

Concluzii

1. Succesul resuscitării cardiorespiratorii în cazul clinic prezentat a fost datorat măsurilor de RCP inițiate în termen precoce.

2. Supravegherea bolnavilor resuscitați necesită un management specializat de durată la nivel staționar, pentru asigurarea promptă a hemodinamicii, și restabilirea funcțiilor organelor vitale postîncerc după hipoxemia globală.

Bibliografie

1. Papa L, Hoelle R, Idris A. Systematic review of definitions for drowning incidents. *Resuscitation*. Jun 2005;65(3):255-64.
2. Van Beeck EF, Branche CM, Szpilman D, Modell JH, Bierens JJ. A new definition of drowning: towards documentation and prevention of a global public health problem. *Bull World Health Organ*. Nov 2005;83(11):853-6
3. Orłowski JP. Drowning, near-drowning, and ice-water submersions. *Pediatr Clin North Am*. Feb 1987;34(1):75-92.
4. Suominen P, Baillie C, Korpela R, Rautanen S, Ranta S, Olkkola KT. Impact of age, submersion time and water temperature on outcome in near-drowning. *Resuscitation*. Mar 2002;52(3):247-54.
5. Topjian AA, Berg RA, Bierens JJ, Branche CM, Clark RS, Friberg H, et al. Brain Resuscitation in the Drowning Victim. *Neurocrit Care*. Sep 6 2012.

**OPORTUNITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL ENCEFALITEI HERPETICE
LA NOU-NĂSCUȚI ȘI COPII DE VÂRSTĂ FRAGEDĂ**
**Mariana Robu, Svetlana Hadjiu, Ion Iliciuc, Cornelia Călcâi, Elvira Iavorschii, Elena
Hadjiu, Andrei Bunduchi, Angela Jelihovschi**
Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”, Clinica Neuropediatrie

Summary

Peculiarities of diagnosis of herpes encephalitis of newborns and young children

Infection with herpes simplex virus (HSV) is an infectious disease with multiple clinical manifestations. Encephalitis (meningoencephalitis) is among the most severe forms of this condition. Central nervous system of the child is very vulnerable under the action of herpes virus. It causes death in 70%, most commonly in the first weeks of development, due to coma. Assessment of clinical features at different ages needed to be known to initiate a diagnostic algorithm as early possible.

Rezumat

Infecția cu virusul herpes simplex (HSV) este o boala infecțioasă cu mai multe manifestări clinice. Encefalita (meningo-encefalită), este una dintre cele mai severe forme de boala. Sistemul nervos central al copilului este foarte vulnerabil sub impactul virusului herpes. Aceasta este cauza de deces la 70%, de multe ori în primele câteva săptămâni de dezvoltare, din cauza comei. Aprecierea caracteristicilor clinice ale encefalitei herpetice la copii trebuie să fie știută pentru a începe un tratament cât mai curând posibil.

Actualitatea studiului

Ponderea infecțiilor virale este înaltă pentru patologia pediatrică. Grație dezvoltării virusologiei și imunologiei experimentale este posibilă identificarea agentului etiologic. Vom cita tipurile noi de HHV, CMV, HIV etc. [20].

Actualmente s-au acumulat date relevante despre răspândirea infecției herpetice la nivel mondial, iar mortalitatea cauzată de ea, conform estimărilor OMS, se situează pe locul doi (15,8%) în grupul infecțiilor virale, cedând doar gripei (35,8%) [2, 7, 21].

Infecția cu VHS este o boală infecțioasă cu manifestări clinice multiple. Encefalita (meningoencefalita) numărându-se printre formele cele mai severe a acestei patologii. Encefalita herpetică (EH) este una dintre cele mai frecvente printre encefalitele virale primare sporadice. În Statele Unite ale Americii EH reprezintă până la 20% din totalul cazurilor de encefalită [2, 25, 27].

Evoluția spontană a EH cel mai frecvent este severă și cauzează moartea în 70% cazuri, cel mai frecvent în primele săptămâni de evoluție, pe fondal de comă [4, 21, 22]. În majoritatea cazurilor supraviețuirea este asociată cu sechele severe, în special sub formă a unui sindrom amnestic, a unei afazii sau a tulburărilor de comportament [1, 6, 12, 22, 23].

Existența unui procent mare de forme clinice asimptomatice cu excreția virusului contribuie la extinderea „endemică” a infecției cu VHS. În țările cu statut economic redus seroconversia VHS tip 1 se produce la 33% din copii cu vârsta pînă la 5 ani și se apreciază la 70-80% din adolescenți. În țările dezvoltate seroprevalența la copii mai mici de 5 ani și la adolescenți este joasă (20%) [2].

Infecția cu VHS tip I de obicei se produce în copilărie și evoluează asimptomatic sau subclinic în 90% din cazuri. Doar la 1% din copii se înregistrează gingivostomatita herpetică, herpes labial, EH etc. [2, 26].

Infecția cu HSV tip 2 se înregistrează la adolescenți, concomitent cu activitatea sexuală [31], fapt care în mare măsură induce la menținerea transmiterii intrauterine a infecției. Astfel, în ultimii 25 ani a crescut incidența herpesului neonatal, în SUA constituind 28,2 cazuri la 100000 nou-născuți, în Europa – 1 la 70.000 nașteri. În Republica Moldova conform datelor CNȘPMP (2005) seroprevalența la markerii VHS tip1 a constituit 98% [25].

IH prin polimorfismul său clinic impune probleme majore de diagnostic diferențial. Toate cele menționate au servit repere fezabile pentru inițierea actualului studiu.

Obiectivele studiului

1. Evaluarea caracteristicilor clinice ale encefalitelor herpetice, la copii cu vârsta cuprinsă între 0-5 ani.

2. Determinarea frecvenței de detectare a genomului HSV la copiii mici și noi-născuți.

3. Caracteristica tabloului neuroimagic al EH.

Materiale si metode

Obiectul de studiu în cercetarea noastră au servit copiii cu vârsta cuprinsă între 0-5 ani, pacienți suspecți pentru o infecție herpetică cu afectarea SNC și pacienți cu febră, convulsii și/sau semne de focar, internați în secțiile clinice ale IMSP ICȘOSMC și la Spitalul Clinic municipal de Boli contagioase la copii (SCMBCC).

În studiu au fost incluși 20 de pacienți cu vârsta cuprinsă în intervalul 0-5 ani, dintre care 10 copii nou-născuți (3 fetițe și 7 băieți), 7 copii cu vârsta de 1 an (4 fetițe și 3 băieți), și 3 copii cu vârsta 5 ani (1 fetiță și 2 băieți).

