



Основан 1881 Founded

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО
НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР ПО ЗАРАЗНИ И ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” – ВАРНА

д-р Татяна Емилова Цветкова

„КЛИНИКО-ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ И
ТЕРАПЕВТИЧНИ АСПЕКТИ НА ТОКСОКАРОЗАТА В
СЕВЕРОИЗТОЧНА БЪЛГАРИЯ“

АВТОРЕФЕРАТ
на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

Професионално направление: 4.3. Биологически науки
Научна специалност: Паразитология и хелминтология

Научен ръководител:
Проф. д-р Искра Райнова, дн

Официални рецензенти:
Проф. д-р Росица Курдова, дм
Доц. д-р Димитър Вучев, дб

гр.София
2021 г.

Дисертационният труд е разработен в Катедра по Инфекциозни болести, паразитология и дерматовенерология към Медицински университет "Проф. д-р Параскев Стоянов", гр. Варна и Националния център по заразни и паразитни болести, гр. София. Паразитологичните изследвания са извършени в СМДЛ „Статус“, гр. Варна, а клинично-лабораторните - в СМДЛ „Статус“, гр. Варна и УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна.

Дисертационният труд се състои от 162 страници и е илюстриран с 33 фигури, 25 таблици и 7 приложения. Библиографската справка съдържа 359 литературни източници, от които 25 на кирилица и 334 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен към процедура за публична защита от разширен колегиум на Отдел “Паразитология и тропическа медицина“ към Националния център по заразни и паразитни болести – гр. София, проведен на 27.04.2021 г.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на НЦЗПБ и се намират на разположение в библиотеката на НЦЗПБ, гр. София, бул. „Янко Сакъзов“ № 26.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на2021г. от 11 ч. в аулата на НЦЗПБ, бул. „Янко Сакъзов“ № 26, на открито заседание на Научното жури, назначено от Директора на НЦЗПБ, съгласно ППЗРАСРБ на НЦЗПБ и ЗРАСРБ.

1. Въведение

Токсокарозата е глобално значима зооантропоноза с абиотична екологична зависимост (Петров и съавт., 2016), която е все още недостатъчно клинично проучена, както и по отношение на разпространението, липсват стандартизирани критерии за диагностика и координирано епидемиологично проучване (Райнова, 2008; Macpherson, 2013). Като заболяване при хората тази паразитоза превалява в тропиците и субтропиците, както и в по-слабо развитите страни, където обезпаразитяването на кучетата и контролът върху популацията им са ограничени. Инвазията с *Toxocara canis*, също така, е по-честа при деца и при контингенти с по-нисък социално-икономически статус (Torgerson et al., 2005, 2011; Hotez, 2008; Paul et al., 2009; Hotez et al., 2013). Лошата хигиена, бедността и липсата на образование са в основата на увеличената експозиция към инвазия с токсокари (Quattrocchi et al., 2012). Регулярната химиопрофилактика на домашните любимци, като основна мярка за намаляване на депонираните яйца в околната среда, контролиране на популацията на безстопанствените животни, лимитиране на контакта на малки деца с кучета и котки, и добрата лична хигиена могат значително да намалят трансмисията на паразитите.

Клиничните симптоми и усложненията от инвазията най-вече зависят от количеството, мястото на миграция на ларвите на *Toxocara spp.* и имунното състояние на гостоприемника.

Проучване на разпространението на токсокарозата в България започва през 80-те години на миналия век, като по клинични, диагностични и някои епидемиологични аспекти на паразитозата са работили Желева и съавт. (1975, 1998), Райнова и съавт. (2001, 2006, 2007, 2008), както и Харизанов и съавт. (2004), Баймакова и съавт. (2017) и други. Получените данни са от ограничени райони на страната, тъй като зоонозата не подлежи на задължително съобщаване и регистрация. Въпреки внедряването на диагностични тестове с достатъчно добра чувствителност и специфичност, полиморфизмът в клиничното протичане, липсата на патогномонични симптоми и трудността за асоцииране на положителна серология с конкретна форма на заболяването затрудняват разпознаването на токсокарозата. Всичко това даде основание

да проведем научно-изследователско проучване върху разпространението на токсокарозата в Северозточна България, където през годините от тази част на страната са съобщавани случаи на деца с доста тежко протичане на паразитозата, като именно поради неспецифичната симптоматика първоначално са хоспитализирани с други диагнози.

Разработеният дисертационен труд потвърждава обобщените данни за страната, че токсокарозата е най-разпространената хелминтоза и предоставя ясна представа за разпространението на зоонозата както сред общата популация на Североизточна България по основните демографски показатели: възраст, пол, населено място и етнос, така и сред основните рискови групи за инвазия с *Toxocara spp.* Представените резултати разкриват значимостта на токсокарозата в детската възраст и етиологичната ѝ връзка с алергията, както при децата, така и при възрастните. Клинико-лабораторното и терапевтично проследяване на потвърдените с Western blot серопозитивни ни позволи да потвърдим критериите за уточняване на клиничната форма на зоонозата и необходимостта от провеждане на контрол на лечението. Високата серопревалентност за токсокароза в Североизточна България, особено в някои от изследваните рискови групи живеещи в по-малките населени места на района, на фона на неконтролируемата популация на източниците на инвазията, определят паразитозата като медико-социално значима.

2. Цел и задачи на дисертационния труд

Цел на настоящия дисертационен труд е проучването на разпространението, клинико-епидемиологичните и терапевтичните аспекти на токсокарозата в Североизточна България. За достигане на научно-изследователската цел си поставихме за изпълнение следните основни задачи:

1. Да установим разпространението на токсокарозата сред населението на Североизточна България по основните демографски показатели: възраст, пол, населено място и етнос.

2. Чрез серологични изследвания да проучим серопревалентността за токсокароза при различни рискови групи, пациенти с клинични оплаквания и сред контролна група здрави лица.

3. Да установим формите на клинично протичане на заболяването и ефекта от лечението при пациенти с данни за токсокароза.

4. Да определим рисковите фактори за опаразитяване с *Toxocara spp.* при серопозитивни за токсокароза деца и възрастни с помощта на анкета.

5. Да проведем санитарно-паразитологични изследвания за проучване на замърсяването на обществени места: паркове, пясъчници и др. с яйца на *Toxocara spp.*

3. Материали и методи

3.1. Изследвани пациенти

3.1.1. Деца и подрастващи

Включените в проучването лица под 18 г. са общо 313, от които 156 деца тествани по клинични показания, разделени на две подгрупи според изявените симптоми. Първата подгрупа включва 147 деца с характерна клиника за висцерална токсокароза, а втората - 9 деца с неврологична патология.

В проучването е включена група от 57 деца с малцинствен етнически етнос (роми).

За сравнение на разликите в честотата на заразяване и за оценка на риска за инвазия, чрез отношение на шансовете (OR), използвахме подбрана група от 100 клинично здрави деца с български етнос, приети за контролна група.

3.1.2. Възрастни

Изследваните възрастни са 388, от които 103 лица тествани по клинични показания, разделени на две подгрупи според изявените симптоми. Първата подгрупа включва 60 лица с характерна клиника за висцерална токсокароза, а втората - 43 пациента с неврологична патология.

В проучването е включена група от 75 възрастни с малцинствен етнически етнос (роми).

Изследвана е и група от 60 души с повишен професионален и/или поведенчески риск за зоонози.

За сравнение на разликите в честотата на заразяване с *Toxocara spp.* и за оценка на риска за инвазия, чрез отношение на шансовете (OR), използвахме активно подбрана група от 150 клинично здрави възрастни лица с български етнос, приети за контролна група.

3.2. Териториален обхват и географски критерии за включване

Настоящото проучване проведехме в градове и села от четирите области на Североизточния район на България, включващ регионите на Варна, Шумен, Добрич и Търговище. Най-много са изследваните от гр. Варна – 457, а от по-малките населени места на област Варна и населените места на другите области те са 244, съответно 54 от област Варна, 69 от област Шумен, 61 от област Добрич и 60 от област Търговище.

3.3. Изследвани материали

3.3.1. Серуми

3.3.2. Фекални проби

3.3.3. Проби за изследване на околна среда за наличие на яйца на *Toxocara spp.* и пробонабиране

3.4. Методи

3.4.1. Серологични методи за идентификация на специфични антитоксокарни IgG антитела

3.4.1.1. Ензимосвързан имуносорбентен тест (ELISA) - Ridascreen *Toxocara* IgG, R – Biopharm, Germany

3.4.1.2. Western blot (WB) IgG търговски кит на фирма LD BIO, Diagnostic, Lyon, France

3.4.2. Паразитологични методи за морфодиагностика

3.4.3. Клинико-лабораторни изследвания

3.4.4. Социологически методи

3.4.4.1. Документален метод

3.4.4.2. Анкетно проучване

3.4.4.3. Статистически методи

3.4.5. Епидемиологични модели и методи

4. Резултати и обсъждане

4.1. Кратка характеристика на някои демографски и социално-икономически показатели на Североизточен район и област Варна

4.1.1. Демографски показатели

Североизточният район включва областите Варна (с население 470 569 души), Добрич (с население 172 820), Шумен (с население 172 309) и Търговище (с население 111 256), съответно 35 общини, 30 града и 691 села и към 31.12.2019 г. се населява от 13,30% от населението на страната (НСИ, 2019).

Варненска област е третата по брой на население и дванадесета по площ област – 3,44% от територията на страната. Общият брой жители на областта представлява 6,75% от цялото население на България, включваща 12 общини, 11 града и 148 села. Град Варна е с население 336 216 жители (трети по големина в страната), а на останалите областни градове населението е съответно: Добрич с 82 240 жители; Шумен – 75 442; Търговище – 35 344. Съотношението между мъжете и жените във Варненска област е 48,67% към 51,33% (НСИ, Преброяване 2011).

Възрастовата структура на областта е по-добра в сравнение с други административни региони и с тази на страната. Съотношението между трите основни възрастови групи (0-14 г.; 15-64 г.; 65+) е 14,2:69,8:16,0, а в страната е 13,2:68,3:18,5 (Областна стратегия за развитие на област Варна за периода 2014-2020 г.).

Гъстотата на населението в областта е 124,3 души/кв.км, която е над средната за страната от 66,3 жители/кв.км и тази за Североизточен район – 48,3 души/кв.км. Степента на урбанизация е 77,4%. На територията на района са разположени общо 721 населени места – 30 градски центъра и 691 села. Степента на урбанизация в област Варна е 82,7%, което е по-високо от средното за страната - 72,9% (НСИ, Преброяване 2011 г.).

4.1.2. Етническа структура

Структурата на населението по етнически групи на Североизточния район се характеризира с някои различия в сравнение с

тази на страната. За района като цяло преобладава българският етнос (69,2% от общото население), а ромската етническа група съставлява 5,8%. Делът на ромите е най-висок в област Добрич – 8,7%, а най-нисък в област Варна – 3,2%. Областите Варна и Добрич са с най-голям дял на население от българската етническа група и най-нисък – от другите етноси. В района намаляват броят и делът на населението от българската етническа група, а се увеличава броят и делът на ромите, тенденция, която е характерна и за цялата страна (Национална стратегия на Република България за интегриране на ромите (2012-2020); Областна стратегия за развитие на област Варна за периода 2014-2020 г.).

Българската етническа група на област Варна обхваща 371 048 жители, или 87,3% от населението. Ромският етнос е третият по численост - 13 492 души или 3,2%, при средно 4,9% за страната. Етническият състав на община Варна е 93,0% българи, 3,6% турци, 1,4 % роми и 1,4 % други етноси (НСИ, Преброяване 2011).

В градове живеят три четвърти от самоопределилите се като българи (77,5%) и около половината (55,4%) от идентифициралите се като роми (НСИ, Преброяване 2011).

Все още две пети от ромите живеят в жилища без водопровод, ползвайки вода от външни/улични чешми или кладенци, три пети от ромските жилища не са свързани към централната канализационна система, а в четири пети от ромските жилища няма тоалетна. Рисковите фактори създават условия и повишават вероятността от възникване на заболявания. При лицата, принадлежащи към големите малцинствени общности в България, наблюдаваме по-силно влияние на първичните (масово и дълбоко обедняване, висока безработица, влошена структура на доходите и потреблението, неблагоприятна околна и жилищна среда, начин на живот, генетични заболявания) и вторичните рискови фактори (някои болестни състояния с хронично протичане, които от своя страна създават условия за усложнения или други заболявания) (Национална стратегия на Република България за интегриране на ромите (2012 - 2020); Me *et al.*, 2012).

4.1.3. Кратка икономическа характеристика

Област Варна е център на Североизточния икономически район и има важни функции за цялостното икономическо и социално развитие на района. Останалите областни градове формират зони на икономическо развитие и растеж. Брутният вътрешен продукт (БВП) в област Варна представлява 59,5% от БВП на Североизточния район и 6,3% от националния БВП. Запазва се характерното голямо различие между социално-икономическото развитие на гр. Варна и останалите общини в целия регион (НСИ, Преброяване 2011).

4.2. Резултати от популационното проучване сред населението на Североизточна България за разпространението на токсокароза и за оценка на риска за заразяване с *Toxocara spp.* според основните демографски показатели: пол, възраст, етнос и вид на населеното място

За да проучим разпространението на токсокарозата сред населението на Североизточна България осъществихме популационно проучване според основните демографски показатели: пол, възраст, етнос, вид населено място и допълнително оценихме риска от заразяване посредством отношение на шансовете (OR). При изследваните общо 701 лица от региона, специфични *Toxocara* IgG антитела установихме при 130 лица, което определя обща серопревалентност от 18,5%.

Получената серопревалентност от 18,5% за токсокароза в изследваната популация на Североизточна България е по-висока от данните при направения системен анализ на Райнова за периода 2000-2017 г., при който е установена обща серопозитивност от 13,7% (Райнова, 2020).

➤ Разпределение на серопозитивните за токсокароза по пол

Броят на мъжете и жените от изследваните 701 лица е приблизително еднакъв: 348 (49,6%) мъже и 353 (50,4%) жени. При анализа на разпределението на серопревалентността по пол установихме, че относителният дял на мъжете е 18,97%, а на жените - 18,1%, като различията между тях не са статистически значими (OR=1,05; 0,72-1,54) (табл.1).

➤ Проучване на серопозитивността за токсокароза по възраст

От общо 701 лица, включени в проучването деца са 313 (44,7%) спрямо 388 (55,3%) възрастни. Разпределението на серопозитивните за токсокароза по възраст показва относителен дял от 18,9% при децата, а при възрастните – 18,3%, като тези минимални различия не са статистически значими (OR=1,03; 0,71-1,52) (табл.1).

➤ Проучване на серопозитивността за токсокароза по възраст и пол

От включените 701 лица от Североизточна България изследвахме 180 момчета (57,5%) и 133 момичета (42,5%), както и 168 мъже (43,3%) и 220 (56,7%) жени. Установихме известни разлики в серопревалентността по възраст и пол, както при мъжете - 22,6% и жените - 15,0%, така и при момчетата - 15,6% и момичетата – 23,3%, които различия не са статистически значими (съответно OR=1,66; 0,99-2,80 и OR=0,61; 0,34-1,08) (табл.1).

Въпреки високите стойности и различията в относителните дялове на серопозитивността при разпределението по пол (мъжки и женски), възраст (деца и възрастни) и допълнително по пол и възраст (момчета и момичета, мъже и жени), при анализа на риска за опаразитяване чрез отношението на шансовете, (OR) установихме, че разликите не са статистически значими (табл. 1). Получените резултати не съответстват с данните от болшинството от сероепидемиологичните проучвания за токсокароза в световен мащаб, които демонстрират детската възраст и мъжкия пол като рискови фактори за заразяване с *Toxocara spp.* (Macpherson, 2013; Rostami *et al.*, 2019). Установените нива на серопревалентност в зависимост от пола и възрастта сред изследваната от нас популация на Североизточна България са с по-високи стойности от съобщените обобщени данни за страната, при които проучването върху разпространението на токсокарозата в страната, според рисковите фактори пол и възраст, също не установява статистически значими различия (Rainova *et al.*, 2006, 2017; 2020).

