями*. 2018, том. 19, с. 139-141.
223. ГНДОЯН, И.А., ПЕТРАЕВСКИЙ, А.В., САХАРОВА, Э.Ю., ТРИШКИН, К.С. Особенности течения токсокарозного хориоретинита. В: *Офтальмология*. 2021, том . 18, № 3, с. 609-615.
224. ГРИВА, Н.А., ГАВРИЛОВ, П.В., СТАРШИНОВА, А.А. Сложности дифференциальной диагностики висцеральной формы токсокароза у ребенка. В: *Russian electronic journal of radiology*. 2019, том .9, № 3, с. 238-244.
225. ГРИНЕВИЧ, Ю.А., КАМЕНЕЦ Л.Я. *Основы клинической иммунологии опухолей*. Киев. Здоровье, 1986, 158 с.
226. ДРАЛОВА, О.А., УСАЧОВА, О.В., СИЛИНА, С.А., КОНАКОВА, О.В. Современный взгляд на проблему токсокарозной инвазии у детей (обзор литературы). В: *Современная педиатрия*. 2017, том. 3, № 83, с.53-61. ISSN 19925913.
227. ДУМБАДЗЕ, О.С., ЕРМАКОВА, Л.А., ЧЕРНИКОВА, М.П., ТИТИРЯН, К.Р. Токсокароз–актуальный гельминтоз для России. В: *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2017, том. 33, с. 39-42.
228. ЕРОФЕЕВА В. В. Эколого-эпидемиологические проблемы токсокароза в России. В: *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017, том. 6-2, № 60: с. 15-19.
229. ЗАХАРОВА, И., ХИНТИНСКАЯ, М., КАТАЕВА, Л., БЕРЕЖНАЯ, И., МАЛОВА, Н., ЛЕПИШЕВА, И. Токсокароз у детей. В: *Российский педиатрический журнал*. 2001, том. 6, с. 48-50.
230. ЗЫРЯНОВА, Е.В., ПРИЛИПКО, Н.Ю., ПОДЛИНОВ, А.С., ОЛОНЦЕВА, А.А. Клинический случай глазной формы токсокароза у ребенка. В: *Современные технологии в офтальмологии*. 2018, том. 2, с. 257-258.
231. ИРДЕЕВА, В.А., АРАКЕЛЬЯН, Р.С., ОКУНСКАЯ, Е.И., ШЕНДО, Г.Л., КОВАЛЕНКО, А.В., АРАКЕЛЯНЦ, О.А., КИСЕЛЕВА, А.А. Ретроспективный анализ заболеваемости токсокарозом. В: *Лечащий Врач*. 2021, том. 11, № 24, с. 38-44.

232. КАНИНА, И.В., НОВАК, А.И., НОВАК, М.Д., ЕВДОКИМОВА, О.В. Получение иммунодиагностических препаратов из антигенов *Toxosara canis* для серодиагностики токсокароза у человека. В: *Инфекция и иммунитет*. 2022, том. 12, № 2, с. 391-396.
233. КАЮМОВА, М.У., ОДИНАЕВ, Ф.И., ТУРСУНОВ, Р.А. Эпидемиологические аспекты токсокароза человека. В: *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2019, том. 2, с. 48-53.
234. КИСЕЛЕВА, А.А., АРАКЕЛЬЯН, Р.С., АРАКЕЛЯНЦ, О.А., ВЕПАЕВА, А.В., ПАК, В.С5., ИБРАГИМОВА, Л.А., КОЗЛОВА, А.С., ЮЛДАШЕВА, Д.Б., ЮЛДАШЕВ, Э.Б. Эпидемиологические Аспекты Токсокароза Человека В Астраханском Регионе (accessed: 12.08.2023). В: *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022, том. 4, № 118.
235. КИСЕЛЕВИЧ, О. К., Е. Д. ЗУБОВА, Г. Р. ТАХТОХОДЖАЕВА, А. Н. ЮСУБОВА. Токсокароз в клинике туберкулеза. В: *Детские инфекции*. 2021, том. 20, № 1, с. 60-64.
236. КУРОПАТЕНКО М. *Влияние паразитозов на течение бронхиальной астмы у детей*. Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб. 2005; 23 с.
237. КУРОПАТЕНКО, М., ЖЕЛЕНИНА, Л. и др. Диагностические особенности бронхиальной астмы у детей с паразитогами. В: *Аллергология*. 2006, том. 3, с. 22-28. ISSN 1561-6266.
238. КУРОПАТЕНКО, М. В., КУДРЯВЦЕВ, И. В., АЗАМОВА, Н. Б. и др. Влияние паразитарных инвазий на результаты иммунофенотипирования клеток крови здоровых детей и детей с аллергическими заболеваниями. В: *Российский иммунологический журнал*. 2014, том. 8, № 3, с. 818–822.
239. ЛЕБЕДЕВА О. В. *Эпидемиология токсокароза в Санкт-Петербурге*. Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2006; 23 с.
240. ЛОПАЧ, С.Н., ЧУБЕНКО, А.В., БАБИЧ, П.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel*. К: Морион, 2001, 408 с.
241. ЛЫСЕНКО, А., КОНСТАНТИНОВА, Т., АВДЮХИНА, Т. *Токсокароз*. Москва: Рос. мед. акад. последипл. образ., 2004, 36 с.
242. ЛЯХ, Ю.Е., ГУРЬЯНОВ, В.Г., ХОМЕНКО, В.Н. и др. *Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat*. Донецк: Папакица Е.К; 2006. 214 с.
243. МАЗМАНЯН, М.В., ТУМОЛЬСКАЯ, Н.И. Аллергические реакции при паразитозах у детей. В: *РМЖ. Мать и дитя*. 2014, том 22, № 14, с. 1072–1075.

