

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

BOLI INFECȚIOASE LA COPII

Manual (ediția a III-a)

Sub redacția conf. univ. dr. GALINA RUSU

Chișinău • 2021

CZU 616.9-053.2(075.8)

B 66

Aprobat de Consiliul de Management al Calității al USMF „Nicolae Testemițanu”,
proces-verbal nr. 3 din 01 aprilie 2021

**Elaborat de colectivul Catedrei boli infecțioase USMF „Nicolae Testemițanu”,
Clinica Boli infecțioase la copii „Valentina Halitov”:**

Galina Rusu	– conferențiar universitar, dr. med.
Ludmila Serbenco	– conferențiar universitar, dr. med.
Tatiana Alexeev	– conferențiar universitar, dr.med.
Ludmila Bârca	– conferențiar universitar, dr. med.
Parascovia Popovici	– conferențiar universitar, dr. med.
Axenia Galețchi	– conferențiar universitar, dr.med.
Nadejda Sencu	– asistent universitar
Tatiana Juravliov	– asistent universitar
Tatiana Știrbu	– asistent universitar
Svetlana Borisova	– laborant superior

Recenzenți oficiali:

V. Pântea – dr.hab.șt. med., profesor universitar

Ala Donos – dr.hab.șt.med., profesor universitar

Copertă: *Vitalie Leca*

Machetare computerizată: *Elena Curmei*

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții din Republica Moldova

Boli infecțioase la copii: Manual / Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”; elaborat: Galina Rusu [et al.] ; sub redacția: Galina Rusu. – Ed. a 3-a. – Chișinău: S. n., 2021 (ÎS FEP „Tipografia Centrală”). – 384 p.: tab.

Referințe bibliogr. la sfârșitul temelor. – 500 ex.

ISBN 978-9975-157-45-2.

616.9-053.2(075.8)

B 66

CUPRINS

Prefață	5
Abrevieri	6
Difteria (G. Rusu)	8
Amigdalita acută (L. Serbenco)	23
Scarlatina (T. Juravliov, P. Popovici)	34
Rujeola (T. Alexeev)	44
Rubeola (T. Alexeev)	55
Oreionul (T. Juravliov, N. Sencu)	61
Tusea convulsivă (L. Serbenco, P. Popovici)	70
Meningite bacteriene acute (T. Alexeev)	81
Infecția meningococică (G. Rusu)	87
Infecțiile respiratorii virale acute (L. Serbenco)	102
- Gripa (L. Serbenco)	105
- Paragripa (L. Serbenco)	116
- Infecția cu adenovirusuri (adenoviroza) (L. Serbenco)	119
- Infecția cu virusul sincițial respirator (L. Serbenco)	125
- Infecția COVID-19 (T. Știrbu, L. Birca)	129
Infecția respiratorie cu Mycoplasma pneumoniae (L. Serbenco)	138
Infecțiile cu virusuri herpetice	143
- Infecția cu virusul Herpes simplex (L. Birca)	143
- Infecția cu virusul varicelo-zosterian (L. Serbenco, A. Galetchi):	
a. Varicela	161
b. Herpesul Zoster	168
- Infecția cu citomegalovirus (L. Birca)	169
- Infecția cu virusul Epstein-Barr (mononucleoza infecțioasă) (L. Serbenco)	175
Infecții enterovirale (Coxsackie, ECHO) nepoliomielitice (T. Alexeev, P. Popovici)	185
- Poliomielita (G. Rusu)	193
Infecția cu parvovirus B19 (T. Alexeev)	203
Boli infecțioase gastrointestinale (boli diareice acute) (G. Rusu)	209
- Shigelloza (dizenteria bacteriană) (T. Juravliov)	211
- Salmoneloza (G. Rusu)	221
- Escherichioza (G. Rusu)	229

