

DIAGNOSTICUL INFECȚIILOR  
HERPETICE LA COPII ÎN SECȚIA  
DE BOLI RESPIRATORII ACUTE

Tamara ȚURCANU,  
IMSP Spitalul Clinic Municipal  
pentru Copii nr. 1

### Summary

#### *Herpes infections diagnosis at children hospitalized in the Respiratory Diseases section*

**The purpose of research.** Establishing the frequency of herpes infections and clinical and immunological Indicators IRA at children whose parents got infected with CMV or HSV

**Materials and methods.** The researched group was formed of 54 children with fatal severe acute respiratory infections, which were hospitalized in the respiratory diseases section of IMSP SCMC Nr. 1 within the period 2004 to 2009. Patients were divided into three groups according to age: I-patients aged 6 months -12 months (18.8%), II - 12 to 24 months (62.9%) -, III – 24 to 36 months (18.3 %). Children have been subjected to clinical-laboratory complex exploration. Herpes infection diagnosis was confirmed by PRC and humoral immunity methods. Mancini method was used to test immunoassay; cellular immunity was tested with ram erythrocytes. All patients with family history on herpes infections epidemic were found positive. Results' analysis was conducted using the statistical method.

#### **Conclusions:**

1. Parents with herpes infections present a serious risk infection for their children: all patients with severe evolution of the IRA whose parents were found with CMV or HSV infections, herpes infection was confirmed by PCR diagnosis to 82% of the cases and by analyzing the immunity-fermenti in 12% of the cases.
2. Acute respiratory infections associated with acute or persistent herpes infections at children, is characterized by severe progression of the disease, and manifested by acute pneumonia, complicated with cardiomyopathy and toxic-infectious encephalopathies, pancreatitis and severe reactive medium severity.
3. Mixed types of herpes infections (HSV + CMV) were found in most investigated patients: 1 / 3 of the studied children developed acute infections and 2 / 3 had persistent herpes infections.
4. Acute infections and intracellular herpes affected 2 / 3 of cellular immunity cases (decreasing levels of CD 8, CD 4, CD 20 and the humor IgA and IgG).

**Key words:** child, herpes, respiratory infections, cardiomyopathy, encephalopathy, immunity.

### Резюме

#### *Диагностика герпетических инфекций у детей в отделении респираторных инфекций*

**Цель исследования.** Определить частоту герпетических и клинико-иммунологические показатели у детей с ОРВИ, родители которых перенесли инфекции CMV, HSV.

**Материал и методы.** Группу исследованных детей составили 54 ребенка с тяжелым течением ОРВИ, которые были госпитализированы в ГДКБ 1 в 2004-2009 гг. По возрасту дети были распределены на 3 группы: I - дети в возрасте 6-12 месяцев (18,8%); II - 12-24 месяцев (62,9%); III - 24-36 месяцев (18,3%). Пациентам было проведено комплексное клинико-инструментальное обследование. Диагноз герпетических инфекций был подтвержден методами ПЦР и ИФА. Гуморальный иммунитет определен методом Манчини, клеточный иммунитет - с помощью эритроцитов барана. У всех пациентов установлен положительный эпидемиологический семейный анамнез по герпетическим. Анализ результатов исследования проведен с помощью методов медицинской статистики.

#### **Выводы:**

1. Наличие герпетических инфекций у родителей представляет высокий риск для инфицирования детей. У всех детей с тяжелым течением ОРВИ, родители которых перенесли CMV или HSV инфекции, подтверждены герпетические – методом ПЦР у 82% больных, ИФА – у 12%.
2. ОРВИ, протекающие на фоне герпетических примоинфекций или персистирующих форм, характеризовались тяжелым течением: осложненные формы пневмоний с ДН I степени, кардиомиопатией и энцефалопатией инфекционно-токсического генеза, реактивным панкреатитом.
3. Смешанная форма герпетической инфекции (HSV+CMV) установлена у большинства обследованных детей: 1/3 из них имели примо-инфекцию и 2/3 – персистирующую форму.
4. Сочетание ОРВИ с HSV+CMV инфекциями способствовало возникновению вторичного иммунодефицита в 2/3 случаев (понижение уровня CD-8, CD-4, CD-20, сывороточных фракций IgA и IgG).

