

Gripa A(H1N1) la pacienții studiați a evoluat pe fundal a mai multor boli concomitente: anemia fierodeficitară - 15 %, herpes simplex - 8%, pancreatită acută - 3 %, encefalopatie perinatală - 8%, enterocolită acută - 2%.

La toți pacienții din lotul examinat s-a depistat ARN-ul virusului gripal subtipul A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) în frotiul din nazofaringe ceea ce a permis stabilirea certă a diagnosticului clinic.

Analizând rezultatele de laborator am constatat modificări în hemoleucogramă –leucopenie în 39%, leucocitoză în 10% din cazuri.

Tratamentul tuturor pacienților a inclus terapia cu Oseltamivir conform vârstei în 100% cazuri, astfel din I zi au primit Oseltamivir 27%, din II zi- 33%, din III zi și mai mult - 40%.

Antibioticoterapia a fost indicată la bolnavi cu complicații și boli concomitente în 38% din cazuri. S-a administrat –amoxicilină, penicilină, ampicilină, amoxiclav, gentamicina, cefazolină, cefatoxim, nitrofurane. Toți bolnavii au primit tratament conform protocolului clinic național “Gripa la copil”.

### **Concluzii**

1. Gripa pandemică A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) din perioada noiembrie – decembrie anului 2009, a predominat la copii în vârstă pînă la 5 ani - 59 %.
2. Semnele toxice generale au fost moderate la majoritatea copiilor.
3. Sindromul cataral respirator a fost prezent la toți copiii și s-a manifestat după a 2-a zi de la debutul bolii.
4. La sugari gravitatea bolii a fost determinată de dispnee de tip mixt, tirajul cutiei toracice, tahipnee, insuficiență respiratorie.
5. Complicațiile la sugari au fost prezente în 100% cazuri (Bronhopneumonii, Bronșite obstructive, Hepatite toxice).
6. Sindroamele manifeste caracteristice la copiii după 1 an au fost: cataral, laringotraheită stenoizantă, abdominal, hemoragic.
7. Terapia antivirală cu Oseltamivir s-a indicat la toți pacienții conform vârstei în primele 48 ore la majoritatea pacienților.
8. Cazuri letale nu au fost înregistrate.

### **Bibliografie**

1. Galina Rusu și coaut. Boli infecțioase la copii. Curs. Chisinau 2000, p.113- 129
2. <http://www.sanatatea.com/art/infecțioase/6491-nota-privind-situatia-epidemiologica-in-republica-moldova-prin-gripa-si-infecții-respiratorii-virale-acute-si-sarcinile-pentru-perioada-imediat-urmatoare-a-anului-2010.html>
3. Protocol Național „Gripa la copil” , Chișinău, 2008

## **STUDIUL CLINICO-EPIDEMIOLOGIC ÎN INFECȚIA CU VIRUSUL EPSTEIN-BARR**

**Constantin Spînu, Bîrca Ludmila, Rusu Galina, Viorel Prisacaru,**

**Stela Cornilov, Igor Spînu, V. Guriev**

Centrul Național de Sănătate Publică, Laboratorul Virusologie Generală

USMF „Nicolae Testemițanu” Catedra Boli infecțioase la copii

### **Summary**

#### ***Clinical epidemiological study on Epstein-Barr virus infection***

The study were included 101 blood donors (group I) and 1422 patients (group II) with presumptive clinical diagnosis of EBV infection. It is elucidating the clinical, epidemiological, hematological diagnosis and evolution.

## Rezumat

În studiu au fost incluși 101 donatori de sânge (I grup) și 1422 pacienți (al II-lea grup) cu diagnostic clinic prezumptiv de infecție cu EBV. Sunt elucidate particularitățile clinice, epidemiologice, hematologice, de diagnostic și evolutive.

## Actualitatea temei

Infecția cu virusul Epstein-Barr (EBV) este o maladie ubicuitară. Sursa de infecție o constituie omul bolnav cu diferite forme clinice și convalescenții care în 60-70% din cazuri elimină timp îndelungat (de la 2 până la 16 luni) virusul cu secrețiile nazofaringiene, cât și 15-25% dintre persoanele aparent clinic sănătoase seropozitive (4, 8, 12). Excreția asimptomatică de EBV poate fi cauza extinderii infecției la indivizii receptivi din populație, chiar dacă contagiozitatea bolii nu este foarte crescută (5, 13). Virusul își pierde rapid contagiozitatea în mediul extern, de aceea, pentru a fi transmis de la o persoană excretoare de virus la una susceptibilă este nevoie de un contact interuman apropiat. Receptivitatea este generală, maximă în grupul de vârstă 15-24 ani. Stabilirea diagnosticului de infecție cu EBV impune un șir de investigații, inclusiv serologice. În cazul primoinfecției cu EBV –mononucleoză infecțioasă (MI) apar două tipuri de anticorpi: nespecifici și specifici (1, 11, 12). Anticorpilor nespecifici apar la 40-60% din pacienți spre finele primei săptămâni de boală, determinându-se spre a 3 – 4-a săptămână - la 80-90% din pacienți (11, 12, 14). La copiii în vârstă sub 5 ani în MI anticorpilor heterofili se detectează doar în 40-50% din cazuri (12, 13, 19). Conform unor autori (1, 4, 5, 9, 13, 17) în cazul reacțiilor serologice efectuate pentru determinarea anticorpilor heterofili, reacții fals- pozitive se înregistrează în 25-50% cazuri la copii cu vârsta până la 5 ani și în 10% cazuri la adulți. Aceste date, cât și faptul că în Republica Moldova incidența maximă a MI se înregistrează la copiii sub 7 ani, impun investigarea serologică cu determinarea anticorpilor specifici anti EBV (6).