- Diareea acută cu stafilococi (G. Rusu)	235
- Diareei acute cu enterobacterii condiționat patogene (G. Rusu)	238
- Campilobacterioza (G. Rusu)	240
- Enterocolita acută cu Clostridium difficile (clostridioza) (G. Rusu)	242
- Diarei virale	245
- Infecția cu rotavirusuri (G. Rusu, T. Juravliov)	245
- Infecția cu norovirusuri (T. Juravliov, L. Birca)	251
Infecții gastrointestinale de etiologie mixtă (G. Rusu)	258
Tratamentul bolilor infecțioase gastrointestinale la copii (G. Rusu)	258
Hepatite virale acute la copii (L. Serbenco, A. Galețchi)	266
- Hepatita virală A	266
- Hepatita virală B	271
- Hepatita virală D	278
- Hepatita virală C	279
- Hepatita virală G	280
- Hepatita virală E	280
- Tratamentul hepatitelor virale acute	281
Consecințele hepatitelor virale acute la copii (G. Rusu)	282
Hepatita cronică virală (G. Rusu)	284
Yersinioze (L. Serbenco)	299
Febra tifoidă (G. Rusu)	309
Borelioza (T. Alexeev, N. Sencu)	321
Felinoza (T. Juravliov)	328
Rabia (T. Alexeev)	332
Infecția HIV și SIDA la copii (G. Rusu)	336
Neurotoxicoza (encefalopatia toxiinfecțioasă) în maladiile infecțioase la copii de vârstă fragedă (G. Rusu)	352
Dismicrobismul intestinal la copii (G. Rusu)	365
Anexa 1. Urgențe în maladiile infecțioase la copii (G. Rusu)	382
Anexa 2. Calendarul vaccinărilor obligatorii în Republica Moldova	383

*Înainte de orice, scopul unei cărți
este să te facă să gândești.*

Honore de Balzac

*Întreaga artă a instruirii este doar arta de a
trezi curiozitatea naturală a minților tinere,
în scopul de a le-o satisface mai târziu.*

Anatole France

PREFAȚĂ

Bolile infecțioase rămân o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în toate țările. Apar boli noi cu extindere planetară (infecția HIV, infecția COVID-19), care se înregistrează la adulți și copii. Realizările științifice în domeniul virusologiei, bacteriologiei și imunologiei au permis progrese în diagnosticul și tratamentul bolilor infecțioase.

La copii se înregistrează infecții virale „noi” – infecția cu rotavirusuri, infecția cu norovirusuri, infecția cu parvovirusul B19. Însă nu prea cedează și infecțiile bacteriene cu streptococi, cu stafilococi, cu enterobacterii condiționat patogene (Klebsielloza etc.).

Manualul „Boli infecțioase la copii”, ediția a III-a, cuprinde informații științifico-practice privind maladiile infecțioase la copii de diferite vârste, inclusiv copii de vârstă fragedă. Spre deosebire de ediția a II-a, în manual au fost incluse teme noi: infecția COVID-19, amigdalita acută la copii, infecția cu norovirus, infecția cu parvovirus B19, rabia. Au fost actualizate diagnosticul, tratamentul, profilaxia bolilor infecțioase și evidențiate urgențele. În manual s-au utilizat recomandările OMS, protocoalele clinice naționale și internaționale, ghidurile etc.

Acumularea de noi cunoștințe, rezultat al cercetărilor fundamentale, explozia informațională în ultimul timp, experiența personală în domeniu a autorilor de-a lungul anilor au explicat necesitatea editării repetate a acestui manual.

Sperăm că această apariție va fi utilă atât studenților, cât și rezidenților în medicină, dar și medicilor practicieni de boli infecțioase, pediatrie, medicilor de familie în activitatea lor profesională.

Autorii

„Studiul bolilor infecțioase nu este un subiect de rutină sau de domeniul istoric, ci și de cercetare, cunoaștere și interes continuu.”

