

11. Kabesch M. Gene by environment interactions and the development of asthma and allergy. In: Toxicol. Lett., 2006, vol. 162, p. 43-48.
12. Laing I.A. et al. Association between plasma CC16 levels, the A38G polymorphism, and asthma. In: Am J Respir Crit Care Med, 2000, vol. 161, p. 124-127.
13. London S.J. Gene-air pollution interactions in asthma. In: Proc. Am. Thorac. Soc., 2007, vol. 4, p. 217-220.
14. López K.I. et al. Genetic diversity of the IL-4, IL-4 receptor and IL-13 loci in mestizos in the general population and in patients with asthma from three subpopulations in Mexico. In: Int J Immunogenet, 2007, vol. 34, nr. 1, p. 27-33.
15. McKeever T. et al. Siblings, multiple births, and the incidence of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands general practice research database. In: Thorax, 2001, vol. 56, p. 758-762.
16. Montano M.M. et al. Transcriptional regulation by the estrogen receptor of antioxidative stress enzymes and its functional implications. In: Oncogene, 2004, vol. 23, p. 2442-2453.
17. Rush J.W., Sandiford S.D. Plasma glutathione peroxidase in healthy young adults: influence of gender and physical activity. In: Clin Biochem, 2003, vol. 36, p. 345-351.
18. Vasilos L., Cojocaru A., Cîrstea O ș.a. Impactul poluării aerului atmosferic în geneza patologiei alergice respiratorii la copii. În: Anale Științifice ale Universității de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 2008, vol. 5, p. 162-168.
19. Zhu S. et al. Polymorphisms of the IL-4, TNF-alpha, and Fcepsilon R1beta genes and the risk of allergic disorders in at risk infants. In: Am J Respir Crit Care Med, 2000, vol. 161, p. 1655-1659.

© Tamara Țurcanu

Tamara Țurcanu

**PARAMETRII IMUNOLOGICI LA COPII CU INFECȚIE RESPIRATORIE ACUTĂ COASOCIATE CU INFECȚIA HERPETICA.**

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

**SUMMARY**

**IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN CHILDREN WITH ARI COASSOCIATED WITH HERPES' INFECTION**

**Key words:** *respiratory infections, herpes infections, disorders of immunity.*

**Background.** *The presence of herpes' infections in parents is a high risk for contagion in children. ARI proceeding against herpes, persistent form, is characterized by severe course. Mixed form of herpes infection (HSV + CMV) is prevalent in most children. ARI combination with HSV + CMV infections of secondary immunodeficiency (lowering of CD-8, CD-4, CD-20, serum IgA fractions and IgG).*

**The objective of the study.** *Assessing immunological indices in children with acute respiratory infections, serious development coassociated with herpes infection.*

**Materials and Methods.** *In the study group were included 100 children with acute respiratory infections, serious development, hospitalized in SCMC PMSI no.1, years 2010-2012. Patients were divided into 3 groups according to age: 1- children aged of 0-12 months (18,8%), 2- 12-24 months (62,9%), 3 - 24-36 months (18,3%). Diagnosis of herpes infection was noted by PCR and enzyme immunoassay. Humoral immunity was assessed using the method Mancini, cell immunity with specific monoclonal.*

*Positive family epidemiological history at herpes infections was considered for all patients included in the study. Analysis of the results was performed by the method of medical statistics.*

**Conclusions.**

1. *The presence of herpes contaminations in parents is a high risk for infection in children.*
2. *ARI leading to amid herpes infection, causes an imbalance of immune cells which are functional heterogeneity and may lead to immunopathology.*
3. *First of all, it concerns the CD4 + and CD8 + T-lymphocytes in the immune response, that perform, respectively helper and suppressor - cytotoxic function.*
4. *ARI combination with HSV + CMV infections of secondary immunodeficiency, above all, it concerns the CD4 + and CD8 + T-lymphocytes in the immune response, that perform, respectively, helper and suppressor cytotoxic function.*

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ НА ФОНЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ.