Toți copiii incluși în studiu au fost supuși examenului clinic general și neurologic. Investigațiile au început cu interogarea standard a mamei, conform metodei de anchetare. Examenul general al copiilor a inclus aprecierea dezvoltării pacientului, starea reflexelor neurologice, prezența erupțiilor herpetice caracteristice: durata, caracterul, sindromul algic și de intoxicație.

Au fost efectuate următoarele investigații suplimentare: hemoleucograma; cercetarea citologică și biochimică a lichidului cefalorahidian, cercetarea markerilor infecției cu HS virus tip 1 și 2 (HSV 1, HSV 2 în elementele tisulare ale sângelui și LCR – prin metoda imunofluorescență cu anticorpi monoclonali, anti- HSV ½ IgM, anti HSV ½ IgG – metoda

imunoenzimatică ELISA), neurosonografia (NSG), tomografia computerizată cerebrală (TC), rezonanță magnetică nucleară (RMN).

Studiul s-a axat deasemenea și pe semnele clinice generale sau de focar, prezente la bolnavi în timpul adresării la medic.

Rezultate obținute

La etapa actuală de dezvoltare a civilizației, infecțiile virale persistente sunt o provocare majoră pentru sănătatea publică, realizând în mod decisiv (peste 90%) din cazurile de transmitere intrauterine ale lor.

În studiu au fost selectați 20 pacienți, care au îndeplinit cerințele de elegibilitate, dintre care 10 copii nou-născuți (3 fetițe și 7 băieți), 7 copii cu vârsta de 1 an (4 fetițe și 3 băieți) și 3 copii cu vârsta 5 ani (1 fetiță și 2 băieți).

În toate loturile de pacienți a fost colectat minuțios anamnesticul perinatal. Analizând anamnesticul perinatal s-a constatat că 70% au fost diagnosticate cu infecție herpetică în timpul gravidității, dintre care 50% - cu HSV tip 1 și 20% - cu VHS tip 2 (fig. 1). Infecția herpetică, formele recidivante, au fost prezente la o treime de mame. În același timp nu au prezentat recidive sau acuze de prezență a infecției herpetice pe parcursul sarcinii 30% mame.

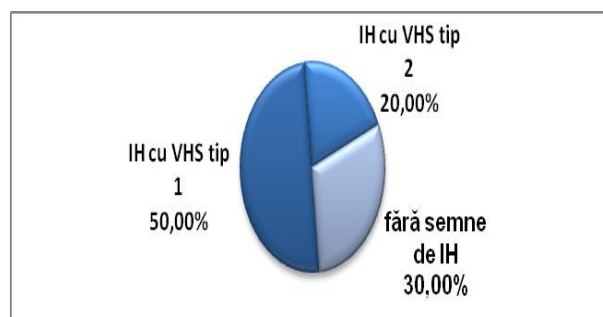


Figura 1. Frecvența diagnosticării perinatale a infecției herpetice

A fost efectuată analiza comparativă a criteriului de vârstă a mamelor cu infecție herpetică la momentul nașterii. Astfel, infecția herpetică a fost diagnosticată mai frecvent la nou-născuții de la mamele cu vârsta 20 ani, urmată de cele cu vârsta cuprinsă între 21-30 ani, cu excepția grupei de vârstă 31-40 ani, la care această infecție s-a întâlnit mai rar (tab. 1).

Tabelul 1

Repartiția membrilor pe grupe de vârstă, diagnosticate cu infecție herpetică în timpul sarcinii, %

Grupurile de vârstă, ani	Lotul observat, %		
	nou-născuți	1 an	5 ani
Până la 20 ani	70	55	
21-30	20	35	100
31-40	5	10	
Peste 41 ani	5	0	

S-a constatat că mamele nou-născuților și copiilor de vârstă fragedă (incluși în studiu) diagnosticați cu EH au prezentat o anamneză obstreticală complicată: 45% au avut câte un avort spontan, 35% - câte 2 avorturi, 20% - câte 3 și mai multe avorturi spontane (fig. 2).

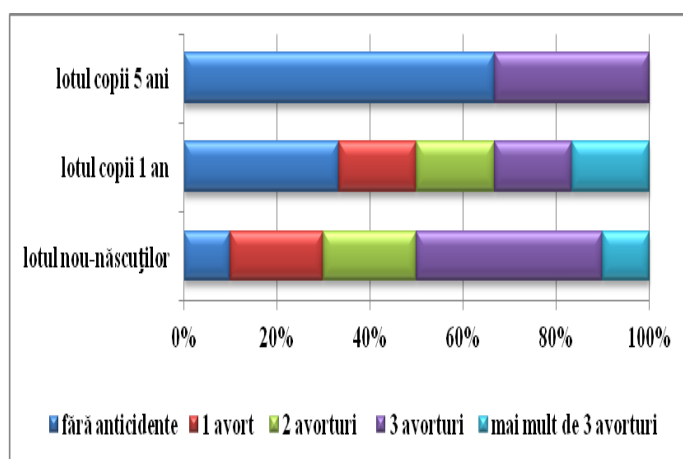


Figura 1. Repartizarea mamelor copiilor cu EH aflați sub observație, în funcție de numărul de avorturi spontane în anamneză, %

Până la apariția primară a infecției herpetice la mame rata avorturilor spontane a constituit 15% din cazuri, iar după reactivarea ei – 50%. Aceste rezultate confirmă că prezența infecției herpetice în timpul sarcinii crește riscul transmiterii intrauterine a infecției.

Starea nou-născuților după naștere a fost apreciată conform scorului Apgar, estimat peste un minut și peste cinci minute după naștere. Cea mai mare parte din nou-născuți au avut o stare bună la naștere: 8/8 puncte au fost apreciate la 55% cazuri (11 copii) și mai mult de 8 puncte 5% (1 copil). La 10% (2 copii) s-a constatat asfixie medie (scorul Apgar 6/7 puncte), asfixia ușoară (7/7 puncte) – la 30% (6 copii) (tab. 2).

Tabelul 2

Evaluarea stării nou-născuților după naștere conform scorului Apgar, %

Scorul Apgar	Lotul investigat						Total	
	nou-născuți		copii 1 an		copii 5 ani			
	n	%	n	%	n	%	n	%
6/7 puncte	2	20	0		0		2	10
7/7 puncte	3	30	2	28,6	1	33,3	6	30
8/8 puncte	5	50	5	71,4	1	33,3	11	55
>8 puncte	0	0	0	0	1	33,3	1	5

Greutatea ponderală la naștere a copiilor care au suportat ehcefalită herpetică în perioada de nou-născut a constituit în medie 2350,2±150,35 grame, a copiilor din lotul II – 2750,2±123,18 grame, iar a copiilor cu vârstă de 5 ani – 3345,0±82,5 grame.

