

factorii de risc postnatali (alimentația artificială, stările de fond etc) - determină declanșarea ITU înaltă la copiii de vârstă fragedă

3. Tabloul clinic polimorf și nespecific al evoluției ITU înalte la copiii sugari permite evidențierea a 3 variante evolutive a PN: varianta I - debut acut și violent al simptomelor clinice ale maladiei, varianta II - apariția treptată a manifestărilor clinice, varianta III - absența simptomelor clinice evidente de PN

4. Examenul USG a depistat majorarea în volum a rinichilor față de normă la 18,2%, dilatarea bazinetelor de la 5 mm până la 12 mm la 30% de copii, îngroșarea bilaterală a pereților calculelor s-a constatat în 20,5% cazuri. Malformațiile tractului urinar s-au depistat la 9,01% - 5 cazuri.

Analiza funcției renale - scintigrafia renală, a permis constatarea diminuării funcției de evacuare a rinichilor la 63,6% și filtrația renală la 36,4% cazuri.

Bibliografie

1. Betsy Foxman. Epidemiology of Urinary Tract Infection: Incidence, Morbidity. 2002

2. Kunin C. M. Genitourinary infections in the patient at risk: extrinsic risk factors. Am J Med 2000, 76: 131 – 139

3. Возианов А.Ф., Майданник В.Г., Бидный В.Г., Багдасарова И.В. Основы нефрологии детского возраста. 2002, с. 22-100

4. Sheldon, CA, and Churchill, BM- Guest editors. The Pediatric Clinics of North America. Pediatric Urology 2001; 48 (6)

5. Chang, SI., and Shortliffe, LD. Pediatric Urinary Tract Infections 2006; 53: 379-400

6. Alper, BS, and Curry, SH. Urinary Tract Infection in Children 2005; 72(12): 2483-2487

7. Kanellopoulos, TA, Salakos, C.Spiliopoulou, I, et al. First urinary tract infections in neonates and infants 2006; 21(8): 1131-1137

8. Handel, LN, and Caldamone, AA. Urinary tract infections in the pediatric population 2004; 52(4): 194-201

9. Lin, DS, Huang, SH. Urinary tract infections in febrile infants 2000; 105: 20

10. A. Georgescu și E. Pascal Ciofu. Ghiduri și protocoale în pediatrie 2008, 36-49; 57-66

© N. Revenco, A. Donos, S. Știuca

N. Revenco, A. Donos, S. Știuca

PNEUMONIA COMUNITARĂ ÎN ASOCIERE CU INFECȚIA HERPETICĂ LA COPIL

USMF "Nicolae Testemițanu", Departamentul Pediatrie
(director – dr. hab. medicină, prof. univ. N. Revenco)

SUMMARY

COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN ASSOCIATION WITH HERPES VIRUS INFECTION IN CHILDREN.

Key words: *community-acquired pneumonia acute respiratory diseases, herpes virus, immunological disorder.*

Background: *Respiratory system diseases have high levels incidence in children (up to 70%), pneumonia being the most acute clinical form amongst all of them, having also a high incidence (20 – 40 %) and the presence of comorbidities is associated with herpes infection. Community-acquired pneumonia is an actual problem and the main reason for infant-mortality worldwide (WHO 2010). Association of acute respiratory diseases with herpes infection markedly increases the mortality risk, especially amongst children of young age.*

Aim: *Evaluation of clinical and immunological peculiarities in children under 5 years of age with acute pneumonia associated with persistent herpes infection.*

Objectives:

1. *Estimation of the anamnestic, clinical and laboratory data in acute respiratory infections associated with herpes infection.*
2. *Cellular and humoral immunity study.*
3. *Examination of anti-herpes and anti-cytomegalovirus antibodies in serum and urine, and virus DNA identification in patients with suggestive history for Herpes simplex or Cytomegalovirus infection.*

Materials and methods: *The study group included 47 children under 5 years of age with community-acquired pneumonia, associated with Herpes infection. Diagnosis of Herpes infection was confirmed by PCR and IFM.*

Results: *Immunological disorders were observed in 2/3 of cases (decreased levels of CD4, CD8, CD20 and serum IgA*

and IgG levels). The presence of HSV and/or CMV in parents was confirmed by PCR in 79% of cases, by ELISA method - 11%. Viruses coinfections (ARD, HSV, CMV) determines immunological disorder and severity of clinical manifestations.

Conclusions: Prenatal and postnatal risk factors in association with history of herpes infections determine acute manifestations of the community-acquired pneumonia. In 2/3 of cases IgG levels are three fold higher than the normal once, that indicates the presence of persistent herpes infection. Cellular and humoral immunological disorders contribute to a more sever and complex evolution of pneumonia in patients if associated with latent and persistent herpes infection.