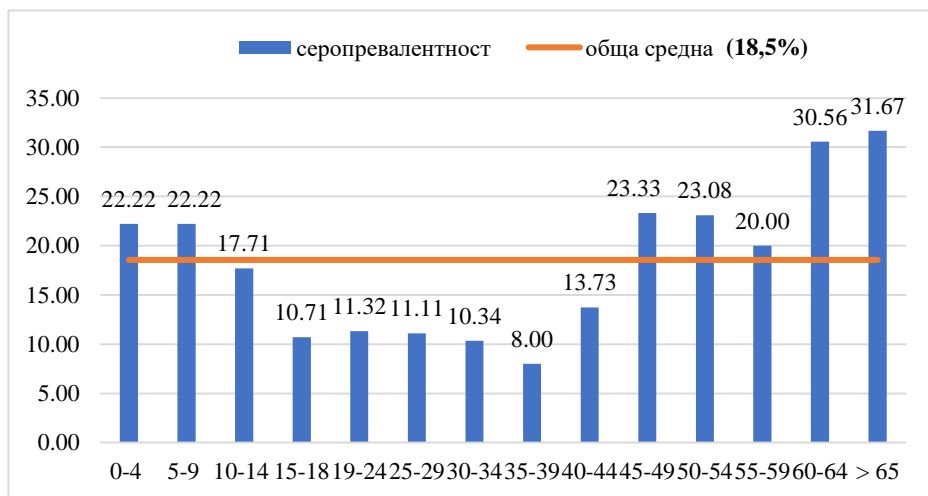
Табл.1 Разпределение на серопревалентността и оценка на риска за опаразитяване по възраст и пол сред изследваните лица от Североизточна България

	Мъже			Жени			OR (мъже/жени) (CI при $p \leq 0,05$)
	Тествани	(+)	Серопревалентност % (CI)	Тествани	(+)	Серопревалентност % (CI)	
Деца	180	28	15,6 (10,59-21,69)	133	31	23,3 (16,10-30,52)	0,61 (0,34-1,08)
Възрастни	168	38	22,6 (16,27-28,97)	220	33	15,0 (10,56-20,42)	1,66 (0,99-2,80)
Общо	348	66	18,97 (14,84-23,10)	353	64	18,1 (14,11-22,15)	1.05 (0,72-1,54)

От нашите резултати можем да заключим, че сред изследваната от нас популация от Североизточна България, нивото на общата серопозитивност е значително по-висока от тази за страната, като полът и възрастта не са рискови фактори за инвазия с *Toxocara spp.*

За да получим по-детайлни данни за разпространението на токсокарозата сред населението на Североизточна България, допълнително стратифицирахме получените резултати за относителния дял на положителните лица по възраст на 5-годишни интервали, както следва: 0-4 г. - 72 деца (23,0%), 5-9 г. - 90 деца (28,7%), 10-14 г. - 96 деца (30,7%), 15-18 г. - 55 юноши (17,6%), 19-24 г. - 53 възрастни (13,7%), 25-29 г. - 27 възрастни (7,0%), 30-34 г. - 29 възрастни (7,5%), 35-39 г. - 51 възрастни (13,1%), 40-44 г. - 51 възрастни (13,1%), 45-49 г. - 30 възрастни (7,7%), 50-54 г. - 26 възрастни (6,7%), 55-59 г. - 25 възрастни (6,4%), 60-64 г. - 36 възрастни (9,3%), >65 г. - 60 възрастни (15,5%). Сравнихме

данните от съответните възрастови групи с общата серопревалентност за токсокароза от 18,5% в изследваната популация. При децата най-високи относителни дялове откриваме във възрастовите групи от 0-4 г. – 22,2% и от 5-9 г. – 22,2%, а стойности под общата средна - в групите от 10-14 г. (17,7%) и от 15-18 г. (10,7%). При възрастните установихме относителни дялове под средната обща серопозитивност за региона в групите от 19-24 г. (11,3%), от 25-29 г. (11,1%), от 30-34 г. (10,3%), от 35-39 г. (8,0%) и от 40-45 г. (13,7%) и повишаване на серопревалентността над 45 годишна възраст – от 45-49 г. (23,3%), от 50-54 г. (23,1%), от 55-59 г. (20,0%), като най-високи нива регистрирахме във възрастовите групи от 60-64 г. – 30,6% и над 65 г. – 31,7% (Фиг.1).



Фиг.1 Серопревалентност за токсокароза по възрастови групи спрямо средното ниво на изследваната популация

В редица популационни изследвания от различни части на света се посочва по-висок риск за заразяване при децата между 2 и 8 години и съответно по-висока серопозитивност (Rostami *et al.*, 2019). При анализа на нашите резултати установихме, че серопревалентността при децата от 0-9 години (22,2%) е по-висока от наблюдаваната за цялата популация, което вероятно се дължи на няколко характерни за възрастта поведенчески

черти - недоизградена лична хигиена; игра на открито с пръст и пясък; почести контакти с малки животни; онихофагия, геофагия (Цветкова и съавт., 2018; Rostami *et al.*, 2019). При юношите и възрастните до 44 години серопревалентността е по-ниска от средната, вероятно поради подобрената лична хигиена и други поведенчески фактори, намаляващи риска от експозиция. При възрастните над 45 години констатирахме повишаване на серопревалентността спрямо общата средна за Североизточна България, като най-високи нива регистрирахме в групите 60-64 г. – 30,6% и над 65 г. – 31,7%, което би могло да бъде обяснено с повишена експозиция с околната среда и по-ниския социално-икономически статус на тези възрастови групи. При допълнителен анализ на получените резултати и сравняване на серопревалентността на възрастните над 60 г. (31,3%) с тази на лицата от 19-59 г. (14,1%) установихме статистически значима разлика (OR=2,77; 1,61-4,77). Съществените различия в серопревалентността на възрастните над 60 г. (31,3%), сравнена с тази на средната за популацията (18,5%) и с тази на всички изследвани лица под 60 г., включваща и децата (16,5%), са също статистически значими (съответно OR=2,00; 1,25-3,20 и OR=2,30; 1,42-3,72). При системен анализ на серопозитивността за токсокароза в България за периода 2000-2017 г., Райнова също установява най-високи относителни дялове при децата от 0-4 години (13,7%) и при възрастните от 45-49 години (10,0%), но в значително по-ниски стойности (Райнова, 2020).

Получените резултати демонстрират висока серопозитивност при децата до 9 години, засягаща повече от 1/5 от лицата в тази възрастова група. След 45 години относителният дял на инвазираните се повишава над средния, достигайки тревожно високи нива, разкриващи опаразитеност от 1/3 сред населението над 60 години в Североизточна България, като при лицата >60 г. съществува 2,77 пъти по-голям риск за инвазиране в сравнение с възрастните до 59 г. и 2,30 пъти в сравнение с тези от 0-59 г. Възможността за опаразитяване с *Toxocara spp.* се увеличава с възрастта, като наблюдаваме тази тенденция и при друга зооноза – токсоплазмоза (Jl *et al.*, 2001).

➤ Проучване на серопозитивността за токсокароза според типа населено място

Типът населено място е съществен фактор, често свързан с висок риск от експозиция и инвазия с *Toxocara spp.* и други зоонозни причинители. В нашето проучване разделихме изследваните лица и последващите резултати на две групи - жители на урбанизираната инфраструктура в индустриалния център на Североизточна България - град Варна (n=457) и жители на по-малките градове и села от областите Варна, Шумен, Добрич и Търговище (n=244). Положителните за токсокароза от гр. Варна са общо 60 от 457 (13,1%), а от по-малките градове и села – 70 от 244 (28,7%), съответно 25 от област Варна (35,7%), 21 от област Шумен (30,0%), 11 от област Добрич (15,7%) и 13 от област Търговище (18,6%).

Анализът на данните показва, че разликите в серопревалентността за токсокароза сред жителите на гр. Варна (13,1%) и живеещите в по-малките населени места на Североизточна България (28,7%) определят по-малкото населено място като рисков фактор, което е свързано с 2,66 пъти по-голям шанс за инвазия, отколкото при жителите на гр. Варна (OR=2,66; 1,81-3,92). При разпределението по възраст според типа населено място също регистрирахме съществени различия. При изследваните деца от гр. Варна установихме серопревалентност от 13,8%, а при тези живеещи в по-малките населени места на региона – 28,2%, които различия са статистически значими (OR=2,45; 1,38-4,36). При изследваните възрастни от гр. Варна получихме серопозитивност от 12,6%, а при лицата >18 години живеещи в по-малките градове и села на региона – 29,1%, които различия също са статистически значими (OR=2,85; 1,67-4,82). Получените от нас резултати съответстват на 2,45 пъти по-голям шанс за заразяване при децата и 2,85 пъти по-голям шанс за заразяване при възрастните от малките градове и села в региона в сравнение с тези, живеещи в гр. Варна (табл. 2).

Табл.2 Разпределение на серопревалентността и шансовете за опаразитяване (OR) в зависимост от населеното място (НМ)

	Варна			Малки градове и села			OR (Варна/малки НМ) (CI при $p \leq 0,05$)
	Тествани	(+)	Серопревалентност % (CI)	Тествани	(+)	Серопревалентност % (CI)	
Деца	203	28	13,79 (9,04-18,54)	110	31	28,18 (20,02-37,56)	2,45 (1,38-4,36)
Възрастни	254	32	12,60 (8,51-16,69)	134	39	29,10 (21,58-37,57)	2,85 (1,67-4,82)
Общо	457	60	13,13 (10,17-16,57)	244	70	28,69 (23,10-34,80)	2,66 (1,81-3,92)

Тези наши наблюдения потвърждават съобщенията на други автори по отношение на основния рисков фактор на разпространение на токсокарозата – вида на населеното място (Macpherson, 2013). Във Франция серопозитивността за токсокароза в по-малките населени места е 14,4%, а в градовете е 4,8% (Magnaval and Vaixench, 1993). По подобен начин в Турция инвазията в селските райони е по-разпространена (16,9%) в сравнение с тази в градовете (1,4%) (Dogan *et al.*, 2006). Тази закономерност се наблюдава и в наскоро публикуван доклад от Харизанов и съвт. - серопозитивност от 17,4% за живеещите в градовете и от 33,3% за жителите на селата (Harizanov *et al.*, 2019a), но се различава съществено от сероепидемиологично проучване от Райнова и Вучев направено 1996-2004 г., което установява, че 80,0% от серопозитивните за токсокароза са жители на градовете в България.

От направените от нас изследвания установихме серопозитивност за токсокароза в по-малките населени места в близо 1/3 от обхванатите

лица, като това е валидно, както при децата (28,2%), така и при възрастните (29,1%). Наблюдаваните резултати свидетелстват, че у нас все още има значителна разлика между големите градове и по-малките населени места по отношение на инфраструктурата (напр. недостатъчна или липсваща инфраструктура на водоснабдяване и канализация) и дейностите, които в селата са свързани предимно със селското стопанство, както и неконтролируемата популация на кучетата и котките и занижения ветеринарен контрол.

Въпреки че общата серопозитивност за токсокароза в региона е значително висока (18,5%), тя е съизмерима както с последните публикувани данни за страната (19,1%), така и с тази в страните на Европа - серопревалентност до 33,0% (Smith *et al.*, 2005; Harizanov *et al.*, 2019).

Проучването на разпространението на токсокарозата сред населението на Североизточна България се извършва за първи път в нашата страна. Няколко независими фактора биха могли да обяснят откритите високи нива на серопозитивност за токсокароза в региона. Големият брой респондери, включили се в нашето проучване, ни позволи да установим разпространението на тази зооноза не само при лицата с клинични признаци, но и да открием значителен брой скрити асимптомни случаи при пациенти в рамките на избрани рискови групи (малцинства, професии с експозиция на животни) и общото население. Условието на околната среда също могат да играят съществена роля в установената серопозитивност. По-мекият и влажен климат е фактор, който доказано е благоприятен за по-добрата преживяемост на яйцата на *Toxocara spp.* в почвата (Azam *et al.*, 2012) , какъвто имаме такъв в Североизточна България. Друг фактор, улесняващ разпространението на инвазията е неконтролируемата популация на безстопанствените кучета и котки в страната ни (Узунова и съавт., 2017; Цветкова и съавт., 2018).

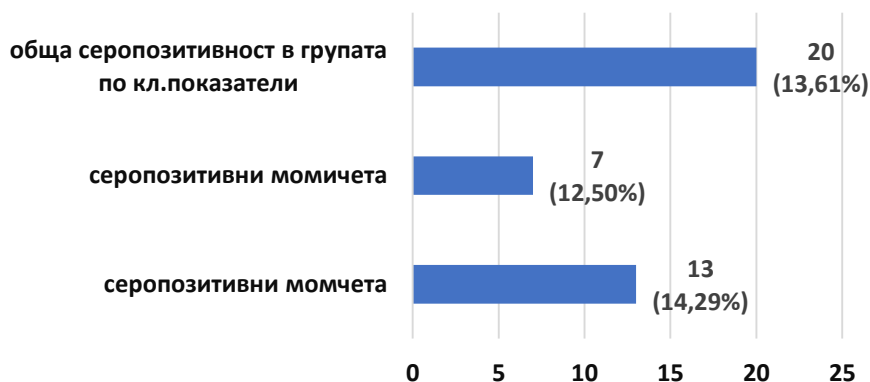
4.3. Резултати от провеждане на проучването тип „случай-контрола“ и оценка на опаразитеността с *Toxocara spp.*

4.3.1. Проучване тип „случай-контрола“ за разкриване на опаразитеността с *Toxocara spp.* сред хоспитализирани и амбулаторно изследвани деца с клинични симптоми

В групата на децата (n=147), изследвани по клинични показания установихме наличието на разнообразни симптоми, характерни за висцерална и очна форми на токсокароза, на базата на които пациентите са насочени за изследване - астма с атопия, дерматити, чести катарални изяви от ГДП, алергични ринити, желязодефицитна анемия, хроничен неуточен хепатит, астма без атопия, респираторен синдром със съпътстваща желязодефицитна анемия, алергия с неустановен провокиращ фактор, очни нарушения, генерализирана епилепсия и увеличени лимфни възли. В тази група включихме общо 147 деца, 91 момчета (61,9%) и 56 момичета (38,1%) на възраст от 2 до 18 години. С най-висок дял от насочените за изследване е групата между 5-9 годишна възраст (30,6%), при които установихме, че най-честата клинична проява е комбинираното протичане на: чести инфекции на ГДП, с увеличени шийни лимфни възли и желязодефицитна анемия.

В останалите 3 възрастови групи най-честата клинична изява, по повод на която е назначено изследване за токсокароза, е алергия с неустановен провокиращ фактор.

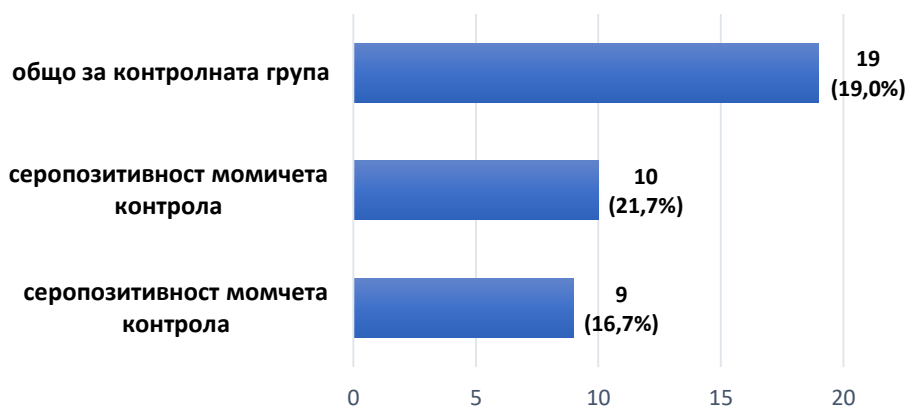
От включените 147 деца, изследвани по клинични показания установихме 20 положителни за *Toxocara* IgG антитела или серопозитивност 13,6%. При момчетата регистрирахме специфични антитела при 13 от 91 изследвани и серопозитивност 14,3%, и при 7 от общо 56 момичета – серопозитивност 12,5% (фиг.2).



Фиг. 2 Серопозитивност при децата изследвани по клинични показания

Според структурата на клиничните признаци и относителния дял на серопревалентните в групата на децата, изследвани за токсокароза, най-често са тези с респираторен синдром, съпътстваща желязодефицитна анемия и увеличени шийни лимфни възли - 16 положителни (80,0%, от общо 20 серопозитивни деца), съответно 11 момчета (84,6%) и 5 момичета (71,4%), следвани от тествани по повод астма с атопия - 2 деца (10,0%) – 1 момче (7,7%) и 1 момиче (14,3%), както и едно момиче с дерматит (5,0%) и 1 момче с очни нарушения (5,0%).