D.A.J.Turell

Abrevieri

ACC – acetilcisteină
ADV – adenovirus
AIE – analiza imunoenzimatică
ALT – alaninaminotransferaza
AMF-c – adenzin monofoclat ciclic
AND – acid dezoxiribonucleic
AR – analiza radioimună
ARN – acid ribonucleic
ASLO – antistreptolizină O
AST – aspartataminotransferaza
AV – aciclovir
CD – Clostridium difficile
Cd – Corynebacterium diphtheriae
CIC – complexe immune circulante
CIMC – Conduita Integrată a Maladiilor la Copii (OMS.2002)
CMV – citomegalovirus
DTP – vaccinul diftero-tetano-pertussis
EAEC – Escherihia coli enteroaderentă
EBNA – antigenul nuclear
EBV EA – antigenul precoce viral
EBV MA – antigenul de membrană
EBV VCA – antigenul viral de capsidă
ECHO – Enteritic Cytopatogenic Human Orphan
ECM – eritem migrator cronic
ECP – enterobacterii condiționat patogene
EEG – electroencefalograma
EH – encefalită herpetică
EHEC – Escherihia coli enterohemoragică
EIEC – Escherihia coli enteroinvazivă
ELISA – metoda imunoenzimatică (enzyme-linked immunosorbent assay)
EM – eritem migrator
EPEC – Escherihia coli enteropatogenă
ETEC – Escherihia coli enterotoxigenă
GTP – glutamat-transpeptidaza
HA – hematoglutina
HC – hepatita cronică
HCA – hepatita cronică activă
HCB – hepatita cronică B
HCC – hepatita cronică C
HIV – virusul imunodeficienței umane

HN – herpes neonatal
HZ – herpes zoster
IgHB – imunoglobulina anti-hepatită B
IH – infecție herpetică
IHMF – International Herpes Management Forum
IM – infecția meningococică
IPV – infecția cu parvovirus
IRM – infecția respiratorie cu Mycoplasma
IRV – infecția cu rotavirus
LDG – lactatdehidrogenaza
LV – latență virală
MBA – meningita bacteriană acută
MI – mononucleoza infecțioasă
NA – neuraminidaza
NP – nucleoproteina
PAMP – pneumonie acută cu Mycoplasma pneumoniae
PESS – panencefalită sclerozantă subacută
PIH – primoinfecție herpetică
PT – pseudotuberculoză
PV – parvovirus
RH – recurență herpetică
RHAGI – reacția de hemaglutinoinhibare
RHAI – reacția de hemaglutinare indirectă
RMN – rezonanță magnetică nucleară
ROR – vaccin rujeolă-oreion-rubeolă
RPL(PCR) – reacția de polimerizare în lanț
SCID – sindromul de coagulare intravasculară diseminată
SRO – sare (soluție) pentru rehidratare orală
ȘTI – șoc toxiinfecțios
TARV – terapie antiretrovirală
Td – anatoxina diftero-tetanică
TORCH – sindrom de patologie infecțioasă intrauterină
UA – unități antitoxice
VE-B – virusul Epstein-Barr
VHS – virus herpes simplex
VPG – virusul paragripal
VPI – vaccinul polio inactivat
VPO – vaccinul polio oral
VSR – virusul sincițial respirator
VVZ – virusul varicelo-zosterian
YE – yersinioza enterocolitică
YP – yersinia pseudotuberculosis

DIFTERIA (CIM-10: A36.0-A36.9)

Difteria este o boală infecțioasă acută răspândită la copii, produsă de *Corynebacterium diphtheriae* (Cd), care în poarta de intrare provoacă edem și membrane false, iar, prin difuzarea în organism a unei exotoxine foarte puternice, provoacă leziuni în diverse organe.