РЕЗЮМЕ

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, герпетическая инфекция, иммунологический дисбаланс у детей.

Актуальность: Внебольничная пневмония является актуальной проблемой и главной причиной детской смертности в мире (ВОЗ, 2010). Ассоциация острых респираторных заболеваний с герпетической инфекцией (ГИ) создает огромный риск смертности, особенно среди детей младшего возраста.

Цель работы: Исследование клинико-иммунологических особенностей острых респираторных инфекций у детей в возрасте до 5 лет, протекающих в виде острых пневмоний, ассоциированных с устойчивой герпетической инфекцией (ГИ).

Задачи:

1. Оценка анамнестических, клинических и параклинических данных при острых респираторных инфекциях, ассоциированных с ГИ.
2. Изучение клеточного и гуморального иммунитета.
3. Серологическое исследование на присутствие анти-герпетических антител 1-го, 2-го типа, анти-цитомегаловирусных антител в сыворотке крови и моче обследуемых детей, а также определение ДНК в сыворотке крови и моче у пациентов с положительным семейным анамнезом в отношении вируса герпеса и/или цитомегаловируса.

Материалы и методы: В исследование были включены 48 детей в возрасте до 5 лет с острой внебольничной пневмонией, ассоциированной с герпетической инфекцией и положительным семейным анамнезом (наличие герпеса-инфекций). Диагноз герпетической инфекции был подтвержден методом ПЦР (Полимеразная Циклическая Реакция) и ИФР (Иммунофлюоресцентная Реакция).

Результаты и дискуссии: Иммунный дисбаланс присутствовал в 2/3 случаев (уменьшение уровня CD8, CD4, CD20 и плазменных иммуноглобулинов IgA и IgG). Присутствие герпетической инфекции (HSV 1, 2 типа) и/или цитомегаловирусной инфекции (CMV) у родителей было подтверждено методом ПЦР в 79% случаев и ИФР в 11% случаев.

Семейный анамнез подтверждает высокую заболеваемость HSV в исследовании (94%), а у 16% обследованных присутствием CMV. У 14% детей из группы исследования была диагностирована герпетическая инфекция. ДНК-CMV была выявлена в плазме у 25,9% детей, а ДНК-HSV 1-го, 2-го, 6-го типов – в 27,6% случаев.

Выводы:

1. Пренатальные и постнатальные факторы риска совместно с положительным герпетическим семейным анамнезом определяют тяжелое течение внебольничной пневмонии у детей до 5 лет.
2. У 2/3 детей уровень IgG был увеличен в 3 раза по сравнению с нормой, что подтверждает присутствие устойчивой герпетической инфекции.
3. Ассоциация респираторной инфекции с HSV 1-го, 2-го типа и CMV регистрировалось у 1/3 детей.
4. Выявились иммунологические нарушения, как клеточного, так и гуморального иммунитета, что объясняет тяжесть течения и сложность терапии латентной, устойчивой инфекции с дыхательной системы, такой как пневмония.

Actualitatea temei

Afecțiunile respiratorii reprezintă cea mai înaltă rată a morbidității infantile (până la 70%), pneumonia fiind cea mai severă formă clinică, la cote înalte (20-40%), cu prezența comorbidităților în asociere cu infecția herpetică. Pneumonia comunitară este o problemă actuală și stringentă până în prezent și e principala cauză a mortalității infantile din lume (3 copii mor în fiecare minut), OMS 2010. Asocierea infecțiilor respiratorii acute severe cu infecția herpe-

tică, care la rândul ei are cote înalte de deces, creează risc major de mortalitate, în special la copilul de vârstă mică.

Infecția herpetică are o extindere vastă, cu precădere în țările economic precare. 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 dezechilibru imun. 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].

Pneumonia comunitară severă este frecvent asociată cu infecția oportunistă, care nu este solitară, ci în combinație cu alte variante ale infecției herpetice (HSV și CMV cel mai frecvent). Infecția herpetică adesea se asociază cu alți germeni intracelulari, incidența acestor 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 manifestate prin pneumonii comunitare severe, în prezența comorbidităților.

În populația de copii, infecția herpetică influențează sistemul imun imatur prin dezvoltarea unui dezechilibru al imunității umorale, tisulare, fără ca acesta să ducă la eliminarea virusului din organism. Reactivarea clinică este cauzată de stările febrile, răceală, stări de stres, boli metabolice etc.

Afectarea sistemului nervos cu HSV ocupă primul loc în Europa și cauzează mortalitatea infantilă până la 80% în rândul celor infectați.