## Materiale și metode

Pe parcursul anilor 2004-2010 în laboratorul Virusologie Generală al CNSP (Centrul Național de Sănătate Publică) de comun cu catedra Boli infecțioase la copii USMF „Nicolae Testemițanu” a fost efectuat un studiu clinico-epidemiologic, care a inclus 101 donatori de sânge (I grup) și 1422 pacienți (al II-lea grup) cu diagnostic clinic prezumptiv de infecție cu EBV (328 din ei fiind spitalizați în Spitalul Clinic Municipal Boli Contagioase Copii (SCMBCC) cu diagnosticul de mononucleoză infecțioasă). Mostrele de ser, recoltate de la donatorii clinic sănătoși în vârstă de 35±9 ani din Centrul Republican de Transfuzie Sânge (CRTS) și de la cei 438 pacienți de diferite vârste (adulți și copii) au fost testate prin metoda imunoenzimatică la prezența markerilor serologici a infecției cu EBV. Diagnosticul de mononucleoză infecțioasă la copiii spitalizați a fost stabilit în baza anamnezei epidemiologice, examenelor clinice și complementare, care au inclus: hemoleucograme cu determinarea limfocitelor atipice (“celule albastre”); examene biochimice: bilirubina serică și fracțiile ei, ALAT, ASAT, testul cu timol, β-lipoproteidele; testul serologic rapid la anticorpi heterofili (reacția de aglutinare pe lamă), rezultatele investigării markerilor serologici ai infecțiilor cu virusul Epstein-Barr (EBV VCA IgM, EBV VCA IgG, EBV EAD IgG, EBV EBNA IgG), Cytomegalovirus (IgM, IgG), ai virusurile hepatitelor virale B și C (AgHBs, anti HBcor sum, anti HCV) cu Chlamydia trachomatis (IgM și IgG) și Toxoplasma gondii (IgM, IgA, IgG) prin ELISA. În studiu pe lângă metodele paraclinice de asemenea au fost utilizată metode de analiză epidemiologică (retrospectivă, operativă) și statistică întru crearea și evaluarea rezultatelor obținute.

## Rezultatele obținute

Testarea a 101 donatori de sânge (I grup) la markerii serologici a infecției cu EBV (anti-EBV IgM, EA-D IgG, EBNA IgG) a demonstrat prezența markerilor, ce denotă faza replicativă a infecției cu EBV (anti-EBV IgM și EBV EA-D IgG) la 15 (14,8%); iar a anticorpilor de clasă

(EBV EBNA IgG) caracteristici pentru infecția (suportată/latentă) cu EBV – la 100 (99,0%) donatori (fig. 1).

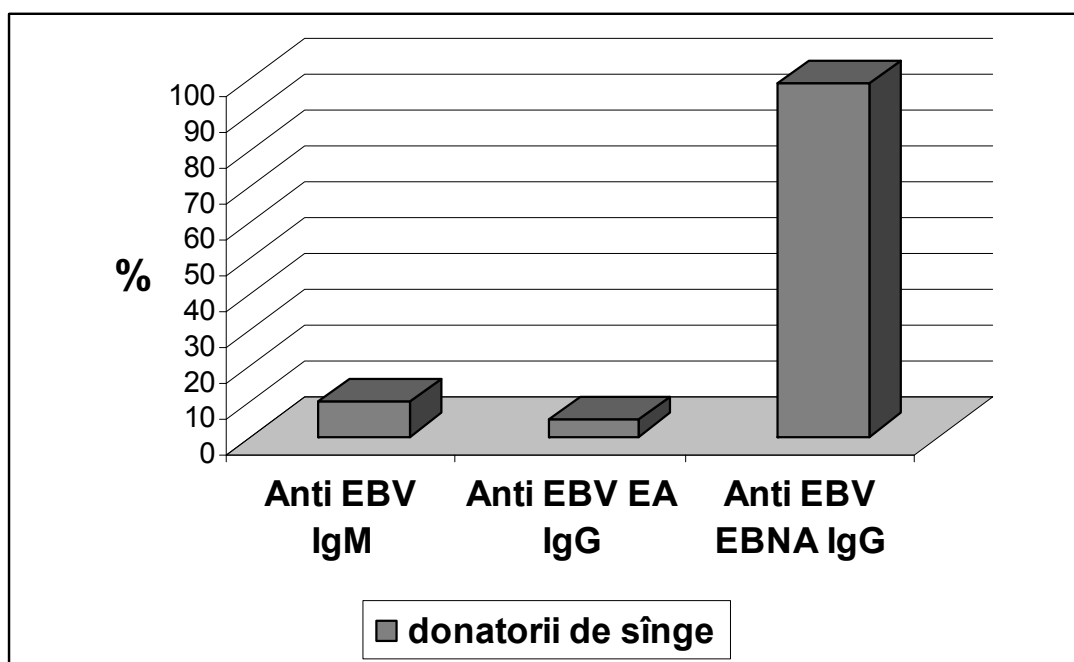


Fig. 1. Ponderea prezenței markerilor infecției cu EBV la donatorii de sânge.

Din totalul de 1422 pacienți cu diagnosticul clinic prezumptiv de infecție cu EBV (al II-lea grup) investigați la markerii serologici ai infecției cu virusul Epstein-Barr, la 380 (26,7%) s-au identificat markerii caracteristici pentru primoinfecție cu virusul Epstein-Barr, mononucleoză infecțioasă acută sau convalescență. Restul 1042 cazuri au prezentat infecție cu EBV latentă/suportată (55,2%); reactivare (4,3%) în 13,7% cazuri markerii ai infecției cu EBV nu au fost identificați.