**Ключевые слова:** ребенок, герпес, респираторные инфекции, кардиомиопатии, энцефалопатии, иммунитет.

## Actualitatea temei

Conform studiilor epidemiologice mondiale, afecțiunile aparatului respirator la copiii de vârstă fragedă reprezintă 76-86% din structura patologiei. Anual, fiecare a treia persoană de pe glob prezintă un episod de infecție respiratorie acută. Acești indici mari nu reflectă, însă, morbiditatea adevărată.

Conform studiilor randomizate efectuate de savanții din domeniul pediatriei din Moscova, în Rusia ponderea infecțiilor respiratorii acute (IRA) este de 90% din numărul total de afecțiuni la sugari și preșcolari. Dintre aceștia 15-75% prezintă până la 8 episoade pe an. Infecțiile respiratorii recurente se asociază deseori cu activarea florei condiționat patogene, a infecțiilor persistente intracelulare, inclusiv a celei herpetice, care în final pot induce imunodeficiențe secundare.

Familia *Herpeviridae* cuprinde peste 100 de virusuri, dintre care doar 8 sunt strict patogene pentru om: HSV-1, HSV-2, virusul varicelozosterian (VVZ)-3, virusul Epstein-Barr (EBV)- 4 citomegalovirusul (CMV)-5, virusurile herpetice umane (Human herpes vierus – HHV) 6, 7, 8.

Este necesar de menționat că studierea infecțiilor herpetice la copii nu atrăgea atenția specialiștilor mult timp, dar posibilitățile contemporane de diagnostic (PCR și metoda imuno-enzimatică) au schimbat calitativ situația. Conform studiilor efectuate de un grup de experți ai OMS, infecția cu VHS-1 se înregistrează la 70% din populația adultă a țărilor europene, până la 95% – în America Centrală, Africa și Asia. Datele statistice mondiale confirmă că 33% din copiii sub 5 ani prezintă anticorpi față de HVS-1, fiind și un indice indirect al deficitului imun. Incidența cu infecția CMV la adulți este de 45-98%, iar la copii – între 50% și 64%.

Conform estimărilor OMS, infecțiile intracelulare sunt cele mai răspândite infecții pe planetă. Mortalitatea cauzată de infecția herpetică se situează pe locul doi (15,8%) în grupul infecțiilor virale după gripă (35,8%). Infecția HSV tip 1 și tip 2 este ubicuitară.

Infecția cu HSV tip1 de obicei se produce în copilărie și evoluează preponderent (în 90% cazuri) asimptomatic sau subclinic (9%). Doar la 1% din copii se înregistrează gingivostomatită herpetică, herpes labial, encefalită herpetică. Afecțiunile cu HSV-2 apar în adolescență, incidența lor crește odată cu activitatea sexuală.

În ultimii 25 de ani incidența herpesului neonatal a crescut de 10-20 de ori, constituind în SUA 28,2 cazuri la 100000 nou-născuți, în Europa – 1:70.000 de nașteri. Transmiterea poate fi realizată prin pasaj

transplacentar (85%), la trecerea prin filiera genitală (8-10%), sau de la persoanele înconjurătoare (inclusiv personalul medical) care suferă de herpes. Unele studii afirmă că infecțiile herpetice (în 80% cazuri) provoacă infecțiile intrauterine.

HSV este un virus cu dimensiunile de 120-150 nm, compus din genom, nucleocapsidă icosaedrică, tegument, anvelopă. Nucleocapsidul conține o moleculă de ADN dublu-catenar și conține 80 de gene, fiecare dintre ele codificând o proteină virală care are capacitatea de a inhiba imunitatea T-celulară, funcția citotoxică a limfocitelor. Tropismul acestor virusuri față de limfocitele B favorizează persistența lor pe tot parcursul vieții.