În condițiile în care majoritatea indivizilor infectați au forma asimptomatică, fenomenul de latență virală persistă și aceste virusuri defavorizează copiii, ducând la apariția disfuncțiilor imunologice prin afectarea celulelor imunocompetente (limfocitele -T), fapt ce contribuie la formarea substratului pentru apariția dezechilibrului imun și a formelor generalizate ale bolii [2,5,7].

La copiii de vârstă mică, afecțiunile respiratorii acute cu evoluție severă sunt determinate de particularitățile de vârstă ale răspunsului imun, stările tranzitorii de imunodeficiență, prezența infecției herpetice persistente.

Scopul lucrării. Cercetarea particularităților cli-

nico-imunologice la copiii cu vârsta sub 5 ani în infecțiile respiratorii acute manifestate prin pneumonii severe asociate cu infecțiile herpetice persistente.

Obiective. 1. Evaluarea datelor anamnestice, clinico-paraclinice în infecțiile respiratorii acute, grave cu asocierea infecției herpetice.

2. Studiarea statutului imun celular și umoral.

3. Examinarea la anticorpii antiherpetici (HSV), anticitomegalovirus în serul sangvin, urină la pacienții manifești, precum și determinarea ADN-ului în ser și urină la pacienții cu anamneză pozitivă familială privitor la herpes virus și/sau citomegalovirus (CMV).

Material și metode. Obiectul studiului a cuprins 48 pacienți cu vârsta până la cinci ani, cu infecție respiratorie acută severă, pneumonie. Incluziunea în studiu s-a efectuat conform unei anchete special întocmite și anamnezei herpetice familiale pozitive.

Examinarea statutului imun celular și umoral, determinarea prezenței infecției herpetice latente prin metoda PCR și IFM pentru evidențierea anti-IgM, anti-IgG, HSV 1, 2; anti-IgM, anti-IgG, citomegalovirus, cu testarea imunității tisulare (T-, B-limfocite) și umorale IgA, IgG, IgM.

Metoda de elecție cu veridicitate majoră în diagnosticul infecției herpetice este aprecierea AND în plasmă și urină, în special, la indivizii asimptomatici și cu anamneză pozitivă familială la anchetare.

Rezultate și discuții. Anamneza familială argumentează incidența crescută a infecției herpetice în studiu (94%), iar 16% din investigați posedau infecția citomegalovirotică. La 14% din copiii lotului de studiu s-a stabilit diagnostic pozitiv la infecția herpetică.

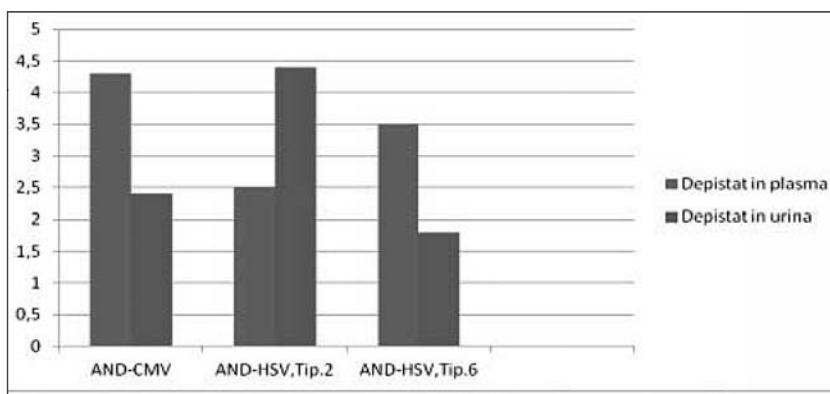


Fig. 1. Aprecierea AND-ului în stânge și urină.

Rezultatele relevă o incidență crescută (Fig. 1) a ADN-CMV în plasmă în 25,9% cazuri, pe când ADN HSV tip. 1, 2, 6 a fost pozitiv în 27,6% cazuri.