244. МОРДВИНОВ Г.В., САИН Д.О., ГИНДА С.С. и др. *Экономичный способ определения циркулирующих в сыворотке иммунных комплексов*. Удостоверение на рационализаторское предложение № 356 от 13 октября 1992 г., выданное Молдавским НИИ профилактической и клинической медицины МЗ РМ.
245. НАЗАРЕНКО. С. И., МОЗГОВА, Л. А., НАЗАРЕНКО, Л. В. Выявленный случай врожденного токсокароза. В: *Информационный бюллетень Новости «Вектор-Бест»*. 2000, том. 2, № 16, с. 5-6.
246. НИКИТЮК, С. А., ЦИМБАЛЮК, И. Н.2, ДОРОЖОВСКАЯ, Х. И., ЛЕВЕНЕЦ, С. С., ВОРОНЦОВА, Т. А., ДОЛИННАЯ, М. В. Лимфаденопатия и глистная инвазия у детей: алгоритм действия. В: *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2022, том. 8, № 128, с. 90-97. doi 10.15574/SP.2022.128.90.
247. ОДИНОКОВА, В. О., ШЕСТЕРНЕВА, М. В., ШАРИПОВ, Н. О. Случай железодефицитной анемии на фоне токсокароза с висцеральными проявлениями. В: *Российский педиатрический журнал*. 2023, том. 4, № 2, с. 47.
248. ПАВЛОВИЧ, С. А. *Основы иммунологии*. Минск. Высшая школа, 1998, 114 с.
249. ПАЛЕЕВ, Н. Р. Болезни органов дыхания. In: *Медицина*. Москва, 1989, том. 2, с. 287-291. ISBN5-225-01647-2.
250. ПАНОВА. О. А., ХРУСТАЛЕВ. А. В. Изучение контаминации лап собак и обуви людей яйцами паразитических нематод. В: *Российский паразитологический журнал*. 2019, том. 13, № 1, с. 23-30. doi: 10.31016/1998-8435-2019-13-1-23-30.
251. ПАНОВА, О. А., ХРУСТАЛЕВ, А. В. Изучение контаминации лап собак и обуви людей яйцами паразитических нематод. В: *Российский паразитологический журнал*. 2019, том. 13, № 1, с. 23-30.
252. ПАУТОВА, Е. А., ДОВГАЛЕВ, А. С., АСТАНИНА, С. Ю. Токсокароз у детей и подростков с аллергическими и бронхолегочными заболеваниями, групп риска по ВИЧ-инфекции, гепатитам В и С (результаты серологического скрининга). В: *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2013, том. 2, с. 13-17.
253. ПИСКУН, Т., ЯКИМОВИЧ, Н., МИРУТКО, Д. *Токсокароз у детей*. Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2009, 27 с. ISBN 978-985-462-943-8. УДК 616.995.1-053.2-085.283 (075.8).
254. ПЛЭЧИНТЭ, Г., ЕЦКО, К., ШТИРБУ, Т. Токсокароз у человека – исторические, диагностические и клинические аспекты болезни. In: *Актуальні питання суспільних*

наук та історії медицини. Спільний українсько-румунський науковий журнал. 2018, том. 2, № 18, с. 95-99. UDK 616.995.132.8-02-0365.2-07.