Din cauza procentului mare de indivizi cu infecții asimptomatice, a fenomenului de latență virală și persistență, acești viruși favorizează apariția disfuncțiilor imunologice la copii prin afectarea celulelor imunocompetente, inclusiv a limfocitelor T, fapt ce contribuie la apariția imunodeficiențelor secundare și a formelor generalizate ale infecțiilor.

Astfel, virusul herpetic persistă în formă integrală cu ADN-ul celular în ganglionii trigeminali sau în ganglionii senzitivi paravertebrali toată viața. Persistența herpevirușilor în ganglionii sistemului nervos dereglează activitatea atât a sistemului vegetativ, cât și a sistemului nervos central. Este necesar de menționat că între encefalitele de etiologie virală, meningoencefalita cauzată de HSV ocupă primul loc în Europa și cauzează o mortalitate înaltă (80%).

Rolul important al herpevirușilor în inițierea modificărilor aterosclerotice în peretele vascular este confirmat de dezvoltarea schimbărilor aterosclerotice pronunțate la 80% din bolnavii cărora li s-a efectuat transplantul organelor, pe fundalul infecției cronice cu CMV.

Examinarea pacienților în perioada de pregătire pentru tratamentul chirurgical în privința modificărilor aterosclerotice ale vaselor cordului a arătat că la 70% din ei era prezent un titru înalt de anticorpi la HSV și CMV. Este necesar de subliniat că a crescut incidența asocierii infecțiilor herpetice cu alți germeni intracelulari, așa ca clamidioza și micoplasmoza, fapt ce contribuie la agravarea evoluției IRA la copii.

Sursele de combatere a infecțiilor herpetice includ preparate antivirale, care nu micșorează riscul recidivelor. Aplicarea vaccinurilor specifice contra virușilor herpetici contribuie la întărirea imunității umorale și celei celulare, fapt ce previne infecțiile herpetice la pacienți.

Așadar, incidența ubicuitară a infecțiilor herpetice, tendința de asociere cu alți germeni intracelulari și persistența poliorganică, afectarea sistemului imun la copii ne obligă să excludem infecțiile cu HSV și

CMV la bolnavii cu evoluția severă a IRA, în special la pacienții cu anamneză epidemiologică pozitivă, având ca scop corectarea managementului terapeutic pentru prevenirea complicațiilor grave.

Scopul acestui studiu a fost stabilirea incidenței infecțiilor herpetice și a indicilor clinico-imunologici la copiii cu IRA, a căror părinți au suportat infecții cu CMV sau HSV.

### Materiale și metode

Lotul copiilor investigați a inclus 54 de bolnavi cu evoluție severă a infecțiilor respiratorii acute, care au fost spitalizați în secția de boli respiratorii acute a IMSP SCMC nr. 1, pe parcursul anilor 2004-2009.

#### Criteriile de severitate a bolii:

- Intensitatea sindromului toxic;
- Gradul insuficienței respiratorii;
- Intensitatea manifestărilor clinice.

Pacienții au fost repartizați în trei grupuri după vârstă: I – bolnavii cu vârsta de 6 luni – 12 luni (18,8%); II – bolnavi de 12-24 luni (62,9%); III – bolnavi de 24-36 luni (18,3%). Severitatea bolii s-a constatat prin prezența la sugari a următoarelor semne: febră persistentă, vărsături repetate, inapetență, somnolență, convulsii, polipnee, retracție sternală, tiraj al cutiei toracice.

Copiii investigați au fost supuși unei examinări complexe epidemiologice și clinico-paraclinice: analizele clinice generale ale sângelui și urinei, analiza biochimică a sângelui, amilaza sângelui și a urinei, ECG, USG organelor interne, radiografia cutiei toracice.

