

Particularitățile infecțiilor respiratorii acute, asociate cu infecțiile herpetice, la copiii de vârstă fragedă

T. Țurcanu

Spitalul Clinic Pentru Copii nr. 1, Chișinău

Peculiarities of Acute Respiratory Infection Associated with Herpes Infections in Young Children

The group included 54 children investigated for patients with fatal severe acute respiratory infections who were hospitalized in the respiratory-diseases section of Childrens Hospital N 1 during the years 2008-2009. Patients were divided into three groups according to age: I - patients aged 6 months to 12 months (18.8%), II - 12 to 24 months (62.9%), III - 24-36 months (18.3 %). Children were subjected to clinical-laboratory complex exploration. Diagnosis of herpes infection was confirmed by the methods PRC and humoral immunity. Conclusions: 1. The presence of herpes infection in both parents presents a serious risk for infection in children. 2. Acute respiratory infections in children associated with herpes infections are characterized by severe progression of the disease and are manifested by acute pneumonia, complicated with cardiomyopathy and toxic encephalopathy and pancreatitis. 3. Mixed Herpes (HSV + CMV) was found in most patients: 1/3 of children had developed acute infections and 2/3 had persistent herpes infections. 4. Acute infections and the intracellular herpes affect 2/3 of cellular immunity cases (decreasing CD 8, CD 4, CD 20) and the humoral immunity cases (decreasing IgA and IgG).

Key words: respiratory tract infections, herpesvirus infections, immunologic diseases.

Особенности острых респираторных заболеваний в сочетании с герпесинфекцией

Группу исследованных детей составили 54 ребенка с тяжелым течением ОРИ, которые были госпитализированы в ГДКБ № 1 в 2008-2009 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 клинично-инструментальное обследование. Диагноз герпесинфекций был подтвержден методами ПЦР и ИФА. Гуморальный иммунитет определен методом Mancini, клеточный иммунитет - с помощью эритроцитов барана. У всех пациентов установлен положительный эпидемиологический семейный анамнез по герпесинфекциям. 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 ОРИ, родители которых перенесли CMV или HSV инфекции, подтверждены герпесинфекции - методом ПЦР у 82% больных, ИФА - у 12%. 2. ОРИ, протекающие на фоне герпетических примо-инфекций или персистирующих форм, характеризовались тяжелым течением болезни: осложненные формы пневмоний с ДН 1 степени, кардиомиопатией и энцефалопатией инфекционно-токсического генеза, реактивным панкреатитом. 3. Смешанная форма герпетической инфекции (HSV+CMV) установлена у преобладающего большинства обследованных детей: 1/3 из них реализовали примо-инфекцию и 2/3 - персистирующую форму. 4. Сочетание ОРИ 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: респираторные инфекции, герпесвирусные инфекции, иммунологические расстройства.

Actualitatea

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 acută respiratorie (4).

Dar nici acești indici mari nu reflectă morbiditatea adevărată cu infecții respiratorii acute. Conform studiilor randomizate, efectuate de savanții din Moscova în domeniul pediatriei, în Rusia ponderea infecțiilor acute respiratorii este de 90% din numărul total de afecțiuni la sugari și preșcolari. Dintre aceștia 15-75% prezintă episoade frecvente - până la 8 episoade pe an. Infecțiile respiratorii recurente se asociază deseori cu activarea florei condiționat patogene, cu infecțiile persistente intracelulare, inclusiv și celei herpetice, care în final pot duce la imunodeficiențe secundare.

Familia Herpesviridae cuprinde peste 100 de viruși, dintre care doar 8 sunt strict patogene pentru om: HSV-1, HSV-2, virusul varicelozosterian (VZV)-3, virusul

Epstein-Barr (EBV) - 4, citomegalovirusul (CMV)-5, virusurile herpetice umane (Human herpes virus-HHV) (3, 6, 7).

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) a schimbat calitativ situația.

Conform studiilor, efectuate de un grup de experți al 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% dintre copiii de până la 5 ani, atestă anticorpi față de HVS-1, ceea ce constituie un indice indirect al deficitului imun. Incidența cu infecția CMV la adulți este de 45-98%, la copii - între 50%-64% (4).

Conform estimărilor OMS, infecțiile intracelulare sunt cele mai răspândite infecții de 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 sunt ubicuitare (4).

Infecția cu HVS tip 1, de obicei, se produce în copilărie și evoluează preponderent (în 90% cazuri) asimptomatic, sau subclinic (9%). Doar la 1% dintre copii se înregistrează gingivostomatită herpetică, herpes labial, encefalită herpetică (3).