255. РАХМАНОВ, Э. Р., ГУЛЯМОВА, Н. М., БОЙМУРОДОВ, А. А. Клинический случай токсокароза головного мозга. В: *Вестник Авиценны*. 2020, том. 22, № 1, с. 148-51.
256. РЕБРОВА, О. Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA*. М.: МедиаСфера, 2006, 312 с.
257. СКОРОБОГАТОВА, Е. В., ОСМАНОВ, И. М., ХАРИТОНОВА, Л. А., КУЧЕРЯ, Т. В., БОРЗАКОВА, С. Н. Токсокароз у ребенка восьми лет. В: *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018, том. 149, № 1, с. 90-93.
258. СТАРОСТИНА, О. Ю., БЕРЕЗИНА, Е. С., РОМАНОВА, С. Н. Токсокароз: современное состояние проблемы в Российской Федерации сообщение 1: риск заражения населения токсокарозом на территории России. В: *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015, том. 2, № 81, с. 13-18.
259. ТОКМАЛЬОВ, А. Гельминтозы человека: клинико-патологические особенности, современное состояние диагностики и лечения. В: *Лечащий врач*. 2007, том. 9, с. 42-45.
260. ТОКМАЛАЕВ, А.К. Гельминтозы человека. В: *Русский медицинский журнал*. 2001, том. 9, № 1617, с. 690-693.
261. ТУМОЛЬСКАЯ, Н. И. Токсокароз: современный подход. В: *Лечащий врач*. 1998, том. 9, с. 11-13. ISSN 2687-1181
262. УМЕРОВ, И. Ф. Токсокароз и его влияние на организм человека. В: *Молодой ученый*. 2018, том. 49, с. 67-70.
263. УТЕНКОВА, Е. О. Токсокароз как возможная причина заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей. В: *Детские инфекции*. 2021, том. 20, № 1, с. 56-59.
264. ФРОЛОВА, С.Б., ВОЛКОВ, Г.М., БОРМОТОВ, Н.И., ЖЕВАЧЕВСКИЙ, Н.Г., ДСДКОВА, Л.М. Сероэпидемиология токсокароза в очаге описторхоза Западно-Сибирского региона. В: *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 1997, том. 4: с. 21-24.
265. ЧЕРНЫШЕВА, Е.С., БАБАЕВА, Е.Ю., ЮРЬЕВА, А.Е. Растительные сорбенты в комплексной антигельминтной терапии. В: *Врач*. 2020, том. 31, № 6, с. 44-48.
266. ЧИСТЕНКО, Г.Н., КАРАСЕВ, Н.Ф., ЯТУСЕВИЧ, А.И. Эпидемиология, эпизоотология и профилактика свиного аскаридоза, токсокароза и эхинококкоза у

человека, сельскохозяйственных и домашних животных. В: *Методические рекомендации*. Минск, 1997, 32 с.

267. ШОСТАК, Н.А., КЛИМЕНКО, А.А., КОТОВА, Д.П. и др. Случай эозинофильного полисерозита при висцеральном токсокарозе. В: *Терапевтический архив*. 2019, том. 91, № 11: с. 66-71.
268. ШПИЛЕВАЯ, Т.И., КУРОПАТЕНКО, М.В., ТИХОМИРОВА, О.В. Распространенность токсокароза и его особенности у беременных. В: *Сибирский медицинский журнал*. 2008, том. 7, с. 8-10.
269. ШИШКАНОВА, Л.В., ТВЕРДОХЛЕБОВА, Т.И., ЕРМАКОВА, Л.А., ДУМБАДЗЕ, О.С. Анализ заболеваемости населения актуальными ларвальными гельминтозами на территории Российской Федерации. В: *Теория и практика паразитарных болезней животных*. 2016, том. 17; с. 535-538.
270. ЩЕВЕЛЁВА, Т.Н., СОФЬИН, В.С., МИРОНОВА, Н.И., КАРАКОТИН, А.А. Токсакароз, особенности эпидемиологии (обзор литературы и собственные исследования). В: *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016, том . 6, с. 124-128.
271. ЮХИМЕНКО, Г.Г., МАЙДАННИК, В.Г. Токсокароз у детей. В: *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. Июль/август 2012, том. 2, № 1, с. 124-134. УДК 616.995.132–053.2(477.85).
272. ЯСТРЕБ, В.Б., БЕЛОУСОВ, М.Н. Ветеринарно-санитарные проблемы содержания собак и кошек в г. Москве. Паразитарное загрязнение мегаполиса г. Москвы. В: *Тез. докл. науч. практ. конф. Москва*, 1994, с. 53-54.