6 (30%) copii au prezentat retard de dezvoltare intrauterină în perioada fetală, înregistrându-se particularități în loturile investigate. Astfel, 4 copii diagnosticați cu retard de dezvoltare intrauterină erau din lotul I, ceea ce corespunde cotei de 25%, și 2 copii - din lotul II, ceea ce reprezintă 28.6% (fig. 3).

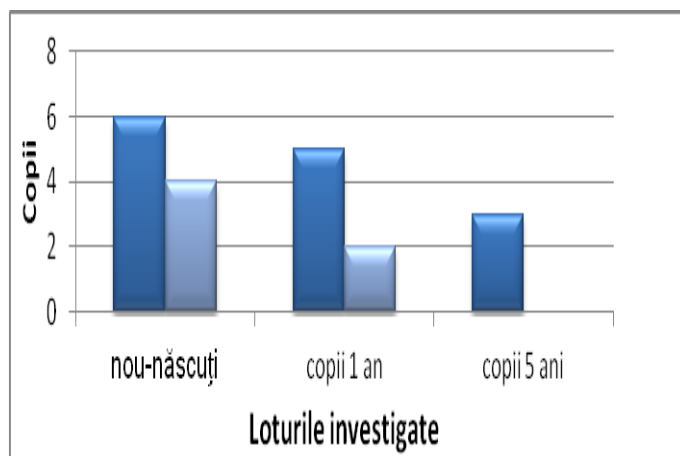


Figura 3. Frecvența retardului de dezvoltare intrauterină în loturile de studiu

Analiza antecedentelor copiilor cu encefalită herpetică a pus în evidență prezența anamneșticului epidemiologic pozitiv la copii din lotul nou-născuților (50% au provenit de la mame care au suportat herpes genital în perioada sarcinii); gingivostomatită herpetică (42.8% cazuri) și herpesul labial (28.5% cazuri) la copii din lotul II (vârsta 1 an); și herpes perionazal (33.3% cazuri). A fost înregistrat contactul recent (cu 2-3 zile înainte de debutul bolii) cu bolnavi cu herpes labial în stadiul eruptiv în 66.6% cazuri (fig.4).

S-a constatat că encefalita herpetică neonatală s-a dezvoltat pe parcursul primelor 1-4 săptămâni de viață. Majoritatea pacienților cu EH din lotul nou-născuților prezentau somnolență, hipotonie, manifestări convulsive, febră, tulburări de conștiință, tulburări vizuale etc. S-au înregistrat unele particularități de frecvență în funcție de tipul encefalitei neonatale: precoce sau tardivă. Starea copiilor a fost apreciată ca: gravă sau foarte gravă. Date despre evoluția encefalitei herpetice la această categorie de pacienți sunt relatate în tab. 3.

S-a constatat că encefalita herpetică neonatală s-a dezvoltat pe parcursul primelor 1-4 săptămâni de viață. Majoritatea pacienților cu EH din lotul nou-născuților prezentau somnolență, hipotonie, manifestări convulsive, febră, tulburări de conștiință, tulburări vizuale etc.

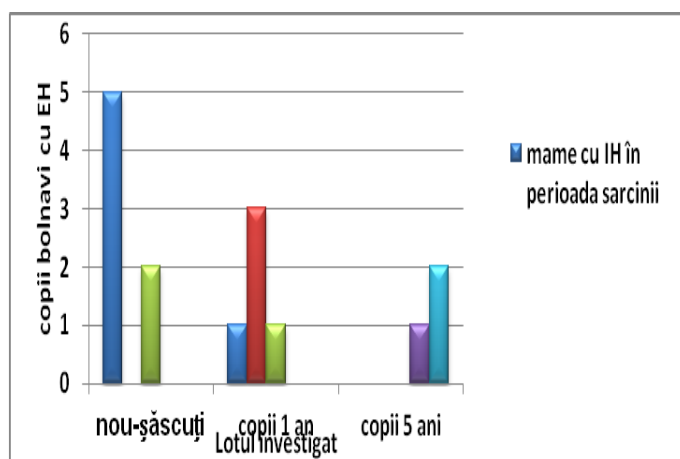


Figura 4 Factorii care au implicat susceptibilitatea encefalitei herpetice

S-au înregistrat unele particularități de frecvență în funcție de tipul encefalitei neonatale: precoce sau tardivă. Starea copiilor a fost apreciată ca: gravă sau foarte gravă. Date despre evoluția encefalitei herpetice la această categorie de pacienți sunt relatate (tab. 3).

Tabloul clinic evolutiv al EH neonatale (în loturile de studiu)

Itimi	EH neonatală precoce, n=5		EH neonatală tardivă, n=5		Total lotul nou-născuți, n=10	
	n	%	n	%	n	%
Mame cu IH recidivantă în timpul sarcinii	5	100	0	0	5	50
Somnolență	3	60	4	80	7	70
Hipotonie difuză	4	80	5	100	9	90
Convulsii motorii parțiale clonice, ce afectează hemifața și membrul superior homolateral, de scurtă durată, frecvente	3	60	1	20	4	30
Crize convulsive generalizate	3	60	3	60	6	60
Sindrom de inhibiție (letargie, stupor, comă)	1	20	1	20	2	20
Febră	0	0	5	100	5	50
Tulburări vizuale (nu fixează, nu urmărește) :	2	40	5	100	7	70
Hiperbilirubinemie	3	60	3	60	6	60
Sindromul toxiinfecțios	0	0	5	100	5	50
Manifestări herpetice muco-cuta musculo-cutanate	0	0	0	0	0	0

La copiii din studiu, EH neonatală precoce a debutat în primele 7 zile de viață la 5 nou-născuți și se caracteriza prin progresia rapidă a semnelor neurologice din primele ore de boală cu tulburări de conștiință până la comă (1 caz), convulsii generalizate (la 3 pacienți). Sindromul toxi-infecțios și manifestările herpetice muco-cutanate lipseau. La toți 5 nou-născuți mamele au suportat pe parcursul sarcinii herpes simplex tip 1 sau tip 2 cu numeroase reactivări (tab.3).