Afecțiunile cu HSV-2 apar în adolescență, incidența lor crește odată cu activitatea sexuală.

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

Transmiterea poate fi realizată prin pasaj transplacental (85%), la trecerea prin filiera genitală (8-10%) sau de la persoanele, cu care au venit în contact (inclusiv personalul medical), care atestă herpes (5).

Unele studii afirmă, că infecțiile herpetice, în 80% cazuri, provoacă infecțiile intrauterine (9).

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

Datorită procentului mare de indivizi cu infecții asimptomatice, fenomenului de latență virală, persistență, aceste virusuri favorizează apariția disfuncțiilor imunologice la copii, prin afectarea celulelor imunocompetente, inclusiv și T-limfocitelor, fapt care contribuie la apariția imunodeficiențelor secundare și formelor generalizate ale infecțiilor (3, 6).

Astfel virusul herpetic persistă în formă integrală cu ADN-ul celular în ganglionii trigeminali sau în ganglionii senzitivi paravertebrali, toată viața. Persistența herpesvirusurilor 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 mortalitatea înaltă (80%) (4).

Despre rolul important al herpesvirusurilor în inițierea modificărilor aterosclerotice în peretele vascular, confirmă dezvoltarea schimbărilor aterosclerotice pronunțate la 80% dintre bolnavi, la care s-a efectuat transplantul organelor, pe fundalul infecției cronice cu CMV.

Examinarea pacienților în perioada de pregătire pentru tratamentul chirurgical și evaluarea modificărilor aterosclerotice ale vaselor cordului, a dus la constatarea, că la 70% dintre ei, s-a depistat titrul înalt de anticorpi la HVS și CMV.

Este necesar de subliniat, că s-a majorat incidența asocierii infecțiilor herpetice cu alți germeni intracelulari, așa ca chlamidiaza și micoplasmoza, fapt care contribuie la agravarea evoluției IRA la copii.

Sursele de combatere a infecțiilor herpetice includ preparate antivirale, care nu micșorează riscul recidivelor. Aplicarea vaccinilor specifice contra virusurilor herpetice contribuie la majorarea imunității umorale și celulare, ceea ce previne infecțiile herpetice la pacienți (3, 4, 5).

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.

Expunere generală

La copiii de vârstă mică, cu afecțiuni respiratorii, evoluția severă a acestora, se pare că este asociată cu stările tranzitorii de imunodeficiență, cât și cu infecțiile herpetice persistente. Severitatea bolii s-a constatat prin prezența la sugari a următoarelor semne: febră înaltă persistentă, vome repetate, inapetență, somnolență, convulsii, polipnee, retracție sternală, tiraj al cutiei toracice.

Infecțiile herpetice respiratorii apar, în general, la pacienții cu răspuns imun anormal, mai ales la pacienții, care asociază malnutriție și anemie carentială. Acești pacienți ridică probleme deosebite de tratament în evoluție.

Scopul

Studierea particularităților clinice, de anamneză, epidemiologice ale statutului imunologic la pacienții cu infecții respiratorii cu evoluție gravă și în asociere cu infecțiile herpetice persistente la copiii de vârstă mică.

Obiective

1. Determinarea ADN-ului herpetic în sânge și urină la pacienții cu anamneză epidemiologică pozitivă.
2. Determinarea Ac-anti - CMV, IgG, IgM și Ac-anti - HVS tip 1,2, IgG, IgM în serul sanguin.
3. Studiul statusului imunologic celular și umoral.
4. Evaluarea datelor clinico-pacelinice la pacienții cu infecții respiratorii acute, forme grave.

Materiale și metode de cercetare

Investigațiile au vizat 54 de bolnavi cu infecții respiratorii acute, cu evoluție gravă, pe parcursul anilor 2008-2009.

Au fost interpretate statistic date de anamneză și epidemiologice despre evoluția bolii, antecedente personale fiziologice și patologice.

Conform vârstei pacienții au fost grupați astfel:

- 18,8% - bolnavii în vârstă de 6 - 12 luni;
- 62,9% - 12 - 24 luni;
- 18,5% - 24 - 36 luni.

Interpretarea datelor de anamneză a permis evidențierea următoarelor aspecte:

- 62% dintre copiii investigați au avut scorul Apgar la naștere 6/7.
- 38% - nota 7/8.

Greutatea la naștere: între 2500 gr și 3000 gr au avut 17% dintre copiii investigați, 30% au avut greutatea între 3000 gr și 3500 gr, doar 8% au avut greutatea mai mare de 3500 gr.