În urină, în 2/3 cazuri, a fost pozitiv 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 normal, fapt prezent în studiu cu o incidență de 3,1%. Este necesar de remarcat că titrul de anticorpi specifici CMV

era semnificativ de înalt, comparativ cu cei herpetici. La 88,9% dintre copii a fost prezent 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]

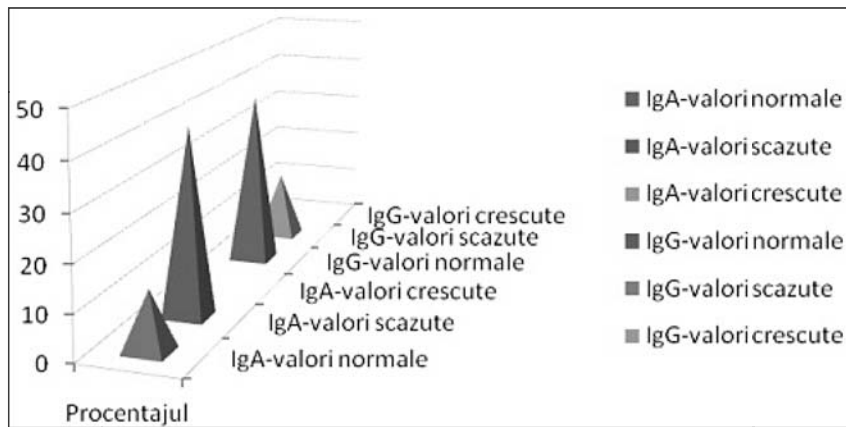


Fig. 2. Imunitatea umorală la copiii suspecți la infecții.

Este elocventă reacția umorală care înregistra (Fig. 2) valori normale sau scăzute, ceea ce exprimă starea protectivă a mucoaselor, factor de neutralizare a virusurilor și exersarea efectelor bactericide asupra epiteliului mucoasei respiratorii. Deficitul de IgA predomină în 2/3 din cazuri la copiii cu manifestări severe, iar la 1/3 dintre ei se atestă insuficiența de IgG. Acest

fapt denotă dezechilibrul imunologic, ce favorizează evoluția severă a manifestărilor clinice în afectarea respiratorie acută.

De remarcă că în cazul prezenței infecției herpetică se atestă supresia celulelor -T, la mai mult de 1/3 dintre subiecți, fiind însoțită de limfocitopenie, astfel suprimând amploarea și dezorganizând răspunsul imun al manifestărilor clinice (Fig. 3).

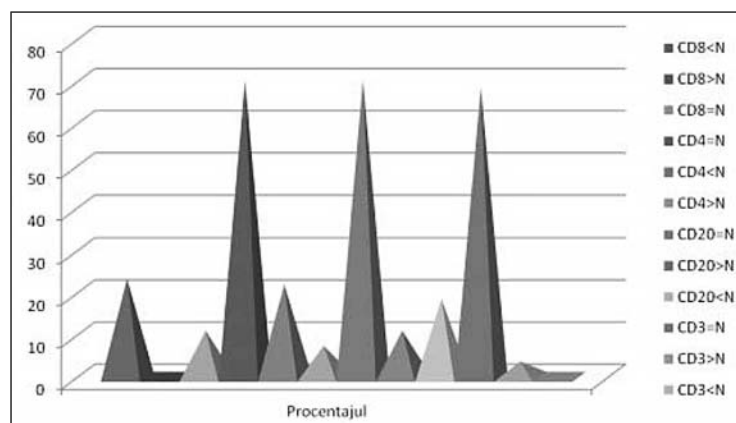


Fig. 3. Schimbările imunității celulare din studiu la copiii cu afecțiuni respiratorii acute severe.

Caracteristica factorilor de risc prenatali la copiii din studiu atestă predominarea anemiei carentiale (18%), eminența de avort (15%), infecția herpetică 1,2 (14%), infecția cu citomegalovirus (11%), gestică (7%).

Factorii de risc postnatali la pacienții cu pneumonii severe sunt prezenți cu predominarea icterului prelungit (25%), pneumonii congenitale (23,6%), retard în dezvoltarea intrauterină (13,7%), encefalopatie posthipoxico-ischemică (11,8%), fiind una din explicațiile severității formei clinice.

Comorbiditățile cu veridicitate înaltă în grupul de studiu sunt afecțiunile neurologice, afecțiuni ORL, digestive și distrofiile, la care se asociază afecțiunile alergice și renale.

Pneumonia comunitară în asociere cu infecția herpetică la copilul în vârstă sub 1 an are incidență de 38,16%, dar pentru vârsta cuprinsă de la 1 până la 3 ani este de 35,6% cu o descreștere considerabilă (18,3%) la copilul de la 3 până la 5 ani.

La pacienții care manifestă pneumonie comunitară cu comorbidități alergice infecția oportunistă cu herpes simplex este la 55% și CMV în 30% de cazuri și în grupul cu comorbidități renale infecția herpetică este prezentă la 1/3 cazuri, infecția citomegalovirotică la 57% de cazuri. În cazul absenței comorbidităților (alergice sau digestive) infecția herpetică prin herpes simplex e prezentă în 39%, infecția citomegalovirotică în 45%.