За сравнение на серопревалентността в групата на децата, изследвани по клинични показания за токсокароза използвахме контролна група от 100 клинично здрави деца и юноши. От тях 54 са момчета (54,0%) и 46 - момичета (46,0%) на възраст от 2 до 18 години. Резултатите от тестването показаха, че при 19 от тях (19,0%) се откриват специфични антитоксокарни антители. От разпределението по пол установихме 9 позитивни резултата при момчетата (16,7%) и 10 при момичетата (21,7%) (фиг.3).



Фиг. 3 Серопозитивност за токсокароза в контролната група на децата

От анализа на получените резултати в двете групи (147 деца и юноши с клинични показания и 100 здрави) получихме по-висок относителен дял в контролната група (19,0%) в сравнение с този при децата изследвани по клинични показания (13,6%). Разпределението по пол също показва, че делът на момчетата - 16,7% и на момичетата - 21,7% е по-висок в контролната група отколкото в групата, изследвани по клинични показания – 14,3% при момчетата и 12,5% при момичетата. Въпреки по-високата серопревалентност в контролната група на децата, както и при разпределението по пол, при сравнителния анализ на серопозитивността спрямо децата с клинични симптоми за токсокароза установихме, че няма статистически значими различия ($OR=0,67$; 0,34-1,33)(табл.3).

Табл. 3 Серопревалентност в групата на децата изследвани по клинични показания и в контролната група

	Деца изследвани по клинични показания			Контролна група			OR (Кл/К) (CI при $p \leq 0,05$)
	Тествани	(+)	Серопревалентност % (CI)	Тествани	(+)	Серопревалентност % (CI)	
Момчета	91	13	14,29 (7,83-23,19)	54	9	16,67 (7,92-29,29)	0,83 (0,33-2,10)
Момичета	56	7	12,50 (5,18-24,07)	46	10	21,74 (10,95-36,36)	0,51 (0,18-1,48)
Деца	147	20	13,61 (8,51-20,23)	100	19	19,00 (11,84-28,07)	0,67 (0,34-1,33)

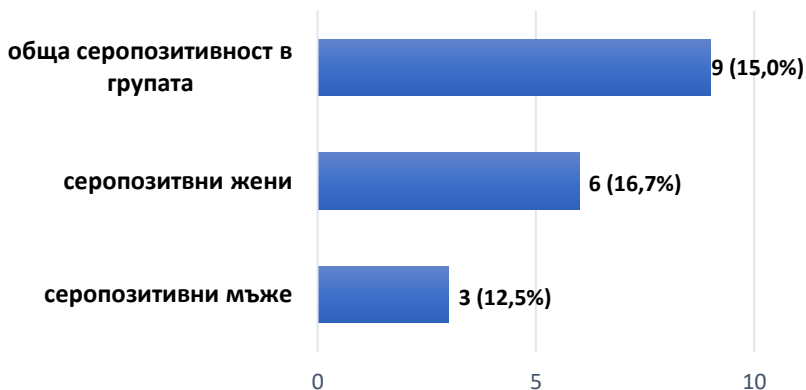
Резултатите от проучването тип „случай-контрол“ за разкриване на опаразитеността с *Toxocara spp.* сред хоспитализирани и амбулаторно изследвани деца с клинични симптоми показа, че клиничното протичане на токсокарозата е с изключително разнообразни симптоми, които са характерни и за множество други заболявания, поради което в тази група попадат деца с много различни диагнози. С най-висок дял в проучването и съответно с установена най-висока серопозитивност са децата с респираторни нарушения, в комбинация с увеличени шийни лимфни възли и желязодефицитна анемия, последвани от тези с алергия. Паразитозата продължава да е непозната сред ОПЛ и специалистите в региона, поради което малка част от лицата със симптоми на токсокароза реално се насочват за етиологично потвърждаване. Сравнителният анализ на серопозитивността при децата, изследвани по клинични показания и децата от контролната група не установи статистически значими различия, но разкри високо ниво на скрита опаразитеност с *Toxocara spp.* сред популацията на децата в Североизточна България. Сходни с данните от

нашето проучване са съобщени от Sviben *et al.* при изследване на 142 серума на деца от Република Хърватия на възраст от 3 до 18 г. без клинични симптоми, но с еозинофилия. Авторите установяват 31% серопозитивност за токсокароза сред изследваните деца без статистически значими разлики по възраст и пол (Sviben *et al.*, 2009).

4.3.2. Проучване тип „случай-контрол“ за разкриване на опаразитеността с *Toxocara spp.* сред амбулаторно изследвани възрастни пациенти с клинични симптоми

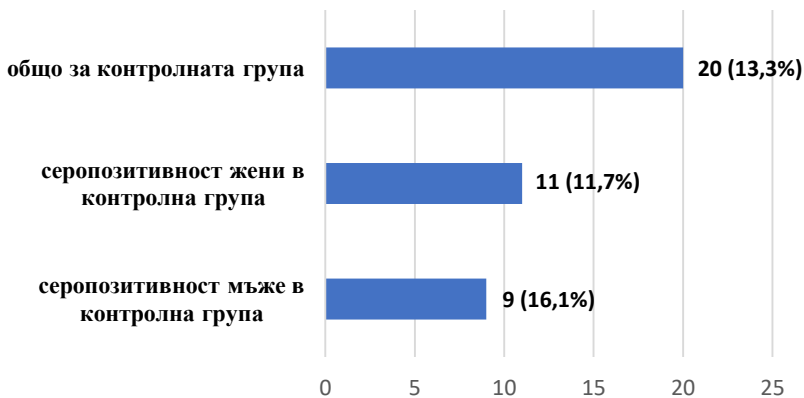
В групата на възрастните (n=60) с клинични данни за висцерална форма на токсокароза, въз основа на които са насочени за изследване, установихме наличието на следните симптоми – астено-адинамия, главоболие, очни нарушения, неясно температурно състояние, системна алергия, алергия от страна на дихателната система, хранителна алергия проявяваща се след консумация на определени храни, дерматит, желязодефицитна анемия. В групата включихме 24 мъже (40,0%) и 36 жени (60,0%) на възраст от 19 до 83 години. Най-много са пациентите с алергия (50,0%) - със системна алергия (25,0%), от страна на бял дроб (21,7%) или храносмилателната система (3,3%). Следващите по честота клинични симптоми сред насочените за изследване за токсокароза са: дерматит (13,3%), астено-адинамия и главоболие (10,0%), неясно-температурно състояние (8,3%), желязодефицитна анемия (8,3%), очни нарушения (8,3%) и хроничен хепатит (1,7%).

Общата серопозитивност за *Toxocara* IgG антитела в групата на възрастните, изследвани по клинични показатели е 15,0%. При проведените тестове за определяне на разпределението по пол, в групата на мъжете установихме 3 положителни за *Toxocara* IgG антитела, или серопозитивност от 12,5%, а положителните 6 жени определят серопозитивност от 16,7% (фиг.4).



Фиг. 4 Серопозитивност в групата на възрастните изследвани по клинични показатели

За сравнение на серопревалентността в групата на възрастните изследвани по клинични показания за токсокароза използвахме контролна група от 150 клинично здрави лица. От тях – 56 мъже (37,3%) и 94 жени (62,7%) на възраст от 19 до 84 години. Резултатите от тестването показаха, че в контролната група общата серопозитивност е 13,3%. От разпределението по пол установихме 9 позитивни резултата при мъжете (16,1%) и 11 при жените (11,7%) (Фиг. 5).



Фиг. 5 Серопозитивност в контролната група на възрастните

Въпреки различията в серопревалентността в групата на възрастните, изследвани по клинични показатели за токсокароза спрямо контролната група, както и при разпределението по пол, при сравнителния анализ на серопозитивността установихме, че не съществуват статистически значими различия (OR=1,15; 0,49-2,69) (табл. 4). По-високият относителен дял при жените изследвани по клинични показатели за токсокароза се свързва с тяхната по-голяма активност в търсенето на причината за дадено заболяване. По-високата серопозитивност при мъжете в контролната група разкрива нивото на скритата опаразитеност с *Toxocara spp.* и се обяснява със завишената физическа активност и по-рисковите професии за заразяване със зоонози.

Табл. 4 Серопревалентност в групата на възрастните по клинични показания и в контролната група

	Възрастни изследвани по клинични показания			Контролна група			OR (Кл/К) (CI при $p \leq 0,05$)
	Тествани	(+)	Серопревалентност % (CI)	Тествани	(+)	Серопревалентност % (CI)	
Мъже	24	3	12,5 (2,66-32,36)	56	9	16,1 (7,62-28,33)	0,75 (0,18-3,04)
Жени	36	6	16,7 (6,37-32,81)	94	11	11,7 (5,99-19,97)	1,51 (0,51-4,44)
Възрастни	60	9	15,0 (7,10-26,57)	150	20	13,3 (8,34-19,84)	1,15 (0,49-2,69)

Резултатите от проучването тип „случай-контрола“ за разкриване на опаразитеността с *Toxocara spp.* сред изследваните възрастни лица с клиника за токсокароза показва, че заболяването протича с общи, изключително разнообразни и неспецифични симптоми, като превалира

алергията с неустановен провокиращ фактор. Паразитозата продължава да е по-слабо позната сред ОПЛ и специалистите в региона, поради което малка част от лицата със симптоми на токсокароза реално се насочват за етиологично потвърждаване. По-високата серопревалентност в групата на възрастните, изследвани по клинични показатели за токсокароза, бихме могли да обясним с активното откриване на подходящи пациенти сред популацията в региона. Сравнителният анализ на серопозитивността при лицата >18 години, изследвани по клинични показания и тези от контролната група не установи статистически значими различия, но разкри по-високо ниво на скрита опаразитеност с *Toxocara spp.* сред популацията на възрастните в Североизточна България, в сравнение с предходни изследвания в страната ни. Серо-епидемиологично проучване за токсокароза от Райнова и съавт. върху 200 донори на кръв и 1184 суспектни за токсокароза дава следните резултати: 4,0% серопозитивност в контролната група здрави лица >18 г., а при възрастните с клинични показания за паразитозата - 10,7% (Rainova *et al.*, 2006). Проучване на същия колектив за наличието на *Toxocara IgG* антитела сред 350 кръвни донори на възраст от 20-70 години установи серопревалентност от 8,6% с ELISA, от които 3,4% се потвърждават с WB (Rainova, 2008).

4.3.3. Проучване тип „случай-контрол“ сред лица с нарушения в ЦНС и когнитивни разстройства

За постигане на една от научно-изследователските задачи осъществихме проучване сред деца и възрастни с неврологични нарушения за наличие на специфични *Toxocara IgG* антитела, като разделихме тази група от останалите изследвани лица със симптоми за висцерална форма на токсокароза. Активно подбрахме 52 лица с епилепсия и/или когнитивни нарушения (трудно или краткосрочно фокусиране на вниманието, лоша памет, трудности при общуването, лоши или забавени двигателни умения, трудност при следване на указания, затруднение в учението, проблем с организирането или изразяването на мисли и емоции), включващи 9 деца (17,3%), от които 3 момичета (33,3%) и 6 момчета (66,7%), и 43 възрастни (82,7%), от които 19 мъже (44,2%) и 24 жени (55,8%). Специфични *Toxocara IgG* антитела установихме при 13 лица в групата на пациентите с неврологични нарушения – генерализирана

идиопатична епилепсия и/или когнитивни нарушения, което определя обща серопревалентност от 25,0%. Получените стойности са по-високи с изнесените данни от обобщен 17 годишен анализ за страната от Райнова и съавт., които установяват серопозитивност от 16,5% (Райнова, 2020). При възрастните със засягане на ЦНС установихме серопревалентност от 27,9%, а при децата с неврологични нарушения получихме значително по-нисък относителен дял от 11,1%. При разпределението по пол не регистрирахме съществени различия в серопревалентността - при мъжете 27,3%, а при жените - 23,3%. Получените резултати са представени подробно на табл. 5 и са сравнени с резултатите сред децата и възрастните от гореописаните контролни групи.

Табл. 5 Серопревалентност за токсокароза в групата на лицата с неврологични нарушения (Н) и в контролната група (К)

	Неврологични нарушения (Н)			Контролна група (К)			OR (Н/К)
	Тествани	(+)	Серопревалентност % (CI)	Тествани	(+)	Серопревалентност % (CI)	(CI при $p \leq 0,05$)
Децата	9	1	11,11 (0,28-48,25)	100	19	19,00 (11,84-28,07)	0,53 (0,06-4,52)
Възрастни	43	12	27,91 (15,33-43,67)	150	20	13,33 (8,34-19,84)	2,52 (1,11-5,69)
Мъже	22	6	27,27 (10,73-50,22)	110	18	16,36 (10,00-24,62)	1,92 (0,66-5,56)
Жени	30	7	23,33 (9,93-42,28)	140	21	15,00 (9,53-22,01)	1,72 (0,66-4,53)
Общо	52	13	25,00 (14,03-38,95)	250	39	15,60 (11,33-20,70)	1,80 (0,88-3,69)

При сравнението на получените данни за общата серопозитивност, при разпределението по пол и сред децата не установихме статистически значими различия между риска за опаразитяване с *Toxocara spp.* сред пациентите с нарушения в ЦНС и контролната група. Най-висока серопозитивност от 27,9% регистрирахме при възрастните лица с неврологични оплаквания, които се явяват и единствената група, при която отбелязваме статистически значим по-висок шанс за опаразитяване ($OR=2,52; 1,11-5,69$), спрямо общата популация (табл.5).

Типът населено място е съществен фактор, често свързан с по-висок риск от експозиция и инвазия с *Toxocara spp.* Разделихме изследваната рискова група с неврологични нарушения на жители на урбанизираната инфраструктура и административен център на региона – гр. Варна ($n=40, 76,9\%$) и жители на по-малките градове и села на областите Варна, Шумен, Добрич и Търговище ($n=12, 23,1\%$). Анализът на резултатите за относителния дял на токсокарозата сред лицата с неврологични симптоми живеещи в гр. Варна установи серопревалентност от 20,0%, а в контролната група от гр. Варна – 16,3%, съответно сред лицата със засягане на ЦНС от по-малките населени места - серопревалентност от 41,7% и в контролната група от областите Варна, Шумен, Добрич и Търговище – серопревалентност от 12,96% (табл. 6). Близки по относителен дял са резултатите сред рисковата и обща популация, живеещи в областния гр. Варна. Значително висока е серопозитивността сред лицата с оплаквания от страна на ЦНС в малките градове и села - 41,7%, което е свързано с 4,80 пъти по-голям риск за опаразитяване спрямо данните за контролната група и е статистически значимо ($OR=4,80; 1,19-19,36$). Още един допълнителен анализ потвърждава този резултат, тъй като регистрирахме и 2,86 пъти по-голям риск за опаразитяване в групата с неврологични нарушения ($OR=2,86; 0,72-11,41$) от малките населени места, спрямо резултатите при лицата от същата рискова група, които живеят в гр. Варна (табл.6).