ANEXE

Anexa 1. Tabele

Tabelul A1.1. Variația manifestărilor clinice înainte și după administrarea tratamentului în subgrupe

Simptome și sindroame clinice	subgrup	TAR (n-50)				Total (TAR (n-50))			
		până la tratament		după tratament		până la tratament		după tratament	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Tuse cu caracteristici diferite	subgrup 1 (A), n-27	27	100,0	10	37,0	50	100	16	32
	subgrup 2 (A+P), n-23	23	100,0	6	26,1				
Limfadenopatie	subgrup 1 (A), n-27	25	92,6	13	56,5	48	96	23	46
	subgrup 2 (A+P), n-23	23	100,0	10	46,5				
Cianoză periorbitală	subgrup 1 (A), n-27	24	88,9	9	33,3	43	76	16	32
	subgrup 2 (A+P), n-23	19	82,6	7	30,4				
Manifestările sindr. asteno-vegetativ	subgrup 1 (A), n-27	21	77,8	4	14,8	43	86	38	76
	subgrup 2 (A+P), n-23	22	95,7	14	60,9				
Scăderea poftei de mâncare	subgrup 1 (A), n-27	27	100,0	8	29,6	38	86	12	24
	subgrup 2 (A+P), n-23	11	47,8	4	17,4				
Dificultăți de respirație nazală	subgrup 1 (A), n-27	13	48,1	8	29,6	23	46	14	28
	subgrup 2 (A+P), n-23	10	43,5	6	26,1				
Sufocare	subgrup 1 (A), n-27	12	44,4	1	3,7	22	22	2	4
	subgrup 2 (A+P), n-23	10	43,5	1	4,3				
Wheezing	subgrup 1 (A), n-27	9	33,3	0	0	20	40	0	0
	subgrup 2 (A+P), n-23	11	47,8	0	0				
Subfebrilitate	subgrup 1 (A), n-27	12	44,4	0	0	17	34	0	0
	subgrup 2 (A+P), n-23	5	21,7	0	0				
Dureri abdominale	subgrup 1 (A), n-27	5	21,7	1	3,7	9	18	1	2
	subgrup 2 (A+P), n-23	4	17,4	0	0				

Continuare

Tulburările de somn	subgrup 1 (A), n-27	5	21,7	0	0	9	18	3	6
	subgrup 2 (A+P), n-23	4	17,4	3	13				
Manifestări cutanate	subgrup 1 (A), n-27	6	22,2	4	14,8	8	16	5	10
	subgrup 2 (A+P), n-23	2	7,4	1	4,3				
Modificări de scaun și transit intestinal	subgrup 1 (A), n-27	3	11,1	2	7,4	8	16	3	6
	subgrup 2 (A+P), n-23	5	21,7	1	4,3				
Cefalee	subgrup 1 (A), n-27	3	11,1	0	0	5	10	0	0
	subgrup 2 (A+P), n-23	2	10	0	0				
Febră	subgrup 1 (A), n-27	0	0	0	0	3	6	0	0
	subgrup 2 (A+P), n-23	3	6	0	0				
Senzație de plenitudine abdominală	subgrup 1 (A), n-27	1	3,7	0	0	3	6	1	2
	subgrup 2 (A+P), n-23	2	6	1	2				
Dispnee	subgrup 1 (A), n-27	0	0	0	0	1	2	0	0
	subgrup 2 (A+P), n-23	1	2	0	0				

Tabel A1.2. Evaluarea comparativă a indicilor spirometrici înainte și după tratament pentru subgrupurile tratate cu Albendazol și Albendazol+Proteflazid

Indicii spirometrici	Termen de examinare	Scheme de tratament/Subgrupuri de pacienți			
		Albendazol		Albendazol+Proteflazid	
		Bronșită obstructivă + <i>Toxocara</i> n-6 (M±m)	Astm bronșic + <i>Toxocara</i> n-5 (M±m)	Bronșită obstructivă + <i>Toxocara</i> n-9 (M±m)	Astm bronșic + <i>Toxocara</i> n-2 (M±m)
FVC	până după	86,99±2,39 92,75±7,02	75,25±4,79 92,75±7,02	90,75±3,67 102,23±4,76	80,33±15,27 88,94±6,63
FEV1	până după	89,74±4,39 96,37±5,78	74,73±2,95 97,96±2,07	92,27±3,51 105,35±3,44	82,10±4,78 94,77±8,37
FEF1/CVF (IT)	până după	96,01±7,89 106,95±4,99	66,65±3,51 102,35±3,53	90,65±12,16 100,87 ±1,86	104,92±13,06 105,45±2,94
FEF _{25-75%}	până după	87,31±4,28 104,79±6,13	62,36±7,95 109,71±12,43	88,69±2,49 98,38±5,26	84,82±6,92 106,36±18,93
PEF	până după	78,67±7,35 89,42±6,17	62,36±7,95 85,43±3,57	88,60±4,95 103,04±7,16	70,96±3,80 86,87±7,62
FEF ₇₅	până după	82,13±4,70 100,99±10,83	69,43±9,47 88,67±10,67	86,85±3,14 95,63±6,52	70,01±14,42 87,43±3,59
FEF ₅₀	până după	79,29±5,24 96,60±5,19	52,83±3,43 93,83±10,99	86,85±3,14 95,63±6,52	69,58±3,67 87,52±2,59
FEF ₂₅	până după	81,89±6,65 99,43±10,35	54,24±3,08 84,62±7,90	77,18±5,32 104,71±7,23	66,89±1,58 84,29±0,79