**Ключевые слова:** острые респираторные инфекции, герпетические инфекции, нарушение иммунитета.

**Введение.** Наличие герпетических инфекций у родителей представляет высокий риск для инфицирования детей. Острые респираторные инфекции (ОРИ), протекающие на фоне персистирующих или латентных форм герпс-инфекции, характеризуются тяжелым течением. Смешанная форма герпетической инфекции (HSV+CMV) превалирует у большинства детей. Сочетание ОРИ с HSV+CMV инфекциями способствовало нарушению иммунного статуса (понижение уровня CD-8, CD-4, CD-20, сывороточных фракций IgA и IgG).

**Цель исследования.** Определить иммунологические показатели у детей с ОРИ, протекающие на фоне герпс-инфекции.

**Материал и методы.** Группу исследованных детей составили 100 ребенка с тяжелым течением ОРИ, которые были госпитализированы в ГДКБ №1 в 2010-2012 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 клинично-инструментальное обследование. Диагноз герпс-инфекций был подтвержден методами ПЦР и ИФА. Гуморальный иммунитет определен методом Мансипи, клеточный иммунитет - помощью эритроцитов барана. У всех пациентов установлен положительный эпидемиологический семейный анамнез по герпс-инфекциям.

Анализ результатов исследования проведен с помощью методов медицинской статистики.

**Выводы:**

1. Наличие герпетических инфекций у родителей представляет высокий риск для инфицирования детей.
2. ОРИ, протекающие на фоне герпс-инфекции принимают тяжелое течение, вызывая дисбаланс иммунокомпетентных клеток, отличающихся функциональной гетерогенностью, что может привести к иммунопатологии.
3. Доказано что CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, выполняют в иммунном ответе, соответственно хелперную и супрессорно цитотоксическую функции.
4. Сочетание ОРИ с HSV+CMV инфекциями способствовало возникновению вторичного иммунодефицита, прежде всего, это касается CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, выполняющих в иммунном ответе, соответственно хелперную и супрессорно - цитотоксическую функции.

**Actualitatea temei.** Conform studiilor epidemiologice mondiale, afecțiunile aparatului respirator la copiii de vârstă fragedă reprezintă între 76 și 86% din structura patologiei respective [7]. Anual, fiecare a treia persoană de pe glob prezintă un episod de infecție acută (IRA), însă nici acești indici nu reflectă morbiditatea adevărată prin infecțiile respiratorii acute la adulți și copii. Conform studiilor randomizate efectuate de savanții în domeniul pediatriei din Moscova, în Rusia ponderea infecțiilor respiratorii acute este de 90% din numărul total de afecțiuni la copiii sugari și preșcolari [6]. Dintre aceștia - între 15 și 75% prezintă episoade frecvente de IRA (până la 8 pe an.). Infecțiile respiratorii recurente se asociază deseori cu activarea florei condiționat patogene, infecțiilor persistente intracelulare, inclusiv a celei herpetice, care în final pot induce imunodeficiențe secundare.

Infecțiile respiratorii acute cu evoluție severă la sugari și copii de vârstă fragedă se caracterizează prin următoarele semne: febră înaltă persistentă, vărsături repetate, inapetență, somnolență, convulsii, polipnee, retracție sternală.

Familia Herpeviridae cuprinde peste 100 de virusuri, dintre care doar 8 sunt strict patogeni pentru om: HSV-1, HSV-2, virusul varicelozosterian (VZV)-3, virusul Epstein-Barr (EBV) – 4, citomegalovirusul

(CMV)-5, virusurile herpetice umane (Human herpes virus-1-4) - 6, 7, 8 [1, 4].

Este necesar de menționat, că infecțiile oportune timp îndelungat au fost subestimate; studierea infecțiilor herpetice la copii nu atrăgea atenția specialiștilor timp îndelungat, dar posibilitățile contemporane de diagnostic (PCR și metoda imuno-enzimatică) au schimbat calitativ situația. [4]

Conform estimărilor OMS, infecțiile herpetice sunt cele mai răspândite infecții pe planetă, mortalitatea cauzată de aceste infecții se plasează pe locul doi (15,8%) în grupul infecțiilor virale, după gripă (35,8%) [6]. Datele statistice mondiale arată că 33% din copiii de până la 5 ani prezintă anticorpi față de HSV-1, fiind și un indice indirect al deficitului imun. Incidența a infecției CMV la copii este între 50- 64% [5].

