

## Bibliografie

- Norhamar A, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose: independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in non-diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22:1827-31.
- Zarich S, Nesto R. Implications and treatment of acute hyperglycemia in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2007;115:e436-39.
- Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. The Task Force on Diabetes of the European Society of Cardiology and of the European Association for the Study of Diabetes. *Eur Heart J*. 2007;28:88-136.
- Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, et al. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J*. 2005;150:814-20.
- Bolk J, van der Ploeg T, Cornel J, et al. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2001;79:207-14.
- Stranders I, Diamant M, van Gelder R, et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes. *Arch Intern Med*. 2004;164:982-8.
- Mudespacher D, Radovanovic D, Camenzind E, et al. Admission glycaemia and outcome in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2007;4:346-52.
- Timmer JR, van der Horst IC, Ottervanger JP, et al. Prognostic value of admission glucose in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004;148:399-404.
- Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2005;111:3078-86.
- Capes S, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355:773-8.
- Wahab N, Cowden E, Pearce N, et al. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1748-54.

## Caracteristica clinico-imunologică a infecției respiratorii acute la copilul sub 5 ani, asociată cu infecția herpetică

\*A. Donos<sup>1</sup>, T. Țurcan, L. Gangur<sup>2</sup>, L. Galupa<sup>2</sup>, V. Donica-Simco<sup>2</sup>, A. Iliev<sup>2</sup>, I. Cobzari<sup>1</sup>, A. David<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, <sup>2</sup>Municipal Clinical Hospital of Children No 1 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University 7, Lazo Street, Chisinau, Republic of Moldova

\*Corresponding author: +373 69266225. E-mail: soare333@yahoo.com  
 Manuscript received March 05, 2012; revised April 30, 2012

### Clinico-immunological characteristics of acute respiratory diseases in children under 5 years old, associated with Herpes-infection

The research group was 47 children under 5 years old with severe respiratory diseases, associated with Herpes-infection. Diagnosis of Herpes-infection was confirmed by PCR and IFM. Immunological disorders were observed in 2/3 cases (decreasing level of CD4, CD8, CD20 and serological fraction IgA and IgG). The presence of HSV and/or CMV in parents was confirmed (PCR – 79%, ELISA – 11%). Viral association (ARD, HSV, CMV) determines immunological disorder and severity of clinical manifestations.

**Key words:** acute respiratory diseases, herpes virus, immunological disorder.

### Клинико-иммунологическая характеристика острых респираторных заболеваний у детей в возрасте до 5 лет ассоциированные с герпес инфекцией

Группа исследования составила 47 детей в возрасте до 5 лет с тяжелыми респираторными заболеваниями, сочетанные с герпес инфекцией. Диагноз герпетической инфекции подтвержден методами ПЦР и ИФМ. Иммунологический дисбаланс отмечен у 2/3 случаев (снижение уровня CD8, CD4, CD20 и сывороточных фракций IgA и IgG). Подтверждено наличие HSV и/или CMV у родителей (методом ПЦР – 79% и ИФА – 11%). Вирусная ассоциация (ОРЗ, HSV, CMV) определяет иммунный дисбаланс и тяжесть клинического течения.

**Ключевые слова:** острое респираторное заболевание, герпес вирус, иммунологический дисбаланс.

#### Actualitatea temei

Infecția herpetică are o extindere vastă, cu precădere în țările economice dezavantajate. Peste 90% din populația adultă posedă anticorpi antiherpes de tip I, iar la 73% – de tipul 2, astfel aducând mari prejudicii sănătății populației mature și de copii, fiind un indiciu sigur și direct de deficiență imună. Mortalitatea, cauzată de infecția herpetică în lume după estimarea și confirmarea

OMS, este pe locul doi (15,8%) în rândul infecțiilor virale, cedând doar gripei (35,8%) [1, 6].

De remarcat, că la copii infecția cu virusul herpetic simplex se prezintă mai frecvent asimtomatic și de tip 1 (90 % cazuri). Conform datelor statistice numai 1% dintre copii înregistrează primoinfecția, care se manifestă prin herpes labial, gingivostomatită herpetică, encefalită herpetică etc. Varianta infecției tip 2

la copii se prezintă, de regulă, în adolescență în raport cu activitatea sexuală a acestora [1, 6].

Infecția herpetică prezintă un grup de maladii infecțioase produse de virușii din familia *herpes virydae* – virușii *Herpes simplex* (VHS-1, VHS-2), virusul varicelozosterian (VVZ), virusul Epstein Bar (EBV), citomegalovirusul (CMV), virușii herpetici umani (VHM) [6, 7, 8]. Acești viruși se clasează astfel: α-herpesviruși (VHS-1, VHS-2 și VVZ); β-herpesviruși (CMV, VHU6, VHU7) și γ-herpesviruși (EBV, VHU8) cu manifestări clinice de infecție atât primară, cât și în reactivare.