Difteria a fost descrisă pentru prima dată de către Aretaeus (sec.I er.). Milenii în șir, această boală „cosea” mii și mii de copii. În a. 1807, Napoleon a instituit un concurs special pentru elaborarea unui tratament curativ și preventiv eficace al crupului. În a. 1815, P. Bretonneau a descris tabloul clinic și morfopatologic al bolii în cauză, numind-o „difterit” (din grec. diphtheron – membrană). La finele sec. al XIX-lea, A.Trousseau i-a dat numele de „difterie”. În anii 1883-1884, T. Klebs și F. Löffler au identificat bacilul difteric, în a.1889 Roux și Ierșin izolează toxina difterică, iar în a.1890 Behring obține serul antidifteric, cu care în a.1891 tratează primul bolnav de difterie (Premiul Nobel, a.1901). Aplicarea serului antidifteric a redus considerabil mortalitatea prin difterie (de la 30-50% până la 1-10%), morbiditatea însă rămâne înaltă. În a.1923, Ramon descoperă anatoxina difterică, cu care obține o imunitate antidifterică cu un grad major de protecție.

Primele imunizări pe scară largă în Moldova au fost efectuate în a.1940, fiind reluate în a.1959, fapt ce a condus la un declin considerabil al morbidității prin difterie. De menționat că orice declin al imunității la populație (sub 0,03 UA/ml) poate conduce la recrudescența difteriei, deoarece bacilii difterici toxigeni continuă să circule [4,6]. Începând cu a.1990, în Europa s-a declanșat o epidemie de difterie, cuprinzând partea europeană a CSI.

În Republica Moldova, morbiditatea prin difterie a sporit treptat în a.1991, atingând gradul major în a.1994 (8,64 la 100 000 de locuitori) și în a.1995 (9,62 la 100 000 de locuitori). În urma acțiunilor de combatere a epidemiei [2], incidența difteriei s-a redus considerabil, iar din a.2001 nu s-au mai înregistrat cazuri de difterie. Scăderea acoperirii vaccinale a condus la apariția unui focar de difterie în a. 2019 în Ucraina [1].

ETIOLOGIE. După caracterele de cultură și biochimice, se disting 3 tipuri de bacili difterici: gravis (13 subtipuri), intermedius (4 subtipuri) și mitis (40 de subtipuri). Există tulpini extrem de toxigene, slab toxigene și netoxigene. Difteria este produsă numai de tulpini toxigene. Tipul gravis este cel mai virulent și posedă toxigenitate deosebită. Toxinele produse de cele trei tipuri de bacili difterici sunt identice. Exotoxina difterică este o toxină puternică care blochează ireversibil sinteza proteinelor celulelor sensibile și cauzează leziuni degenerative în organe. Tulpinile netoxigene de bacili difterici rareori pot deveni toxigene

prin acțiunea fagilor specifici. Bacilii difterici mai pot produce neuraminidază, hialuronidază, hemolizină, factori necrozanți și de difuzie, care favorizează penetrarea exotoxinei difterice în țesut. Bacilii difterici sunt sensibili la penicilină, la eritromicină și rezistenți la temperaturi joase. Pe obiectele de uz ale pacienților, bacilul difteric persistă și nu-și pierde patogenitatea. Pierde la fierbere și la acțiunea dezinfectantelor.

EPIDEMIOLOGIE. Sursa de infecție o prezintă bolnavii de difterie cu variate forme clinice și purtătorii de bacili difterici toxigeni. Omul bolnav poate elimina Cd 15-25 de zile de la debutul bolii (în absența tratamentului cu antibiotice). Terapia cu antibiotice poate face pacientul necontagios după 24 de ore. Rolul epidemiologic al purtătorilor de bacili difterici este mult mai mare decât al bolnavilor.

Mecanismul de transmitere. Transmiterea poate fi:

- pe cale aeriană – prin picături, secreții nazofaringiene în procesul vorbirii, tusei, strănutului;
- indirectă, prin obiecte de uz contaminate cu secreții sau membrane false;
- pe cale alimentară, prin produse (lactate) contaminate (este excepțională).

Purtătorii de bacili difterici pot fi clasificați astfel (V. F. Uciaichin cu coaut. 2011): poraj tranzitoriu – până la 7 zile; de scurtă durată – până la 15 zile; de durată medie – până la 30 de zile și trenantă sau recidivantă – mai mult de o lună, uneori ani în șir.