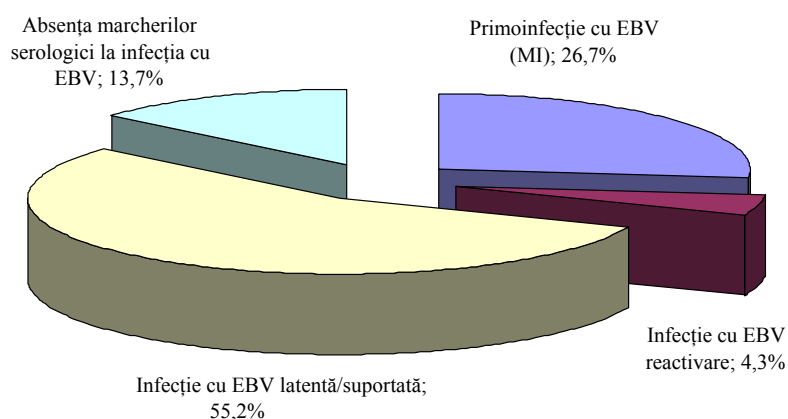
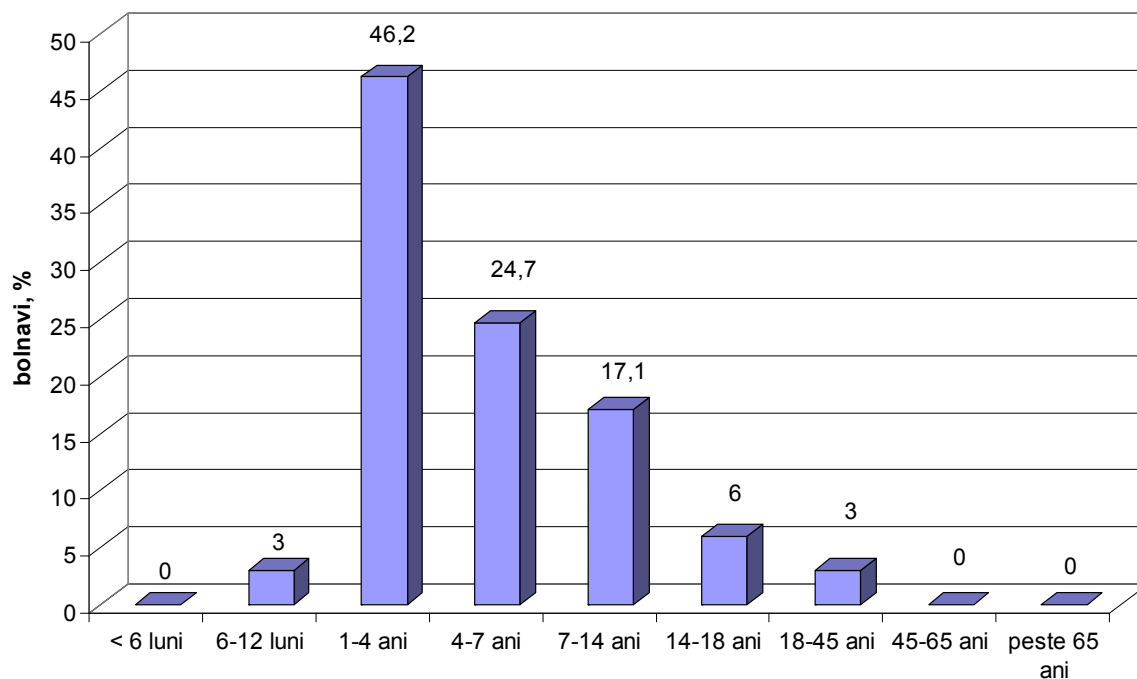


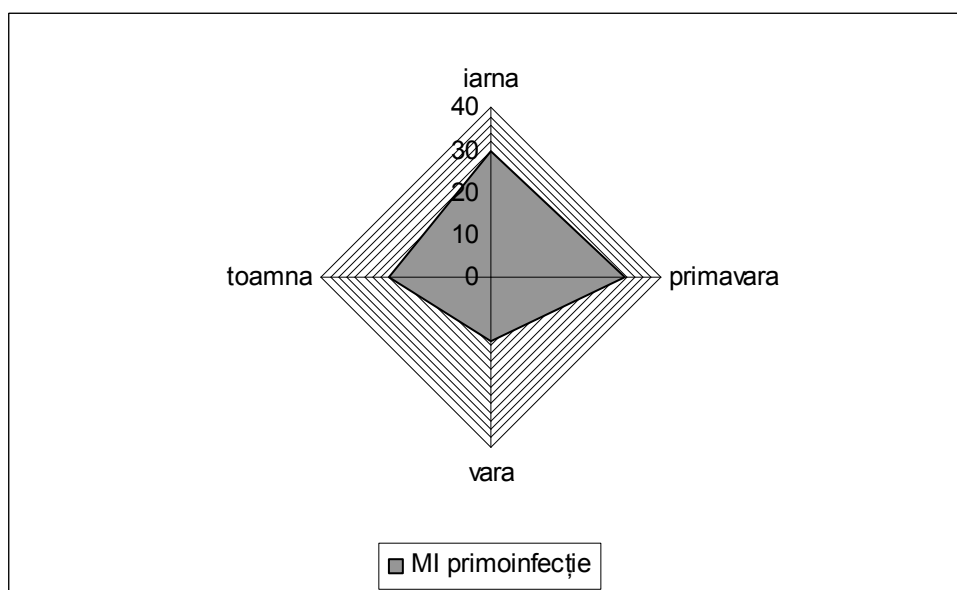
Fig. 2. Variante de evoluție a infecției EBV în dependență de profilul anticorpilor anti EBV la pacienții din grupul II

Printre persoanele cu primoinfecție EBV (MI) majoritatea cazurilor au fost înregistrate în grupul de vârstă 1-14 ani (91,0%). Majoritatea absolută a cazurilor (46,2%) a fost constituită din copii de vârstă 1-4 ani.

Pentru pacienții cu EBV latentă/suportată nu au fost identificate grupe de vârste predominante. Morbiditatea prin infecția cu EBV a fost înregistrată în toate sezoanele anului. Pentru primoinfecție se evidențiază sezonabilitatea clară de iarnă - primăvara ceea ce este caracteristic pentru procesul epidemic al MI (fig. 2). Evaluarea multianuală a morbidității prin infecția cu EBV latentă/suportată nu a evidențiat o sezonabilitate evidentă.