În ultimii 25 de ani incidența a herpesului neonatal a crescut de 10-20 ori, constituind în SUA 28,2 cazuri la 100000 nou născuți, în Europa fiind de 1:70000 de nașteri [12].

Transmiterea poate fi realizată prin pasaj transplacentar (în 85% de cazuri), la trecerea prin filiera genitală (8-10% din cazuri) sau de la persoanele înconjurătoare (inclusiv personalul medical), care suferă de herpes. Anume infecțiile herpetice în 80% cazuri provoacă infecțiile intrauterine [12].

Infecția herpetică este urmată de o imunitate umo-

rală nesterilă, fără ca aceasta să ducă la eliminarea virusului din organism [8]. Astfel, virusul herpetic persistă în formă integrală cu ADN-ul celular în ganglionii trigeminali sau în ganglionii senzitivi paravertebrali toată viața. Reactivarea virusului cu recidive clinice e cauzată de boli febrile, răceală, traumatisme, insolatie, etc.[9].

Răspunsul imun are două caracteristici majore: specificitatea și memoria imună.

**Specificitatea răspunsului imun** este datorată existenței pe suprafața limfocitelor a receptorilor pentru antigen, extrem de sensibili în a sesiza diferențele între agenții infecțioși [8].

**Memoria imuna.** Expunerea repetată la același antigen determină un răspuns imun specific, mai rapid, mai intens și mai adecvat. La prima expunere la un antigen, în organism exista un număr redus de limfocite care recunosc și declanșează răspunsul imun, asigurând eliminarea agresiunii

inițierea răspunsului imun. Antigenul este preluat de celulele cu un număr redus de limfocite. Aceste limfocite suferă un proces de proliferare și diferențiere controlat de celulele prezentatoare de antigen (CPA) și subpopulațiile de celule T (T helper). În final apar moleculele efectoare (anticorpi) sau/și celule efectoare specifice (celule care direct sau indirect elimina agentul infecțios) [9].

Limfocitele acționează ca celule efectoare în 2 situații majore: în distrugerea celulelor infectate și răspunsul imun în infecțiile intracelulare[11]. Acesta implică mai multe mecanisme efectorii:

-limfocitele T citotoxice specifice sunt capabile să distrugă celulele infectate, care exprimă pe suprafața complexe majore ale histocompatibilității și fragmente polipeptidice derivate din agentul infecțios;

-limfocitele T helper recunosc peptidele microbiene, exprimate pe membrana celulelor infectate, în special pe CPA. Limfocitele T helper 1 eliberează citokine, precum și interferon, care activează macrofagele, amplificând abilitatea acestora de a distruge agenții infecțioși intracelulari fagocitați.

În anul 1970, prin consens între specialiștii OMS, s-a stabilit, că substanțele cu proprietăți de anticorpi să fie grupate în categoria imunoglobulinelor[10]. Anticorpii formează 20% din totalul proteinelor plasmatice, dar se găsesc și în lichidele extravasculare (salivă, lapte, lacrimi), moleculele receptori de antigen pe suprafața limfocitelor B.

Există 5 clase de imunoglobuline: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE [11].

**IgA** are funcție biologică de apărare a organismului față de antigenii, care ar putea fi înglobați la nivelul mucoaselor respiratorii, digestive etc. Blochează legarea virusurilor de receptorii celulelor epitelului respirator; moleculele de IgA nu sunt transferate prin placentă. Nivelul seric al IgA caracteristice adultului este atins la vârsta de 9-10 luni.

**IgM** are funcție biologică de receptor major fără de antigenul de pe suprafața limfocitelor B mature. IgM nu trece bariera placentară. Nivelul seric al IgM caracteristice adultului este atins la 10 luni.