Tabel A1.3. Parametrii formulei leucocitare pe categorii de vârstă în subgrupele investigate înainte și după tratament ($M \pm m$)

Subgrup	Schema de tratament	Indici	Categorii de vârstă					
			1-5ani (n-18)		6-10 ani (n-18)		11-18 ani (n-14)	
			până	după	până	după	până	după
1 (n-27)	Albendazol	Leucocite, $\times 10^9/l$	11,2 $\pm$ 0,8	7,73 $\pm$ 0,5■	10,4 $\pm$ 0,6	7,7 $\pm$ 0,5■	9,0 $\pm$ 0,9	6,6 $\pm$ 0,7■
		N.segmentate (%)	36,1 $\pm$ 4,1	45,0 $\pm$ 3,1■	41 $\pm$ 2,9	46,9 $\pm$ 2,7	48,8 $\pm$ 7,7	50,8 $\pm$ 4,4
		N.nesegmentate (%)	2,5 $\pm$ 1,2	2,3 $\pm$ 0,8	1,6 $\pm$ 0,7	1,5 $\pm$ 0,4	3,4 $\pm$ 2,0	2,2 $\pm$ 0,8
		Eozinofile (%)	8,4 $\pm$ 0,7	3,5 $\pm$ 0,6■	11,1 $\pm$ 2,8	5,6 $\pm$ 1,9■	10 $\pm$ 3,0	6,0 $\pm$ 2,4
		Limfocite (%)	46,8 $\pm$ 4,0	41,9 $\pm$ 3,1	41,4 $\pm$ 3,6	37,8 $\pm$ 2,6	28,6 $\pm$ 3,8	32,0 $\pm$ 3,1
		Monocite (%)	6,3 $\pm$ 1,1	7,5 $\pm$ 0,8	5,8 $\pm$ 1,2	8,4 $\pm$ 1,4	9,2 $\pm$ 2,2	9,0 $\pm$ 1,8
		VSH, mm/oră	10,7 $\pm$ 0,9	9,5 $\pm$ 2,1	12,7 $\pm$ 1,0	8,4 $\pm$ 1,3■	14,8 $\pm$ 2,0	6,0 $\pm$ 1,7■
2 (n-23)	Albendazol + Proteflazid	Leucocite, $\times 10^9/l$	11,8 $\pm$ 1,0	7,75 $\pm$ 0,7■	9,7 $\pm$ 0,6	7,7 $\pm$ 0,7■	10,1 $\pm$ 0,9	6,2 $\pm$ 0,4■
		N.segmentate (%)	34,0 $\pm$ 5,5	40,3 $\pm$ 3,7	47,7 $\pm$ 4,1	52,6 $\pm$ 2,8	46,9 $\pm$ 3,8	54,7 $\pm$ 3,3■
		N.nesegmentate (%)	1,7 $\pm$ 0,7	0,9 $\pm$ 0,5	1,0 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,6	1,0 $\pm$ 0,3	2,3 $\pm$ 0,6■
		Eozinofile (%)	5,9 $\pm$ 1,8	4,5 $\pm$ 0,8	5,7 $\pm$ 2,2□	3,3 $\pm$ 0,7	9,6 $\pm$ 1,7	3,4 $\pm$ 0,5■
		Limfocite (%)	52,0 $\pm$ 5,5	44,6 $\pm$ 2,7	38,0 $\pm$ 4,2	31,7 $\pm$ 2,9□	34,4 $\pm$ 2,6	28,7 $\pm$ 2,8
		Monocite (%)	6,9 $\pm$ 1,3	9,9 $\pm$ 1,1■	7,6 $\pm$ 1,6	11,4 $\pm$ 1,0■ □	8,1 $\pm$ 2,4	10,8 $\pm$ 1,7
		VSH, mm/oră	11,7 $\pm$ 1,5	7,9 $\pm$ 1,0■	11,4 $\pm$ 0,8□	6,7 $\pm$ 1,4■	14,8 $\pm$ 1,5	7,7 $\pm$ 0,8■ □

Tabelul A1.4. Manifestări și complexe sindromatice la copii afectați de toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii (abs./%)