**Fig. 3. Structura de vârstă a grupului de pacienți cu primoinfecție cu EBV (MI) din gr. II**



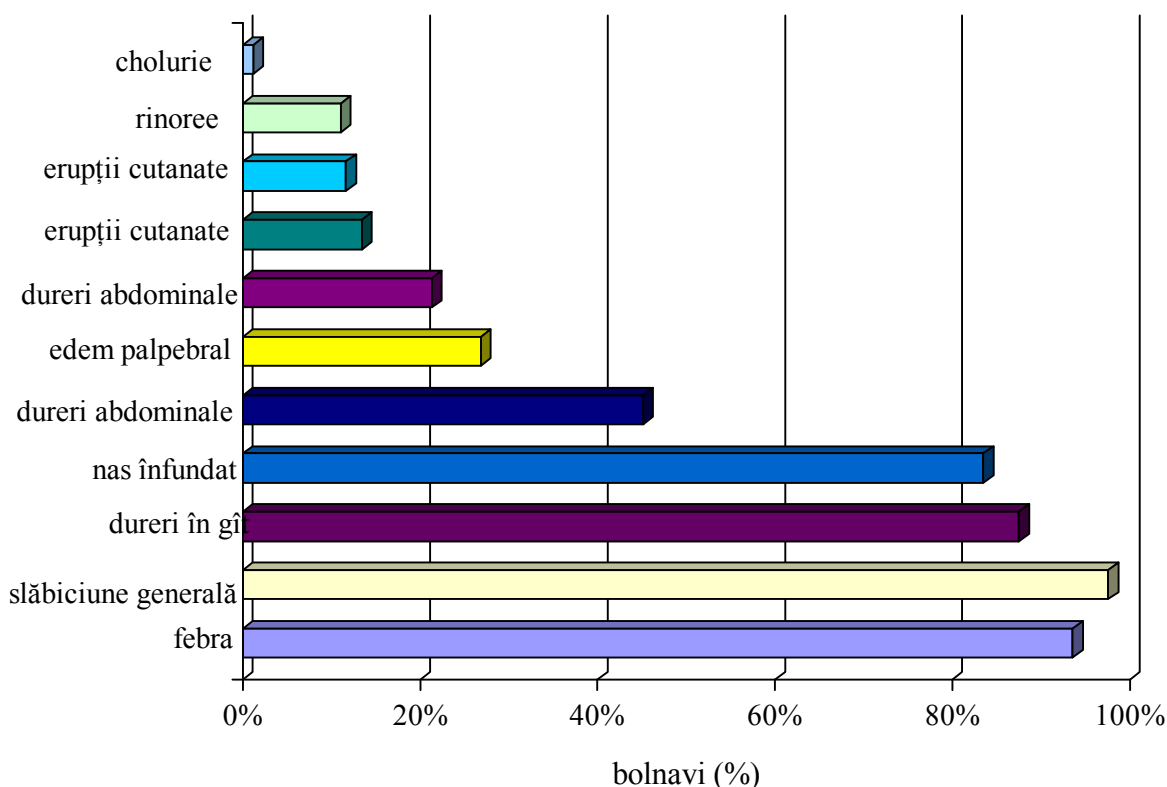
**Fig. 4. Structura morbidității prin EBV primoinfecție în dependență de sezonul anului**

Grupul de copii spitalizați în SCMBCC cu diagnosticul de mononucleoza infecțioasă a inclus 328 pacienți, dintre care cu vârsta până la 3 ani au fost 135 (41,2%), 3-7 ani – 117 (35,7%),

7-10 ani – 37 (11,3%), 10-14 ani – 26 (7,9%), 14-18 ani – 13 (4,0%) copii; băieți – 204 (62,2%), fetițe – 124 (37,8%). De menționat că majoritatea copiilor (63,4%) frecventau grădinița, iar în urma anchetei epidemiologice în 42 (12,8%) cazuri a fost identificat contactul (intrafamilial sau în colectivități) cu o posibilă sursă de infecție (bolnavi cu IRA, amigdalite). Majoritatea (66,1%) bolnavilor cu MI s-au internat în staționar pe perioada lunilor reci ale anului.

Circa 2/3 (63,7%) din copii, la apariția primelor semne clinice de boală, s-au adresat la medic pentru consultație. Doar în 79 (24,1%) din cazuri, la consultul primar efectuat în condiții de ambulator a fost suspectată mononucleoza infecțioasă. La ceilalți pacienți diagnosticul primar prezumptiv stabilit era: amigdalită purulentă (53,4%), hepatită virală (4,6%), IRVA (4,9%); în cazuri unice - oreion, scarlatină, rubeolă, rujeolă, infecție enterovirală, iersinioză. La 114 (34,8%) copii din primele zile ale bolii a fost indicat tratament cu ampicilină, în celelalte cazuri au fost prescrise alte antibiotice (cefalosporine – la 10,7%, macrolide – la 6,7%, penicilină – la 1,5% și antibiotice din alte grupe – la 4,6% copii). În peste 1/2 (58,2%) din cazuri antibioterapia inițiată nu a condus la ameliorarea stării generale.

Cei mai mulți pacienți (42,5%) au fost îndrumați spre spitalizare de către medicul echipei de urgență –sau de către medicul de familie (34,5%). În unele cazuri (18,6%) pacienții au fost transferați din alte staționare sau s-au adresat desinestător la secția de internare (4,6%). De menționat că în grupul copiilor cu vârsta pînă la 3 ani ponderea celor transferați din alte staționare este mai mare (20,3%), comparativ cu pacienții în vîrstă peste 3 ani (17,1%). La majoritatea (85,1%) pacienților cu MI internați în staționar în antecedente s-au depistat îmbolnăviri repetate (de la 2-3 pînă la 5 epizoade pe an) de amigdalită purulentă.



**Figura 5. Semne clinice depistate la bolnavii din studiu în momentul internării**

La secția de internare diagnosticul de mononucleoză infecțioasă a fost stabilit la 165 (50,3%) pacienți, amigdalită purulentă - la 130 (39,6%) pacienți, hepatită virală – la 12 (3,7%),

oreion - la 2 (0,6%), scarlatină - la 2 (0,6%), rubeolă - la 2 (0,6%), rujeolă - la 2 (0,6%), IRVA - la 9 (4,0%) copii.

Starea generală a pacienților la momentul internării a fost apreciată în majoritatea cazurilor (75,9%) ca medie, stare gravă a fost constatată în 79 (24,1%) din cazuri. Drept criterii de severitate au servit sindromul toxic prezent la 320 (97,6%) copii, febra - la 307 (93,6%), la fel și gradul hipertrofiei ganglionilor limfatici, hepatosplenomegaliei și caracterul anginei - sindroame prezente la 100%, 98,2% și 76,8% copii respectiv.

Debutul bolii a fost acut la 306 (93,3%) copii și subacut la 22 (6,7%) copii. Maladia a debutat cu dureri la deglutiție la 287 (87,5%), cu dureri abdominale - la 70 (21,3%), vomă unice - la 38 (11,6%), erupții maculo-papuloase - la 44 (13,4%) copii. În debutul bolii a fost depistat edem palpebral la 88 (26,8%) pacienți. Manifestările rinofaringiene caracterizate prin respirația nazală îngreunată, voce nazonată s-au manifestat la 274 (83,5%), secreții nazale seroase s-au depistat la 36 (11,0%) pacienți.