**IgE** este unul din mediatorii reacțiilor vasculare eritematoase, este declanșatoarea reacțiilor de hipersensibilizare. Nivelul seric al IgE caracteristic adultului este atins la vârsta de 10-15 ani. IgE nu străbate bariera placentară.

**IgD** este slab studiată și nu are funcție de anticorp efector.

**Scopul studiului.** Elucidarea parametrilor imunologici la pacienții cu infecții respiratorii, evoluție gravă în asociere cu infecțiile herpetice persistente la copiii de vârstă fragedă.

#### **Obiectivele cercetării:**

1. Aprecierea nivelului IgG, IgM anti CMV, HVS tip 1, 2 în serul sangvin la copiii de vârstă fragedă.

2. Studiarea statusului imunologic celular și umoral.

3. Estimarea datelor clinico-paraclinice, statusului imunologic celular și umoral la pacienții cu infecții respiratorii acute, forme grave.

**Material și metode.** În studiu au fost incluși 100 de copii de vârstă fragedă cu IRA, evoluție gravă, spitalizați în IMSP SCMC nr. 1 între anii 2010-2012. După vârstă bolnavii au fost repartizați în trei loturi: În lotul nr. I, I-au constituit copiii în vârstă de 6-12 luni (18,8% din cazuri), lotul II – pacienți de 12-24 luni (62,9% din cazuri) și lotul III – copii de 24-36 luni (18,3%). Pacienții prezentau semne de afecțiuni acute ale aparatului respirator, evoluție gravă.

Datele anamnestice au permis evidențierea următoarelor aspecte: 92% din mame au prezentat infecții herpetice cutanate recidivante, 18% au manifestat infecție cu CMV, în 16% din cazuri tatăl copiilor a fost diagnosticat cu infecții herpetice.

Diagnosticul de infecție herpetică a fost precizat prin metoda PCR și cea imunoenzimatică. Evaluarea răspunsului imun specific s-a realizat prin următoarele metode: analiza imunoenzimatică pentru evidențierea anti HCV IgM, IgG, anti CMV IgM, IgG; testarea imunității celulare (limfocitele T) și umorale (limfocitele B, IgA, IgM, IgG).

Analiza rezultatelor s-a efectuat prin metode statistice medicale contemporane.

**Rezultate.** Rezultatele obținute demonstrează că la toți copiii examinați s-a depistat titru înalt de anticorpi specifici la infecția CMV. A fost determinat un titru de 3 ori mai mare a acestor anticorpi față de valorile de referință ( $p < 0,01$ ). Valorile normale ale Ac-anti-CMV IgG sunt de 0 - 0,5 IU/ml, valorile normale ale Ac-anti-HVS IgG sunt de 0 - 5,0 IU/ml. Acest test este util pentru aprecierea stării de infecție latentă, persistentă herpetică.

La 46% din copii s-a depistat titrul mare de anticorpi la HSV tip 1,2 (tabel 1).

Tabelul 1

**Numărul de copii cu titre  
ale imunoglobulinelor crescute**

Tipul imunoglobulinei	Număr de copii	%
IgM-anti- CMV	6	11
IgG-anti- CMV	94	94
IgM-anti -HSV tip 1,2.	0	0
IgG-anti- HSV tip 1,2.	46	46

IgA este cea de-a doua imunoglobulină ca frecvență în sângele uman și imunoglobulina predominantă în secrețiile mucoase. IgA secretorie poate neutraliza virusurile, previne legarea bacteriilor de celulele epiteliale ale mucoasei.

Determinarea imunoglobulinelor - IgA, IgM, IgG în ser s-a efectuat conform metodei de imunodifuziune în gel după Mancini. Valorile normale ale IgA sunt de la 70 până la 400 mg/dl, ale IgM – 40 - 230 mg/dl, iar ale IgG sunt de 700-1600mg/dl.

Deficit de IgA au avut 75,9% din toți copiii investigați, iar 61% au avut insuficiență de IgG (tabel 2).