Receptivitatea este generală. Indicele contagiozității, care constituia 15-20%, după imunizarea antidifterică pe scară largă, a scăzut considerabil. Deși este o boală a copilăriei, în ultimul timp difteria s-a deplasat spre grupele de vârstă mai mare.

Copiii născuți de mame imune mențin o imunitate pasivă 4-6 luni. Imunitatea după boală se formează, însă nu întotdeauna și nici nu este durabilă. Starea de imunitate antidifterică poate fi apreciată prin reacția de hemaglutinare indirectă.

PATOGENIE. Poartă de intrare pentru bacilii difterici poate fi: mucoasa faringoamigdaliană, laringiană, nazală, conjunctivală, genitală, pielea lezată, urechea. Primele trei sunt cele mai frecvente, celelalte în prezent nu se înregistrează. Bacilii difterici se multiplică la poarta de intrare și nu pătrund în sânge. Local, toxina difterică produce o inflamație a mucoasei, necroză coagulantă a epiteliului și o alterare a pereților vasculari. Ca rezultat, apare un exsudat ce conține proteine, în special fibrinogen care, sub acțiunea trombochinazei, din masa necrotică se transformă în fibrină, formând la suprafața mucoasei o membrană fibrinoasă (pseudomembrană, membrană falsă) consistentă și aderentă, caracteristică difteriei faringoamigdalienne. În laringe și trahee, mucoasa fiind acoperită cu un strat de epiteliu cilindric, membrana fibrinoasă va fi mai puțin aderentă și se va detașa ușor.

Microscopic, membrana falsă este constituită din 3 straturi:

- 1) superficial, din celule necrozate și diverși germeni;
- 2) mediu – cu fibrină;
- 3) profund, format din detrită celulară, bacili difterici și leucocite.

Din focarul local de inflamație, toxina difterică pătrunde în căile limfatice, producând edem al mucoaselor, în ganglionii limfatici regionali, afectându-i, apoi difuzează în sânge. Resorbția toxinei se produce în cantități mai mari în zona faringelui și amigdalelor și mai mici în zona laringelui. De aici rezultă gradele variate de toxemie.

În circulație, toxina se fixează rapid pe diverse celule, producând fenomene de degenerescență. Toxina difterică posedă o afinitate deosebită față de miocard, rinichi și țesutul nervos, realizând complicații specifice. Toxina fixată pe celule nu mai poate fi neutralizată cu antitoxina din serul antidifteric, iar celula nu mai e în stare să sintetizeze proteină și piere.

În difteria toxică apar edem considerabil faringian și cervical, hemoragii, coagulopatie de consum, iar în forma malignă se instalează stare de șoc toxinfecțios, insuficiență renală și suprarenală. Declanșarea formelor grave și maligne ale difteriei este favorizată nu doar de toxigenitatea deosebită a tulpinilor de bacili difterici și lipsa apărării locale, ci și de antecedentele personale ale bolnavului: sensibilizare, boli repetate etc.

În difteria laringiană, resorbția toxinei este insuficientă pentru realizarea fenomenelor toxice la distanță. Stenoza laringiană (crupul difteric) apare în urma spasmului reflector al mușchilor laringelui. Edemul mucoasei, membranele ce se detașează ușor, secrețiile laringiene pot fi cauze excepționale ale asfixiei.

În difterie, pe parcursul bolii se formează imunitate antitoxică dură, dar care nu este de lungă durată, astfel sunt posibile îmbolnăviri repetate. Imunitatea antidifterică postvaccinală este la fel temporară, făcând necesară revaccinarea. De rând cu imunitatea antitoxică, în difterie apare și imunitate antimicrobiană la antigenele membranei celulare a corinebacteriilor difterice.

MORFOPATOLOGIE. Cea mai frecventă cauză a deceselor în difterie este miocardita toxică. În miocard se constată edem, infiltrație celulară, leziuni de degenerescență a fibrelor miocardice și a sistemului de conducere. În sistemul nervos periferic sunt modificări degenerative în neuroni și fibrele nervoase – nevrite toxice periferice. În rinichi predomină leziunile tubulare (nefroză), în alte organe – leziuni de degenerescență.