Examenul obiectiv a scos în evidență mucoasa faringiană hiperemiată, edemațiată în 98,5% din cazuri, amigdalele palatine hipertrofiate de gr. I - la 24 (7,3%), de gr. II- la 176 (53,7%), de gr. III- la 120 (36,6%) copii. Amigdalita purulentă (cu prezența depunerilor albicioase în foliculi sau lacune) s-a constatat la 244 (74,4%) pacienți, necrotică și pseudomembranoasă - la 8 (2,4%). Limfadenopatia generalizată a fost apreciată în momentul internării la toți pacienții, fiind manifestată prin ganglioni limfatici tumefiați, separat sau în grupuri, mobili, neaderenți și fără modificări ale țesuturilor adiacente, cu prezența în cazuri unice a edemului periglandular ușor, indolori sau puțin sensibili la palpare, de consistență elastică. Ganglionii limfatici submandibulari erau tumefiați la toți 328 (100%) copiii (cu dimensiuni de 0,5-1,0 cm - în 20,7% din cazuri; 1,0-2,0 cm - în 47,9%; 2,0-3,0 cm - în 18,3%; peste 3,0 cm - la 13,1% pacienți); laterocervicali la 325 (99,1%) copii cu dimensiuni 0,5-1,0 cm - la 39,6%; 1,0-2,0 cm - la 38,4%; 2,0-3,0 cm - la 13,4%; peste 3,0 cm - la 8,5%); cervicali posteriori la 325 (99,1%), cu dimensiuni 0,5-1,0 cm - la 43,7% pacienți; 1,0-2,0 cm - la 38,4%; 2,0-3,0 cm - la 13,4%; peste 3,0 cm - la 8,5%) copii. Ceilalți ganglioni limfatici (inguinali, axilari) au fost tumefiați la 45 (76,3%) copii cu dimensiunile de 1-2 cm.

Ficatul era mărit în volum în 322 (98,2%) cazuri, indolor sau puțin dureros la palpare, cu suprafața netedă, marginea ascuțită, elastic sau dur-elastic, depășind rebordul costal drept cu 1 cm - la 21 (6,4%) pacienți, 1-2 cm - la 109 (33,2%), 2-3 cm - la 124 (37,8%), 3-4 cm - la 46 (14,0%), 4-5 cm - la 19 (5,8%), peste 5 cm - la 9 (2,7%) pacienți. S-a observat predominarea hepatomegaliei pronunțate (depistarea ficatului peste 3 cm sub rebordul costal) la pacienți de vârstă preșcolară (29,0%), comparativ cu copiii cu vârsta de până la 3 ani (17,7%) și cei mai mari de 7 ani (13,1%).

Splenomegalia era prezentă în 60,2% din cazuri. La palpare splina mai frecvent se determina cu 1 cm sub rebordul costal stîng - la 22,0% pacienți, cu 1-2 cm - la 54 (16,5%), cu 2-3 cm - la 35 (10,7%), cu 3-4 cm - la 15 (4,6%), peste 4 cm - la 21 (6,4%) pacienți.

La momentul internării în staționar în hemoleucogramă s-a observat: anemie: gr I - 22,9% și gr II - 0,9% bolnavi, leucocitoză - 45,4%, numărul leucocitelor atingea valori maxime între  $10-15 \cdot 10^9$  - la 120 (36,6%), peste  $15 \cdot 10^9$  - la 29 (8,8%). La 65,2% din bolnavii cu MI se determină limfocitoză cu monocitoză, care a persistat toată perioada acută a bolii și 2-6 săptămîni în convalescență. În 179 (54,5%) cazuri au fost vizualizate limfocite atipice, cu citoplasmă intens bazofilică ("celule albastre") și vacuolizată, cu nuclee mari, multilobați și situați excentric. Modificările hemoleucogramelor la copiii cu MI sunt prezentate în tabelul 1.

La momentul internării în staționar hipertransaminazemia (ALT) a fost prezentă la 82 (27,5%) pacienți: pînă la 100 U/l - la 35 (11,7%), 100-150 U/l - la 18 (6,0%), 150-250 U/l - la 18 (6,0%) cazuri. Valorile ALT depășeau 250 U/l la 11 (3,7%) copii. Hiperbilirubinemia cu predominarea fracției directe a bilirubinei a fost detectată la 21 (7,5%) copii, nivelul bilirubinei generale depășind 100  $\mu\text{mol/l}$  doar la 3 copii. În 12 (3,6%) și 5 (1,5%) cazuri respectiv au fost observate nivele sporite ale fosfatazei alcaline și  $\gamma\text{GTP}$ . Parametrii biochimici la copiii cu MI sunt prezentați în tabelul 2.

Tabel 1

**Modificările hemoleucogramelor la copiii cu MI**

Parametrul hematologic/ termenii testării		La internare în staționar (1-14-a zi din debutul bolii)		În dinamică		La externare din staționar (a 10-30-a zi din debutul bolii)	
		n	%	n	%	n	%
Numărul bolnavilor		328	100	72	100	269	100
Anemie gr I		75	22,9	15	26,3	37	19,9
Anemie gr II		3	0,9	3	5,3	3	1,6
Leucopenie		9	2,7	4	5,6	10	3,7
Leucocitoză	10-15*10 <sup>9</sup>	120	36,6	19	26,4	38	14,2
	>15*10 <sup>9</sup>	29	8,8	1	1,4	2	0,7
Normocitoză		170	51,8	48	66,7	218	81,3
Limfocitoză cu monocitoză		214	65,2	60	83,3	227	84,7
Limfocite atipice	Prezente	328	100	72	100	268	81,7
	<20%	149	45,4	32	44,4	159	59,3
	20-30%	49	14,9	11	15,3	33	12,3
	30-50%	120	36,6	26	36,1	75	28,0
<50%		10	3,0	3	4,2	1	0,4
Neutrofilie		9	2,7	15	20,9	-	-
Neutropenie		206	62,8	57	79,2	197	73,5
VSH	Accelerată	117	35,7	32	44,4	61	22,7
	Normală	211	64,3	40	55,6	208	77,3