EH neonatală tardivă s-a manifestat la a 14-28-a zi de viață la 5 copii (50%) prin debut acut cu febră (100%) și semne toxice generale. La a 2-4-a zi a bolii la copii au apărut convulsii generalizate (30%) sau de hemitip (la 10%) și tulburări de conștiință până la comă (1 caz (10%)) sau obnubilare (tab. 3). Nu s-au apreciat manifestări herpetice generalizate sau viscerale. Circa 90% din toți nou-născuții care sufereau de EH prezentau o hipotonie difuză cu pierderea abilităților neurologice specifice acestei perioade de dezvoltare (tab. 3).

În anamnestical pacienților cu vârsta de un an (42.9% cazuri) s-au constatat manifestări herpetice mucocutanate (gingivostomatită), iar în 28.5% cazuri - herpes labial (fig. 5).

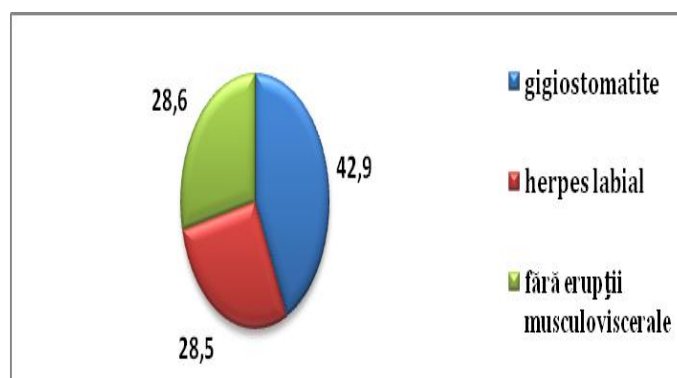


Figura 5. Frecvența erupțiilor herpetice tipice la copii cu EH cu vârsta de 1 an

Debutul acut al bolii s-a înregistrat în jumătate din cazuri, care au prezentat forme generalizate a infecției. S-au apreciat semne toxice generale și febră la a 3-6-a zi a bolii [în 85.7% – convulsii și tulburări de conștiință până la comă; decorticare 2 (28.5%) cazuri, insuficiență respiratorie și poliorganică (28.5%)]. Semnele de focar sunt expresia suferinței localizării cerebrale. Apar sub formă de mișcări mioclonice într-un membru sau un hemicorp. Pe când tetraparezeele, hemiparezeele sau monoparezeele sechelare, care la copii apar mai târziu, reflectă prematuritatea funcțională și organică a sistemului nervos central (42,8%) (tab.4).

Tabelul 4

Tabloul clinic evolutiv al EH la copii cu vârstă de 1 an

Itimi	N	%
Debut cu febră	6	85,7
Tulburări digestive (greață, vomă)	3	42,8
Crize convulsive focalizate, care afectează fața și membrul superior și deficitul motor localizat evidențiat la 1-3 zile de la debutul crizelor	3	42,8
Crize convulsive generalizate	2	28,5
Stare confuzională, decorticare	2	28,5
Insuficiență respiratorie și poliorganică	2	28,5
Pierderea achizițiilor motorii	5	71,4
Tulburări comportamentale	2	28,5

La copiii cu vârstă de 5 ani au prevalat formele focale de EH asupra celor difuze. De obicei, astfel de evoluție este determinată de reactivarea infecției herpetice latente și pătrunderea HSV în encefal retroaxonal prin ganglionii senzoriali ai nervilor trigemeni, olfactiv, vag, ocular sau oculomotor.

Manifestările catarale respiratorii și cefalea intensă, ce au apărut cu 1-2 săptămâni înainte de debutul bolii, au anticipat simptomele encefalitice în toate cazurile. Unul din copii la momentul internării a prezentat erupții perioronazale în stadiul de crustă.

La 2 pacienți (66.6%) boala a debutat acut, cu febră până la 38-40°C. În toate cele 3 cazuri s-a înregistrat cefalee progresivă, convulsiile parțiale repetitive (100% din cazuri), edem cerebral și hemipareză (la 2 copii) (tab.5).

Tabelul 5

Tabloul clinic evolutiv al EH la copii în vârstă de 5 ani

Itimi	N	%
Debut cu febră 39-30 °C	2	66.6
Crize epileptice localizate	3	100
Stare confuzională	3	100
Dezorientare temporo-spațială	2	66.3
Tulburări de vorbire	3	66.6
Pierderea achizițiilor motorii	2	66.6
Cefalee	3	100
Tulburări comportamentale	3	100

Faza de stare din EH s-a manifestat clinic prin tulburări de vorbire (agnozie, afazie, aprexie) în 100% cazuri; tulburări de conștiință, pierderea achizițiilor motorii (66.6%); dereglări ale funcțiilor vitale (49%) (tab.5).

Datele relatate anterior pun în evidență un șir de particularități esențiale în tabloul clinic evolutiv al encefalitelor herpetice la copii, în funcție de vârstă. Acest fapt poate fi explicat prin existența legităților de dezvoltare a infecției herpetice, și anume, particularitățile persistenței virusurilor și reacțiile imune specifice și nespecifice ale gazdei.

EH, fiind o maladie infecțioasă, implică sistemul imun în menținerea echilibrului fiziologic cu cel patologic. Sistemul imun, reprezintă un complex de celule imunocompetente, capabile să detecteze, să neutralizeze și să elimine din organism diverși agenți patogeni, care au pătruns din mediul extern, predestinați pentru a preveni dezvoltarea procesului inflamator.

Particularitățile HVS de a persista toată viața și a se reactiva periodic sunt în mare măsură determinate de prezența multiplelor mecanisme de apărare și, deasemenea, de capacitatea virusului de a evita controlul sistemului imun. Însă, imunitatea umorală joacă un rol neesențial în prevenirea recidivelor infecției herpetice.

Evaluarea aspectelor imunologice în EH la copii de vârstă fragedă este indispensabilă pentru a lua decizia conduitei terapeutice eficiente. În această ordine de idei am considerat important evaluarea și caracterizarea tabloului imunității al EH la nou-născuți și copii de vârstă fragedă.

Răspunsul imun umoral este determinat de limfocitele B prin secreția anticorpurilor specifice [26]. În cadrul actualului studiu decelarea anticorpurilor antiherpetice sau a imunoglobulinelor specifice a constituit un deziderat important pentru stabilirea diagnosticului de EH și aprecierea eficacității tratamentului imunomodulator sau antiviral administrat.

Imunoglobulinele (Ig) antiherpetice au fost apreciate în serul sanguin al copiilor cu EH prelevat din vena cubitală înainte de tratament și peste o lună după tratament. Pentru confirmarea diagnosticului IH și aprecierea modului de infectare am considerat important efectuarea investigațiilor virusologice la copii și la mame. Mamele au fost investigate la internarea copiilor în staționar, doar o singură dată. Reamintim, că cea mai importantă condiție pentru infirmarea diagnosticului este lipsa imunoglobulinelor specifice antiherpetice la persoane sănătoase.