Diagnosticul infecțiilor herpetice a fost confirmat prin metodele PRC și metoda imunoenzimatică. Imunitatea umorală a fost examinată după metoda Mancini, imunitatea celulară – cu ajutorul eritrocitelor de berbec. Rezultatele explorării au fost analizate cu aplicarea metodelor statisticii medicale.

### Rezultatele explorării

Analiza datelor anamnestice ne-a permis să evidențiem următoarele particularități din perioada neonatală: 62% din copiii investigați au avut la naștere scorul Apgar 6/7; 38% – scorul 7/8.

Greutate la naștere între 2500 g și 3000 g au avut 17% din copiii investigați, 30% au avut greutatea între 3000 g și 3500 g, iar 8% – mai mare de 3500 g. Rețineri în dezvoltarea intrauterină au avut 15% din pacienții investigați.

La toți pacienții au fost constatate anamneză epidemiologică familială pozitivă la infecțiile herpetice:

- 92% din mame au prezentat infecții herpetice cutanate recidivante;

- 18% au prezentat infecție CMV;
- În 16% cazuri la tatăl copiilor s-au depistat infecții herpetice.

Așadar, în comparație cu tații, mamele au suportat infecții herpetice de 5 ori mai mult. Infecțarea copilului a fost posibilă atât intrauterin, cât și postnatal.

La toți pacienții am observat evoluția complicată a pneumoniei cu insuficiență respiratorie de gradele I-II, sindromul toxic. La 33 de pacienți am depistat cardiomiopatii toxi-infecțioase gradul I NIHA, la 42 de bolnavi s-a evidențiat encefalopatie toxi-infecțioasă gradul 1. La 38 de copii a fost determinată pancreatită reactivă de gravitate medie.

Luând în considerație evoluția severă a bolii și anamneza epidemiologică familială pozitivă la infecțiile herpetice, toți pacienții au fost explorați la prezența infecțiilor herpetice. Este confirmat faptul că reactivarea virusului, cu recidive clinice, e cauzată de boli febrile, răceală, traumatisme, insolajie etc.

Evidențierea ADN-ului viral (metoda calitativă) reprezintă metoda de elecție pentru diagnosticul infecției herpetice. Această metodă tinde să devină de primă importanță pentru diagnosticul excretorilor asimptomatici de HSV. Diagnosticarea excretorilor asimptomatici este deosebit de importantă la gravidă, în scopul profilaxiei infecției neonatale. Sensibilitatea metodei constituie 90-98%, iar specificitatea – 90-100%.

**Tabelul 1**

Valorile calitative ale ADN CMV și ADN HSV tipurile 1, 2, 6 în ser

Tip ADN	Nr. copii	Depistat în sânge	%	Depistat în urină	%
AND CMV	54	14	25,9	40	70
AND HSV, tip 1, 2	54	6	11	4	7,4
AND HSV, tip 6	54	9	16,6	0	0

Rezultatele expuse în tabelul 1 ne demonstrează că mai frecvent a fost depistat ADN-ul CMV, atât în sânge, cât și în urină. ADN-ul HSV tipurile 1, 2, 6 a fost determinat doar la 19 copii. Infecția mixtă HSV+CMV s-a evidențiat în sânge la 29 de copii, în urină – la 44 pacienți.

Aprecierea anticorpilor specifici de clasa IgM în ser confirmă replicarea virală în infectarea primară sau în reactivarea infecției herpetice persistente. Depistarea unui titru de anticorpi specifici de clasa IgG în ser mai mare de 3 ori în comparație cu valorile normale este un indicator de apreciere a evoluției latente, persistente a infecției herpetice.

**Tabelul 2**

Concentrația anticorpilor specifici în ser

Imunoglobuline specifice	Nr. copii	%	M + m
IgM-anti CMV	6	11	0,780+,16 IU/ml
IgG-anti CMV	48	88,8	54,762+,9,1IU/ml
IgM-anti HSV tip 1, 2	0	0	
IgG-anti HSV tip 1, 2	48	88,8	57,38+4,6 Uarb/ml

Rezultatele ne demonstrează că la toți copiii examinați au fost depistate titre înalte de anticorpi specifici la infecția CMV: la 11% – anti CMV IgM și la 88,8% – anti CMV IgG. La 88,8% din copii am depistat titre mari de anticorpi IgG la HSV tipurile 1, 2.