În formele toxice și malignă pot fi hemoragii multiple în viscere, tunici, suprarenale (atrofie, necroză). În faringe, pe amigdale, uneori în laringe, pe mucoasa bucală și nazală se constată membrane fibrinoase. Amigdalele sunt tumefiate cu focare de necroză și hemoragii, cu mucoasa hiperemiată și edema-

țiată. Ganglionii limfatici submandibulari sunt tumefiați cu edem periglandular. Edemul ocupă uneori toată zona cervicală și poate fi răspândit pe torace. În sistemul nervos central – edem, hemoragii. Hemoragii sau atrofia suprarenalelor (sindromul Waterhouse-Friderichsen).

FORME CLINICE

I. Conform localizării morfologice în ordinea frecvenței:

- difteria faringoamigdaliană (angina difterică) – 86-90% [4,5];
- difteria laringiană primară și secundară;
- difteria nazală;
- alte localizări.

II. Difteria faringoamigdaliană (orofaringiană):

- localizată: membranoasă, insulară, eritematoasă;
- difuză (extinsă);
- toxică: gr.I, gr. II, gr.III, subtoxică;
- hipertoxică;
- hemoragică.

III. Difteria faringoamigdaliană, asociată cu alte localizări, dintre care cele mai frecvente sunt difteria faringoamigdaliană + laringiană sau nazală etc.

TABLOU CLINIC. Perioada de incubație durează 2-7 zile, maximum 12 zile.

Difteria faringoamigdaliană localizată membranoasă

Debutul bolii este lent, progresiv, cu febră care depășește rareori 38°C, astenie, anorexie, dureri la deglutiție. În prima zi a bolii, tabloul obiectiv prezintă mucoasele faringoamigdalienne congestionate. În ziua a doua pe amigdale apar membrane false de culoare albă-sidefie, fine, ca un vâl ușor detașabil. Aceste membrane albe-cenușii, uneori gălbui, în continuare (în a 3-a – a 4-a zi) se răspândesc pe toată suprafața amigdalelor, devin compacte, dure, greu detașabile. La detașarea lor forțată, lasă mucoasa sângerândă. După 2-3 ore, dacă nu s-a administrat serul antidifteric (antitoxina difterică), membranele se refac rapid.

Membranele false difterice au un caracter fibrinos, din care cauză între două lame de sticlă nu se strivesc, iar într-un pahar cu apă se scufundă. Edemul farin-gian și cervical lipsește. Ganglionii limfatici amigdalieni sunt ușor tumefiați, duri, dureroși. Semnele de intoxicație generală sunt moderate. Afecțiuni de organe la distanță nu apar [5,9].

Difteria faringoamigdaliană membranoasă localizată la copii imunizați frec-vent evoluează spre vindecare completă, chiar și în cazuri netratate cu ser an-tidifteric. După administrarea serului antidifteric, temperatura corpului scade a doua zi, starea se ameliorează, membranele false dispar după 2-3 zile, uneori – după 4-5 zile. Complicații nu apar. În cazul în care nu s-a administrat ser antidif-

teric, membranele persistă 7-10 zile, febra, intoxicația durează mai mult timp, pot apărea complicații (miocardită, pareza vălului palatin), iar uneori boala progresa în formă difuză. Sunt posibile și extinderea membranelor pe faringe, laringe, nas (forma mixtă) și progresarea spre o formă toxică.

Formele atipice ale difteriei faringoamigdalene localizate (insulară și eritematoasă) au aspectul anginelor foliculare și eritematoasă, însă sunt posibile complicații specifice (uneori grave) ca și în difteria tipică.