În urma investigațiilor serologice s-a constatat prezența imunoglobulinelor specifice VHS tip 1 și VHS tip 2 în titrurile detectabile, în 100% cazuri la pacienții cu EH luați în studiu, precum și la mamele acestora. Prin această metodă s-a confirmat calea inrauterină de transmitere a infecției herpetice ca rezultat a penetrării barierii fetoplacentare (tab. 6).

Tabelul 6

Nivelul imunității umorale în encefalitele herpetice

Lotul investigat	Itimi	Tipul și titrul imunoglobulinilor, UI/ml							
		anti HSV ½ IgG				anti HSV ½ IgM			
		> 0,9 < 1,1		> 1,1		> 0,9 < 1,1		> 1,1 < 2,0	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Lotul I, nou-născuți	pacienți n=10	8	80	2	20	2	20	8	80
	mamele pacienților	3	30	7	70	5	50	5	50
Lotul II, copii 1 an	pacienți n=7	0	0	4	57,1	2	28,5	5	71,5
	mamele pacienților	5	71,5	2	28,5	5	71,5	0	0
Lotul 3, copii 5 ani	pacienți n=3			3	100			3	100
	mamele pacienților			2	66,6			2	66,6

La 3 pacienții mamele cărora au suportat pe parcursul sarcinii HSV tip 2 evoluție acută a fost confirmată primoinfecție cu HSV tip 2 care s-a caracterizat prin răspuns imunologic specific. La 5 nou-născuți mamele cărora au suportat pe parcursul sarcinii reactivări repetate ale infecției cu HSV tip 1 s-a stabilit primoinfecție cu HSV tip 1.

În cazul când se suspecta prezența IH dar rezultatele serologice erau negative s-a indicat aprecierea virusului în alte materii biologice: urină, LCR etc. Am căutat prezența AND-ului în sânge și LCR. A fost apreciat un rezultat pozitiv în 2 cazuri. Acești copii erau nou-născuți cu starea extrem de gravă, cu nivelul IgG în valoare de 1.9-2.8 UI/ml și IgM rezultat negativ, examenul serologic fiind efectuat inițial la internare. Astfel, trebuie menționat, că pentru confirmarea diagnosticului de IH, este important prezența ADN-ului viral și predominarea agresivității virusului chiar și în lipsa IgM specific în sânge.

Citokinele sunt glicoproteine responsabile de interacțiunile intre celulare, ce joacă un rol important în reglarea imunității și inflamației. Citokinele proinflamatorii: IL1, IL6, TNF α , obținute din Th1; și antiinflamatorii: IL2, IL4, IL5, IL10, produse de Th2, se conțin într-o concentrație mică în secretele biologice și țesuturile persoanelor sănătoase. O concentrație înaltă de citokine indică prezența unui proces inflamator progresiv[21,26].

Datele literaturii de specialitate evidențiază că HVS este un imunogen puternic, ce stimulează atât răspunsul imun umoral, cât și cel celular. Se discută pe larg rolul citokinelor în patogenia procesului inflamator viral, posibilitatea HVS de a persista în macroorganism și a evita controlul imun [20, 21, 26].

În studiul actual am considerat important de a efectua analiza imunității tisulare. În acest sens am examinat hemoleucograma bolnavilor cu EH incluși în studiu la treia și a șaptea zi după debutul bolii.

Pe hemoleucogramele bolnavilor incluși în studiu am constatat anemie de gradul I (10 cazuri - 50%), leucocitoză moderată (12 cazuri - 60%) sau pronunțată (8 cazuri - 40%), cu neutrofilie (4 cazuri - 20%) și devierea formulei leucocitare spre stânga (4 cazuri - 20%), cu valori ale VSH-lui în limitele normei (8 cazuri - 40%) sau crescute (12 cazuri - 60%). Numărul mediu de leucocite în sângele periferic ale copiilor din lotul nou-născuților s-a apreciat în următoarele valori: $19,6 \pm 1,38 \times 10^9$ iar la copiii cu vârsta de 1 an - $18,3 \pm 0,38 \times 10^9$. Conținutul limfocitelor s-a constatat mărit, constituind valorile medii $8,8 \pm 0,35 \times 10^9$, în lotul nou-născuților și $8,7 \pm 0,36 \times 10^9$, în lotul pacienților cu vârsta de 1 an. În lotul copiilor cu vârstă de 5 ani diagnosticați cu EH valorile medii ale limfocitelor erau $8,9 \pm 0,34 \times 10^9$ (tab.7).

Tabelul 7

Nivelul imunității celulare la copii de vârstă fragedă cu EH

Itimi	Lotul investigat					
	nou-născuți n=10		copii 1 an n=7		copii 5 ani n=3	
	inițial	după tratament	inițial	după tratament	inițial	după tratament
Leu $\times 10^9$	19,6 \pm 1,38	6,7 \pm 0,34	18,3 \pm 0,38	6,7 \pm 0,31	15,5 \pm 0,32	6,4 \pm 0,91
Lf $\times 10^9$	8,8 \pm 0,35	7,7 \pm 0,35	8,7 \pm 0,36	7,6 \pm 0,34	8,9 \pm 0,34	7,7 \pm 0,32

Rezultatele obținute în cadrul actualei cercetări au fost corelate cu datele literaturii de specialitate și au adus dovezi elocvente despre confirmarea unui proces inflamator acut. Au fost estimate rezultatele paraclinice obținute până și după administrarea tratamentului antiviral și imunomodulator. Conform rezultatelor obținute s-au obținut rezultate benefice în toate loturile investigate.

Puncția lombară a fost efectuată la toți pacienții (100% cazuri) aflați sub observație, din motivul apariției semnelor de meningoencefalită și edem cerebral acut. Au fost constatate următoarele modificări sugestive în LCR: pleiocitoză limfocitară discretă (5-200/mm), hiperalbuminorahie (5-10 g/l), creșterea titrului interferonului în LCR (fig. 6).