Табл. 6 Серопревалентност за токсокароза в гр. Варна и помалките населени места сред лица с неврологични нарушения (Н) и в контролната група (К)

	Неврологични нарушения			Контролна група			OR (Н/К)
	Тествани	(+)	Серопревалентност % (CI)	Тествани	(+)	Серопревалентност % (CI)	(CI при $p \leq 0,05$)
гр. Варна	40	8	20,00 (9,05-35,65)	196	32	16,33 (11,44-22,26)	1,28 (0,54-3,04)
Малки населени места	12	5	41,67 (15,17-72,33)	54	7	12,96 (5,37-24,90)	4,80 (1,19-19,36)

В научно-изследователското проучване активно подбрахме в рисковата група само случаи с епилепсия и/или когнитивни разстройства, тъй като през последните 30 години се търси етиологичната връзка на тези заболявания със серопозитивността за токсокароза. Проучване на Nicoletti *et al.* в селски райони в Боливия установява зависимост между серопозитивността за токсокароза и доказана епилепсия, като тази корелация е значителна и статистически значима при сравнение на резултатите с контролна група здрави лица - OR=2,70 (Nicoletti *et al.*, 2002), както и в последващо изследване в Бурунди на същия колектив - OR=2,13 (Nicoletti *et al.*, 2007). Единични проучвания върху влиянието на инвазията с *T. canis* върху когнитивните нарушения при децата и възрастните изтъкват връзката между невропсихологичните разстройства и серопозитивността за токсокароза (Jarosz *et al.*, 2010; Holland *et al.*, 2013). Обобщен анализ за страната на Райнова за периода 2000-2017 г. съобщава за обща серопозитивност от 16,5% в групата с епилепсия, съответно 23,1% в групата на децата с епилепсия и 15,2% в групата на възрастните с епилепсия (Райнова, 2020)

Научно-изследователското ни проучване потвърди тенденциите за рисковите фактори в разпространението на токсокарозата при лица с

неврологични нарушения, както по възраст (OR=2,52; 1,11-5,69), така и според населеното място (OR=4,80; 1,19-19,36). Глобален анализ от Fan *et al.* върху публикуваните данни за 30 годишен период по отношение на невротоксокароза показва, че паразитозата превалява при възрастните и по-често се регистрира в региони с висока серопревалентност (Fan *et al.*, 2015). Във връзка с установената висока серопозитивност за токсокароза в по-малките градове и села на Североизточна България е необходимо по-мощно изследване за потвърждаване на етиологичната връзка между засягането на ЦНС и инвазията с *Toxocara spp.*

4.3.4. Проучване тип „случай-контрол“ сред лица с ромски етнос

В научно-изследователското проучване сме обхванали 132 лица, принадлежащи към ромския етнос от Североизточна България. В рисковата група от малцинството взеха участие 57 деца (43,2%) и 75 възрастни (56,8%), на възраст от 2 до 88 години, съответно 59 мъже (44,7%) и 73 жени (55,3%). Специфични *Toxocara* IgG антитела установихме при 43 лица от общо 132 изследани, което определя серопревалентност от 32,6% (табл.7). При сравнение с общата серопозитивност в контролната група от 15,6% получихме 2,61 пъти по-голям риск за опаразитяване сред ромския етнос, което е статистически значимо. По-висока опаразитеност в рисковата група наблюдаваме и при всички нива на разпределението на резултатите, както по възраст, така и по пол (табл. 7). По-висока серопозитивност получихме, както в групата на децата – 33,3% и при възрастните – 32,0%, така и при разпределението по пол: при мъжете – 38,98%, при жените - 27,4% (табл.7). При допълнителен анализ на получените данни установихме, че при мъжете от малцинствения етнос съществува 3,47 пъти по-голям шанс за опаразитяване, отколкото при жените (OR=3,47; 1,22-9,84), както и при възрастните мъже от ромски етнос съществува значително по-висок риск от 4,23 пъти за инвазия в сравнение с възрастните мъже в контролната група (OR=4,23; 1,62-11,02), което е статистическо значимо.

Табл. 7 Разпределение на серопревалентност за токсокароза по възраст и пол в групата на малцинството (М) и в контролната група (К)

	Малцинство			Контролна група			OR (М/К) (CI при $p \leq 0,05$)
	Тествани	(+)	Серопревалентност % (CI)	Тествани	(+)	Серопревалентност % (CI)	
Деца	57	19	33,3 (21,4-47,1)	100	19	19,00 (11,84-28,07)	2,13 (1,01-4,48)
Възрастни	75	24	32,00 (21,69-43,78)	150	20	13,33 (8,34-19,84)	3,00 (1,53-5,89)
Мъже	59	23	38,98 (26,55-52,56)	110	18	16,36 (10,00-24,62)	3,27 (1,58-6,76)
Жени	73	20	27,40 (17,61-39,09)	140	21	15,00 (9,53-22,01)	2,14 (1,07-4,27)
Общо	132	43	32,58 (24,68-41,27)	250	39	15,60 (11,33-20,70)	2,61 (1,59-4,31)

Резултатите от това първо серо-епидемиологично проучване за разпространението на токсокарозата в Североизточна България демонстрират значителни, статистически значими различия в разпространението на токсокарозата сред ромския етнос в сравнение с резултатите при населението с българска етническа принадлежност от контролните групи. Скринингът сред малцинството показва наличие на специфични антитоксокарни антитела при една трета от изследваните (32,6%) и повече от 2,5 пъти по-голям шанс за опаразитяване в тази рискова група (OR=2,61; 1,59-4,31). Нашите резултати установиха, че всъщност една трета от малцинствените деца (33,3%) и възрастни (32,0%) са засегнати от тази зооноза, независимо от наличието или отсъствието на клинични симптоми, като при децата съществува над 2 пъти по-голям риск за опаразитяване (OR=2,13; 1,01-4,48), а при възрастните – 3 пъти

(OR=3,00; 1,53-5,89). При разпределението по пол статистически значими различия установихме както при мъжете (38,98%) с над 3 пъти по-голям риск за токсокароза (OR=3,27; 1,58-6,76), така и при жените от малцинството (27,4%) с над 2 пъти по-висок шанс за опаразитяване (OR=2,14; 1,07-4,27) в сравнение с контролната група от българския етнос. Тези констатации са сравними с резултатите от подобни серо-епидемиологични проучвания сред ромските малцинствени групи в Словакия, където е установена серопозитивност от 40,3% при лица от 1-18 г. и 22,1% при възрастни до 55 години, като серопревалентността се увеличава с нарастване на възрастта до 35,7% във възрастовата група 50-55 г. (Antolová *et al.*, 2015; M *et al.*, 2020). Тези данни свидетелстват, че проблемът е актуален както у нас, така и в други страни от Източна Европа.

За да установим влиянието на типа на населеното място, разпределихме серопозитивните от малцинството в две групи според тяхното местоживееене - в голям областен град (гр. Варна) – 18 лица (13,6%) и в по-малките градове и селата от областите Варна, Шумен, Добрич и Търговище – 114 лица с ромски етнос (86,4%). От направения анализ на данните установихме липса на статистически значими различия в нивата на серопревалентността за токсокароза сред рисковата група с ромски етнос и общата популация, разпределени по възраст и живеещи в град Варна - съответно 10,0% при децата и 22,2% при възрастните (табл. 8). За разлика от тях сред малцинството от по-малките населени места на региона се установява статистически значим по-висок относителен дял, както при децата (38,3%), така и при възрастните (33,3%) (табл.9). При разпределението по пол според населеното място получихме високи нива на серопозитивност сред ромския етнос от град Варна – съответно 14,3% при мъжете и 16,7% при жените, а сред изследваните лица от по-малките населени места на региона – съответно 42,3% при мъжете и 29,5% при жените (табл.8 и табл.9).

Табл. 8 Разпределение на серопревалентността за токсокароза в гр. Варна сред малцинствен етнос (М) и в контролната група (К)

	Варна малцинство			Варна контролна група			OR (М/К)
	Тествани	(+)	Серопревалентност % (CI)	Тествани	(+)	Серопревалентност % (CI)	(CI при $p \leq 0,05$)
Деца	10	1	10,0 (0,25-44,5)	73	13	17,80 (10,28-29,66)	0,49 (0,06-4,19)
Възрастни	9	2	22,22 (2,81-60,01)	123	19	15,45 (8,47-21,71)	1,73 (0,33-9,04)
Мъже	7	1	14,29 (0,36-57,87)	94	17	18,09 (10,90-27,37)	0,75 (0,09-6,69)
Жени	12	2	16,67 (2,09-48,41)	102	15	14,71 (8,47-23,09)	1,16 (0,23-5,83)
Общо	19	3	15,79 (1,38-34,71)	196	32	16,33 (11,44-22,26)	0,96 (0,26-3,49)

При направения анализ на получените резултати установихме, че принадлежността към малцинствена група, сама по себе си, не е определящ фактор за по-висок риск за опаразитяване чрез отношението на шансовете (OR), а е значима само в комбинация с по-ниския социално-икономически статус и по-лошите битови условия в по-малките населени места. Не регистрирахме статистически значими различия в серопозитивността на малцинствената група, живеещи в гр. Варна спрямо контролната група, както и по-голям шанс за опаразитяване (табл.8). Резултатите за общата серопревалентност в ромската етническа група (15,8%) и контролната група (16,3%) са сходни и сравними с установената серопозитивност за токсокароза от 17,4% при жителите на градовете в обобщен анализ за цялата страна за периода 2015-2017 г. (Harizanov *et al.*, 2019a). Тези наши констатации сочат, че и в по-големите градове има подходяща среда за заразяване с яйца на *Toxocara spp.*, въпреки че серопозитивността сред това население е по-ниска (Цветкова и съавт., 2017, 2018).

Табл. 9 Разпределение на серопревалентността за токсокароза в по-малките градове и селата сред малцинствен етнос (М) и в контролната група (К)

	Малцинство в по-малки населени места			Контролна група в по-малки населени места			OR (М/К) (CI при $p \leq 0,05$)
	Тествани	(+)	Серопревалентност % (CI)	Тествани	(+)	Серопревалентност % (CI)	
Деца	47	18	38,30 (24,51-53,62)	27	6	22,22 (7,71-38,57)	2,07 (0,70-6,13)
Възрастни	66	22	33,33 (22,20-46,01)	27	1	3,70 (2,11-26,53)	4,50 (1,23-16,48)
Мъже	52	22	42,31 (28,73-56,80)	16	1	6,25 (0,16-30,23)	11,0 (1,35-89,62)
Жени	61	18	29,51 (18,52-42,57)	38	6	15,79 (6,02-31,25)	2,23 (0,80-6,26)
Общо	113	40	35,40 (27,19-45,49)	54	7	12,96 (5,37-24,90)	3,68 (1,52-8,89)

Според нашите резултати животът в по-малките населени места е доминиращ фактор за разпространението на токсокарозата (табл. 9). Общата серопревалентност на изследваното от нас население от ромски етнос е 35,4%, което показва значително по-голям шанс за инвазия - OR=3,68. По-висока серопревалентност се установява при децата от малцинствената група, живеещи в по-малки населени места (38,3%) и тази тенденция се запазва и в зряла възраст (33,3%) със значително висок шанс за заразяване (OR = 4,50). Тенденцията е забележима и при сравняване на резултатите по пол. Най-засегнати от цялото изследвано население са мъжете от малцинствената група, живеещи в по-малки населени места, със серопревалентност от 42,3%. Това се равнява на повече от 10 пъти по-висок риск от заразяване с токсокари (OR=11,00) в сравнение с мъжете от български етнос в контролната група, живеещи в по-малките градове и села на Североизточна България. Общата серопревалентност сред ромския

етнос, както и при разпределението по възраст, пол и местоживееене са тревожно високи. Такива резултати за серопозитивността за токсокароза се регистрират главно в най-бедните региони на развиващите се тропически страни - 35,5% в Малайзия (Hakim *et al.*, 1993), 36,0% в Бразилия (Schoenardie *et al.*, 2013), 39,0% в Аржентина (Radman *et al.*, 2000)), като в страните на Африка варира от 25,7%-50,6% (Rostami *et al.*, 2019).

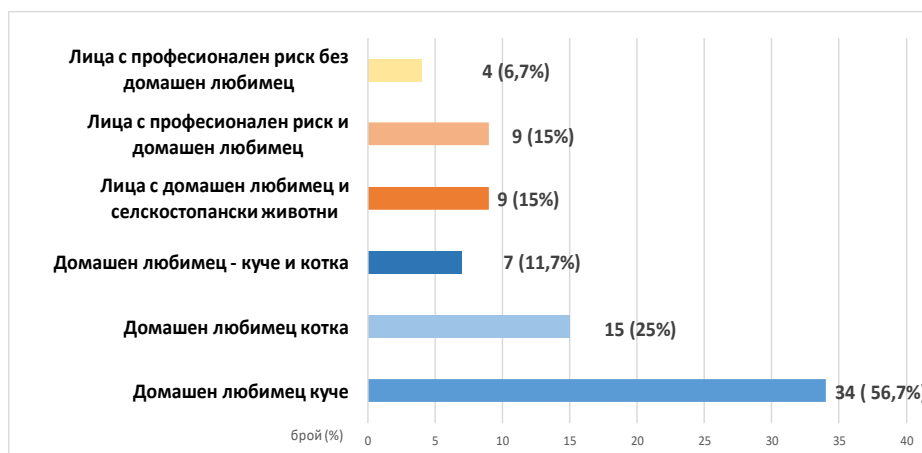
Получените резултати при направеното изследване за първи път в страната ни сред лица с ромски етнос от Североизточна България са в пряка зависимост от ниския социално-икономически и здравен статуси, както и от условията за живот на етническите малцинства. Допълнителен и значителен комплекс от фактори, преобладаващи в по-малките населени места, са свързани с непрекъснатия контакт с крайните гостоприемници на токсокарите и замърсената околна среда с инвазивоспособни елементи. Ежедневното съжителство с гостоприемниците на *Toxocara spp.*, като домашно отглежданите или безстопанствени кучета и котки, липсата на ветеринарен контрол върху тяхното възпроизводство и обезпаразитяване увеличават риска от замърсяване на околната среда в тези региони (Узунова и съавт., 2017). За населението в по-малките населени места можем да добавим и съществуващия по-висок риск за опаразитяване в професии, свързани с редовен контакт с животни или замърсена почва и вода. Заетостта в секторите животновъдство, земеделие, лов, строителство, комунални услуги е преобладаваща в селските райони и някои от тези сектори ангажират основно лица от малцинствени групи (Национална стратегия на Република България за интегриране на ромите (2012 - 2020),; Цветкова и съавт., 2017). Обикновено мъжкият пол е доминиращ в повечето от изброените професии, което обяснява наблюдаваната най-висока серопревалентност за токсокароза сред мъжете от малцинствената група, живеещи в по-малките населени места.

4.3.5. Проучване на група лица с повишен риск за зоонози и контролна група възрастни

Подбраната рискова група включва общо 60 възрастни, 19 мъже (31,7%) и 41 жени (68,3%) на възраст от 18 до 77 години. От тях 34 (56,7%)

са лица с висше образование, 22 (36,7%) със средно и 4 (6,7%) с основно образование.

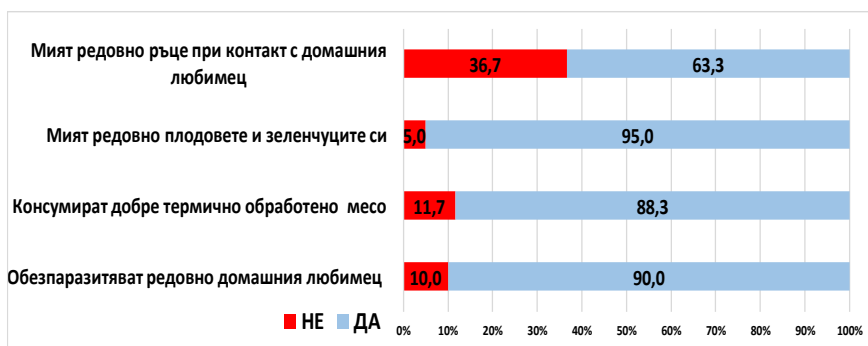
Най-голям относителен дял имат собствениците на домашни любимци - 56 (93,3%), от които 34 (56,7%) стопани на кучета, 15 (25,0%) на котки и 7 (11,7%) притежатели едновременно на кучета и котки (фиг. 6). В почти половината от случаите (45,0%) се касае за притежание на повече от един любимец. Други 15,0% от лицата в тази категория съобщават и за допълнителен риск, защото отглеждат и селскостопански животни, предимно птици, дребен рогат добитък, по-рядко свине и телета. В изследването бяха включени и 13 лица (21,7%) с повишен професионален риск, сред които ветеринарни лекари, зоотехници и др. Сред тях само 4 (6,7%) от ветеринарните лекари не са едновременно и собственици на домашни любимци (фиг. 6).



Фиг. 6 Брой и относителен дял на изследваните лица в рисковата група за зоонози. Забележка: Сборът на процентите е по-голям от 100%, защото някои от лицата са изложени на повече от един рисков фактор.

При анализа на резултатите от анкетното проучване, относно рисковите фактори за заразяване с паразити със зоонозен път на предаване, установихме, че 22 лица (36,7%), невинаги си мият ръцете след контакт с

домашния любимец, а редовна лична хигиена спазват 38 лица (63,3%) (фиг.7). Много малък процент от изследваните съобщават за консумация на недобре термично обработено месо - 7 лица (11,7%), а само 3-ма (5,0%) не мият винаги плодовете и зеленчуците. Като положителен фактор отчитаме, че общо 54 или 90,0% обезпаразитяват домашните си животни, според инструкциите на ветеринарен лекар. Само двама (3,3%) от собствениците на котки и кучета и четирима (6,7%) от притежаващите кучета не обезпаразитяват животните си редовно (Фиг. 7).