Datele de anamneză au permis evidențierea următoarelor aspecte:

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

- 18% au prezentat infecții CMV;
- 16% cazuri, din totalul copiilor, au fost diagnosticați cu infecții herpetice.

Investigațiile utilizate inițial au inclus: hemogramă, urocultură, coprocultură, radiografie pulmonară.

Ulterior la copiii cu infecții respiratorii, formă severă, s-au utilizat investigațiile virusologice (utilizarea reacției de amplificare genică (PCR) în materialele biologice: urină și sânge).

Evaluarea răspunsului imun specific s-a realizat prin:

- analiza imunoenzimatică pentru evidențierea anti - HCV IgM, IgG ,anti - CMVI gM,I gG;
- testarea imunității celulare (limfocitele T) și umorale (limfocitele B, IgA, IgM,IgG).

Evidențierea ADN – ului viral 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 gravide, în scopul profilaxiei infecției neonatale.

Tabelul 1

Determinarea ADN-ului în sânge și urină

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

Rezultatele expuse în tabelă demonstrează, că mai frecvent s-a depistat ADN-ul CMV, atât în plasmă, cât și în urină (tab.1).

ADN – ul HSV tip 1, 2, 6 s-a depistat doar la 19 copii.

Determinarea anticorpilor specifici (titru mai mare de 3 ori decât normal), este util pentru aprecierea stării de infecție herpetică latentă, persistentă.

Tabelul 2

Concentrația anticorpilor specifici în ser

Tipul imunoglobulinei	Număr copii	%	Media (M)	Eroare med (m)
IgM-anti CMV	6	11	0,78	0,155
IgG-anti CMV	48	88,8	54,76	29,018
IgM-anti HSV tip. 1,2.	0	0		
IgG-anti HSV tip. 1,2.	48	88,8	57,38	4,597

Rezultatele demonstrează, că la toți copiii examinați, s-a depistat titru înalt de anticorpi specifici la infecția CMV (tab. 2).

La 88,8% dintre copii s-a depistat titrul mare de anticorpi la HSV, tip. 1, 2.

Determinarea imunoglobulinelor IgA, IgM, IgG în sers-a efectuat conform metodei de imunodifuziune în gel după Mancini.

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.

Tabelul 3

Indicii imunității umorale în ser

Denumirea	Număr bolnavi	%	Media (M)	Eroare med(m)
IgA - valori normale	13	24		
IgA - valori scăzute	41	75,9	60,61	5,971
IgG - valori normale	39	72,2		
IgG - valori scăzute	15	27,7	771,26	61,291

Deficit de IgA s-a semnalat la 75,9% dintre toți copiii investigați, 27,7% au avut insuficiență de IgG. (tab. 3).

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 (macrofagi), determinând în final îndepărtarea agresorului.

Odată ce microorganismul este îndepărtat, mecanismele de amplificare ale răspunsului imun dispar și prin feedback negativ.

Rezultatele studiului imunologic au depistat supresiunea imunității T-celulare, la 34,5% s-a determinat limfocitopenia.

Tabelul 4

Indicii imunității celulare în ser

Denumirea	Număr de bolnavi	%	Media (M)	Eroare med (m)
CD8 < N	45	83,8	532,85	51,833
CD8 > N	0	0	0	0
CD8 = N	6	11	755,50	122,50
CD4 = N	38	70,3	1290,22	69,571
CD4 < N	12	22	702,60	52,64
CD4 > N	4	7,4	2191,67	150,72
CD20 = N	36	70,3	933,43	45,150
CD20 > N	6	11	1604,25	93,49
CD20 < N	10	18,5	536,60	24,22
CD3 = N	37	68,5	1918,67	164,42
CD3 > N	1	3,7	3280	0
CD3 < N	0	0	0	0

La 83,8% de pacienți s-a constatat diminuarea CD8, care reprezintă limfocitele T citotoxice, responsabile de neutralizarea celulelor infectate cu virusuri sau cu unele bacterii intracelulare. Micșorarea CD4 (22%), care reprezintă populația de T helperi, demonstrează diminuarea activității: macrofagilor, B limfocitelor (secreție de IgG). Limfocitele citotoxice : CD4 și CD8 recunosc antigenii prelucrați sub formă fragmentară peptidică, pe suprafața macrofagilor. C20, la marea majoritate a copiilor, prezentau

valori normale și au contribuit la producerea anticorpilor specifici și a celor nespecifici (tab. 4).