Tabel 2

**Modificările parametrilor biochimici la copiii cu MI**

Parametrul biochimic/ momentul testării		La momentul internării în staționar (1-14-a zi din debutul bolii)		În dinamică		La momentul externării din staționar (a 10-30-a zi din debutul bolii)	
		n	%	n	%	n	%
Hipertransaminazemie (ALT)	Prezentă	82	27,5	18	60,0	28	29,5
	50-100 U/l	35	11,7	8	26,7	22	23,2
	100-150 U/l	18	6,0	3	10,0	2	2,1
	150-250 U/l	18	6,0	5	16,7	4	4,2
	Peste 250 U/l	11	3,7	2	6,7	-	-
Hiperbilirubinemie	Prezentă	21	7,5	2	8,3	6	7,8
	20-50 mcml/l	17	6,0	-	-	6	7,8
	50-100 mcml/l	1	0,4	-	-	-	-
	100-150 mcml/l	2	0,7	-	-	-	-
	150-250 mcml/l	1	0,4	1	4,2	-	-
Creșterea nivelului fosfatazei alcaline	Peste 1200 U/l	12	3,6	3	0,9	2	0,7
Creșterea nivelului $\gamma$ GTP	Peste 45 U/l	5	1,5	3	0,9	-	-
Creșterea nivelului $\beta$ lipoproteine	55-80 unități	-	-	1	0,3	-	-
	Peste 80 unități	-	-	1	0,3	-	-

Diagnosticul MI a fost stabilit în baza datelor clinico-epidemiologice, hematologice și a rezultatelor investigațiilor serologice specifice (ELISA), considerându-se prezența anticorpilor caracteristici infecției cu EBV în 45,7% cazuri. Diagnosticul primoinfecției cu EBV a fost stabilit la 95 (29,0%) pacienți prin determinarea anticorpilor specifici către antigenul capsidei virale și antigenului precoce (VCA IgM, VCA IgG, EA IgG) și absența anticorpilor specifici către antigenul nuclear (EBNA IgG). Diagnosticul de infecție latentă cu EBV în rectivare s-a stabilit prin aprecierea prezenței anticorpilor specifici către EBNA IgG și VCA IgG și/sau VCA IgM și EA IgG la 8,5% cazuri. Diagnosticul infecției latente cu EBV prin decelarea anticorpilor specifici către antigenul nuclear (EBNA IgG) și antigenul capsidei virale (VCA IgG) în absența VCA IgM, EA IgG s-a stabilit la 8,2% pacienți.

Mononucleoza infecțioasă a evoluat în formă gravă - la 56 (17,1%) copii și de gravitate medie - la 272 (82,9%) pacienți. În 82 (27,5%) cazuri s-a determinat hepatită mononucleozică.

Au fost înregistrate și unele complicații nespecifice: dermatita alergică (14,6%), bronșită acută (4,0%), bronhopneumonie (1,8%), infecții ale căilor urinare (3,4%).

Toți copiii incluși în studiu au beneficiat de tratament patogenetic și sindromal. În faza acută a bolii erau indicate repaus la pat, dietă bogată, dar echilibrată pentru menajarea ficatului.

În cazul prezenței suprainfecției bacteriene 318 (96,9%) pacienți au primit antibiotice: penicilină - 35,0%, cefalosporine - 32,1%, macrolide - 14,9%, din alte grupuri - 14,9% copii. Durata medie a tratamentului cu antibiotice a fost de 7 zile (5- 21 zile). Managementul pacienților a mai inclus antipiretice (paracetamol, tailenol), antihistaminice (suprastină, taveghil), diuretice, hepatoprotectoare, vitamine. În 81 (24,7%) din cazuri pacienții au primit tratament cu  $\alpha$ -interferon recombinant (Viferon) în doze corespunzătoare vârstei (cu o durată de 5 sau 10 zile). Pacienții cu forme severe ale MI sau cu risc de insuficiență respiratorie au urmat tratament cu corticosteroizi (prednizolon, dexametazon) în doze de 1-2 mg/kg/zi după prednizolon, 3-5 zile. Evoluția bolii la toți pacienții a fost benignă. Durata tratamentului de staționar a constituit în medie 11,6 zile.

La momentul externării limfadenopatia generalizată se mai aprecia la toți pacienții, cu o micșorare vădită a dimensiunilor. Hepatomegalia a fost determinată în 303 (92,4%) din cazuri, inclusiv la 235 (71,6% pacienți) ficatul depășea rebordul costal drept cu 1-3 cm. Splenomegalia era prezentă în 33,2% din cazuri, inclusiv la 89 (27,2%) copii splina se determina cu 1-2 cm sub rebordul costal stîng. La externare din staționar hemoleucogramele (tabel 1) demonstau anemie gr I-II la 40 (21,5%) pacienți, leucocitoză între  $10-15 \cdot 10^9$  - la 38 (14,2%), peste  $15 \cdot 10^9$  - la 2 (0,7%). La 84,7% din pacienții cu MI se determina limfocitoză cu monocitoză, care a persistat în perioada de convalescență precoce (timp de 2-6 săptămîni din debutul bolii). În 109 (40,7%) din cazuri se mai vizualizau limfocite atipice cu citoplasmă intens bazofilică ("celule albastre") și vacuolizată, cu nuclee mari, multilobați și situați excentric. Nivelul crescut a transaminazelor (ALT) s-a păstrat în 28 (29,5%) din cazuri, a bilirubinei în 6 (7,8%), valorile maxime ale bilirubinei constituiau pînă la 50  $\mu\text{mol/l}$ .

În catamneză (la 1 și 6 luni după externare) au fost examinați 87 (26,5%) convalescenți. La 1 lună au fost supravegheați 85 (25,9%) bolnavi cu MI, hepatomegalia a fost apreciată în 74 (87,1%) din cazuri. Ficatul depășea rebordul costal drept cu 0,5-1 cm - la 34 (40,0%) pacienți, cu 1-2 cm - la 27 (31,8%), cu 2-3 cm - la 11 (12,9%), peste 3 cm - la 2 (2,4%) pacienți. Splenomegalia a fost apreciată în 25 (29,4%) cazuri. Splina se detecta sub rebordul costal stîng cu 0,5-1 cm - la 18 (21,2%) pacienți, cu 1-2 cm - la 3 (3,5%), cu 2-3 cm - la 3 (3,5%), peste 3 cm - la 1 (1,2%) pacienți. La a 6-a lună de catamneză au fost supravegheați 87 (26,5%) bolnavi cu MI, hepatomegalia a fost apreciată în 25 (28,7%) cazuri, cu 0,5-1 cm sub rebord costal - la 18 (20,7%) pacienți, 1-2 cm - la 6 (6,9%), 2-3 cm - la 1 (1,1%) pacienți, splenomegalia - în 2 (2,3%) cazuri, depășind rebordul costal stîng cu 0,5-1 cm. În convalescență, la marcherii serologici specifici anti EBV s-au examinat 47 (14,3%) copii. Seroconversia (prezența VCA IgG și EBNA IgG cu absența VCA IgM și EA IgG) s-a stabilit la 29 copii, marcherii serologici caracteristici replicării virale (prezența VCA IgM, EA IgG cît și VCA IgG, EBNA IgG) în dinamică se păstrau la 11 copii, iar la 2 pacienți se mențineau marcherii fazei acute a infecției cu



EBV (VCA IgM, EA IgG și absența VCA IgG, EBNA IgG), la 5 copii toți markerii în catamneză au fost negativi.