Фиг. 7 Разпределение на рисковите фактори сред анкетираните рискови лица за зоонози

Най-често срещаните клинични симптоми сред анкетираните лица включват: алергия с неустановен провокиращ фактор - 18 (30,0%) лица, 16 (26,7%) съобщават за рецидивирани сърбежи по тялото, кашлица при 13 (21,7%) и обриви при 11 (18,3%), а най-рядък симптом е задухът – при 2 лица. Установихме, че 21 (35,0%) от лицата в рисковата група съобщават за наличие на повече от един от изброените клинични прояви, а едва 7 (11,7%) не са посочили нито една.

При проведените тестове установихме обща серопозитивност за *Toxocara IgG* антитела в рисковата група на собственици на кучета, котки и ветеринарни работници от 10,0%. При сравнение с общата серопозитивност в контролната група на възрастните от 13,3% не получихме статистически значими различия (OR=0,60; 0,24-1,49). При разпределението по пол установихме серопозитивност от 15,8% в групата

на мъжете, рискови за зоонози и 7,32% в групата на жените, като получените различия са статистически значими (OR=2,38; 0,43-13,05) (табл.10). От анализа на резултатите при направените успоредни серологични изследвания в контролната група от здрави лица установихме 9 серопозитивни при мъжете (16,1%) и 11 при жените (11,7%). От сравнителния анализ на данните при разпределението по пол можем да заключим, че не съществуват статистически значими различия между степента на опаразитяване в контролната и рисковата група (OR=0,98; 0,24-4,07 при мъжете и OR=0,60; 0,16-2,26 при жените), т.е. не открихме повишен риск за инвазия с *Toxocara spp.* сред изследваните собственици на домашни животни и ветеринарни лекари от Североизточна България (табл. 10).

Табл. 10 Разпределение по пол на серопревалентността за токсокароза в рисковата лица за зоонози и контролната група здрави лица

		Изследвани	Положителни	Серопревалентност
			за <i>Toxocara</i> <i>IgG</i>	
		Бр.	Бр.	(%)
➤ Рискова група	мъже	19	3	15,8%
	жени	41	3	7,3%
	общо	60	6	10,0%
➤ Контролна група	мъже	56	9	16,1%
	жени	94	11	11,7%
	общо	150	20	13,3%

Откритата по-ниска серопозитивност (10,0%) и липсата на завишен риск сред фокусната група можем да обясним с по-високата информираност на ветеринарните лекари и собствениците на домашни любимци по отношение на механизмите за предаване на общите за хората и животните паразити. Важен фактор е и провеждането на активна профилактика, чрез системно обезпаразитяване на домашните любимци. По-високата серопозитивност в контролната група при възрастните (13,3%) свързваме с топлия и влажен климат по Черноморието. Той е благоприятен за ембрионирането на яйцата на *Toxocara spp.* и позволява

запазването на тяхната инвазиоспособност за по-дълго време. Друг кардинален фактор е и ненамаляващата популация на безстопанствените кучета и котки в страната ни (Узунова и съавт., 2017).

Влиянието на типа на населено място установихме при сравняване на данните за серопозитивността сред рисковата група за зоонози и общата популация, разпределени в две групи, според тяхното местоживеене - в голям областен град (гр. Варна) (n=45, 75,0%) и в по-малките градове и селата в региона (n=15, 25,0%). В рисковата група от живеещите в гр. Варна 2-ма са серопозитивни (4,4%), а от живеещите в по-малки градове и села в областта те са 4-ма (26,7%), като тези съществени различия са статистически значими (OR=7,82; 1,26-48,35) (табл. 11).

Табл. 11 Разпределение на серопревалентността за токсокароза в рисковата група за зоонози по пол и населено място

Рискова група	Брой	Серопозитивни	Серопревалентност %	OR (CI при p≤0,05)
мъже	19	3	15,79	OR(м/ж)= 2,38 (0,43-13,05)
жени	41	3	7,32	
Варна (В)	45	2	4,44	OR(МН/В)= 7,82 (1,26-48,35)
Малки населени места (МН)	15	4	26,67	

От получените данни можем да направим извода, че типът населено място е рисков фактор и по-малките населени места са свързани с 7,82 пъти по-висок риск за опаразитяване с *Toxocara spp.* в сравнение с местоживеенето в гр. Варна. Тъй като изследваната група е малка, въпреки статистически значимите различия, са необходими допълнителни изследвания, които да потвърдят нашите наблюдения. В подобно проучване в Турция сред ветеринари и зоотехници е получена обща серопозитивност от 8,0% и статистически значими по-високи стойности сред живеещите в селските райони, вариращи от 12,1%-17,0% (Sozen *et al.*, 2015). При изследване на Райнова и съавт. сред 32 работника от приютите за кучета в с. Сеславци и с. Долни Богров са регистрирали

серопозитивност от 6,5%, а при проучване от същия колектив сред 60 лица на възраст от 18 г. до 77 г., собственици на домашни любимци (кучета и котки), установяват 8,0% серопозитивност (Райнова, 2020).

Ветеринарите, зоотехниците и собствениците на кучета и котки се смятат за лица с повишен зоонозен риск за инвазия с *Toxocara spp.* (Wong *et al.*, 2008; Smith *et al.*, 2009), но нашето проучване в тази рискова група установи статистически значими различия спрямо контролната група само при разпределението по пол и населено място.

4.4. Проследяване на ефекта от лечението на потвърдените клинични случаи на токсокароза при деца и определяне на клиничните форми на заболяването

Проследихме лабораторно и ефекта от лечението при 34 серопозитивни деца (57,6% от 59 серопозитивни), съответно 3 от лицата <18 год. в контролната група, от децата с клинични симптоми – 20, от малцинствените етноси – 10, както и детето с неврологична симптоматика. При останалите серопозитивни деца за токсокароза родителите отказаха съдействие.

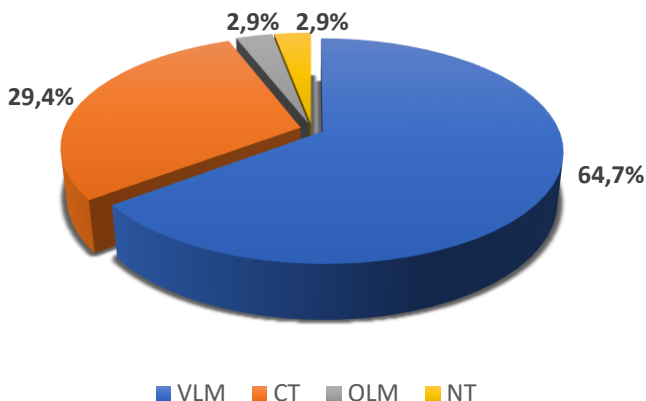
Клиничните симптоми на проследените серопозитивни 34 деца, както при момчетата, така и при момичетата, най-често са изявени респираторни нарушения в съчетание с желязодефицитна анемия и увеличени лимфни възли (58,8%), следвани от неуточнена алергия (14,7%) и дерматити (14,7%), като с най-нисък относителен дял е астмата с атопия и при двата пола (5,9%). Също така установихме и по един случай на очно засягане при момчетата (2,9%) и генерализирана епилепсия при момичетата (2,9%).

Преди започване на лечението изследвахме ПКК с ДКК, както и общ IgE. Всички деца бяха с еозинофилия варираща от 7-34%, като при 23 (67,6%) от тях регистрирахме стойности >10%. При всички, без момичето с генерализирана епилепсия, установихме повишен общ IgE (при норма за деца 60 IU/ml), като при 18 от 34 (52,9%) стойностите бяха над 200 IU/ml. При 21 (61,76%) от децата регистрирахме анемия с левкоцитоза, при които броят на левкоцитите варира от 13-18.10⁹/l (при норма от 4,5-10.10⁹/l). Във връзка с епидемиологичната анамнеза, както и общите механизми и

фактори на предаване, изследвахме част от децата за токсоплазма, като при 9 (26,5%) от тях установихме латентна форма на тази зооноза.

Клиничната картина на токсокарозата е изключително разнообразна и зависи от засегнатите тъкани и органи, степента на интензивна инвазия и имунния статус на макроорганизма. Висцералната форма е най-честата с клинична изява при деца от 2-7 години, свързана с неформените хигиенни навици, анамнестични данни за геофагия и/или онихофагия, контакт с малки кученца, което е основание за реинфекции и по-интензивна инвазия (Despommier, 2003). Тази тенденция се наблюдава както в световен мащаб (Despommier, 2003; Macpherson, 2013), така и при направените проучвания в нашата страна (Rainova *et al.*, 2007; 2020). Когато степента на опаразитяване е по-ниска, както е при по-големите деца в училищна възраст, заболяването протича олиго- или безсимптно (СТ), в още по-редки случаи със засягане на ЦНС (NT) и очния анализатор (OLM) (Despommier, 2003; Macpherson, 2013).

Клиничните форми на токсокарозата при серопозитивните деца установихме по клинично-лабораторните данни и според критериите на Glickman *et al.* от 1979 г., и тези на Pawłowski от 2002 г. При 22 (64,7%) от тях (20 деца с комбинирано протичане на желязодефицитна анемия, респираторни нарушения и увеличени ЛВ, с анамнестични данни за анорексия, геофагия и повишена раздразнителност, и 2 деца с астма и атопия) определихме, че се касае за висцерална форма на токсокароза (VLM), при положителното момиче с диагноза епилепсия (2,9%) – невротоксокароза (NT), при момчето с хориоретинит (2,9%) – очна форма (OLM). При 10 от децата (29,4%) – 5 с дерматит и 5 с неуточнена алергия, при които не установихме анемия с левкоцитоза и еозинофилията е <10%, а стойностите на общия IgE са под 150 IU/ml, определихме, че се касае за скрита токсокароза (СТ) (Фиг. 8).



Фиг. 8 Обобщени данни за установените клинични форми на токсокароза при децата

При откритите от нас деца с клинично-лабораторни данни за висцерална токсокароза не наблюдавахме триадата на Beaver (Beaver *et al.*, 1952b): еозинофилия, хепатоспленомегалия и бронхоспазъм, но установихме едни от най-често цитираните симптоми при тази форма сред децата - температура, хепатоспленомегалия, коремна болка, повръщане, диария, респираторни симптоми, бронхоспазъм, анорексия, астения или повишена раздразнителност, увеличени лимфни възли, уртикария, анемия, персистираща еозинофилия (Magnaval *et al.*, 2001; Despommier, 2003; Райнова, 2020). В 90,9% от случаите с висцерално засягане при децата регистрирахме комбинирано протичане със симптоми от дихателната система с развитието на желязодефицитна анемия и левкоцитоза, уголемени ЛВ и анамнестични данни за геофагия и/или онихофагия, анорексия и повишена раздразнителност. Тъй като в 40,0% от случаите се наложи кръвопреливане, поради ниските стойности на Hb, е необходимо деца от 2–7 години с гореописаните симптоми и анамнестични данни да се насочват за диагностициране на токсокароза. В 9,1% от децата с висцерално засягане са с астма с атопия, и също с промяна в апетита и в поведението, със склоност към агресия, което потвърждава мнението за възможна етиологична връзка на астмата при децата с токсокароза

(Despommier, 2003), въпреки отхвърлянето ѝ от Кънева и съавт. (Kaneva *et al.*, 2015).

При откритите от нас деца с клиничко-лабораторни данни за скрита токсокароза (СТ) – 5 с персистиращ дерматит (екзема с или без пруритус) и 5 със системна рецидивираща алергия с неустановен провокиращ фактор, регистрирахме анамнестично наличието на различни общи симптоми, като астения, главоболие, анорексия, както и възраст >8 г. Нашите данни корелират с утвърдената характеристика на тази клинична форма на паразитозата при децата - фебрилитет, главоболие, анорексия, нарушения на поведението и съня, кашлица, коремна болка, хепатомегалия, гадене и повръщане (Quattrocchi *et al.*, 2012; Macpherson, 2013). Ниската интензивност при скритата токсокароза и периодичното възстановяване на миграцията на токсикарните ларви са причина за периодичното обостряне на характерния за паразитозата имунен отговор – тип Th2, проявата на множество леки неспецифични симптоми, нискостепенна еозинофилия и алергични клинични изяви (Pawlowski, 2001), каквито прояви регистрирахме и при изследваните от нас деца.

В заключение, при около 2/3 от проследените деца установихме, че се касае за VLM, като правят впечатление лошите битови условия при отглеждането на децата (установени анамнестично), наличието на епидемиологична анамнеза (геофагия и/или онихофагия) при 22 от проследените 34 деца (64,7%). Поради изявената симптоматика в тези случаи, тъй като по-обстойно се търси етиологичната диагноза, описаните пациенти бяха насочени за изследване по клинични показатели от различни специалисти (онкохематолози - педиатри, педиатри, алерголози и ОПЛ). В около 1/3 от проследените деца, всички в училищна възраст, се касае за СТ с неспецифични общи симптоми, които бяха изследвани във връзка с повишената информираност за токсокароза в региона при провеждането на научно-изследователското ни проучване. Момчето с епилепсия (NT) беше насочено за изследване за токсокароза от педиатър-невролог за етиологично уточняване на неврологичната патология, а момчето с хориоретинит (очна форма) - от офталмолог, при което в диференциално-диагностично отношение бяха отхвърлени всички останали инфекциозни причинители на очното увреждане.

По време на лечението с Albendazole в доза 10 mg/kg т.т при всички деца регистрирахме покачване на еозинофилията в сравнение с изходните стойности, както и обостряне на симптомите при тези, които по една или друга причина не бяха започнали паралелния прием на антихистамини.

На 1-ия месец след лечението с Albendazole 10 mg/kg т.т. за 10 дни в 33 от от изледваните 34 за ниво на еозинофилията деца получихме нормализиране на показателя, като само в случая с очна форма на токсокароза установихме персистиране на стойностите. При всички 21 лица <18 г. с данни за анемия и левкоцитоза установихме стойности на Hb на долна референтна граница или нормализиране на стойностите, както и на нивата на левкоцитите още на 1-я месец след лечението.

При проследяване на ефекта от лечението на 6-ти месец при всички деца установихме намаляване на положителните индекси с ELISA *Toxocara* IgG, както и нормализиране на проследените лабораторни показатели. Изключение прави случаят с очна форма на токсокароза, където регистрирахме персистиране на еозинофилията, както и при 3 от 7-те деца с онко-хематологична диагноза - отклонения в кръвните показатели (Hb, Eг и/или Leu) във връзка с ненастъпилата ремисия на основното заболяване, но с нормални стойности на еозинофилите и общия IgE. При тези проследени деца наблюдавахме и прогресивно отзвучаване на клиничните симптоми, като най-дълго се задържаше лимфаденопатията.

При едно от децата на 7-ия месец след успешно проведената терапия и ежемесечно проследен ефект от лечението, клинично-лабораторно установихме рецидив на заболяването, потвърден и епидемиологично с анамнестични данни за повторни епизоди на геофагия. Във връзка със зачестилите научни съобщения за трудно терапевтично овладяване на клинично изявената токсокароза при деца със стандартните схеми за лечение, при описания рецидив назначихме по-висока доза на Albendazole - 50 mg/kg т.т за 3 дни (400 мг разпределени в два приема) (Fern *et al.*, 2011; Wiśniewska-Ligier *et al.*, 2012). Пиката в ранната детска възраст винаги трябва да се има предвид, като възможен механизъм за инвазиране и реинвазиране с геохелминти. Сред литературните източници описанието на подобни случаи на рецидив на висцерална токсокароза са

изключителна рядкост, а до момента не е регистриран и проследен такъв случай у нас (Цветкова и съавт., 2018).

При проследяване на ефекта от лечението на потвърдените клинични случаи на токсокароза при децата установихме трайно подобрене в клинично-лабораторната находка след 10-дневно лечение с Albendazole 10 mg/kg, като при част от децата с основно онкохематологично заболяване първоначално решихме да приложим общоприетата 5-дневна схема за лечение с Albendazole 10 mg/kg т.т. (Macpherson, 2013), но поради липсата на клинично-лабораторно подобрене при тези деца и публикуваните данни за неуспех в терапията при еднократен курс (Fern *et al.*, 2011; Wiśniewska-Ligier *et al.*, 2012) предписахме втори 5-дневен курс с Albendazole 10 mg/kg т.т.. Въпреки мнението на Magnaval *et al.*, че СТ не се нуждае от етиологично лечение (Magnaval *et al.*, 2006), ние използвахме и при тези случаи 10-дневен курс с Albendazole 10 mg/kg т.т., с цел избягване на развитието на OLM или NT, в последствие. При случаите с OLM и NT приложихме 10-дневен курс с Albendazole 10 mg/kg т.т., като при засягането на ретината офталмолозите допълнително включиха неколкократен курс с кортикостероиди.