Simptome și sindroame clinice	Număr absolut	Frecvența apariției, %
Tuse cu caracteristici diferite	50	100,0
Limfadenopatie	48	96,0
Cianoză periorbitală	43	86,0
Micșorarea poftei de mâncare	38	76,0
Dificultăți de respirație nazală	23	46,0
Astenie	22	44,0
Emotivitate labilă	22	44,0
Wheezing	20	40,0
Transpirații	19	38,0
Subfebrilitate	17	34,0
Stări de oboseală	16	32,0
Simptomele nocturne	14	28,0
Hiperemie faringiană	12	24,0
Sufocare	22	22,0
Tulburările de somn	9	18,0
Manifestări cutanate	8	16,0
Dureri abdominale	9	18,0
Modificări de scaun și transit intestinal	8	16,0
Iritabilitate	7	14,0
Paloarea tegumentelor și mucoaselor vizibile	6	12,0
Cefalee	5	10,0
Febră	3	6,0
Sezație de plenitudine abdominală	3	6,0
Dispnee	1	2,0

**Tabelul A1.5. Distribuția simptomelor cutanate și pruritului la copii cu toxocaroză
(abs./%)**

Caracteristicile erupțiilor cutanate	Pacienți din lotul T (n-30)	
	abs.	%
Erupții cutanate	27	90,0
Elemente eruptive:		
papule	5	16,7
eritem	6	20,0
excoriații	5	16,7
polimorfe	2	6,7
zone zemuinde	2	6,7
plăci urticariene	3	10,0
plăci uscate	17	56,7
xeroză	19	63,3
Distribuție:		
obraji	4	13,3
gât	2	6,7
trunchi	8	26,7
zone flexorii	23	76,7
zone extensorii	4	13,3
ochi	1	3,3
pliurile gâtului	2	6,7
cotului	7	23,3
genunchi	6	20,0
încheietura mâinii	9	30,0
scalp	4	13,3
Prurit cutanat	19	63,3
Intensitatea pruritului		
pronunțat	8	26,7
slab pronunțat	10	33,3

Tabelul A1.6. Distribuția simptomelor cutanate și pruritului în loturile de studiu (abs./%)

	Total		Lot clinic de studiu						X^2	p
	N	%	TAR (n-50)		AR (n-30)		T (n-30)			
			abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Erupții cutanate	44	47,3	8	16,0	9	30,0	27	90,0	34,643	<0,001
Leziuni primare:										
papule	11	10,0	2	4,0	4	13,3	5	16,7	3,852	>0,05
vezicule	1	0,9	0	0	1	3,3	0	0	2,691	>0,05
eritem	14	12,7	5	10,0	3	10,0	6	20,0	1,964	>0,05
excoriații	7	6,4	0	0	2	6,7	5	16,7	8,747	<0,05
polimorfe	2	1,8	0	0	0	0	2	6,7	5,432	>0,05
zone zemuinde	4	3,6	1	2,0	1	3,3	2	6,7	1,176	>0,05
plăci uscate	24	21,8	2	4,0	5	16,7	17	56,7	31,131	<0,001
xeroză	19	17,3	0	0	0	0	19	63,3	16,069	<0,001
Distribuție:										
obraji	15	13,6	5	10,0	6	20,0	4	13,3	1,595	>0,05
gât	4	3,6	0	0	2	6,7	2	6,7	3,459	>0,05
trunchi	10	9,1	0	0	2	6,7	8	26,7	16,427	<0,001
zone flexorii	28	25,5	0	0	5	16,7	23	76,7	59,759	<0,001
zone extensorii	6	5,5	2	4,0	0	0	4	13,3	5,547	>0,05
ochi	1	0,9	0	0	0	0	1	3,3	2,691	>0,05
pliurile gâtului	2	1,8	0	0	0	0	2	6,7	5,432	>0,05
cotului	11	10,0	3	6,0	1	3,3	7	23,3	8,296	<0,05
genunchi	9	8,2	2	4,0	1	3,3	6	20,0	7,680	<0,05
încheietura mâinii	12	10,9	0	0	3	10,0	9	30,0	17,398	<0,001
scalp	4	3,63	0	0	0	0	4	13,3	2,698	>0,05
Prurit cutanat	31	28,2	2	4	9	30	19	63,3	34,126	<0,001