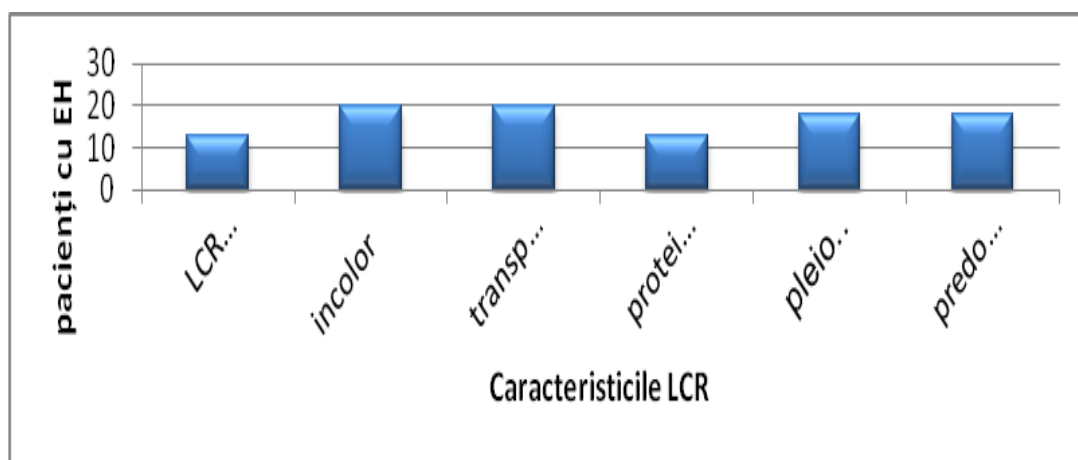


Figura 6. Caracteristicile LCR în encefalitele herpetice la copii de vârstă fragedă

Toți pacienții aflați sub observație au prezentat tablou clinic de meningoencefalită severă cu debut progresiv, febră – 39/40°C, iritabilitate, hiperexcitabilitate, cefalee, convulsii, până la tulburări de conștiință. Copii nou-născuți și sugari prezentau anorexie și refuzau sânul. Sindromul encefalitic s-a manifestat prin următoarele simptome: tulburări de conștiință, convulsii, bombarea fontanelei, opistotonus, sindrom piramidal. Coma s-a instalat doar la un copil nou-născut, după 2 zile de la debutul bolii.

Tabloul EEG. Variabilitatea manifestărilor clinico-neurologice la copiii din studiu cu EH a fost mare și s-a manifestat prin convulsii generalizate până la semne de focar epileptic. La toți copiii erau prezente accesile convulsive sub formă de spasme, la fel ca și retardul mental și modificările patologice pe traseul EEG sub formă de activitate asimetrică de unde lente difuze cu amplitudine crescută din stânga sau din dreapta.

Am urmărit o relație directă dintre deteriorarea psihomotorie a copilului și debutul crizelor convulsive, cu cât mai precoce apăreau convulsiile cu atât mai gravă era afectarea psihomotorie la copii. La majoritatea pacienților cu vârsta de 1 an și 5 ani, s-a constatat pierderea achizițiilor neuropsihice și a contactului vizual și apariția hipotoniei axiale. Simptomele de focar apărute au agravat prognosticul.

Traseele EEG ale copiilor de vârstă fragedă cu encefalita herpetică s-au caracterizat printr-o activitate lentă difuză la 18 pacienți luați în cercetare, ceea ce constituie 90% cazuri. Aspectul de hipsaritmie tipică, caracteristic pentru spasmele care complică leziunile focale progresiste și neprogresiste, a fost înregistrat la 3 copii, care au suportat EH la vârsta de nou-născut. Un astfel de traseu EEG s-a stabilit după 6 luni de boală. Pe înregistrările EEG erau prezente trasee formate din unde polimorfe. Cele mai frecvente modificări EEG întâlnite la pacienții cu EH în actualul studiu au fost:

1. Activitate epileptoidă cu vârf izolat, regunea occipitală, predominare interemisferică migratoare.
2. Activitate epileptoidă vârf izolat, periodic grupate în regiunea centrală sinistra, periodic cu distribuție difuză.
3. Activitate epileptoidă, complexe izolate și grupate vârf undă lentă cu distribuție difuză.

4. Impulsație epileptoidă în formă de valuri ascuțite și complexuri de val ascuțit unda lentă cu iradiere în emisfera opusă din regiunea Ta-Tm pe dreapta cu extindere în reg F. Semne de disfuncție a structurilor mediobazale.

5. În regiunea temporală pe stînga unde lente delta-polimorfe hipervoltate intricate de valuri ascuțite monofazice și bifazice și unice complexuri atipice de vârf unda fără iradiere în emisfera opusă.

6. Activitate epileptoidă continuă cu complexe izolate și grupate vârf undă lentă în regiunea T-F dreapta cu iradiere în emisfera opusă periodic cu distribuție difuză.

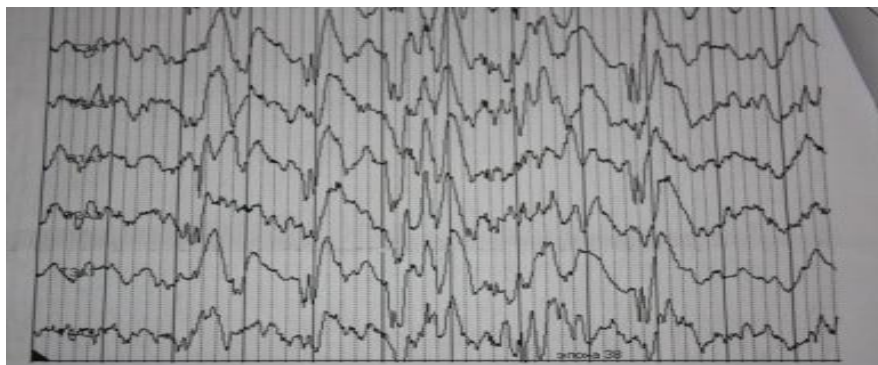


Figura 7. Traseu din unde hipervoltate polimorfe teta și delta, cu multiple epifenomene greu de localizat

Evaluarea în dinamică a tabloului EEG a permis depistarea unei legități, și anume: Inițial, în perioada de debut, de obicei, s-au înregistrat descarcări cu durata 2-4 sec epileptoide din structurile adânci cu distribuție difuză cu accent în emisfera dreaptă sau stîngă, adică asimetrice. S-a constatat incidența frecventă a undelor hipervoltate alfa și teta ascuțite și complexe vârf undă. Peste o săptămână s-au înregistrat unde hipsaritmice. Peste o lună - unde hipsaritmice difuze continue pe emisfera afectată.

Tabloul neurosonografic a pus în evidență focare hipodense, urmate de necroză în lobul frontal, temporal sau occipital al encefalului. Pentru o elucidare mai elocventă a tablourilor sonografice în continuare vom prezenta rezultatele a două studii de caz, cu descrierea neurosonografiei efectuate în dinamică.

Tabloul computer tomografic cerebral. Conform protocolului clinic național CT cerebrală și RMN se face doar în caz de necesitate.