От установеното покачване на еозинофилите по време или непосредствено след лечение, както и от обострянето на симптоматиката в случаите, когато терапията с Albendazole не беше приложена паралелно с антихистамини, потвърдихме мнението за необходимостта от съвместното използване на антихелминтно средство с антиалергични медикаменти.

На 1-я месец след лечението се нормализираха нивата на еозинофилите, левкоцитите и еритроцитите, стойностите на хемоглобина достигнаха референтни граници, а първоначално завишените нива на общия IgE намаляха или се нормализираха.

На 6-я месец след лечение повторихме серологичното изследване (ELISA) и при всички деца установихме намаление в положителните индекси, липса на отклонения в ПКК и ДКК, както и нормализиране на общия IgE.

4.5. Анкетно проучване за рискови фактори сред серопозитивните деца за токсокароза

Генералната съвкупност на включените в изследването обхваща общо 40 лица - 19 момчета (47,5%) и 21 момичета (52,5%) на възраст от 2 до 18 години. С български етност са 12 деца (30,0%), а с малцинствен – 28 (70,0%). От анкетираните родители на изследваните деца, 7 (17,5%) са с висше образование, 21 (52,5%) са със средно и 12 (30,0%) са с основно образование. Живеещите в гр. Варна са 15 (37,5%), а в по-малките населени места са 25 (62,5%). Най-голям относителен дял имаха собствениците на кучета и/или котки - 30 (75,0%), като съществен допълнителен риск при тях отбелязахме липсата на редовно обезпаразитяване на домашните им любимци в 50,0 % от случаите (n=15).

При анализа на резултатите от анкетното проучване, относно рисковите фактори за заразяване с *Toxocara spp.*, в 72,5% (n=29) от случаите регистрирахме наличието на алотропофагия (геофагия, онихофагия и др.). Установихме, че 3 деца (7,5%) не мият ръцете си при контакт с домашния любимец, а стриктна лична хигиена спазват само 21 лица (52,5%). При 3 от изследваните деца (7,5%) родителите съобщават за консумацията на недобре термично обработено или сурово месо (свинско и/или телешко), като същата тенденция регистрирахме и при друг рисков фактор - 3 от децата (7,5%) консумират невинаги измити плодове и зеленчуци.

От направеното проучване сред серопозитивните деца върху влиянието на рисковите фактори по отношение на разпространението на токсокароза, установихме положителна корелация при голяма част от изследваните такива – 2/3 от децата са от малцинствен произход; почти 1/3 от родителите са с основно образование; 2/3 са жители на по-малките населени места; 3/4 притежават домашен любимец, като само 1/3 ги обезпаразитяват редовно; при 3/4 от децата родителите съобщават за вредни навици (алотропофагия); при едва 1/2 от лицата се спазва стриктна лична хигиена; при почти 1/2 невинаги се измиват консумираните плодове и зеленчуци.

Най-често срещаните клинични симптоми сред анкетираните деца са еозинофилия (95,0%), рецидивиращи катарни на ГДП (77,5%) и хронична

кашлица (72,5%), следвани от рецидивираща коремна болка (62,5%) и фебрилитет (55,0%). Установихме, че в 87,5% от случаите (n=35) се съобщава за наличие на повече от една от изброените клинични прояви. Проучените лица най-рядко са с хронични диарии (5,0%) и нарушения в ЦНС (2,5%) (фиг. 9).



Фиг. 9 Клинични симптоми сред анкетираните серопозитивни за токсокароза деца

4.6. Проследяване на ефекта от лечението на потвърдените клиничните случаи на токсокароза при възрастни и определяне на клиничните форми на заболяването

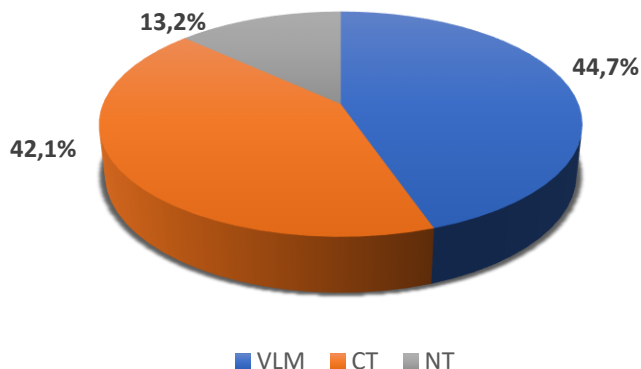
Проследихме ефекта от лечението при 38 серопозитивни възрастни (53,5% от серопозитивните), съответно 11 от лицата >18 год. в контролната група, при всички 9 серопозитивни възрастни с клинични симптоми, 7 пациенти от малцинствените етноси, от групата с неврологична патология – 5 и всички серопозитивни в групата с повишен риск за зоонозно

предаване – 6. Останалите серопозитивни възрастни за токсокароза отказаха съдействие.

Прави впечатление, че при проследените серопозитивни за токсокароза 38 възрастни и в двата пола преваляра алергията от страна на дихателната система (42,1%), като при по-голяма част от тях съобщават и за системна алергия (56,3%). Следват случаите с неспецифични симптоми за заболяването (21,1%) и дерматити (21,1%). Възрастните с епилепсия и/или когнитивни разстройства представляват 13,2% от извадката, като само една жена е с прояви на хранителна и системна алергия (2,6%).

Преди започване на лечението изследвахме ПКК с ДКК, както и общият IgE. Установихме лекостепенна еозинофилия от 7-10% при 12 възрастни (31,6%) с неуточнена алергия на дихателната система, а при 20 лица (52,6%) регистрирахме повишен общ IgE над 100 IU/ml – при 16 възрастни с различни прояви на алергия от системен характер, от страна на дихателната или храносмилателната система, при 3-ма с дерматит и при 1 с епилепсия. При всички изследвани не наблюдавахме отклонения в ПКК. Във връзка с епидемиологичната анамнеза, както и общите механизми и фактори на предаване, изследвахме 21 от възрастните за токсоплазма, като установихме при 14 лица (36,84%) серологични данни за латентна форма на зоонозата.

Клиничните форми на токсокарозата при серопозитивните възрастни установихме по клинично-лабораторните данни и според критериите на Glickman *et al.* от 1979 г., и тези на Pawlowski от 2002 г. При 17 лица (44,7%) със системна алергия и/или от страна на дихателната или храносмилателната система и общ IgE над 100 IU/ml, определихме, че се касае за висцерална форма на токсокароза (VLM), а при 5 възрастни (13,2%) с епилепсия и/или когнитивни разстройства за невротоксокароза (NT). 16 от проследените серопозитивни (42,1%) с неспецифични общи симптоми – астено-адинамия, главоболие, нарушен сън и поведенчески смущения, обриви и сърбежи по тялото или безсимптомни, определихме, че се касае за обща токсокароза (Common Toxocarosis – CT) (Glickman *et al.*, 1987; Macpherson, 2005). Разпределението на клиничните форми на токсокароза при проследените серопозитивни 38 възрастни представихме на фиг. 10.



Фиг. 10 Клинични форми на токсокароза при възрастните лица

От анализа на разпределението на клиничните форми при серопозитивните възрастни установихме приблизително еднакви стойности по отношение на висцералната и обща форми на токсокароза, и в около 1/8 от случаите прояви на невротоксокароза.

Серо-епидемиологични проучвания на Райнова и съавт. (Rainova *et al.*, 2001) установяват подобно съотношение на висцералната токсокароза (VLM) и общата форма на паразитозата (CT) при изследваните възрастни, но значително по-висок относителен дял за невротоксокароза (NT). От направеното проучване върху клиничното протичане на висцералната токсокароза сред проследените серопозитивни възрастни констатирахме, че превалира алергията с неустановен провокиращ фактор, което потвърждава наблюденията на Райнова и съавт. при направеното системно серологично изследване в периода 1997-2005 г. (Rainova *et al.*, 2007), като същата тенденция е получена при системен 17-годишен анализ на разпространението на токсокароза в България (Райнова, 2020). Обобщените данни за страната и получените от нас в Североизточна България относно клиничното протичане на висцералната токсокароза при възрастните не съвпадат с общоприетите критерии за тази клинична форма на паразитозата – температура, хепатоспленомегалия, гадене, повръщане, коремна болка, бронхоспазъм, анорексия, загуба на тегло,

умора (Macpherson, 2013), но серо-епидемиологични изследвания в САЩ и Европа върху честотата на токсокароза сред възрастни пациенти с алергични прояви демонстрират положителна корелация между серопозитивността за *Toxocara* IgG и алергичния статус. При мащабно национално изследване в САЩ от Walsh при лица от 18-65 г. се установява връзка между серопозитивността за токсокароза и алергични прояви от страна на белия дроб (Walsh, 2011), а проучване проведено в Испания от Gonzales *et al.* при възрастни не открива връзка между наличието на антитоксокарни антители и респираторни нарушения, но установява статистически значима корелация с алергичната сенсибилизация (Gonzalez-Quintela *et al.*, 2006).

В заключение, от описаните клинични форми при възрастните установихме, че най-честата форма е висцералната (44,7%) със системна или локализирана алергична проява, следвана от общата токсокароза (42,1%) с неспецифични и леки общи симптоми или напълно безсимптомни, и невротоксокарозата (13,2%) с епилепсия и/или когнитивни разстройства. Прави впечатление дългогодишната алергична симптоматика при възрастните с висцерална форма на заболяването, която прогресивно влошава качеството на живот на пациентите, а в някои случаи и тяхната работоспособност. Само 4 (10,5%) от описаните проследени пациенти бяха насочени за изследване от техните ОПЛ по клинични показания, а болшинството от случаите открихме сред различните рискови групи за токсокароза, както и в контролната група, което показва, че заболяването е непознато сред ОПЛ и специалистите за региона.

По време на лечението с Albendazole при всички възрастни установихме покачване на еозинофилията в сравнение с изходните стойности, както и обостряне на симптомите при тези, които по една или друга причина не бяха започнали паралелния прием на антихистамини.

При серопозитивните възрастни с СТ приложихме курс на лечение с Albendazole 10 mg/kg т.т. за 7 дни, а при случаите с VLM и NT - Albendazole 10mg/kg т.т. за 10 дни. На 1-ия месец след лечението, в случаите на първоначално установена еозинофилия, регистрирахме нормализиране в стойностите, както и тези на общия IgE, с изключение на седем случая на дългогодишна анамнеза за системна алергия, където

общият IgE се задържа над 100 IU/ml, но с намалени стойности в сравнение с изходните.

При проследяване на ефекта от лечението на 6-ти месец при възрастните намаляване на положителните индекси с ELISA *Toxocara* IgG установихме в 37 от тях, както и нормализиране на проследените лабораторни показатели. В един от случаите с първоначален индекс с гранични стойности (който беше с най-тежко проявена системна алергия) регистрирахме на 6-ия месец повишаване на стойността на индекса, но отшумяване на симптомите и нормализиране на стойностите на еозинофилите.

При всички възрастни наблюдавахме прогресивно отзвучаване на клиничните симптоми в рамките на 2-3-4 месеца, имайки предвид, че за голяма част от тях се касаеше за дългогодишна анамнеза за алергични прояви от страна на дихателни пътища, кожа и храносмилателен тракт.

Проследяването на ефекта от лечението на потвърдените клинични случаи на токсокароза при възрастните установи трайно подобрение в клинично-лабораторната находка след 10-дневно лечение с Albendazole 10 mg/kg в случаите на VLM и NT. Въпреки становището на Magnaval *et al.*, че СТ не се нуждае от етиологично лечение (Magnaval *et al.*, 2006), ние приложихме при тези случаи 7-дневен курс с Albendazole 10 mg/kg, с цел избягване на развитието на OLM или NT, в последствие.

От установеното покачване на еозинофилите по време на лечението, както и от обострянето на симптоматиката в случаите, когато терапията с Albendazole не беше приложена паралелно с антихистамини, потвърдихме мнението за необходимостта от съвместното използване на антихелминтното средство в терапията на токсокарозата с антиалергични медикаменти.

На 6-я месец след лечението повторихме серологичното изследване (ELISA) и при всички възрастни установихме намаление на стойността на положителните индекси, липса на отклонения в ПКК и ДКК, както и нормализиране на общия IgE.

4.7. Анкетно проучване за рискови фактори сред серопозитивните възрастни за токсокароза

Генералната съвкупност на включените в изследването обхваща общо 32 лица (45,1% от 71 серопозитивни възрастни) - 9 мъже (28,1%) и 23 жени (71,9%) на възраст от 19 до 88 години. С български етност са 13 възрастни (40,6%), а с малцинствен – 19 (59,4%). От тях 7 (21,9%) са с висше образование, 9 (28,1%) със средно и 16 (50,0%) с основно образование. Живеещите в гр. Варна са 15 от анкетираните (46,9%), а в по-малките населени места са 17 (53,1%). Най-голям относителен дял имат собствениците на кучета и/или котки - 24 (75,0%), като съществен допълнителен риск при тях отбелязахме липсата на редовно обезпаразитяване на домашните им любимци в 70,8% от случаите (n=17).

При анализа на резултатите от анкетното проучване, относно рисковите фактори за заразяване с *Toxocara spp.* установихме, че 14 (43,8%) не мият ръцете си при контакт с домашния любимец, а редовна лична хигиена спазват само 5 лица (15,6%). Почти 1/3 от изследваните съобщават за консумация на недобре термично обработено или сурово месо (телешко и/или свинско) - 9 лица (28,1%), като същата тенденция регистрирахме и при друг рисков фактор - 10 лица (31,3%) невинаги мият плодовете и зеленчуците, които консумират.

От направеното активно проучване сред възрастните за влиянието на рисковите фактори върху серопозитивността за токсокароза установихме положителна корелация при всички изследвани такива - 3/5 са от малцинствен произход; 1/2 са с основно образование; повече от 1/2 са жители на по-малките населени места; 3/4 притежават домашен любимец, като само 1/3 ги обезпаразитяват редовно; само 1/6 спазват стриктна лична хигиена; почти 1/2 невинаги измиват плодовете и зеленчуците; почти 1/3 консумират недобре термично обработено месо. 71,9% от анкетираните серопозитивни за токсокароза са жени, което бихме могли да обясним с това, че са по-склонни да участват в анкетно проучване в сравнение с мъжете.

По отношение на клиничните признаци най-често срещани са нарушения в ЦНС с епилепсия (37,5%) или засягане на кожата (37,5%), следвани от рецидивираща кашлица (31,3%), алергии с неустановен

произход (28,1%) и персистираща коремна болка (28,1%). Проучените лица най-рядко са с хронични диарии (3,1%) и увеличени лимфни възли (3,1%). 20 (62,5%) от лицата в изследваната група съобщават за наличие на повече от един от изброените клинични прояви.

4.8. Морфологични изследвания за чревни протозои и хелминти

От проведената морфодиагностика за чревни протозои и хелминти в групата на пациентите, изследвани по клинични показания за токсокароза, включваща 147 деца и 60 възрастни, установихме *Blastocystis hominis* при три лица над 18 г., като паразитите бяха по-малко от 5 на зрително поле и *Enterobius vermicularis* при едно дете. Всички бяха отрицателни в серологичните тестове за токсокароза

При морфодиагностиката за чревни протозои и хелминти в групата на серопозитивните за токсокароза пациенти с неврологични нарушения – 1 дете и 12 възрастни, не установихме наличието на чревни паразити.

При морфодиагностиката за чревни протозои и хелминти в групата на серопозитивните малцинствени – 19 деца и 24 възрастни, установихме:

- 1 дете, безсимптомен носител на *Blastocystis hominis* с находка от по-малко от 5 паразитни форми на зрително поле.
- 1 дете, безсимптомен носител на *Blastocystis hominis* с находка от по-малко от 5 паразитни форми на зрително поле, едновременно опаразитено и с *Enterobius vermicularis*.
- 2-ма възрастни носители на *Blastocystis hominis* с находка от повече от 5 паразитни форми на зрително поле.

При морфодиагностиката за чревни протозои и хелминти в рисковата група за зоонозно предаване не установихме наличието на чревни паразити.

