

C.Z.U.: 612.017 : 616.993 : 576.8.077.3 : 616.2 - 053
DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.19>

REACTIVITATEA IMUNOLOGICĂ ŞI ALERGOLOGICĂ LA COPII CU TOXOCAROZA ASOCIATĂ CU AFECȚIUNI RESPIRATORII: EFECTUL TRATAMENTULUI COMPLEX

Corina ROTARU-LUNGU, cercet. științific

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: korina_rotaru@yahoo.com

Rezumat.

Toxocaroza, o helmintozaonoză provocată de *Toxocara canis* și *Toxocara cati*, afectează în special copiii, care sunt mai predispuși la infectare din cauza expunerii la medii contaminate. Studiul a inclus 50 de copii, diagnosticul fiind confirmat prin testare ELISA, iar tratamentele utilizate au fost Albendazol, atât în monoterapie, cât și în combinație cu Proteflazid. Rezultatele au arătat o reducere semnificativă a simptomelor respiratorii, a nivelurilor de eozinofile și a anticorpilor specifici după tratament, cu efecte mai pronunțate în grupul care a primit tratamentul combinat. Concluziile studiului sugerează că abordările terapeutice combinate pot optimiza gestionarea toxocarozii la copii, îmbunătățind astfel răspunsul imunologic.

Cuvinte-cheie: toxocaroza, răspuns imunologic, abordări terapeutice, copii.

Abstract. Immunological and allergic reactivity in children with toxocariasis and respiratory conditions: the effect of combined treatment.

Toxocariasis, a helminthic disease caused by *Toxocara canis* and *Toxocara cati*, primarily affects children, who are more susceptible to infection due to exposure to contaminated environments. The study included 50 children, with diagnosis confirmed through ELISA testing, and the treatments used were Albendazole, both in monotherapy and in combination with Proteflazid. The results showed a significant reduction in respiratory symptoms, levels of eosinophils, and specific antibodies after treatment, with more pronounced effects in the group receiving the combined treatment. The conclusions of the study suggest that combined therapeutic approaches may optimize the management of toxocariasis in children, thereby improving the immunological response.

Key words: toxocariasis, immune response, therapeutic approaches, children.

Резюме. Иммунологическая и аллергическая реактивность у детей с токсокарозом ассоциированным с респираторными заболеваниями: эффект комплексного лечения.

Токсокароз, гельминтоз, вызванный заражением *Toxocara canis* и *Toxocara cati*, преимущественно заражаются дети, поскольку они более подвержены контакту с загрязнённой средой. В исследование были включены 50 детей, диагноз был подтвержден методом ELISA, а для лечения применяли Альбендазол как в монотерапии, так и в сочетании с Протефлазидом. Результаты показали значительное снижение респираторных симптомов, а также уровней эозинофилов и специфических антител после лечения, при этом более выраженные эффекты наблюдались в группе, получавшей комбинированное лечение. Результаты исследования показывают, что комбинированный терапевтический подход оптимизирует лечение токсокароза у детей, тем самым улучшая иммунологический ответ.

Ключевые слова: токсокароз, иммунный ответ, лечение, дети.

Introducere.

Toxocaroza umană reprezintă o helmintozaonoză cauzată de infestarea cu nematozii *Toxocara canis* (*T. canis*) și *Toxocara cati* (*T. cati*) [1, 7]. Boala a fost inițial descrisă în anii 1950 și a fost considerată mult timp rară la copii. Studiile recente subliniază, însă, că toxocaroza este una dintre cele mai răspândite infecții parazitare cu nematode la nivel global, sugerând o posibilă subestimare a impactului său.

Seroepidemiologia toxocarozii reprezintă o provocare globală pentru specialiștii din diferite

țări [6], distribuția geografică fiind caracterizată printr-o neuniformitate semnificativă. În ultima perioadă, se observă o continuă extindere a acestei maladii în diverse regiuni ale lumii, inclusiv în statele cu economii dezvoltate. Cele mai mari rate de seroprevalență au fost înregistrate în țările africane (37,7%), Asia de Sud-Est (34,1%), Malaezia și Venezuela (75,9%) [1, 6].

Conform paradigmelor contemporane, toxocaroza este definită ca o infecție parazitară ce se caracterizează printr-o patogeneză complexă, implicând o serie

de reacții patologice interdependente. Acestea sunt determinate atât de acțiunea mecanică a larvelor de helminți asupra țesuturilor gazdei, cât și de răspunsul imun adaptiv al organismului uman. Sensibilizarea organismului la antigenii excretori-secretori și somatici ai parazitului joacă un rol central, iar răspunsul imun al gazdei implică predominant limfocitele T helper de tip 2 (Th2) și de tip 1 (Th1), deși contribuția exactă a fiecărui tip de limfocit rămâne incomplet elucidată. În acest context, invazia declanșează atât răspunsuri imune nespecifice, cât și specifice, rezultând în reacții alergice și modificări tisulare [3, 8, 10].