Deficitul de IgA predomină în 2/3 cazuri la copii

cu manifestare severă și la 1/3 din ei se atestă insuficiența de IgG. Acest fapt explică dezechilibrul imunologic, ce favorizează evoluția severă a manifestărilor cinice în afecțiunea respiratorie acută, argumentată de infecția virală oportunistă.

În cazul prezenței infecției herpetice este prezentă supresia celulelor- T la mai mult de o treime din subiecți, însoțită de limfocitopenie, astfel suprimând amploarea și dezorganizând răspunsul manifestărilor imune.

Nu în ultimul rând, se atestă diminuarea nivelului CD8, ce reprezintă limfocitele T-citotoxice, responsabile de neutralizarea celulelor infectate. Reducerea populației T-helperilor (CD4) argumentează diminuarea activităților macrofagelor, limfocitelor - B. Limfocitele citotoxice (CD4,CD8) recunosc antigenii sub formă fragmentară, peptolitică de pe suprafața macrofagelor, realizând răspunsul imun. Altfel spus, compartimentul umoral are o afectare lejeră.

Producerea anticorpilor specifici și nespecifici este asigurată, în special, de CD20 care la copiii din studiu au valori în limitele normei de vârstă.

Cele expuse mai sus relevă că circa 80% din copiii examinați prezintă deficiențe imune ce se datorează infecțiilor virale intracelulare, care au contribuit la apariția și manifestarea severă a infecțiilor respiratorii acute .

Concluzii

1. Factori de risc prenatali și postnatali în asocieri cu anamneza herpetică familială pozitivă determină manifestarea severă a pneumoniei comunitare.
2. La 1/3 din copiii cu vârstă până în 3 ani cu infecție herpetică oportunistă, afecțiunile respiratorii acute se manifestă prin pneumonii asociate cu comorbidități alergice, renale, digestive.
3. La 2/3 din copiii incluși în studiu IgG se prezintă crescută de trei ori față de norma de vârstă, ceea ce denotă prezența infecției herpetice persistente.
4. Asocierea infecției cu herpes simplex și citomegalovirusul a avut o incidență de 1/3 de cazuri, în studiul nostru determinând severitatea procesului patologic.
5. Este certă situația prezenței tulburărilor imunologice pe toate dimensiunile, atât a imunității

celulare, cât și a celei umorale, ceea ce argumentează severitatea și complexitatea asocierii infecției latente, persistente cu o infecție respiratorie acută gravă ca pneumonia.

Bibliografie

1. Aramă V., A. Streinu Cercel. Infecții cu Herpesvirusuri. Infomedica, București, 2002, 470 p.
2. Bara C. Esențial de imunologie. București: AU, 2002:29-33.
3. Barry T Rouse, Malgorzata Gierynska, Immunity to HSV: a Hypothesis; HERPES 8: Supplement 2001;
4. Bistricianu Valeriu, Diaconii Iustin. Herpes Simplex: propunere de Standard Național, Clinica DV Loghin. București, 2000:170-187.
5. Brown Z., Wald A., Morrow R. et al: Effect of serologic status and Cezarian delivery on transmission Rates of Herpes simplex virus from mother to infant. JAMA, 2003; 289: 203 – 209;
6. Spănu C. Tehnici de laborator contemporane în diagnosticul paraclinic al infecției herpetice, MoldExpo, 17 – 20 septembrie 2002;
7. Spănu C., Rusu G, Bârca I.. Infecția cu Herpes Simplex: Particularități clinico-epidemiologice, de evoluție, diagnostic, tratament, profilaxie. Chișinău, 2006.
8. Chen FH., Wang QW, Zonghua Shi Van et al. Clinical investigation on the treatment of HCMV hepatitis in children. 2004;18(1):76-79.
9. Dr L. Stanberry, Dr J. E. Malkin. The management of HSV-1 and ocular HSV diseases, International Herpes Management Forum (IHMF) 28 – 29 June 2001, 123 p.
10. Liu T., Khanna KM, Chen X, Fink DJ, Hendrix RL. CD8(+) T cells can block herpes virus type 1 (HSV-1) reactivation from latency in sensory neurons. J Exp Med 2000; 191:1459 – 1466;
11. Revello M.G., Gema G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant., Clin. Microbiol. Rev., 2002, Oct; 15/4/: 680 – 715.
12. Rusu Calina, Galețchi Axenia, Popovici Parascovia, ș.a. Boli infecțioase la copii. Chișinău, 2012;103-119.
13. World Health Organization „Herpes simplex virus tye 2. Programmatic and research priorities in developing countries” report of a WHO/UNAIDS/LSHTM workshop (London, 14 – 16 february 2001), 44 p.