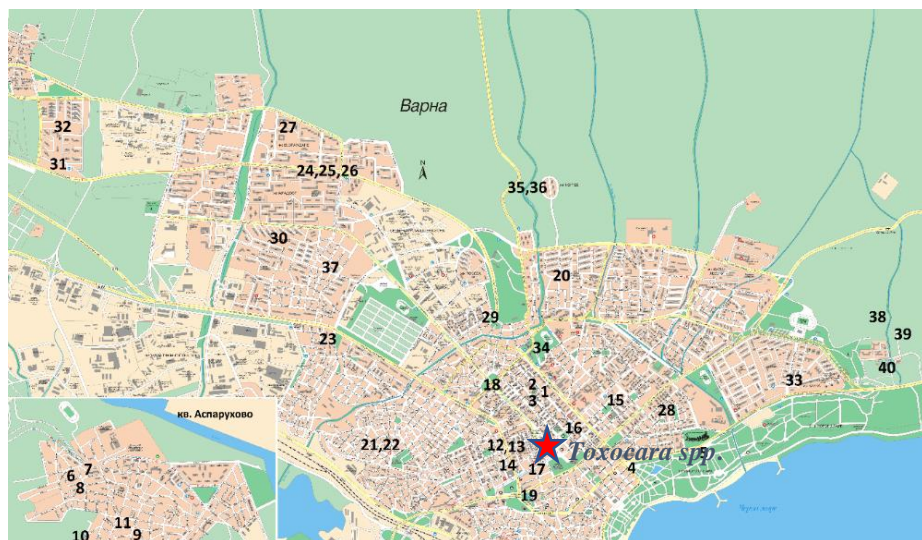
В заключение, от проведената морфодиагностика за чревни паразити в диференциално-диагностичен план, установихме паралелна чревна опаразитеност при серопозитивните за токсокароза лица само в рисковата група на малцинствените етноси – 2 деца (10,5%) с *Blastocystis hominis*, 1 дете (5,3%) с *Enterobius vermicularis* и 2-ма възрастни (8,3%) с

Blastocystis hominis. Евентуалната кръстосана реактивност при положителните в ELISA-*Toxocara* IgG изключихме с потвърждаването на всички серопозитивни с WB-*Toxocara* IgG.

4.9. Резултати от санитарно-паразитологичните изследвания

За осъществяване на една от научно-изследователските задачи проведохме санитарно-паразитологични изследвания на 40 проби от почва и пясък, за оценка на опаразитеността с хелминтни яйца на територията на град Варна.

Яйца на *Toxocara spp.* открихме в една от изследваните проби (2,5%) от пръст от зелена площ в центъра на града (фиг. 11).



Фиг. 11 Карта на гр. Варна с местоположението на откритите яйца на *Toxocara spp.*

В една проба пръст (2,5%) от частен двор открихме цестодни яйца. От единична проба пръст от детска площадка (2,5%) в центъра на града открихме яйца с тънка обвивка и централно разположени бластомери. Поради морфологичната им близост не може да се установи дали са от родовете *Ancylostoma* или *Strongyloides*. В още една проба пръст (2,5%) от площадка за разхождане на кучета открихме яйца с характерната

морфология на *Trichocephalus spp.* В 13 проби общо (32,5%) - 2 проби пясък (15,4%) и 11 проби почва (84,6%) открихме различни видове нематодни ларви, които не бяха определени видово, тъй като нямат отношение към настоящото изследване.

Откриването на яйца на *Toxocara spp.* за първи път в центъра на гр. Варна при пилотното изследване на околната среда, въпреки малкия брой проби, показва реалната възможност за повишения зоонозен риск от опаразитяване с *Toxocara spp.* Повече от 20 години в България съществува термина „популация на безпризорните кучета“, като проблемът не се редуцира, а безпрепятствено продължава съществуването си с всички последствия от това (Узунова и съавт., 2017). Според изнесените данни броят на безстопанствените кучета за периода 2014-2016 г. е около 35 383 (Узунова и съавт., 2017). Няма данни за България за популацията на безстопанствените котки. Топлият и влажен климат по Черноморието е благоприятен за ембрионирането на токсокарните яйца и позволява запазването на тяхната инвазивоспособност за по-дълго време.

5. Заключение

Токсокарозата е паразитоза със значително разпространение сред населението по света. Заболяването може да протече остро, хронично или да бъде открито случайно (безсимптомно протичане). Данните за България, касаещи серопозитивността и съответно опаразитеността на населението са все още непълни, затова проучването в Североизточния регион на страната, където по данни на НСИ хората са от няколко етноса с различен бит, култура и социално-икономически статус, допълват знанията по отношение на тази геохелминтоза.

За изпълнение на целта и задачите на научно-изследователското изследване осъществихме популационно проучване сред 701 лица, като специфични *Toxocara* IgG антитела установихме при 130 от тях, което определя серопревалентност от 18,5%. Анализът на разпределението по пол и възраст в изследвания континент не показва статистически значими различия. При разделянето по възрастови групи най-високи стойности открихме при децата от 0 до 9 г. – 22,2%, а при лицата над 18 г. в групите 60-64 г. – 30,6% и над 65 г. – 31,7%.

Разпространението на токсокарозата по местоживеене показва по-високи нива на серопревалентност при жителите на по-малките населени места в региона - 28,7%, в сравнение с тези, които живеят в гр. Варна – 13,1%, които различия са статистически значими и определят 2,66 пъти по-голям риск за опаразитяване с *Toxocara spp.* при тях. При разпределението по възраст според типа населено място също регистрирахме съществени различия - при децата от по-малките населени места серопозитивността е 28,2%, а при възрастните – 29,1%, което определя 2,47 пъти по-голям риск за заразяване при децата и 2,84 пъти при възрастните, живеещи в малки градове и села, сравнени с тези от град Варна.

Изследваните за токсокароза с клинични данни за висцерална форма са общо 207, от които 147 деца и юноши до 18 г. и 60 възрастни. Серопревалентността при децата е 13,6%, а при възрастните 15,0%. При разпределението по пол не установихме статистически значими различия, както при момчетата и момичетата, така и при мъжете и жените. Клиничната изява при насочените за тестване деца включваше комбинирано протичане на чести инфекции на ГДП, с увеличени шийни лимфни възли, желязодефицитна анемия и алергия с неустановен провокиращ фактор, а при възрастните - главно алергични симптоми със засягане на различни органи.

Поради честото безсимптомно протичане на токсокарозата изследвахме серуми от 100 здрави деца и 150 здрави възрастни като контролни групи. Специфични антитоксокарни антитела отчетохме при 19,0% от децата и 13,3% от възрастните. Нашите резултати потвърждават наличието на значителна скрита заболяемост от токсокароза, особено сред децата.

Специфични *Toxocara* IgG антитела установихме при 25,0% от 52 лица в групата на пациентите с неврологични нарушения и съмнения за невротоксокароза – генерализирана идиопатична епилепсия и/или когнитивни нарушения. При разпределението по пол и сред децата не установихме по-висок риск за опаразитяване с *Toxocara spp.* сред пациентите с нарушения в ЦНС в сравнение с контролната група здрави лица, но при възрастните получихме 2,52 пъти по-висока вероятност за инвазия спрямо общата популация.

При определяне на серопревалентността за токсокароза в групата с неврологични нарушения според типа населено място установихме значително по-високи стойности при лицата от малките градове и села - 41,7%, което е свързано с 4,80 пъти по-голям риск за опаразитяване спрямо данните за контролната група и определя 2,86 пъти по-голям шанс за инвазия с *Toxocara spp.* в сравнение с лицата от гр. Варна.

Проучването на разпространението на тази паразитоза сред лица от ромски етнос показва високи стойности на серопозитивност - 32,6% от 132 изследвани, което определя 2,61 пъти по-голям риск за заразяване с *Toxocara spp.*, отколкото при тези от контролната група с български етнос. Статистически значими са и различията за серопозитивността сред малцинството при разпределението по възраст (33,3% в групата на децата и 32,0% при възрастните), и по пол (38,98% при мъжете и 27,4% при жените) в сравнение с получените данни в контролната група, което е свързано с над 2 пъти по-голям риск за инвазиране с токсокари при децата от ромски етнос, а при възрастните – 3 пъти. Най-висок риск за опаразитяване получихме при мъжете от малцинствената група, в сравнение с жените в същата рискова група (OR=3,47) и значително по-висок - 4,23 пъти повече, в сравнение с възрастните мъже в контролната група с български етнос.

Спрямо населеното място не регистрирахме статистически значими различия в серопревалентността между лицата от ромски етнос, живеещи в гр. Варна и контролната група от български етнос, както по възраст, така и по пол. Но при изследваните от малцинството, живеещи в по-малките населени места отчетохме висока серопревалентност от 35,4%, което определя 3,68 пъти по-висок риск за опаразитяване спрямо контролната група. В зависимост от възрастта и пола по-висока серопозитивност открихме, както при децата (38,3%), така и при възрастните (33,3%) от малцинствената група, живеещи в по-малки населени места, като при мъжете от тези групи регистрирахме най-висока стойност - 42,3%.

В групата от 60 души собственици на кучета, котки и ветеринарни работници установихме наличие на специфични IgG антитела при 10,0% от тестваните. При сравнителния анализ на получените данни с тези от

контролната група не открихме повишен риск за опаразитяване с *Toxocara spp.* сред рисковата група за зоонози, но при разпределението по пол установихме, че при мъжете (серопозитивност от 15,85%) съществува 2,38 пъти по-висок риск за заразяване, отколкото при жените (серопозитивност от 7,32%) в рисковата група.

В зависимост от населеното място възможността за инвазия при изследваните собственици на домашни любимци и ветеринарни работници, живеещи в по-малките населени места е 7,82 пъти по-голяма (серопозитивност от 26,7%) в сравнение с тези, живеещи в гр. Варна (серопозитивност от 4,4%).

Проследихме ефекта от лечението при 34 серопозитивни деца, като предварително установихме в 100% от случаите варираща еозинофилия от 7-34%, като 97,0% бяха с повишен общ IgE, а в 61,8% е с желязодефицитна анемия и левкоцитоза. При всички деца приложихме Albendazole 10 mg/kg т.т и антихистамини за 10 дни. На 1-ия месец след лечението при 33 от 34 изследвани за еозинофилия деца получихме нормализиране на този показател, като само в случая с очна форма на токсокароза установихме персистиране на стойностите. При всички 21 деца с данни за анемия и левкоцитоза установихме стойности на Hb на долна референтна граница или нормализиране на показателите, както и тези на левкоцитите още на 1-я месец след лечението. Контролното изследване на 6-тия месец показва намаляване на положителните индекси (ELISA *Toxocara* IgG) при всички деца и нормализиране на проследените лабораторни показатели. Изключение правят случаят с очна форма на токсокароза с персистираща еозинофилия, както и 3 деца с онко-хематологична диагноза с отклонения в кръвните показатели (Hb, Eг и/или Leu) във връзка с ненастъпилата ремисия на основното заболяване. При проследените деца наблюдавахме и прогресивно отзвучаване на клиничните симптоми, като най-дълго се задържахме лимфаденопатията.

В зависимост от клиничната манифестация определихме формите на заболяването при децата. При 22 (64,7%) от проследените положителни пациенти до 18 г. приехме, че се касае за висцерална, при серопозитивното момиче с диагноза епилепсия (2,9%) за неврологична форма, а при момчето с хориоретинит (2,9%) за очна токсокароза. При 10 от децата

(29,4%) с неспецифични общи симптоми, при които не установихме анемия с левкоцитоза и еозинофилията беше <10%, а стойностите на общия IgE под 150 IU/ml приехме, че се касае за скрита токсокароза.

Проследихме ефекта от лечението и при 38 серопозитивни възрастни с данни за лекостепенна еозинофилия от 7-10% в 31,6% и повишен общ IgE при 52,6% от случаите. В зависимост от клиничната форма на токсокароза приложихме курс на лечение с Albendazole 10 mg/kg т.т. и антихистамини за 7 (СТ) или 10 дни (VLM и NT). На 1-ия месец след лечението регистрирахме нормализиране в стойностите на еозинофилията и на общия IgE, с изключение на тези при седем пациенти с дългогодишна анамнеза за системна алергия. Контролното изследване на 6-ти месец от лечението показва намаляване на положителните индекси в ELISA Toxocara IgG при 37 от пациентите, както и нормализиране на лабораторните показатели. При всички проследени лица над 18 г. наблюдавахме прогресивно отзвучаване на клиничните симптоми в рамките на 2-3-4 месеца, въпреки че повечето съобщаваха за дългогодишни алергични прояви от страна на дихателни пътища, кожата и храносмилателния тракт..

При 17 лица (44,7%) приехме, че се касае за висцерална форма на токсокароза, а при 5 възрастни (13,2%) с епилепсия и/или когнитивни разстройства за неврологична форма. Обща токсокароза (СТ) определихме при 16 от проследените серопозитивни (42,1%), които анамнестично съобщаваха за неспецифични симптоми – астено-адинамия, главоболие, нарушен сън и поведенчески смущения, обриви и сърбежи по тялото.

От извършеното анкетно проучване сред серопозитивните деца за влиянието на рисковите фактори по отношение на разпространението на токсокарозата, установихме положителна корелация при голяма част от изследваните – 2/3 от децата са от малцинствен произход; почти 1/3 от родителите са с основно образование; 2/3 са жители на по-малките населени места; 3/4 притежават домашен любимец, като само 1/2 ги обезпаразитяват редовно; при 3/4 от децата родителите съобщават за вредни навици (алотропофагия); при едва 1/2 от лицата се спазва стриктна лична хигиена; при почти 1/2 невинаги се измиват консумираните плодове и зеленчуци.

Подобни резултати получихме и от анкетното проучване сред възрастните - 3/5 са от малцинствен произход; 1/2 са с основно образование; повече от 1/2 са жители на по-малките населени места; 3/4 притежават домашен любимец, като само 1/3 ги обезпаразитяват редовно; само 1/6 спазват стриктна лична хигиена; 1/3 невинаги измиват плодовете и зеленчуците; почти 1/3 консумират недобре термично обработено месо.

От проведените санитарно-паразитологични изследвания на 40 проби от почва и пясък на територията на град Варна, яйца на *Toxocara spp.* открихме в 2,5% от изследваните материали. Подобно пилотно изследване се извършва за първи път в гр. Варна и въпреки малкия брой проби показва реалната възможност за повишен зоонозен риск от опаразитяване.

Резултатите от нашето проучване разкриват наличието на висока серопозитивност за токсокароза в Североизточния регион на България, както и влиянието на възрастта, пола, населеното място и етническата принадлежност върху възможностите за заразяване и развитие на заболяване. Проследяването на ефекта от лечението чрез динамиката на лабораторните показатели и клиничното състояние, заедно с оценката на рисковите фактори ще позволи в бъдеще към пациенти с данни за токсокароза да се подхожда персонализирано, което ще подобри терапията и ще допринесе за възстановяването на инвазираните с токсокари лица.

6. Изводи

1. Проведеното популационно проучване за токсокароза в Североизточния регион на страната установи висока (18,5%) серопозитивност, което показва, че тази зооноза има значително разпространение в този район на България. Не са регистрирани статистически значими разлики на серопревалентността по пол и между възрастните и децата.
2. Най-високи са стойностите на серопревалентността за токсокароза при децата във възрастовата група от 0 до 9 г. – 22,2% и при възрастните от групите 60-65 г. – 31.67% и над 65 г. – 31,7%.

3. Рискът за заразяване е 2,47 пъти по-висок при децата и 2,84 пъти при възрастните, живеещи в малки градове и села, сравнени с тези от град Варна.
4. Висока е скритата опаразитеност с токсокароза – 19,0% сред децата (под 18 г.) и 13,3% при лицата над 18 г. от оформените контролни групи от клинично здрави индивиди
5. При малцинствения етнос съществува 2,61 пъти по-голям риск за заразяване с *Toxocara spp.*, отколкото при тези от контролната група с български етнос. Влиянието на етноса се отнася както по отношение на населеното място, така и при разпределението по възраст и пол.
6. Най-често се регистрира висцерална форма на токсокароза (64,7% от случаите при децата и 44,7% - при възрастните). По-рядко се открива очна форма (2,9% при децата) и неврологична форма (2,9% при децата и 13,2% сред възрастните). Многообразната клиничната манифестация на токсокарозата включва атопична и неатопична алергия, неясно температурно състояние, чести катарални инфекции на ГДП, желязодефицитна анемия, увеличени лимфни възли, дерматити, астено-адинамия, главоболие, очни нарушения, епилепсия и когнитивни разстройства.
7. Етиологичното лечение с Albendazole за 7 до 10 дни редуцира клиничните симптоми и още на първия месец след неговото провеждане настъпва подобряване на лабораторните показатели при повечето пациенти.
8. Анализът на анкетното проучване сред серопозитивните деца и възрастни доказва влиянието на рисковите фактори по отношение на разпространението на токсокарозата и необходимостта от спазването на редица мерки по отношение на личната и обществена профилактика.
9. Откриването на яйца на *Toxocara spp.* при провеждането на санитарно-паразитологични изследвания на територията на град Варна, показва реалната възможност за повишен зоонозен риск от опаразитяване.