Sursa de infectare pentru copil este mama, familia sau o persoană bolnavă și/sau purtător de virus. Dintre persoanele clinic sănătoase elimină VHS-1 intermitent sau permanent 2,0-8,0%. Determinarea perioadei de contagiozitate este foarte dificil de realizat, pentru că e nedefinită trecerea infecției primare în infecție cronică, latentă sau persistentă [3, 8].

În populația de copii, infecția herpetică influențează sistemul imun imatur prin dezvoltarea unui dezechilibru al imunității umorale, fără ca acesta să ducă la eliminarea virusului din organism. În acest caz, virusul herpetic reprezintă o formă integrală cu ADN celular în ganglionii trigeminali sau în ganglionii senzitivi paravertebrali. Reactivarea clinică este cauzată de boli febrile, răceală, stări de stres, boli metabolice etc. Virusul herpetic are dimensiuni de 120-150 nm. Nucleocapsida conține o moleculă de AND-dublucatenar, 80 de gene, fiecare dintre ele codificând o proteină virală, care are capacitatea de inhibiție a imunității T-celulare și funcția citotoxică a limfocitelor. Tropismul acestor viruși spre B-limfocite favorizează persistența lor pe tot parcursul vieții. Persistența herpes virușilor în ganglionii sistemului nervos dereglează activitatea sistemului nervos vegetativ și a sistemului nervos central. Afectarea sistemului nervos cu HSV ocupă primul loc în Europa și cauzează mortalitatea infantilă până la 80%. În condițiile, în care majoritatea indivizilor infectați au formă asimptomatică, fenomenul de latență virală persistă și acești viruși defavorizează copiii, ducând la apariția disfuncțiilor imunologice prin afectarea celulelor imunocompetente (T-limfocitele), fapt ce contribuie la formarea substratului de apariție a imunodeficiențelor secundare și formelor generalizate [2, 5, 8]. Infecția herpetică adesea se asociază cu alți germeni intracelulari, incidența acestei asocieri (HSV, CMV) și afectarea persistentă poliorganică, în special, a sistemului imun în formare și maturizare, duce la o evoluție severă a infecției respiratorii acute cu complicații diverse, în prezența comorbidităților (malnutriție, anemie carențială etc.).

### Expunere generală

La copiii de vârstă mică, cu afecțiuni respiratorii acute, evoluția severă este determinată de particularitățile de vârstă ale răspunsului imun și stările tranzitorii de imunodeficiență, prezența infecției herpetice persistente. Severitatea bolii s-a constatat prin următoarele semne: febră înaltă, persistentă, vome repetate, inapetență, somnolență, convulsii, polipnee, retracții sternale, tiraj al cutiei torrice etc. Asocierea infecțiilor herpetice și respiratorii severe are loc, în general, la pacienții cu răspuns imun dezorganizat, care posedă patologii neurologice, malnutriție și anemie carențială etc.

**Scopul.** Cercetarea particularităților clinico-imunologice la pacienții cu vârstă sub 5 ani în afecțiuni respiratorii acute, cu evoluție severă, în asociere cu infecțiile herpetice persistente.

**Obiective.** 1. Evaluarea datelor anamnezice, clinico-paraclinice în infecțiile respiratorii acute grave cu asocierea infecției herpetice. 2. Studiarea statutului imunologic celular și umoral. 3. Examinarea anticorpilor antiherpetici, anti CMV în serul sangvin, urină la pacienții manifești, cât și determinarea AND herpetic în ser și urină la pacienții cu anamneză pozitivă familială privitor la herpes virus și/sau CMV.

### Material și metode

Obiectul studiului a cuprins 47 de pacienți, cu vârsta până la 5 ani, cu infecție respiratorie acută severă. După o anchetă specială întocmită, au fost incluși în studiu numai pacienții cu anamneză herpetică familială pozitivă. Copiii au fost divizați în 3 grupuri, conform vârstei: de la 6-12 luni (16,8%); 12-24 de luni (60,9%); 24-36 de luni (15,5%). De menționat, că 1/5 dintre copiii incluși în studiu, au avut greutatea la naștere până la 3000 gr, 1/3 dintre ei – greutatea cuprinsă între 3 000-3 500 gr și numai 10% dintre copii posedau greutatea la naștere de peste 3 500 gr.