Tabelul 2

**Numărul de copii cu valori normale și scăzute ale imunoglobulinelor**

Denumirea Ig	Număr de copii	%
IgA, valori normale	13	24
IgA, valori scăzute	87	75,9
IgG, valori normale	39	39
IgG, valori scăzute	61	61

Investigațiile de apreciere a statusului imun tisular este necesar pentru aprecierea în special ale formelor recidivante (recurențelor) și severpersistente ale infecțiilor herpetice.

Limfocitele citotoxice: TCD4 și TCD8 recunosc antigeniile preluți sub forma fragmentară peptidică, pe suprafața macrofagelor. Limfocitele TCD8 recunosc celulele proprii infectate cu virusuri. CD3 este un cluster al limfocitelor T, iar CD20 este un cluster al limfocitelor B.

Valorile normale ale clusterului CD3 sunt de 1800-3000 de celule, ale CD20 de 700-1300 de celule, CD4 - 1000-1800 de celule, iar CD8 - 800-1500 de celule.

Rezultatele obținute demonstrează că 72% din copiii examinați au avut deficiență de limfocite citotoxice din cauza infecțiilor virale intracelulare și au contribuit la apariția bolilor respiratorii cu evoluție gravă (tabel 3).

Tabelul 3

**Numărul de copii și valorile limfocitelor citotoxice**

Denumirea	Număr de copii	%
CD8<N	45	83,8
CD8>N	0	0
CD8=N	6	11
CD4=N	38	70,3

CD4<N	12	22
CD4>N	4	7,4
CD20=N	36	70,3
CD20>N	6	11
CD20<N	10	18,5
CD3=N	37	68,5
CD3>N2	3,7	

**Concluzii:**

1. Infecțiile herpetice preexistente la părinți prezintă un risc sporit de infectare pentru copil.

2. Infecțiile respiratorii acute la copii coasociate cu infecțiile herpetice persistente, latente se caracterizează prin evoluție gravă, severă.

3. Infecțiile herpetice mixte persistente, latente (infecții intracelulare) conduc la afectarea imunității celulare, dar în combinație cu alte infecții virale ori bacteriene pot afecta frecvent și sever, și imunitatea umorală.

4. Majoritatea din copii lor investigați au prezentat infecție herpetică persistentă (IgG a fost crescut mai mult de 3 ori).

**Recomandări:**

1. Utilizarea algoritmului de diagnostic al infecțiilor herpetice ar da posibilitatea de monitorizare al acestor copii de către medicul de familie și infecționist, cu intervenții posibile terapeutice.

2. Testarea statusului imun la copiii cu infecție herpetică este recomandată pentru a aprecia tulburările de imunitate celulară și umorală asociate, cu eventuală intervenție terapeutică.

**Discuții:**

Infecția cu herpesvirusuri este o importantă problemă de sănătate publică din următoarele motive: se atestă o frecvență crescută a infecțiilor congenitale, posedă caracter de infecție virală persistentă, frecvența crescută a stărilor imunopatologice.

**Bibliografie**

1. Bistricianu Valeriu, Prof. Doc. Iustin Diaconu, „Herpes Simplex” propunere de Standart National, București, anul 2000.

2. Periera F.A. „Herpes Simplex”: evolution concept, Ja M Acad Dermatol 1996 :35(4) 503-20.

3. Safrin S., Ashley R.: Clinica and serological features of herpes simplex virus infection in patients with AIDS 1991:21(1) 114-20/.

4. Spînu Constantin, Rusu Galina, Bîrca Liudmila „Infecția cu Herpes Simplex, particularități clinico-epidemiologie, de evoluție, diagnostic, tratament, profilaxie”, ghid practic, Chișinău, 2006.

5. Ivanova L.A.: „Statutul citocinelor la copiii cu evoluție persistentă a maladiei Ebstein Bar și infecție citomegalovirus”: jurnalul Perinatologie și Pediatrie, Kiev, 2003.