7. Приноси с оригинален характер

1. Извършено е широкомащабно проучване за серопревалентността на токсокарозата в Североизточния регион на България, включващ областите Варна, Добрич, Шумен и Търговище. Получените данни допълват и обогатяват данните за разпространението на тази зооноза в нашата страна.
2. Оригинални за региона са данните за високата опаразитеност с *Toxocara spp.* както на децата (18,8%), така и на възрастните (18,4%). Разкриването на най-засегнатите възрастови групи – 0-9 г. и над 60 г. обогатява данните за значението на възрастта за разпространението на токсокарозата у нас.
3. Установеният статистически значим по-висок относителен дял на заболелите в по-малките градове и села в сравнение с жителите на гр. Варна има приносен характер за Североизточния регион на България.
4. Първото по рода си в страната изследване на контингенти от различни етноси (българи и роми) показва значително по-висока заразеност с *Toxocara spp.* сред малцинството, което позволява да бъдат обосновано причислено към уязвимите и рискови групи.
5. Направеното за първи път в страната анкетно проучване сред деца и възрастни позволява да се формулират водещите фактори, увеличаващи шанса за заразяване – малцинствен произход, местоживееене в малки населени места, отглеждане на домашен любимец, който не се обезпаразитява редовно, недобрата лична хигиена и ниско ниво на образование.

8. Приноси с потвърдителен характер

1. Установената скрита заболяемост от токсокароза (19,0% при децата и 13,3% при възрастните) има важно клинично-епидемиологично значение и потвърждава данните от други проучвания в страната.
2. Разкритият профил на рисковите контингенти и изяснените фактори, които допринасят за предаването на паразитозата са научна база за разработване и насочване на профилактичните мерки за ограничаване на разпространението на токсокарозата.

3. Направеното санитарно-паразитологично изследване на почва и пясък в гр. Варна потвърждава литературните данни за замърсеността с инвазионни елементи на *Toxocara spp.* от други региони на страната.

9. Публикации, участия в научни форуми и в научни проекти във връзка с дисертационния труд

9.1. Публикации

1. **Цветкова, Т.,** К. Стоянова. Проучване върху серопозитивността за токсокароза при рискова група за зоонозно предаване и здрави възрастни лица. Варненски медицински форум ,2017, т.6, Прил. 2: 496-502.

2. **Cvetkova T.,** K. Stoyanova, T. Paunov. Contamination with *Toxocara spp.* eggs of environmental samples of public places of Varna city, Bulgaria. Journal of IMAB. 2018; 24(3):2177-2180.

6. **Цветкова Т.,** Стоянова К., Георгиева М. Токсокароза – непознат паразитоза в детската възраст. Педиатрия, LX, 2/2020;10-14.

9.2. Участия в научни форуми

1. **Цветкова Т.,** К. Стоянова, Очната токсокароза - една малко позната зооноза.V-та научна сесия на Медицински колеж – гр.Варна. Златни пясъци, 13-14.10.2016 г.

2. Panteleymonova S., E. Miladinova, A. Gerasimova, **T. Tcvetkova,** K. Stoyanova, Toxocarosis (*Larva migrans visceralis*) in adult patients. Fifth Black Sea Symposium for young scientists in biomedicine. Varna, Bulgaria. 6-9.04.2017.

3. **Цветкова, Т.,** К. Стоянова. Проучване върху серопозитивността за токсокароза при рискова група за зоонозно предаване и здрави възрастни лица. VI- Шеста научна сесия „75 години Медицински колеж-Варна”, гр.Варна, 17-18.11.2017.

4. **Cvetkova T.,** K. Stoyanova, T. Paunov. Contamination with *Toxocara spp.* eggs of environmental samples of public places of Varna city, Bulgaria. 28-th Annual Assembly of IMAB. Golden Sands, Varna, Bulgaria. 13 – 16.05.2018.

5. Eredzhebova M., V. Ilieva, M. Martinova, **T. Cvetkova,** K. Stoyanova, Seroprevalence of Toxocariasis in children and adults of

Northeastern Bulgaria. Seventh Black Sea Symposium for young scientists in biomedicine (BSYSB). Varna, Bulgaria. 22-24 Nov. 2019.

6. **Cvetkova T., K. Stoyanova, T. Paunov.** High seroprevalence for toxocariasis among minority groups of Varna region, Bulgaria. 30th Jubilee Annual Assembly of IMAB, Varna, Bulgaria, 18-21 Oct. 2020.

7. **Cvetkova T., K. Stoyanova, T. Paunov, S. Pavlov.** Demographic characteristics of the seroprevalence of human toxocariasis among the population of North-eastern Bulgaria. 30th Jubilee Annual Assembly of IMAB, Varna, Bulgaria. 18-21 Oct. 2020.

9.3. Участие в научен проект

Проект по Фонд „Наука” към МУ-Варна, № 18002

- Име: “Серопревалентност на токсокарозата в рискови групи от населението на Североизточна България“
- Начална и крайна дата: 12.12.2018 -12.12.2021 г.
- Ръководител на проекта: Доц. д-р Калина Стоянова д.б.
- Водещ изследовател: **Ас. д-р Татяна Емилова Цветкова**
- Размер на финансирането: 6911,40 лв

10. Резюме

В България токсокарозата е малко позната паразитоза за повечето лекари, не подлежи на регистрация и данните за заболяемостта са от ограничени области на страната. За установяване на клинично-епидемиологичните и терапевтичните аспекти на зоонозата в Североизточна България осъществихме проучване на разпространението на токсокарозата на базата на основните демографски показатели: възраст, пол, населено място и етнос, за периода 2016-2020 г. Чрез серологични методи (ELISA и WB) бяха изследвани 701 лица за установяване, както на общата серопревалентност в региона, така и при различни рискови групи, пациенти с клинични оплаквания и сред контролни групи здрави деца и възрастни.

Проведохме **популационно проучване**, при което установихме серопревалентност от 18,5%, без статистически значими различия при разпределението по пол. При разделянето по възрастови групи най-високи

стойности открихме при децата от 0 до 9 г. – 22,2%, а при лицата над 18 г. в групите 60-64 г. – 30,6% и над 65 г. – 31,7%. При разпределението по местоживеене регистрирахме 2,66 пъти по-голям риск за опаразитяване с *Toxocara spp.* при жителите на по-малките населени места в региона (28,7%), в сравнение с тези, които живеят в гр. Варна (13,1%), както и статистически значими различия при разпределението по възраст и пол.

При проучването върху лица с **клинични данни за висцерална форма** установихме серопревалентност при децата от 13,6%, а при възрастните - 15,0%. При разпределението по възраст, пол и местоживеене не установихме статистически значими различия, освен при мъжете живеещи в по-малките населени места, където регистрирахме 3,64 пъти по-голям риск за инвазия в сравнение с тези от гр. Варна. Доминиращата клинична изява при серопозитивните деца включва комбинирано протичане на чести инфекции на горните дихателни пътища, с увеличени шийни лимфни възли и желязодефицитна анемия, а при възрастните - алергични симптоми със засягане на различни органи.

При проучването върху лица с клинични симптоми, характерни за невротоксокароза - генерализирана идиопатична епилепсия и/или когнитивни нарушения, специфични *Toxocara IgG* антитела установихме при 25,0% от изследваните. Разпределението по пол не показва статистически значими различия, но при разпределението по възраст и местоживеене установихме по-висок, статистически значим риск при възрастните и сред живеещите в по-малките населени места на региона.

Поради честото безсимптомно протичане на токсикароза, като **контролни групи** изследвахме серуми от 100 здрави лица <18 г. и 150 над 18 г., като специфични антитоксокарни антитела отчетохме при 19,0% от децата и 13,3% от възрастните. Нашите резултати потвърждават наличието на значителна скрита заболяемост от токсикароза, особено в детската възраст.

Проучването на разпространението на токсикарозата сред **лица от ромски етнос** показва значителна серопревалентност - 32,6%, която е свързана с 2,61 пъти по-голям риск за инвазия сред тези етноси, в сравнение с общата серопозитивност в контролната група от български етнос (15,6%). Статистически значими са и различията при

разпределението на относителните дялове по възраст, пол и местоживеене сред малцинствения етнос, живеещи в по-малките населени места на региона. Най-висока, серопозитивност от всички групи отчетохме сред мъжете от малцинството, живеещи в по-малките населени места на Североизточна България - 42,3%.

В **рисковата група за зоонози** установихме наличие на *Toxocara* IgG антитела при 10,0% от тестваните възрастни. При разпределението по пол получихме 2,38 пъти по-висок риск за заразяване при мъжете, а сред живеещите в по-малките населени места на региона – 7,82 пъти по-голям в сравнение с тези, живеещи в гр. Варна.

При **проследените серопозитивни деца за ефекта от лечението** приложихме Albendazole 10 mg/kg т.т. и антихистамини за 10 дни, като на 1-ия месец след терапията регистрирахме нормализиране на първоначално повишените лабораторни показатели. Контролното изследване на 6-тия месец показва и намаляване на положителните индекси (ELISA *Toxocara* IgG) при всички деца, както и прогресивно отзвучаване на клиничните симптоми.

В 64,7% от проследените положителни пациенти до 18 г. определихме, че се касае за висцерална форма на токсокароза, в 2,9% - за невротоксокароза, в 2,9% - за очна форма и в 29,4% от случаите с неспецифични общи симптоми – за скрита токсокароза.

При **проследените серопозитивни възрастни за ефекта от лечението** приложихме различен терапевтичен курс с Albendazole 10 mg/kg т.т. и антихистамини в зависимост от установената клинична форма – 7-дневен в случаите с обща токсокароза и 10-дневен при лицата >18 с висцерална форма на паразитозата и при невротоксокароза. На 1-ия месец след терапия регистрирахме нормализиране на лабораторните показатели, с изключение на пациентите с дългогодишна анамнеза за системна алергия, при които повишеният общ IgE персистира. Контролното изследване на 6-ти месец от лечението показва намаляване на положителните титри на анти-*Toxocara* IgG, нормализиране на лабораторните показатели и прогресивно отзвучаване на клиничните симптоми при всички пациенти.

При проследените серопозитивни лица >18 г. в 44,7% от случаите определихме, че се касае за висцерална форма, в 13,2% - за невротоксокароза, а в 42,1% - за обща форма на токсакароза.

От извършеното **активно анкетно проучване сред серопозитивните деца и възрастни**, за влиянието на рисковите фактори по отношение на разпространението на токсакарозата, установихме че с най-голямо значение за увеличаване на шанса са заразяване са: малцинствения произход, местожiveенето в малки населени места, притежанието на домашен любимец, който не се обезпаразитява редовно, недобрата лична хигиена, и основното образование на пациента или неговите родители.

Резултатите от нашето проучване показаха освен високата серопозитивност за токсакароза в Североизточния регион на България, така и влиянието на възрастта, пола, населеното място и етническата принадлежност върху възможностите за заразяване и развитието на заболяването. Получените данни поставят зоонозата на водещо място по разпространение сред геохелминтозите, което определя същественото медико-социално значение на токсакарозата.

11. Summary

In Bulgaria, toxocariasis is a parasitosis little-known to most physicians, it is not subject to official registration and the incidence data are from a limited number of areas in the country. To establish the clinical, epidemiological, and therapeutic aspects of this zoonosis in North-eastern Bulgaria, we conducted a study of the prevalence of toxocariasis based on several key demographic indicators: age, sex, type of settlement and ethnicity, for the period 2016-2020. A total of 701 individuals were examined using serological methods (ELISA and WB) to establish both the overall seroprevalence in the region and the percentage of affected persons in different risk groups, patients with clinical complaints and the control groups of healthy children and adults.

The **population study** revealed an overall seroprevalence of 18.5%, without statistically significant differences in the distribution by sex. As far as age groups are concerned, for those under 18 years the highest values were found in children from 0 to 9 years - 22.2%. and for those over 18 years even

higher levels were established in the groups of 60-64 years - 30.6% and over 65 years – 31.7%.

In the distribution by place of residence, we registered a risk of infestation with *Toxocara* spp. which was 2.66 times higher among the inhabitants of the smaller settlements in the region (28.7%) compared to those living in the city of Varna (13.1%), as well as statistically significant differences in the distribution by age and sex.

In the group of patients with **clinical data for the visceral form of toxocariasis**, we established a seroprevalence of 13.6% in children and 15.0% in adults. In the distribution by age, sex, and place of residence, we did not find statistically significant differences, except for men living in smaller settlements, where we registered a risk of invasion 3.64 times higher than for those living in Varna city. The predominant clinical manifestations in seropositive children include a combined course of frequent upper respiratory tract infections with enlarged cervical lymph nodes and iron deficiency anaemia, and in adults - allergic symptoms involving various organs.

In a study of individuals with **clinical symptoms typical of neurotoxocariasis** - generalized idiopathic epilepsy and/or cognitive impairment, specific *Toxocara* IgG antibodies were found in 25.0% of the subjects. The distribution by sex did not show statistically significant differences. However, in the distribution by age and place of residence, we found a higher, statistically significant risk among the elderly and those living in the region's smaller settlements.

Due to the frequent asymptomatic course of toxocariasis, we studied 100 healthy children and 150 healthy adults as **control groups**, whereby specific anti-*Toxocara* antibodies were discovered in 19.0% of the children and 13.3% of the adults. Our results confirm the presence of significant covert morbidity of toxocariasis, especially in childhood.

The study of the prevalence of toxocariasis among **Roma ethnic group** showed a significant seroprevalence of 32.6%, which is associated with a risk of invasion among this one ethnic group 2.61 times higher compared to the overall seropositivity in the control group of Bulgarian ethnicity (15.6%). In addition, the differences in the distribution of the relative shares of toxocariasis by age, sex, and place of residence among the minority ethnic group living in

the region's smaller settlements are statistically significant. The highest seropositivity among all groups was reported in men from minority living in smaller settlements in Northeastern Bulgaria - 42.3%.

In the **risk group for zoonoses**, we found the presence of *Toxocara* IgG antibodies in 10.0% of the tested adults. In the distribution by sex, we found the risk of infection in men to be 2.38 times higher, and among those living in the smaller settlements of the region – even 7.82 times higher than among those living in Varna.

In the **seropositive children's group monitored for the treatment effect**, we used Albendazole (10 mg/kg) and antihistamines for a ten-day course. In the 1-st month after the therapy, we registered normilazation of the initially elevated laboratory parameters. The control study at the 6th month also showed a decrease in the positive indexes (ELISA *Toxocara* IgG) in all children and a continued subsiding of the clinical symptoms.

In 64.7% of all the observed seropositive patients up to 18 years of age, the visceral form of toxocariasis was determined, in 2.9% neurotoxocariasis, in 2.9% ocular form and in 29.4% covert toxocariasis.

In the **seropositive adults monitored for the treatment effect**, a different therapeutic course of Albendazole (10 mg/kg) and antihistamines was used, depending on the established clinical form - a 7-day course in the cases of common toxocariasis and 10-days for persons with the visceral form and neurotoxocariasis. One month after the therapy we registered normalization of the initially elevated laboratory parameteres, except in patients with long-standing pre-existing allergies, where the elevated total IgE persisted. A follow-up study 6 months after the treatment showed a reduction in the positive titers of anti-*Toxocara* IgG, normalization of laboratory parameters and continued subsiding of clinical symptoms in all patients.

In the seropositive persons older than 18 years, the infection's visceral form was determined in 44.7% of the cases, neurotoxocariasis in 13.2%, and a common form of toxocariasis in 42.1% of the patients.

From the **active survey among seropositive children and adults** on the influence of risk factors on the spread of toxocariasis, we found that the most important ones increasing the odds of infection are: the minority backgrounds, living in small settlements, owning a pet which is not dewormed regularly, poor

personal hygiene, and the lack of education beyond primary level of the patient or his or her parents.

The results of this study testify to the high seropositivity rate of toxocariasis in Northeastern Bulgaria as well as the impact of age, gender, ethnicity, and place of residence on the chances for infestation and disease development. The findings show that zoonosis is the most widely spread geohelminthiasis and determine the tremendous medico-social significance of toxocariasis.