### Discuții

Conform datelor bibliografice gradul de infectare a populației cu EBV este foarte înalt, atingând 80-95% la populația adultă și în mare măsură depinde de nivelul socioeconomic al țării (1, 11). În Republica Moldova gradul de infectare (seroprevalența) a populației cu EBV constituie până la 100% din populația adultă, ceea ce confirmă studiul de seroprevalență efectuat printre donatorii de sânge (I grup). Datele, care elucidează situația în țările aflate în perioada reformelor economice, denotă o trecere prin infecția cu virusul Epstein-Barr la o vârstă mai fragedă și respectiv o seroprevalență mai înaltă la markerii acestei infecții, ceea ce confirmă și studiul efectuat în condițiile Republicii Moldova, unde grupul pacienților cu primoinfecție EBV a fost constituit aproape în exclusivitate de copii în vârstă de 1-14 ani (91,0%), inclusiv circa o jumătate din cazuri (46,2%) – la copii de 1-4 ani. În țările Americii Latine, Africii Centrale, Asiei de Sud ponderea primoinfecției cu EBV la copiii cu vârsta până la 4 ani atinge nivelul de 80-90%, date care corelează cu cele din studiul nostru. În Rusia prezența anticorpilor specifici către EBV se determină la 60% copii până la 2 ani și 80-90% adulți, iar incidența maximă a mononucleozei infecțioase se înregistrează în grupul de vârstă 2-5 ani (43,8%), preponderent la copiii ce frecventează colectivități (15, 10). Dinamica anuală a primoinfecției cu EBV se caracterizează prin sezonalitatea clară de iarnă - primăvara ceea ce este caracteristic pentru procesul epidemic al MI în țările cu climă temperată.

Datele statistice oficiale ale Republicii Moldova demonstrează, că incidența medie anuală a MI în 1992-2002 a constituit 0,97 la 100.000 populație, însă a crescut considerabil în ultimii anii: (1,17 – 3,08 la 100.000 populație) pentru anii 2000 - 2008 respectiv (6), ceea ce probabil oglindește implementarea metodelor specifice serologice de diagnosticare a MI în RM.

Conform autorilor americani (Schooley R.T., Burke A. Cuhna) doar în 5% de cazuri cu MI se poate stabili un contact epidemiologic anticipat cu bolnavi infecțioși (5), date, care sunt confirmate și de rezultatele studiului nostru, unde în urma anchetei epidemiologice doar în 12,8% din cazuri a fost depistat un contact (intrafamilial sau colectivități) cu o posibilă sursă de infecție.

Manifestările clinice (febră, poliadenopatie, respirație nazală dificilă, amigdalită, splenomegalie, hepatomegalie, astenie) caracteristice pentru MI în studiul nostru au demonstrat aceeași frecvență și caracteristici descrise în literatura de specialitate.

Unii autori (10, 15) au înregistrat mai puțin frecvent hepatomegalia (12%) dimensiunile ficatului fiind dependente de vârsta pacienților (hepatomegalie pronunțată mai frecvent depistată la copiii mici). Datele prezentate în studiul nostru diferă, hepatomegalia fiind depistată în 98,2% cazuri, ceea ce poate fi condiționat de premorbidul nefavorabil (prezența patologiei gastrointestinale, parazitozelor, etc.) frecvent întâlnite pe teritoriul administrativ al RM la această vârstă.

Autorii din SUA cât și cei din Rusia (17) denotă limfocitoza în 68,1% cazuri spre finele primei săptămâni din debutul bolii, limfocite atipice - în 17-19% din cazuri, neutropeniei - în 22%. În studiul efectuat de noi la 65,2% din bolnavii cu MI se determina limfocitoză cu monocitoză, în 54,5% din cazuri au fost vizualizate limfocite atipice. Conform datelor autorilor ruși (16, 17, 18) valorile crescute ale transaminazelor serice au fost puse în evidență la 22,8% copii. Autorii americani (9) denotă prezența icterului la aproximativ 5% din pacienți cu MI. Aceste cifre sunt confirmate și de rezultatele examenelor efectuate de noi (hipertransaminazemie a fost evidențiată la 82 (27,5%) copii, hiperbilirubinemia la 21 (7,5%).

Datele privind evoluția în catamneză a MI obținute de noi la a 6-a lună de catamneză hepatomegalia prezentă în 25 (28,7%) cazuri, splenomegalia - în cazuri unice, menținerea limfocitozei la 51,5% pacienți, cu prezența limfocitelor atipice în 17,4% din cazuri) – corespund datelor elucidate de mai mulți autoi privind durata convalescenței în urma MI (14, 16, 18).

Revenirea la normă a parametrilor biochimici, survine spre finele săptămânii a doua (15), aceste date fiind relatate și în studiul efectuat de noi.

### **Concluzii**

1. Studiul clinic-epidemiologic efectuat în condițiile RM a demonstrat o seroprevalență înaltă către markerii infecției cu EBV, cu afectarea frecventă a copiilor mici (1-4 ani) și o sezonalitate vădită de iarnă.
2. Mononucleoza infecțioasă la pacienții din studiu s-a înregistrat maximal la preșcolari (76,9%), după un contact (intrafamilial sau colectivități) cu bolnavi cu IRA sau amigdalite).
3. Mononucleoza infecțioasă s-a manifestat prin sindroame clinice tipice: febră, poliadenopatie, amigdalită, hepatosplenomegalie și a evoluat în formă medie sau gravă, cu prezența hipertransaminazemiei în 27,5% din cazuri.
4. Tratamentul aplicat pacienților cu MI a inclus schema tradițională (antibiotice, antivirale, glucocorticoizi) și s-a dovedit a fi eficient.