Anamneza familială argumentează incidența crescută a infecției herpetice (94%). Iar 16% din intervievați posedau infecția CMV. La 14% dintre copiii lotului de studiu s-a stabilit diagnostic pozitiv la infecția herpetică. Odată cu investigațiile de rutină (hemoleucograma, sumarul urinei, coprocultura, radiografia toracelui) în infecțiile respiratorii acute severe, s-au efectuat examinări virusologice (reacția de amplificarea genică (PCR) ale materialelor biologice, ser și urină. În privința examinărilor imunologice, specific în diagnosticul de confirmare a infecției herpetice s-a realizat: analiza imunoenzimatică pentru evidențierea anti - IgM, IgG, HSV, anti - IgM, IgG, CMV, cu testarea imunității tisulare (T-, B-limfocite) și umorale (IgA, IgM, IgG). Metoda de elecție cu veridicitate majoră în diagnosticul infecției herpetice este aprecierea ADN în plasmă și urină, în special, a indivizilor asimptomatici și anamneză pozitivă la anchetare.

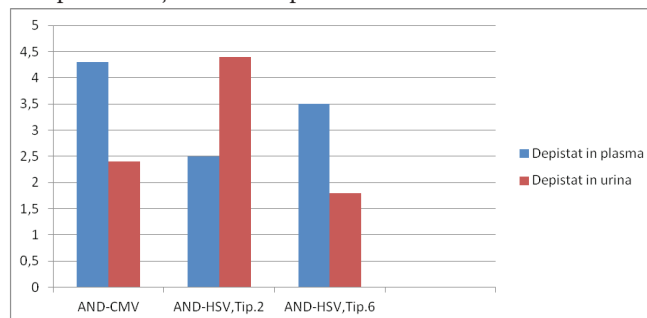


Fig. 1. Aprecierea AND-ului în sânge și urină.

În figura 1 rezultatele relevă o incidență crescută a ADN CMV în plasmă în 25,9% cazuri, pe când ADN HSV tip. 1, 2, 6 a fost pozitiv în 27,6% cazuri. Depistarea ADN în urină în 2/3 cazuri a fost pozitivă ADN-CMV și numai 7,4% ADN-HSV tip. 1, 2. Pentru aprecierea infecției herpetice forma latentă, persistența titrului de anticorpi specifici depășește de trei ori titrul normei, fapt prezent în studiu cu o incidență de 3,1%. Este necesar de remarcat, că titrul de anticorpi specifici CMV semnificativ de înalt, comparativ cu cei herpetici. La 88,9% dintre copii s-a depistat titrul foarte crescut de anticorpi specifici HSV tip. 1, 2. În studiul efectuat, infecția herpetică la copii a fost semnalată la aproape 1/3 dintre pacienți, asociată cu cea citomegalovirotică, având argumente de prezență a infecției latente la 3% dintre pacienții cu afectare severă a sistemului respirator [3, 9, 7].

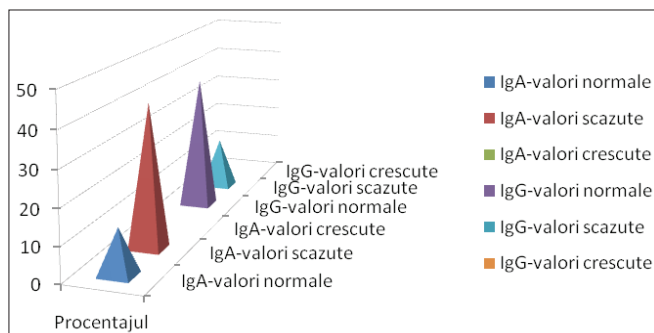


Fig. 2. Imunitatea umorală la copiii suspecti la infecții herpetice.

Este elocventă reacția umorală prezentată în fig. 2 (cu valori normale sau scăzute), ceea ce exprimă starea protectivă a mucoaselor, factor de neutralizare a virusurilor și exersarea efectelor bactericide asupra epitelului mucoasei respiratorii.

Deficitul de IgA predomină în 2/3 din cazuri la copiii cu manifestări severe, iar la 1/3 dintre ei se atestă insuficiență de IgG. Acest fapt denotă dezechilibrul imunologic, ce favorizează evoluția severă a manifestărilor clinice, afecțiunea respiratorie acută. În răspunsul imun se implică toate compartimentele imunologice. Răspunsul imun specific, fiind un proces foarte complex, implică toate tipurile de celule, însă, limfocitele, fiind responsabile de proliferarea și diferențierea acestora, asigură specificitatea răspunsului imun. Controlul activității macrofagale determină etapa finală de lichidare a agresorului.