Difteria faringoamigdaliană difuză

Este caracterizată prin semne toxice mai pronunțate și membrane false situate nu numai pe amigdale, dar și pe stâlpii palatini, uvulă, mucoasa faringelui, având același caracter fibrinos. Edemul faringian și cervical nu apare. Ganglionii limfatici amigdalieni sunt tumefiați și dureroși. Poate servi ca etapă de trecere de la forma localizată la cea toxică.

Difteria faringoamigdaliană toxică

Se declanșează ca formă primitivă sau secundară (din cea localizată sau difuză). Forma primitivă are un debut brusc, brutal cu hiperpirexie, grețuri, vărsături, anorexie, cefalee, astenie, adinamie (bolnavii nu se pot ridica din pat), uneori apar convulsii, tulburări de conștiință, semne meningiene. Durerile la deglutiție pot fi slabe. Respirația nazală este îngreunată, zgomotoasă. Apare edem cervical moale, nedureros, pielea fiind nemodificată. Se marchează paliditate cutanată foarte pronunțată.

Tablou faringian. Se constată un edem bilateral (rareori asimetric) al mucoaselor faringelui și al amigdalelor, congestie slabă cianotică, membrane false compacte, dure, fibrinoase pe amigdale (situate plus țesut), stâlpii palatini, luetă, faringe. uneori pe laringe și mucoasa nazală. Aceste membrane false apar și se răspândesc rapid. Ganglionii limfatici amigdalieni sunt tumefiați, duri, dureroși, neaderenți, uniformi.

Criterii de severitate: gradul de intoxicare și nivelul de răspândire a edemului cervical, care în forma subtoxică este periglandular sau unilateral, în forma toxică de gradul I este răspândit până la plica cutanată medie cervicală, de gradul II – până la clavicule și de gradul III – sub clavicule, luând în considerare și răspândirea edemului pe obraji și spre ceafă, hepatita toxică, nefrita toxică, insuficiența cardiovasculară.

Evoluția difteriei faringiene toxice depinde de începutul seroterapiei și al tratamentului complex. În cazul administrării serului antidifteric, în prima zi a bolii intoxicația cedează, edemul cervical și faringian, membranele false dispar la a 6-a – a 8-a zi [3]. În caz contrar, boala progresa, apar complicații, survine decesul.

Forma hemoragică a difteriei faringoamigdalienne. Este caracterizată prin semne clinice ale difteriei toxice (gradele I-II), în care în ziua a 2-a – a 3-a a bolii se declanșează sindromul de coagulare intravasculară diseminată. Apar hemoragii cutanate, epistaxis, melenă, vome tip „zaț de cafea” etc., membranele false se îmbibă cu sânge. Decesul survine la a 4-a – a 7-a zi a bolii.

Difteria faringoamigdaliană hipertoxică (malignă, fulminantă)

Are debut brusc, brutal, cu intoxicație gravă, temperatura corpului atinge 39-40°C, e însoțită de grețuri, vărsături, hemoragii, tulburări de conștiință, convulsii, insuficiență cardiovasculară, hepatomegalie, nefrită toxică.

Chiar în debutul bolii se instalează edem intens al mucoasei faringiene și palatine și congestia lor, concomitent apărând membrane false de culoare cenușie murdară care se extind pe amigdale, vălul palatin, luetă, faringe și se pot extinde pe mucoasa nazală și laringe. Din gură și nas se scurge o secreție serosangvinolentă fetidă. Semnele de intoxicație deseori precedează procesul local. Evoluția bolii poate fi fulminantă, când apar semne de șoc toxiinfecțios (paloare intensă, marmorare, acrocianoză, membre reci, dispnee, tahicardie, zgomotele cordului asurzite, hipotensiune arterială, oligurie), când decesul survine în 24-36 de ore de la debut; acută – exitusul survine în câteva zile sau subacută – cu deces după 5-6 zile.

Difteria laringiană (crupul difteric)

Difteria căilor respiratorii se întâlnește mai frecvent la copii de 1-5 ani. Poate fi o manifestare izolată a difteriei (20%) sau apare secundar (80%), prin extinderea procesului din faringe. Crupul difteric poate fi localizat (în laringe) și difuz (în laringe, trahee, bronhii).