Copiii reprezintă principala categorie de risc, datorită unor comportamente specifice precum geofagia, lipsa unei igiene corespunzătoare, contactul frecvent cu animale și o supraveghere parentală insuficientă [3, 10].

Transmiterea la om se realizează prin ingestia accidentală a ouălor embrionate de *Toxocara*, care se găsesc în solul contaminat. În stomac, ouăle eliberează larve care migrează către diverse țesuturi, generând reacții inflamatorii și alergice la nivelul organelor afectate, cum ar fi ochii, plămânii, ficatul și creierul [2, 4, 5].

Clinic, toxocaroză se manifestă sub cinci forme clinice: sistemică (sindromul larva migrans visceral – LMV), oculară (sindromul larva migrans ocular – LMO), neurologică (sindromul larva migrans neurologic – LMN), latentă și asimptomatică. Forma LMV este caracterizată prin hepatomegalie, splenomegalie, limfadenopatie periferică și afectare pulmonară [5, 7]. Prezentarea clinică a infecției depinde de mai mulți factori, inclusiv de intensitatea infestării, localizarea larvelor, reinfectare, eficiența sistemului imunitar al gazdei și vârsta copilului [9].

Scopul cercetării a fost de a analiza particularitățile reactivității imunologice și alergologice la copii diagnosticați cu toxocaroză asociată cu afecțiuni respiratorii, în contextul tratamentului complex.

Materiale și metode.

Studiul a inclus 50 de copii, cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani, care au fost evaluați atât clinic, cât și paraclinic. Vârsta medie a participanților în cadrul grupului de studiu a fost de $7,6 \pm 0,6$ ani. Diagnosticul de toxocaroză a fost confirmat în toate cazurile prin testul imunosorbent legat de enzimă (ELISA), care a avut o rată de sensibilitate de 100%, urmat de confirmarea prin imunoblotting.

Schema de examinare a cuprins o serie de teste destinate evaluării reactivității imunologice și alergologice, printre care hemoleucograma, nivelul de imunoglobulină E (IgE), complexe imune circulante (CIC), indicele leucocitar simplificat al

alergiei (ILAS), indicele leucocitar de intoxicație Kalf-Kalif (ILIK), indicele de adaptare (IA), evaluarea parametrilor sistemului fagocitar (numărul fagocitelor (NF), indicele fagocitar (IF), testul NBT (nitrobluetetrazolium)).

În cadrul terapiei antiparazitare, s-a administrat Albendazol, în doză de 10 mg/kg/zi, în două prize egale, în timpul meselor, timp de 10 zile. Prin aplicarea metodei randomizării, copiii au fost divizați în două subgrupuri, conform schemelor de tratament: primul subgrup (27 de persoane) a primit doar Albendazol (subgrupul A), iar al doilea subgrup (23 de persoane) a beneficiat de tratament combinat cu Albendazol și Proteflazid (subgrupul A+P), administrat în scopul reducerii intoxicației endogene. Doza de Proteflazid a fost ajustată în funcție de vârstă, conform schemei standard, și a continuat timp de 14 zile după finalizarea terapiei antiparazitare, conform dozelor recomandate.

Procesarea statistică a materialului cifric obținut a inclus determinarea mediei (M) și devierii standard (SD). La compararea indicilor între loturi discrepanța era considerată semnificativă, când valoarea lui $p < 0,05$.

Rezultate și discuții.

Ambele protocoale terapeutice au demonstrat eficacitate în reducerea manifestărilor clinice și a markerilor biologici asociați infecției cu *T. canis*. Cu toate acestea, subgrupul tratat cu Albendazol și Proteflazid a înregistrat îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește simptomele respiratorii, nivelurile de eozinofile și nivelul de anticorpi anti-*T. canis* IgG după tratament (tab.1).

Comparând categoria de copii din ambele subgrupuri care s-au recuperat complet după administrarea tratamentului, se observă diferențe semnificative în evoluția nivelurilor de anticorpi anti-*T. canis* IgG. În subgrupul A+P, valoarea medie a anticorpilor anti-*T. canis* IgG s-a redus de trei ori, de la $50,2 \pm 7,93$ la $15,54 \pm 3,1$. În schimb, 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 $20,1 \pm 4,6$ (tab. 1).