Primo-infecția se confirmă prin determinarea ADN-ului viral și anticorpilor specifici de clasa IgM. Conform rezultatelor obținute, 1/3 din copii au realizat primo-infecție și 2/3 au prezentat infecții herpetice persistente.

Este stabilit faptul că primo-infecție au copii cu imunodeficiență primară sau secundară. Răspunsul imun specific este un proces complex, care angajează mai multe tipuri de celule. Limfocitele rămân însă "actorii principali", proliferarea, diferențierea acestora asigură specificitatea răspunsului imun și controlul activității celorlalte celule imune (macrofage), determinând în final îndepărtarea agresorului. Odată ce microorganismul este îndepărtat, mecanismele de amplificare a răspunsului imun dispar și prin feedback negativ.

Rezultatele studiului imunologic au evidențiat supresiunea imunității T-celulare, la 34,5% a fost determinată limfocitopenia.

**Tabelul 3**

Indicatorii imunității celulare în ser

Denumirea	Nr. bolnavi	%	M ± m
CD8<N	45	83,8	532,85 ± 51,83
CD8>N	0	0	0
CD8=N	6	11	755,50 ± 122,50
CD4=N	38	70,3	1290,22 ± 69,57
CD4<N	12	22	702,60 ± 52,64
CD4>N	4	7,4	2191,67 ± 150,72
CD20=N	38	70,3	933,43 ± 41,15
CD20>N	6	11	1604,25 ± 93,49
CD20<N	10	18,5	536,60 ± 24,22
CD3=N	44	81,4	1918,67 ± 64,42
CD3>N	10	18,5	1054,252 ± 73,49
CD3<N	0	0	0

La 83,8% din pacienți am constatat diminuarea CD8, care reprezintă limfocitele T citotoxice și care omoară celulele infectate cu virusi, unele bacterii intracelulare. La 22% dimunuaarea CD4 care reprezintă populația de T helper și care asigură activitatea

macrofagilor activează B limfocitele (secreția de IgG). Limfocitele citotoxice (CD8) recunosc antigenul prelucrat sub formă fragmentară peptidică pe suprafața macrofagelor. Limfocitele CD8 recunosc celulele proprii infectate cu virusi. Limfocitele B, C20 la marea majoritate a copiilor prezentau valori normale și au contribuit la producerea anticorpilor specifici și a celor nespecifici.

**Tabelul 4**

Indicatorii imunității umorale în ser

Denumirea	Nr. bolnavi	%	M+m mg/dl
IgA valori normale	13	24	138,50+ 84,110
IgA valori scăzute	41	75,9	60,61+ 5,97
IgG valori normale	39	72,2	976,87+ 84,110
IgG valori scăzute	15	27,7	771,26 +61,29

Modificările patologice din imunitatea umorală au confirmat diminuarea IgA în ser la 2/3 din pacienți și micșorarea nivelului de IgG la 1/3 din copiii investigați. Deficit de IgA au avut 75,9% din toți pacienții. Funcția biologică a IgA constă în apărarea organismului de antigenul care ar putea fi înglobat la nivelul mucoasei organelor respiratorii, digestive etc. Această imunoglobulină blochează legarea virusilor de receptorii celulelor epitelului respirator. Ea nu se transferă prin placentă, apare în ser la copil la finele perioadei nou-născutului. IgA secretoare atinge concentrația maximă la 10-11 ani. 27,7% din copii au manifestat insuficiență de IgG, funcția biologică a căruia este apărarea organismului de germenii infecțioși și produsele activității lor, pe contul activării complementului, opsonizării și activării fagocitozei.