Tabelul A1.7. Distribuția caracteristicilor tusei în loturile clinice de studiu

Tuse (caracteristici)	Total		Lot clinic de studiu				χ^2	p
	N	%	TAR (n-50) (1)		AR (n-30) (2)			
			abs.	%	abs.	%		
Matinală	4	5,0	3	6,0	1	3,3	1,118	>0,05
Ziua	3	3,8	2	4,0	1	3,3	0,023	>0,05
Seara	4	5,0	0	0,0	4	13,3	7,017	<0,01
Nocturnă	15	18,8	8	16,0	7	23,3	0,661	>0,10
Matinală+Ziua	30	37,5	28	56,0	2	6,7	19,41	<0,001
Matinală+Seara	2	2,5	1	2,0	1	3,3	0,137	>0,10
Ziua+Seara	19	23,8	6	12,0	13	46,7	12,02	<0,001
Nictimeral	3	3,8	2	4,0	1	3,3	0,023	>0,05
Seacă	27	33,8	21	42,0	6	20,0	4,059	<0,05
Semiproductivă	33	41,3	17	34,0	16	53,3	2,892	<0,01
Productivă	20	25,0	12	24,0	8	26,7	0,071	>0,10
Scurtă	29	36,3	16	32,0	13	43,3	1,042	>0,10
Frecventă	25	31,3	14	28,0	11	36,7	0,656	>0,10
Pusee	10	12,5	8	16,0	2	6,7	1,5	>0,10
Accesiforma	21	26,3	8	16,0	13	43,3	7,23	<0,01
Seroasă	22	27,5	12	24,0	10	33,3	0,819	>0,10
Seromucoasă	16	20,0	6	12,0	10	33,3	5,34	<0,05
Purulentă	8	10,0	4	8,0	4	13,3	0,592	>0,10

Anexa 2. Certificat de inovator



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SANATATII

CERTIFICAT DE INOVATOR

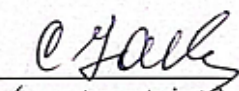
Nr. 50

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

Inovația a fost înregistrată la data de 04.08.09

Se recunoaște calitatea de autor (i) d.:
Rotaru-Lungu Corina și alții

 Data eliberării 03.09.09


(semnatura autorizată)



IMSP Institutul de Ftiziopneumologie
„Chiril Draganiuc”

APROB
2023

Director-adjunct știință și inovare,
dr. în șt. medicale, conferențiar cercetător
Elena Tudor

ACTUL PRIVIND IMPLEMENTAREA INOVAȚIEI

Prezenta propunere de inovație nr. 50

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

Data eliberării 04.08.09

Autor (ii): Ghinda S., Calenda O., Popa M., Smeșnoi V., Lucian A., Gribineț L., Potaru N., Iaconi L.,
Rotaru-Lugu C.

este implementată de la data 04.08.09 în practica Laboratorului Imunologie și Alergologie, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Rezultatele implementării inovației. Metoda simplificată de apreciere a indexului leucocitar al alergiei asigură un diagnostic rapid al stării alergice ale organismului.

Eficacitatea implementării. Metoda propusă aduce un aport semnificativ în diagnosticarea, tratamentul și gestionarea eficientă a stărilor alergice.

Este recomandată pentru utilizarea în activitatea clinică și de laborator.

Conducătorul unității
unde a fost implementată

Ghinda Serghei,
dr. hab. în șt. med.,
prof. cercetător

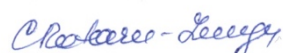
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctor în științe medicale, sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Numele de familie, prenumele

Rotaru-Lungu Corina

Semnătura



Data 25.06.2024



Corina Rotaru-Lungu

Data nașterii: 07/03/1978 | **Număr de telefon:** (+373) 79650050 (Număr de telefon mobil) | **Număr de telefon:** (+373) 68550050 (Muncă) | **E-mail:** korina_rotaru@yahoo.com |
Adresă: Alba Iulia 93/2 , scara 1, ap. 35, MD-2071, Chișinău, Moldova (Acasă)

• EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

01/2007 – ÎN CURS Chișinău, Moldova

CERCETĂTOR ȘTIINȚIFIC, PNEUMOLOG PEDIATRU LABORATORUL „IMUNOLOGIE ȘI ALEGOLOGIE”, IMSP IFP „CHIRIL DRAGANIUC”

06/2020 – 08/2022 Chișinău, Moldova

MEDIC PNEUMOLOG-ALERGOLOG CENTRUL INTERNATIONAL DE ALEGOLOGIE MOLECULARA "ALFAALLERGY"

09/2022 – ÎN CURS Chișinău, Moldova

MEDIC PNEUMOLOG-ALERGOLOG CLINICA "INVITRO DIAGNOSTICS"

09/2021 – ÎN CURS Chișinău, Moldova

MEDIC PNEUMOLOG-ALERGOLOG CLINICA "SANCOS"

• EDUCAȚIE ȘI FORMARE PROFESIONALĂ

1995 – 2001 Chișinău, Moldova

STUDII UNIVERSITARE LA FACULTATEA „MEDICINĂ GENERALĂ” USMF “Nicoaie Testemițanu”