Dinamica pozitivă mai accentuată la pacienții care au primit tratament combinat poate fi explicată prin reducerea stimulării antigenice a organismului, datorită scăderii numărului de larve din țesuturi și organe, fapt confirmat de studiile experimentale [3, 8, 10].

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.

Tabelul 1.

Evaluarea eficacității tratamentului și impactul schemelor terapeutice asupra simptomelor respiratorii și markerilor biologici în infecția cu *Toxocara canis*

subgrup	schema de tratament	numărul (abs./%)		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%)	7	0	12,3±2,9	4,7±1,9●	43,3±8,6	20,1±4,6■
		ameliorare	16 (59%)	16	7	6,9±1,4	3,1±0,5●	36,3±4,7	10,0±1,4■
		lipsa efectului	4 (15%)	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%)	13	0	8,3±1,7	3,6±0,5●	50,2±7,93	15,5±3,1■
		ameliorare	7 (30%)	7	3	3,9±1,4	3,0±0,6	33,2±11,1	16,6±3,4
		lipsa efectului	3 (13%)	3	2	4,3±2,5	6,0±0,7	28,8±14,9	43,4±16,9

- indicele veridicității pentru eozinofile până și după tratament
- indicele veridicității pentru anti-*T. canis* IgG până și după tratament

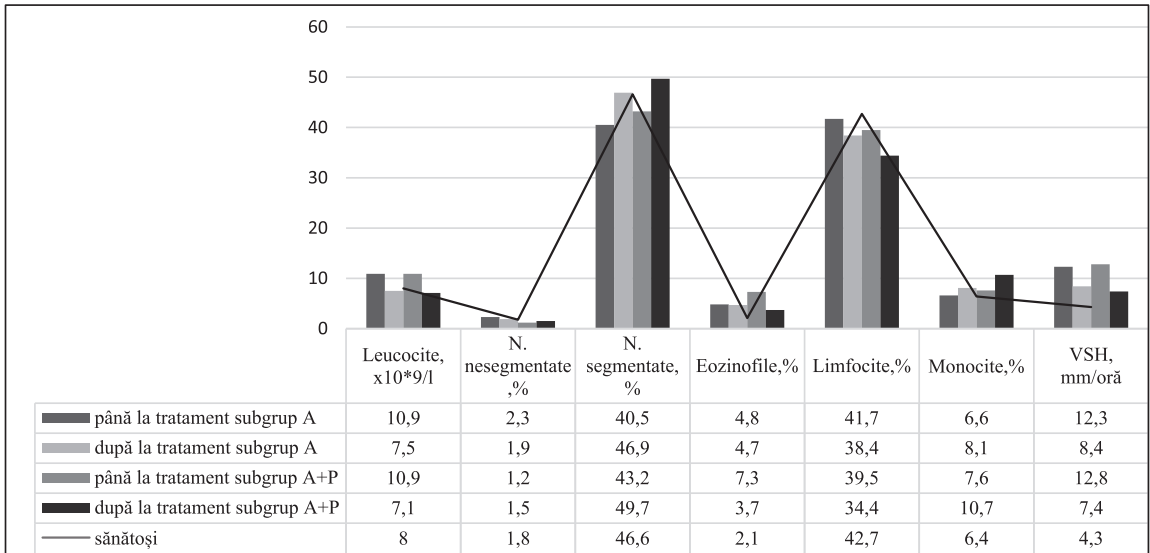


Figura 1. Evaluarea comparativă a parametrilor formulei leucocitare înainte și după tratament în subgrupurile investigate.