Rezultatele obținute demonstrează, că 83,8% dintre copiii examinați au atestat deficiență de limfocite citotoxice, grație infecțiilor virale intracelulare și au contribuit la apariția bolilor respiratorii cu evoluție gravă (tab. 4).

Discuții

Infecția cu herpesvirusuri este o importantă problemă de sănătate publică din următoarele motive:

- frecvența crescută a infecțiilor congenitale;
- caracterul de infecție virală persistentă;
- frecvența crescută a stărilor imunopatologice.

Riscul de infecție fetală este cu atât mai mare, cu cât infecția gravidei apare mai precoce. Infecția se poate realiza în timpul vieții intrauterine, dar mai ales perinatal și postnatal, precum și în copilărie.

În 90% dintre cazuri, nou-născuții infectați nu prezintă simptome la naștere, dar 10-15% dintre aceștia nu sunt imuni la manifestările viitoare ale infecției (13).

Diferite studii (5) susțin, că pe lângă virusul Epstein – Barr și virusurile herpetice umane 6 și 7, CMV este unul dintre agenții patogeni majori, responsabili de hepatita la copii. Diagnosticul pozitiv necesită, pe lângă datele clinice (icter prelungit, convulsii, sindrom toxic) și examene de laborator serologice, virusologice, determinarea statutului imunologic umoral și celular.

Concluzii

1. Infecțiile respiratorii acute la copii, asociate cu infecțiile herpetice persistente, sau cu evoluție latentă, se caracterizează prin evoluție gravă, severă.

2. Infecțiile herpetice persistente intracelulare afectează imunitatea celulară, dar în combinație cu alte infecții virale sau bacteriene, pot afecta frecvent și sever și imunitatea umorală.

3. Majoritatea copiilor investigați au prezentat infecții mixte: infecție herpetică +CMV.

4. Două treimi dintre copii au prezentat infecție herpetică persistentă (IgG crescută de mai mult de 3 ori).

5. La majoritatea copiilor s-au constatat tulburări ale imunității celulare și umorale.

Recomandări

1. Utilizarea algoritmului de diagnostic al infecțiilor herpetice, ar da posibilitatea de monitorizare a 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 determina dereglările de imunitate celulară umorală, asociată cu o eventuală intervenție terapeutică.

Bibliografie

1. Aderem A, Underhill DM. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annual Rev. Immunolog.* 1999;17:593-623.
2. Bara C. Esențial de imunologie. București:All. 2002;29-33.
3. Bistricianu Valeriu, Justin Diaconu. Clinica DV Loghin București „Herpes Simplex”: propunere de Standard Național. 2000;170-187.
4. Maladies à herpétovirus: prevention et traitement. 1 Partie. Diagnostic clinique et laboratoire et chimiothérapie. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé.* 1985;63(3):415-453.
5. Chen FH, Wang QW, Zonghua Shi Yan, et al. Clinical investigation on the treatment of HCMV hepatitis in children. 2004;18(1):76-79.
6. Spînu C, Rusu G, Bîrcă L. Infecția cu Herpes Simplex: particularități clinico-epidemiologice, de evoluție, diagnostic, tratament, profilaxie. Chișinău. 2006.
7. Ершов ФИ, Гарашченко ТИ. Возможен ли контроль острых респираторных заболеваний у детей? Москва, 2001;1-7.
8. Ivanova LA. Statutul citokinelor la copiii cu evoluție persistentă a maladiei Epstein Barr și infecție cu citomegalovirus. *Perinatologie și Pediatrie.* 2003;55-56.
9. Livov DK, Brînschii IF. Probleme actuale în infecțiile herpetice. Moscova, 2004;4-10.
10. Sidorova IS, Cernienco IN. Infecțiile intrauterine: chlamidioza, mononucleoza, infecțiile herpetice. *Perinatologie și Pediatrie.* 1998;3:7-13.
11. Song WC, Sarrias MR, Lambris JD. Complement and innate immunity. *Immunopharma.* 1999;49(1-2):187-98.
12. Tuzanchina IA. Stările imunopatologice la copii și măsurile de reabilitare. Ecaterinburg, 2000;1-9.
13. Voiculescu M. Boli infecțioase. Vol. 2. București: Ed. Medicală. 1990;141-150.

Tamara Țurcanu, doctorand
Șefa secției Maladii Respiratorii Acute
Spitalul municipal de copii nr. 1
Chișinău, str. S. Lazo, 8
Tel.: 243556
E-mail: tamara-turcanu@rambler.ru

Recepționat 17.02.2010