### **Bibliografie**

1. "The Increasing Importance of Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus and the Human Herpesviruses Types 6, 7 and 8" Recommendations from the International Herpes Management Forum, 1995, 34 p.
2. Andersson J, Skoldenberg B, Henle W, Giesecke G, Ortqvist A, Julander I, et al.: "Acyclovir treatment in infectious mononucleosis: a clinical and virological study". *Infection*. 1987;15:14-20.
3. Bîrca L., Rusu G., Spânu C., Prisacari V., Cornilov S., "Opțiuni de perfecționare a criteriilor de diagnostic în mononucleoza infecțioasă la copii" în "Analele Științifice a USMF "N.Testemițanu"", ediția V, volumul III, 2004.
4. Clasificația internațională a maladiilor, Ediția X, Vol. I, București, 1993, p.132
5. Culegere de indici a morbidității prin boli infecțioase în Republic Moldova anii 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006.
6. Glenna B Winnie, "Mononucleosis and Epstein-Barr Virus Infection", *eMedicine Journal*, 2002, Volum 3, Number 4.
7. Gregory A. Storch "Diagnostic Virology" *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31:739-751.
8. Spinu C., Bîrca L., Vutcariov V., et al. "Seroprevalence of herpesviruses in blood donors from the Republic of Moldova» IHMF Annual Meeting Abstracts • HERPES 11:1 2004.
9. Hess R.D.: "Routine Epstein-Barr virus diagnostic from the laboratory perspective: still challenging after 35 years". *J of Clinical Microbiology* 2004; p.3381-3387.
10. Mark H. Ebell, „Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis”, *J of American Family Physician*, octomber 1, 2004.
11. Muray P.G., Young L.S.: "The role the Epstein-Barr virus in human disease". *Journal Frontiers in Bioscience* 2002; 7:519-40.
12. Negro F.: "The paradox of Epstein-Barr virus-associated hepatitis". *J of Hepatology* 2006; 44:839-41.
13. Rebedea I.: "Mononucleoza infecțioasă" în *Boli Infecțioase*, București, 2000, p.153-154.
14. Sardescu G.: "Infecție congenitală cu virusul Epstein-Barr" *Infomedica – 2002. - № 6. p 28-31.*
15. Sumaya CV, Ench Y.: „Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis in Children: I. Clinical and General Laboratory Findings”, *Pediatrics* 1985;75:1003-1010.
16. Боковой А.Г., Ковалев И.В.: "Клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у детей". *Матер. III Конгресса педиатров-инфекционистов России.* "Акт. Вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет" М., 2004, с.37.

17. Бобровицкая А., Кучеренко Н., Бемомеря Т.: «Общий реактивный потенциал организма при поражении печени у детей с инфекционным мононуклеозом», medsocium.com 2008

18. Гулман Л.А., Куртасов Л.М.: "Клиника и течение инфекционного мононуклеоза у детей раннего возраста" Матер. I Конгресса педиатров-инфекционистов России «Акт. Вопросы инфекционной патологии у детей»-М.,2002.-С. 113.

19. Иванова В.В., Родионова О.В., Малиновская В.В., Букина А.А.: „Эффективность виферона в комплексном лечении инфекционных болезней у детей”. Российский вестник перинатологии и педиатрии, №2, 2000, с.49-54.

20. Крамарев С.О.,Литвиненко Н.Г.,Палатная Л.О.:”Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей в Актуальные вопросы педиатрии. Национальный медицинский университет им.Богомольца, г.Киев, 2004, с.108.

21. Краснова Е.И.,Васюнин А.В.,Никифорова Н.А.:”Клиника и диагностика инфекционного мононуклеоза у детей грудного возраста”.Детские инфекции-2004, №1, .6-10.

22. Литвиненко Н.Г., Палатная Л.О.:”Эпштейн-Барр Вирусная инфекция у детей”.Международ.Мед.Журнал, 2004, с.105-108.

## UNELE PARTICULARITĂȚI ALE EVOLUȚIEI HEPATITEI VIRALE C LA PACIENȚII DE VÂRSTĂ TÂNĂRĂ ȘI MEDIE

Lilia Cojuhari, Victor Pântea, Tiberiu Holban, Liviu Iarovoi, Valentina Potîng-Raşcov

Catedra Boli infecţioase, tropicale și parazitologie medicală

### Summary

#### *Some features of the evolution of viral hepatitis C in patients of young and middle age*

To estimate the age as a risk factor of chronic Hepatitis C, the authors used epidemiological, clinical, laboratory and instrumental methods. Were examined 113 patients, divided into two study groups: I group - 72 patients with acute hepatitis C virus (HCV) of 19-44 years and group II - 41 patients with acute HCV of 45 - 60 years. 44 convalescents of acute HCV were observed for 12 months. The results obtained have shown particular progress HCV in patients of young and middle age.

### Rezumat

Pentru estimarea vârstei ca factor de risc a cronicizării hepatitei virale C, s-au utilizat metode epidemiologice, clinice, instrumentale și de laborator. Au fost examinați 113 bolnavi, divizați în 2 loturi de studiu: I lot – 72 pacienți cu hepatita virală C (HVC) acută de 19-44 ani și al II-lea lot – 41 pacienți cu HVC acută de 45-60 ani. 44 convalescenți după HVC acută au fost supravegheați timp de 12 luni. Rezultatele obținute au pus în evidență particularitățile evoluției HVC la bolnavii de vârstă tânără și medie.

### Actualitate

Anual se înregistrează 3-4 mln. cazuri noi de hepatită virală C [5], acestea constituind, în funcție de zona geografică, 10%-30% din numărul total de hepatite virale [13]. Impactul cel mai important al problemei îl constituie rata de cronicizare a HVC acute, variind între 30 și 90% (11). Una dintre cauzele cronicizării maladiei este vârsta. HVC acută la tineri se cronicizează mai rar. Totodată la tineri evoluția spre ciroză a HVC cronice este de durată lungă, în timp ce la cei de vârstă medie și bătrâni trecerea în ciroză este mult mai scurtă [4,9,10]. Într-un studiu recent s-a demonstrat, că rata cronicizării la indivizii sub 20 de ani a fost de 30%, iar la cei peste 20 de ani a avut o evoluție cronică în 76% din cazuri [7]. Privitor la genotipul și cvasispeciile