De remarcat că în cazul prezenței infecției herpetice este prezentă supresia T- celulelor, la mai mult de 1/3 din subiecți, fiind însoțită de limfocitopenie, astfel suprimând amploarea și deorganizând răspunsul manifestărilor clinice (fig. 3).

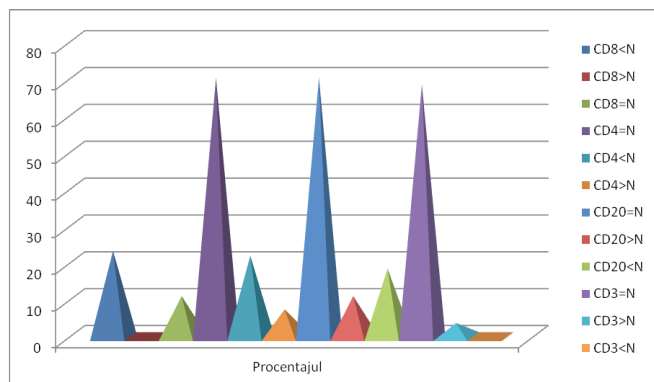


Fig. 3. Schimbările imunității celulare din studiu la copiii cu afecțiuni respiratorii acute severe.

Nu în ultimul rând, se atestă diminuarea CD8 ce reprezintă limfocitele T citotoxice, responsabile de neutralizarea celulelor infectate. Reducerea populației T-helperilor (CD4) argumen-

tează diminuarea activității macrofagilor, B-limfocitelor. Limfocitele citotoxice (CD4, CD8) recunosc antigenii sub formă fragmentară peptolitică de pe suprafața macrofagilor, realizând răspunsul imun. Producerea anticorpilor specifici și nespecifici sunt asigurați, în special, de CD20 care la copiii din studiu au valori în limitele normei de vârstă. Cele expuse mai sus relatează, că la peste 80% dintre copiii examinați prezintă deficiențe imune datorită infecțiilor virale intracelulare, care au contribuit la apariția și manifestarea severă a infecțiilor respiratorii acute.

### Concluzii

1. Asocierea infecției respiratorii acute cu infecția herpetică persistentă sau lentă denotă evoluția gravă și severă.
2. Infecțiile herpetice persistente intracelulare afectează imunitatea celulară, pe când în asociere cu alte infecții virale, pot implica adesea sever imunitatea umorală.
3. În infecțiile respiratorii acute severe întâlnim la o treime din cazuri asocierea infecției herpetice și CMV.
4. La 2/3 dintre copiii incluși în studiu, IgG se prezintă crescută de trei ori față de normă ceea ce denotă prezența infecției herpetice persistente.
5. Este certă situația prezenței tulburărilor imunologice pe toate dimensiunile, atât a imunității celulare, cât și celei umorale ceea ce argumentează severitatea și complexitatea asocierii infecției latente, persistente cu o infecție acută respiratorie.
6. La prezentarea anamnezei pozitive familiale cu herpes virus se recomandă utilizarea algoritmului de diagnostic propus, la includerea copiilor în grupul de risc, pentru o supraveghere riguroasă și tratament de recuperare adecvată.

### Bibliografie

1. Amir J, Harl L, Smetana Z, et al. The natural history of primary herpes simplex type 1 gingivostomatitis in children. *Pediatr Dermatol.* 1999;16(4):259-263.
2. Aderem A, Underhill DM. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annual Rev. Immunol.* 1999;17:593-623.
3. Rusu Galina, Galetchi Axenia, Popovici Parascovia, ș.a. Boli infecțioase la copii. Chișinău, 2012;103-119.
4. Bara C. Esential de imunologie. Bucuresti: All, 2002;29-33.
5. Bistricianu Valeriu, Diaconu Iustin. Herpes Simplex: propunere de Standard Național, Clinica DV Loghin. București, 2000;170-187.
6. Maladies a herpetaviridas: prevention et traitement. 1 Partie. Diagnostique, clinique et labaratoire et chimiotherapie. *Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Sante.* 1958;63(3):415-453.
7. Chen FH, Wang QW, Zonghua Shi Yan, et al. Clinical investigation on the treatment of HCMV hepatitis in children. 2004;18(1):76-79.
8. Spănu C, Rusu G, Birca L. Infecția cu *Herpes Simplex*: particularități clinic-epidemiologice, de evoluție, diagnostic, tratament, profilaxie. Chișinău, 2006.
9. Ivanova LA. Statutul citokinelor la copii cu evoluție persistentă a maladiei Ebstein-Barr și infecției cu cytomegalovirus. *Perinatologie si Pediatrie.* 2003;55-56.
10. Voiculescu M. Boli infecțioase. Vol. 2. București: Ed. Medicală, 1990;141-150.