În cercetarea actuală tomografia cerebrală a fost efectuată doar la 5 pacienți, din lotul nou-născuților. Rezultatele obținute sunt expuse mai jos.

Substanța albă hipodensă. Structurile medii cerebrale fără deplasare. Spațiul subarahnoidal uniform. Concluzie: edem cerebral, focare de encefalită la nivelul nucleilor bazali

În emisfera stîngă temporo-parietal preponderent în substanța albă zone hipodense. Structurile medii cerebrale fără deplasare. Fisurile Silviene și spațiul subarahnoidal fără dilatare (focare de encefalită) - focar ischemic în emisfera stîngă temporo-parietal.

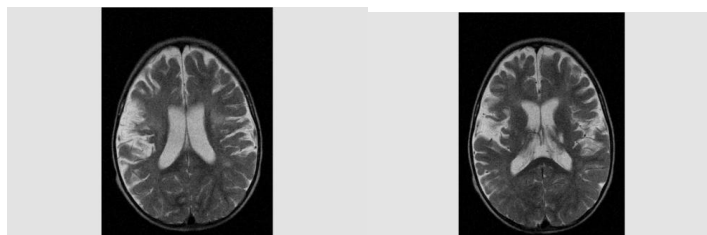
Dilatarea pronunțată a spațiului subarahnoidal al ambelor emisfere cerebrale. Dilatarea pronunțată, asimetrică a sistemului ventricular. Sindrom hidrocefal-atrofic. Multiple chisturi în proiecția nucleilor bazali și substanța albă a lobilor parietali bilateral.

Focar atrofic PV emisfera stîngă, zonă hipodensă 16H. Sistemul ventricular asimetric dilatat. Nu este exclus calcinat intracerebral în emisfera dreapta (leucomalacie PV emisfera stîngă).

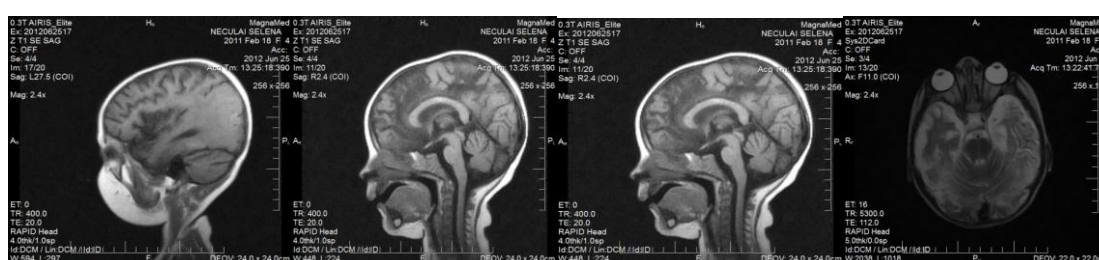
Proces inflamator în ambele emisfere temporo-parietal pe stînga, parasagital și parietal pe dreapta.

În toate cazurile CT cerebral a pus în evidență focare de hipodensitate, apoi de necroză în lobul frontal, temporal sau occipital al encefalului.

Tabloul EH vizualizat prin Rezonanță Magnetică Nucleară. 2 pacienți cu EH au fost examinați prin RMN cerebrală, unul din lotul nou-născuților și altul din lotul copiilor cu vârsta de un an. Rezultatele examinării sunt prezentate mai jos.



Modificări cerebrale sugestive pentru un proces inflamator. Afectarea predominant a regiunilor parieto-occipital, temporal și insular bilateral.



Afectarea patologică difuză masivă a substanței albe subcorticale și profundă la nivelul emisferelor cerebrale cu excepția ganglionilor bazali și talamusului marcată de hipersemnalitate în tehnica T2 și hiposemnalitate în T1 cu păstrarea arhitectonicii gyrale. Ventricolii laterali și 3 ușor dilatați, spațiile subarahnoidiene ușor lărgite. Structura cerebeloasă păstrată. Modificări sugestive pentru a-hipodemielinizare a substanței albe cerebrale pe fondal de infecție herpetică.

Examenul prin RMN cerebrală a pus în evidență modificări sugestive pentru hipodemielinizare a substanței albe cerebrale pe fondal de infecție herpetică.

Concluzii

1. Conform antecedentelor la copiii cu encefalită herpetică este prezent anamnestical epidemiologic pozitiv: în lotul nou-născuților 50% copii provin de la mame care au suportat herpes genital în perioada sarcinii; la copii cu vârsta de 1 an encefalita herpetică se realizează după gingivostomatită herpetică (42.8% cazuri), herpesul labial (28.5% cazuri), herpes perionazal (33.3% cazuri), precum și după contact recent (cu 2-3 zile înainte de debutul bolii) cu bolnavi cu herpes labial în stadiul eruptiv (66.6% cazuri).

2. Circa 90% din toți nou-născuții ce suferau de encefalită herpetică vor prezenta o hipotonie difuză cu pierderea performanțelor neurologice specifice acestei perioade de dezvoltare.

3. Prevalarea formelor focale asupra celor difuze de encefalită herpetică la copiii cu vârstă de 5 ani, este rezultatul reactivării infecției herpetice latente și pătrunderea HSV în encefal retroaxonal prin ganglionii senzoriali ai nervilor trigemeni, olfactiv, vag, ocular sau oculomotor.

4. Prezența imunoglobulinilor specifice VHS tip 1 și VHS tip 2 în titre detectabile la toți pacienții din studiu, precum și la mamele acestora, a confirmat indispensabil calea inrauterină de transmitere a infecției herpetice în urma penetrării barierei fetoplacentare. Astfel, statutul imunologic celular din encefalita herpetică este caracteristic unui proces inflamator acut.

5. Tablourile neurofiziologice pun în evidență trasee electrice cu activitate asimetrică de unde lente difuze cu amplitudine crescută din stânga sau din dreapta (EEG), asimetrice.

6. Tablourile neuroimagistice vor fi dominate de focare hipodense, apoi de necroză în lobul frontal, temporal sau occipital al encefalului (NSG și CT cerebrală) și hipodemielinizare a substanței albe cerebrale (RMN).