Așadar, infecțiile herpetice în calitate de primo-infecție sau formă latentă persistentă agravează evoluția IRA la copii, contribuie la dezvoltarea imunodeficienței secundare, fapt ce predispune copilul la afecțiuni recurente, la formarea focarelor cronice de infecție, majorează riscul bolilor oncologice.

Determinarea anamnezei epidemiologice familiale privind infecțiile herpetice contribuie la diagnosticul timpuriu al infecțiilor cu CMV și HSV, la efectuarea managementului terapeutic complet și prevenirea complicațiilor la copii cu IRA. Luând în considerație predominarea evoluției latente, persistente a infecțiilor herpetice, este necesar de exclus CMV și HSV la copii cu evoluție severă a IRA.

## Concluzii

1. Morbiditatea părinților cu infecțiile herpetice reprezintă un risc major pentru infectarea copiilor, fapt confirmat prin depistarea infecțiilor herpetice la 82% din pacienți aplicând PCR-diagnosticul și la 18% folosind metoda imunofluorescentativă.

2. Infecțiile respiratorii acute la copii, care sunt asociate cu primo-infecțiile herpetice sau latente, se caracterizează prin evoluție severă a bolii, ce se manifestă prin pneumonii acute, complicate cu cardiomiopatii și encefalopatii toxi-infecțioase, pancreatite reactive de gravitate medie.
3. Infecția herpetică mixtă (HSV+CMV) a fost constatată la majoritatea pacienților investigați: 1/3 din copii aveau primo-infecție și 2/3 – infecții herpetice latente.
4. Infecțiile respiratorii acute și cele herpetice intracelulare afectează în 2/3 de cazuri imunitatea celulară (diminuarea CD8, CD4, CD20) și cea umorală (micșorarea IgA și IgG).
4. Constantin Spânu, Galina Rusu, Liudmila Bârca, *Infecția cu Herpes Simplex, particularități clinico-epidemiologie, de evoluție, diagnostic, tratament, profilaxie.*
5. Covalciuc L.V., Ceredev A.N., *Viziuni noi în imunopatogenie*, în *Immunologia*, 1998, nr. 6, p. 17-18.
6. Iulii E.L., *Rolul infecțiilor herpetice în sănătatea copiilor cu infecții virale recurente*, 2005.
7. Ivanova L.A., *Statutul citocinelor la copiii cu evoluție persistentă a maladiei Ebstein Bar și infecție citomegalovirus*, în revista *Perinatologie și Pediatrie*, Kiev, 2003.
8. Lvov D.K., Brinschi I.F., *Probleme actuale în infecțiile herpetice*, Moscova, 2004.
9. Periera F.A., *Herpes Simplex: evolution concept*, în *Ja. M. Acad. Dermatol.*, 1996, nr. 35(4), p. 503-520.
10. Safrin S., Ashley R., *Clinical and serological features of herpes simplex virus infection in patients with AIDS*, 1991, nr. 21(1), p. 114-120.
11. Sidorova I.S., Cernienko I.N., *Infecțiile intrauterine: clamidioza, mononucleoza, infecțiile herpetice*, în *Perinatologia și Pediatria*, 1998, nr. 3, p. 7-13.
12. Song W.C., Sarrias M.R., Lambris J.D., *Complement and innate immunity*, în *Immunopharmacol*, 1999, nr. 49(1-2), p. 187-198.
13. Tuzankina I.A., *Stările imunopatologice la copii și măsurile de reabilitare*, Ekaterinburg, Rusia, 2000.

### Bibliografie

1. Aderem A., Underhill D.M., *Mechanisms of phagocytosis in macrophages*, în *Annual Rev. Immunolog*, 1999, nr. 17, p. 593-623.
2. Bara C., *Esențial de imunologie*, 2002, p. 29-33.
3. Bistricianu Valeriu, Doaconu Iustin, Clinica DV Loghin, București, *Herpes Simplex*, propunere de Standart National, anul 2000.

Prezentat la 16.01.2010