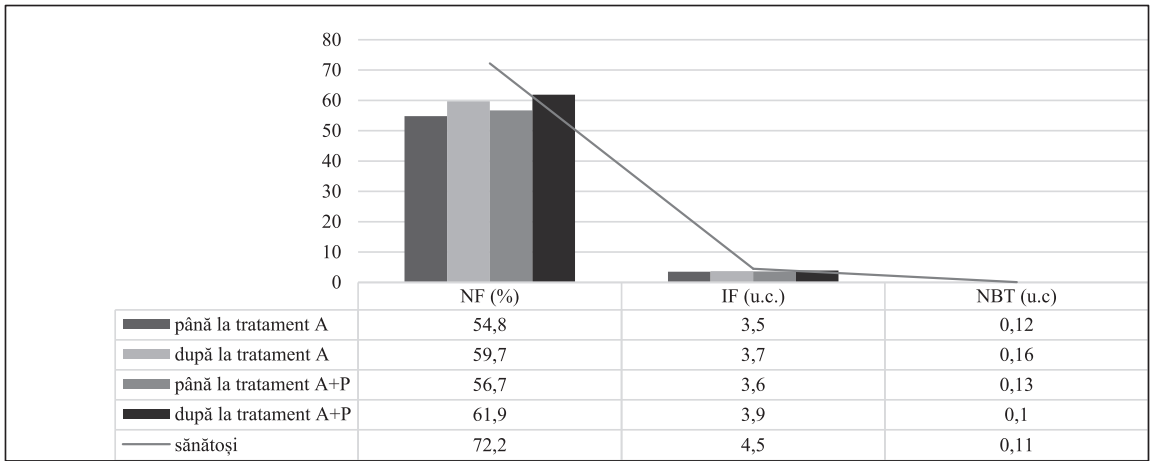


Figura 2. Parametrii sistemului fagocitar pentru subgrupurile incluse în studiu.

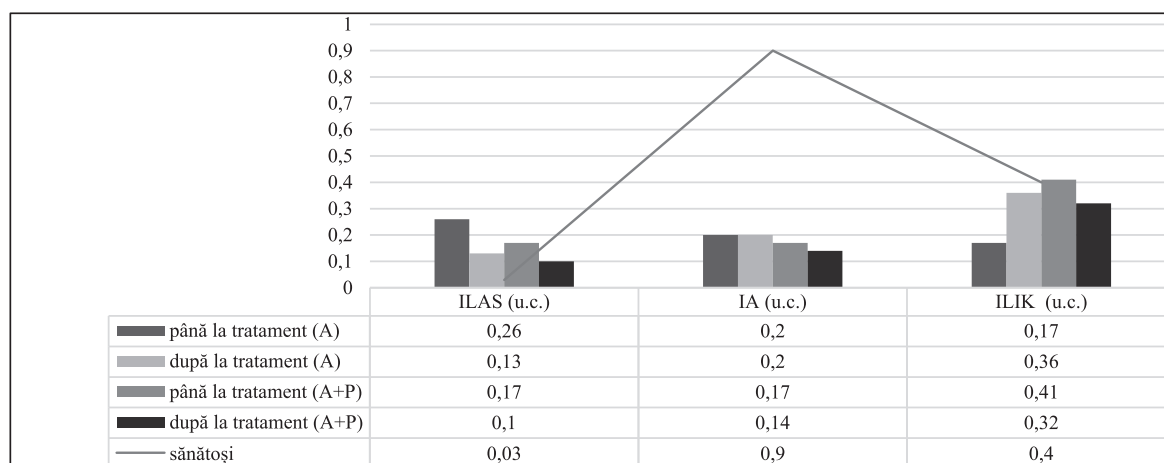


Figura 3. Parametrii indicilor formulei leucocitare în subgrupurile investigate.

Tratamentul a determinat o scădere semnificativă a numărului de leucocite în ambele subgrupuri, însoțită de creșteri semnificative ale procentajului de neutrofile segmentate ($p < 0,05$), indicând activarea răspunsului imun specific asociat tratamentului. Nivelul eozinofilelor a scăzut semnificativ în ambele subgrupuri după tratament ($p < 0,05$). În subgrupul A+P s-a observat o reducere semnificativă a procentului de eozinofile (de la $7,3 \pm 1,1\%$ la $3,7 \pm 0,4\%$, $p < 0,05$) și o îmbunătățire pronunțată a capacității fagocitare, cu creșteri semnificative ale procentajului de neutrofile segmentate și monocite după tratament ($p < 0,05$). Scăderea eozinofilelor, împreună cu reducerea semnificativă a valorilor VSH ($p < 0,05$), susține concluzia privind diminuarea inflamației și a reacțiilor alergice asociate (fig. 1).

Nivelurile totale de IgE și CIC au fost evaluate în cele două subgrupuri de pacienți, înainte și după tratament. În cazul toxocarozii, IgE induce degranularea mastocitelor și contribuie la atașarea eozinofilelor la paraziți, ceea ce amplifică inflamația asociată bolii. Pe de altă parte, nivelurile crescute ale CIC constituie o manifestare a intoxicației endogene în cazurile de toxocaroză.

În subgrupul A, valoarea medie a IgE a scăzut de la $146,3 \pm 20,6$ UI/ml la $115,7 \pm 16,9$ UI/ml ($p > 0,05$), iar valoarea medie a CIC a prezentat o reducere semnificativă, de la $27,0 \pm 2,6$ u.d.o. înainte de tratament la $17,0 \pm 2,5$ u.d.o. după tratament ($p < 0,05$). Terapia combinată (A+P) a produs o scădere suplimentară a nivelului de IgE, de la $97,9 \pm 34,2$ la $69,8 \pm 15,2$ UI/ml ($p > 0,05$) și o reducere semnificativă a valorii medii a CIC, de la $41 \pm 3,1$ la $23 \pm 2,1$ u.d.o. ($p < 0,01$). Aceste rezultate evidențiază eficacitatea integrării preparatului imunotrop în reducerea intoxicației endogene și în controlul reacțiilor inflamatorii și alergice, asociate cu prezența eozinofilelor.