2001 – 2004 Chișinău, Moldova

STUDII POSTUNIVERSITARE PRIN REZIDENȚIAT LA FACULTATEA „MEDICINĂ DE FAMILIE”, CALIFICAREA-MEDIC DE FAMILIE. USMF “Nicoaie Testemițanu”

2004 – 2006 Chișinău, Moldova

STUDII POSTUNIVERSITARE PRIN SECUNDARIAT CLINIC LA CATEDRA „PEDIATRIE REZIDENȚIAT”, CALIFICAREA-PNEUMOLOG PEDIATRU. USMF “Nicoaie Testemițanu”

Chișinău, Moldova

CALIFICĂRI SPECIFICE DOMENIULUI, PERFEȚIONĂRI USMF “Nicoaie Testemițanu”

1. „Alergologie și imunologie clinică” - 24.05.2010-24.06.2010
2. „Pneumologie clinică” - 01.10.2012-19.10.2012
3. „Patologia sistemului respirator și maladii alergice” - 04.02.2019-22.02.2019
4. „Diagnosticul diferențial ale bolilor aparatului respirator și tuberculozei” - 13.03.2021-02.04.2021
5. „Tuberculoza la copil” - 17.05.2021-02.06.2021

2007 – 2019 Chișinău, Moldova

LISTA PROIECTELOR DIN SFERĂ ȘTIINȚEI ȘI INOVĂRI DE PARTICIPARE:

- 01.2007-12.2007 (0104 D0 2440 00590557) Determinarea rolului medicului de familie în ftiziopneumologie în cadrul reformelor medicinei primare.
- 01.2008-12.2012 (08.16.09.003A) Perfectionarea algoritmului de diagnostic si optimizarea tratamentului in tuberculoza pulmonara si astmului bronsic.
- 01.2015-12.2019 (15.817.04.23A) Particularitățile imune ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară cu rezistență primară și secundară.

- 01.20-12.23 (20.80009.8007.23) Particularitățile recidivei tuberculozei pulmonare.
- 01.2024-în curs Impactul infecției COVID-19 asupra evoluției bolilor pulmonare cronice

2005 – ÎN CURS

PARTICIPĂRI ÎN PROIECTE ȘTIINȚIFICE NAȚIONALE ȘI INTERNAȚIONALE:

- În anul 2005 am participat la cursurile de perfecționare „Abilități de lucru în echipă”; „Abilități de prezentare”; „Stakeholder management”.
- În anul 2005 am participat la cursuri de perfecționare medicală organizate de către Ambasada Poloniei "Internet w medycynie", "Aktuanosci i perspektywy neurologii".
- În perioada 2005-2006 am participat în proiectul „Școala copilului cu astm” în incinta ICȘDOSM și C (ore de instruire pentru pacienți).
- În perioada 2007-2009 am la proiectul „Caracteristica regională a răspândirii astmului bronșic la copii și adolescenți” (contract de finanțare nr. 15/ind din „19” martie 2007).
- În anul 2010, facilitator în compania de informare “Ai grijă de cei ce au grijă de tine” organizată de CNAM.
- În anii 2008, 2013, 2015, 2017, 2020 și 2023 coautor la PCN “Tuberculoza la adult” și PCN “Tuberculoza la copil”.
- În anul 2014 coautor la PCN „Alergia alimentară”.
- Participări în activitatea grupurilor de lucru instituite de MS RM în anii 2008, 2013 și 2014.
- În anii 2008 și 2013 facilitator la seminarele instructiv zonale în or. Chișinău și or. Bălți. Raport: PCN TB adult și PCN TB copil și PCN elaborat pentru medicul de familie TB copil și TB adult.
- În anul 2014 facilitator la seminarele instructiv zonale în or. Chișinău și or. Bălți. Raport: PCN „Alergia alimentară”.
- Comunicări la conferințe naționale și internaționale.

2002 – ÎN CURS Chișinău, Moldova

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE ȘI BREVETE (61 LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE; 1 BREVET)

COMPETENȚE LINGVISTICE

Limbă(i) maternă(e): **ROMÂNĂ**

Altă limbă (Alte limbi):

	COMPREHENSIUNE		VORBIT		SCRIS
	Comprehensiune orală	Citit	Exprimare scrisă	Conversație	
RUSĂ	C2	C2	C2	C2	C2
FRANCEZĂ	B2	B2	B2	B2	B2
ENGLEZĂ	B1	B1	B1	B1	B1

Niveluri: A1 și A2 Utilizator de bază B1 și B2 Utilizator independent C1 și C2 Utilizator experimentat

COMPETENȚE DIGITALE

Navigare Internet | Microsoft Word, Excel, Power Point; Outlook Express