6. Livov D. K., Brinschii I.F.: „Problemele actuale în infecțiile herpetice”, Moscova, 2004.

7. Iulissii E.L.: "Rolul infecțiilor herpetice în sănătatea copiilor cu infecții virale recurente." 2005.

8. Tuzanchina I A.: "Stările imunopatologice la copii și măsurile de reabilitare", Ecaterinburg, Rusia, 2000.

9. Aderem A. Underhill D.M. "Mechanisms of phagocytosis in macrophages" Annual Rev. Immunolog, 1999, 17, p.593-623.

10. Van der Merw P., A. Davis S., Shaw A., Dusthin M.: Sem. Immunol, 2000, Vol. 12, pag. 5-22.

11. Song W. C., Sarrias M. R., Lambris J. D.: "Com-

plemnt and innate immunity", Immunopharma vol, 1999, 49(1-2), p. 187-98.

12. Sidorova I.S.: Cernienco I.N.: "Infecțiile intrauterine: clamidioză, mononucleoză, infecțiile herpetice", jurnalul de Perinatologie și Pediatrie, 1998, nr.3, pag 7-13.

13. Livov D. K., Brinschii I.F.: "Problemele actuale în infecțiile herpetice", Moscova, 2004.

14. Tuzanchina I A.: "Stările imunopatologice la copii și măsurile de reabilitare", Ecaterinburg, Rusia, 2000.

© Olga Schițco, Adela Stamati, Olga Nicolova

Olga Schițco, Adela Stamati, Olga Nicolova  
**SEMNIFICAȚIA CLINICĂ A CRITERIILOR ELECTROCARDIOGRAFICE DE HIPERTROFIE VENTRICULARĂ STÂNGA LA COPII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ESENȚIALĂ**

USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie  
 (director – dr.hab. medicină, prof.univ. Ninel Revenco)

**SUMMARY**

**THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF ELECTROCARDIOGRAPHIC CRITERIA FOR LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN CHILDREN WITH ESSENTIAL HYPERTENSION**

**Keywords:** *essential hypertension (EM), children, electrocardiogram (ECG), left ventricular hypertrophy (LVH), cardiovascular risk.*

**Purpose.** *We aimed to determine the diagnostic value of ECG criteria for left ventricular hypertrophy in children with EM.*

**Materials and methods.** *This study included 54 patients with essential hypertension (42 boys and 12 girls) aged between 10 and 17 years (mean age  $16.3 \pm 0.12$  years) previously not receiving any antihypertensive therapy and a control group consisting of 22 normotensive patients, hospitalized in the Cardiology Department of the Institute for Mother and Child, between February 2010 and March 2012. All patients performed standard ECG and transthoracic echocardiography (EchoCG). The diagnostic values of ECG and EchoCG for the signs of LVH were assessed according to the criteria of: sensitivity, specificity and "diagnostic efficacy" in the basic and control groups.*

**Results.** *This study revealed that 21 cases (38.9%) showed signs of LVH, and 2 cases (3.7%) - signs of right ventricular hypertrophy. ECG data confirmed the presence of LVH in 38.9%, and EchoCG - in 55.5% of patients, respectively. ECG sensitivity in our study was 38.9%, specificity - 35.3%, the diagnostic value - 52.0%. Simultaneously, similar data were assessed for EchoCG: sensitivity - 55.5%, specificity - 41.5%, the diagnostic value - 61.8%, respectively.*

**Conclusions.** *Our study determined that the most common ECG change in children with EM is LVH and this denotes that myocardium is the main target organ (in 38.9% of cases). ECG method has a high sensitivity for detection of early signs of LVH and early changes of the left ventricular structure and geometry, that are not always accompanied by increased left ventricular wall thickening.*

**РЕЗЮМЕ**

**РАННИЕ ЭКГ ПРИЗНАКИ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ДЕТЕЙ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

**Ключевые слова:** *эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ), дети, электрокардиограмма (ЭКГ), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), сердечно-сосудистый риск.*

**Цель исследования:** *Нашей целью было определить диагностическую ценность ЭКГ критериев гипертрофии левого желудочка у детей с ЭАГ.*