Analizând indicii NF și IF, s-a observat creșterea valorilor medii post – tratament în cazul subgrupului A+P ($p < 0,05$). Subgrupul A nu a prezentat creșteri semnificative ale indicelui NF ($p < 0,05$), iar pentru indicele IF, deși s-a observat o creștere a valorii medii, aceasta nu a atins semnificație statistică (fig. 2).

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 (fig. 2).

Analiza indicilor formulei leucocitare din subgrupurile investigate înainte și după tratament a evidențiat beneficii notabile în subgrupul A+P (fig. 3). După tratament, s-a observat o scădere semnificativă a nivelului ILAS (de la $0,17 \pm 0,03$ la $0,1 \pm 0,01$, $p < 0,05$) față de valoarea inițială. În ceea ce privește indicii IA și ILIK, nu au existat diferențe semnificative între cele două subgrupuri, nici înainte, nici după tratament ($p > 0,05$). Totuși, prin evaluarea activării sistemului imunitar cu ajutorul indicelui IA, în subgrupul A+P se remarcă o reducere a acestei activări (de la $0,17 \pm 0,02$ la $0,14 \pm 0,01$), sugerând că tratamentul imunotrop contribuie la o reglare mai echilibrată a activității imune și reduce riscul unei activări excesive sau necontrolate a sistemului imunitar.

Concluzii.

Integrarea terapiei imunotrope în schema terapeutică a contribuit la reducerea răspunsului imun specific și la un management mai eficient al infecției parazitare. Includerea Proteflazidului în schema terapiei antiparazitare s-a dovedit benefică prin creșterea tolerabilității și eficacității tratamentului, favorizând o regresie mai rapidă a manifestărilor clinice și de laborator ale infestației. Impactul pozitiv

asupra nivelurilor de eozinofile și IgE evidențiază rolul acestui protocol în gestionarea răspunsului alergic, iar reducerea semnificativă a titrurilor de anticorpi IgG anti-*T. canis* după tratament indică o eficiență sporită în controlul infecției. Astfel, terapia combinată exercită un efect sinergic, îmbunătățind răspunsul imunologic al organismului în combaterea infecției cu *Toxocara canis*.

Evaluarea eficienței diferitelor strategii terapeutice pentru controlul reacțiilor imune și inflamatorii asociate infecției cu *Toxocara* contribuie la o înțelegere aprofundată a patogenezei toxocarozelor și la dezvoltarea unor abordări terapeutice mai eficiente.

Bibliografie,

- Chieffi P.P., Zevallos Lescano S.A., Rodrigues E., Fonseca G., Vieira dos Santos S. *Human toxocariasis: 2010 to 2020. Contributions from Brazilian Researchers*. Research and Reports in Tropical Medicine, 2021; 12:81-91.
- 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*. Infect Dis Poverty, 2018; 7(1): p. 59.
- Fillaux J., Magnaval J-F. *Laboratory diagnosis of human toxocariasis*. Vet Parasitol., 2013; 193(4):327-36.
- Hombu A., Yoshida A., Kikuchi T., Nagayasu E., Kuroki M., Maruyama H. *Treatment of larva migrans syndrome with long-term administration of Albendazole*. J. Microbiol. Immunol. Infect., 2019; 52:100-5.
- Placinta Gh. *Monoinvasion with Toxocara canis in children*. The Moldovan medical Journal, 2018; 61(2):17-20.
- Rostami A., Riahi S.M., Holland C.V., Taghipour A., et al. *Seroprevalence estimates for toxocariasis in people worldwide: A systematic review and meta-analysis*. PLOS Negl Trop Dis., 2019; 13(12):e0007809.
- Rotaru-Lungu C. *Caracteristica clinico – imunologică a toxocarozelor asociată cu maladii respiratorii la copii*. Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale. Chișinău, 2024, 194 p.
- Șciuca S., Ghinda S., Gudumac V., Tomacinschii C. *Sistemul imun și metode de diagnostic în imunologie*. Recomandare metodică. Chișinău, 2018, 74 p.
- 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*. Parasitol Res., 2012; 110:2363–71.
- Гилмуллина Ф. С. *Клинико-эпидемиологические особенности, диагностика и лечение токсокароза у детей*. Практическая медицина, 2019; 8(17):58-61.