Bibliografie

1. Amir J., Harel L., Smetana Z. et al. *The natural history of primary herpes simplex type 1 gingivostomatitis in children*. *Pediatri. Dermatol.* 1999, 16:259-263.
2. Aramă V., Streinu Cercel. *Infecții cu Herpesvirusuri* Infomedica, București, 2002, p.470
3. Bryson Y., Dillon M., Bernstein DI. *Risk of acquisition of genital herpes simplex virus type 2 in sex partners of persons with genital herpes: a prospective couple study*. *J Infect Dis.* 1993;167(4):942.
4. Caroline M. Rudikh, Grand S. Hoekzema *Neonatal Herpes Simplex Virus Infections*, American family physician volume 65, Number 6 / march 15, 2002 p. 1138-1142.
5. Higgins C.R., Schofield JK., Tatnall FM., et al. *Natural history, management and complications of herpes labialis*. *J Med Virol Suppl.* 1993;1:22–26.
6. Gavriliuc M., Casian M., Spânu C. *Infecțarea sistemului nervos central cu virusul Herpes Simplex: considerații diagnostice și terapeutice*, *Anale Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*, Chișinău, 2000, Ediția 1, volumul 3, p. 305- 310.
7. http://ainmd.org/publ/infecțiile_snc/encefalitele/encefalitele/5-1-0-3.
8. Jeffrey P., Angela M. , Kay Hogle, Versalovic J. *Differences in Laboratory Findings for Cerebrospinal Fluid Specimens Obtained from Patients with Meningitis or Encephalitis Due to Herpes Simplex Virus (HSV) Documented by Detection of HSV DNA*. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35:414-419.
9. Johnson R.E., Nahmias A.J., Magder LS., et al. *A seroepidemiologic survey of the prevalence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States*. *N Engl J Med* 1989; 321:7–12. 1984;252:1147–1151.
10. Malkin J.E., Stanberry L. *The management of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infections and of ocular HSV disease*, Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop 2001, p. 123.
11. Mark R.S. *Vertically transmitted Herpesvirus infections*. *J Herpes*, 10:1 2003: 4-11.
12. Money D., Steben M., Wong T. *Guidelines for the Management of Herpes Simplex Virus in Pregnancy*, Sogc clinical practice guideline , No. 208, June 2008, 514-519 p.
13. Mushahwar K. *Congenital and Other related Infectious Diseases of the Newborn*, 2007. ISBN-13: 978-0-444-52073-9 // www.elsevierdirect.com.
14. Naesens L., Clercq E.De. *Recent Developments in Herpesvirus Therapy*. *Herpes* 8:1 2001, p. 12-16.
15. Nahmias A.J., Lee FK., Keyserling HL. *The epidemiology of genital herpes. Genital and Neonatal Herpes.*, New York, NY: John Wiley & Sons, Inc.; 1996:93-108.
16. Nahmias A.J., Whitley R.J., Visintine A.N. et al. *Herpes simplex virus encephalitis: laboratory evaluations and their diagnostic significance*. *J Infect Dis* 1982;145(6):829-836.
17. Pass R., Weber T., Whitley R.J. *Herpesvirus infections in pregnancy*, Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 7th Annual Meeting 3–5 December 1999, p. 92.
18. Pilly E. *Maladies infectieuses et grossesse. Infections neonatales*, In: *Maladies infectieuses*, 2000, p. 452-462.
19. Sauerbrei A., Wutzler P. *Varicella-zoster virus infections during pregnancy: epidemiology, clinical symptoms, diagnosis, prevention and therapy*, *Curr. Pediat. Rev.*,

- 2005; 1: 205.
20. Spânu C., Bîrca L., Rusu G., și coaut. *Infecția cu Herpes simplex – particularități clinico-epidemiologice, de evoluție, diagnostic, tratament, profilaxie*. Ghid practic, Chișinău, 2006, p. 132.
 21. Spânu C., Holban T., Vutcariov V., ș.a. *Indicii imunității celulare la bolnavii cu herpes simplex tratați cu „Pacoverin” I Congres Național al imunologilor, alergologilor și imunoreabilitologilor din Republica Moldova cu participare internațională*, Chișinău, 2000; 12-13.09.
 22. Spânu C., Scoferța P., Vutcariov V., și al. *Instrucțiuni metodice la recoltarea, prelucrarea, păstrarea și transportul materialului pentru examenul virusologic*, Chișinău, 1997.
 23. Steiner I., Budka H., Chaudhuri A., Koskiniemi M., Sainio K., Salonen O., Kennedy PG. *Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management*. Eur. J. Neurol., 2005; 12(5):331-43.
 24. Zuckerman Arie J., Babatlava Jungu E., Schoub Barry D. et.al. *Principles and practice of clinic virusology* – 6 th ed., Wiley-Blackwell 2009. ISBN 978-0-470-51799-4.
 25. Wald A., Koutsky L., Ashley R.L., et al. *Genital herpes in a primary care clinic: demographic and sexual correlates of herpes simplex type 2 infections*. Sex Transm Dis. 1997; 24:149-155.
 26. Wayne W., Robert M., Frederick L. *Molecular diagnostics: techniques and applications for the clinical laboratory*, Kiechle, Charles Strom. ISBN: 978-0-369428-7-7 // www.elsevierdirect.com.

APRECIEREA EFECTULUI BISOPROLOLULUI ASUPRA PARAMETRELOR CLINICI ȘI AI VARIABILITĂȚII RITMULUI CARDIAC LA COPII CU PROLAPS DE VALVĂ MITRALĂ SIMPTOMATIC

Lilia Romanciuc, Ninel Revenco

Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The evaluation of bisoprolol effects on clinical parameters and heart rate variability in children with symptomatic mitral valve prolapse

The research has been carried out in 50 children with mitral valve prolapse I and II grade ranging from 7 to 18 years old: I group (bisoprolol) has included 30 children with average age (12,90±0,53) years and II group (placebo) in 20 (40,0 %) children with average age (13,5±0,60) years with clinical and paraclinical symptoms investigations. The results of research have revealed that syndrome of mitral valve prolapse is accompanied by various clinical symptoms with prevalence of heart pains (90%) and palpitations in 88,0% cases. The influence of bisoprolol on indicators of heart rate variability was characterized by the decrease of statistics and spectral parameters characteristic for activity of sympathetic vegetative nervous system.

Rezumat

Studiul a fost efectuat pe un lot de 50 copii, cu vârsta cuprinsă între 7 și 18 ani, cu PVM gradul I și gradul II: lotul I (bisoprolol), a inclus 30 (60,0 %) copii, vârsta medie (12,93±0,52) ani și lotul II (placebo) - 20 (40,0 %) copii cu vârsta medie (13,55±0,60) ani, cu evaluarea semnelor clinice și paraclinice. Rezultatele studiului au determinat asocierea prolapsului de valvă mitrală cu diverse semne clinice cu predominarea durerilor precordiale în 90,0% și palpitațiilor în 88,0% cazuri. Influența bisoprololului asupra parametrilor variabilității ritmului cardiac a fost