Pentru debut sunt caracteristice: febra, răgușeala, tusea uscată și aspră, spasmodică, lătrătoare. Vocea răgușită treptat se șterge până la afonie. Aceasta este faza I, disfonică, care durează 2-3 zile. Laringoscopia indică edem și congestie a mucoasei. Faza a II-a, dispneică (stenotică), se caracterizează prin febră, agitație, afonie, tuse afonică, respirație zgomotoasă, șuierătoare, tiraj (depresiune inspiratorie a părților moi ale cutiei toracice) și durează 2-3 zile. Laringoscopia indică edem, congestie a mucoaselor glotei, epiglotei, coardelor vocale, membrane false. În faza a III-a, asfixică, bolnavul este somnolent, cu extremitățile reci, cianoză, acrocianoză, pulsul slab, filiform, neregulat, hipotonie arterială, dispnee, polipnee, accese de sufocație, afonie, tuse afonică, convulsii, inconștiință. Survin coma și decesul.

În perioada de trecere de la stenoză (faza a II-a) la asfixie (faza a III-a) apar semne de insuficiență respiratorie. Pacientul refuză hrana, nu doarme, nu se joacă, este neliniștit, fața reflectă o frică, tegumentele sunt reci și umede, se constată cianoza periorală și a buzelor. Pulsul, slab palpabil, devine paradoxal.

În cazul în care seroterapia a fost inițiată precoce, semnele de stenoză laringiană se vor corecta în 18-24 de ore; inițial se va ameliora respirația, apoi tusea va deveni umedă, vocea însă va fi afonică, apoi răgușită încă 4 zile după dispariția stenozei. În această perioadă, membranele difterice se detașează ușor și, iritând mucoasa, pot provoca spasm reflector și asfixie.

Difteria laringiană la adulți prezintă unele particularități: din cauza laringelui mai larg, triada simptomelor de crup (glas răgușit, tuse lătrătoare, respirație stenotică) poate lipsi, iar uneori glasul răgușit este unicul semn.

Difteria laringiană primară tratată precoce, de obicei, se vindecă complet. În formele mixte pot surveni complicații specifice, pneumonia și decesul.

Difteria nazală

Poate fi primară sau secundară prin extinderea procesului din faringe. Poate fi localizată, difuză (pe sinusuri nazale) și toxică. Prezintă o rinită cu exsudat seros sau serosangvinolent, cruste hemoragice și membrane false, cu erodarea narinei și a tegumentului învecinat.

Difteria conjunctivală

Prezintă membrane false, edem și hiperemie a conjunctivei, edem palpebral. Procesul poate fi unilateral și bilateral. Starea generală nu suferă.

Difteria cutanată

Apare în plăgi, excoriații și alte leziuni, cu edem și membrane fibrinoase. Frecvent cu suprainfecții strepto-stafilococice [5].

Difteria otică și difteria vulvovaginală

Sunt forme foarte rare, fiind suspectate după prezența membranelor false.

Difteria la copii neimunizați

Evoluează mai grav, sunt frecvente formele toxice ale difteriei faringoamigdalene (la copii mici – 65%). Este posibilă forma hipertoxică. Se înregistrează difteria laringiană. Se întâlnesc forme cu localizări multiple. Au fost semnalate cazuri de difterie cutanată (Bolivia, SUA) care anterior nu se înregistrau. Sunt mai frecvente complicațiile specifice. Deseori se asociază infecția virală sau bacteriană, care agravează evoluția și consecințele difteriei. În aproximativ 90% din cazuri, boala este cauzată de *C.diphtheriae* tip gravis, toxigen. Letalitatea constituie 3,0-5,8%.

Difteria la copii imunizați

Este cunoscut că imunitatea antitoxică obținută prin vaccinarea antidifterică nu întotdeauna protejează împotriva infecției. Însă cei imunizați se îmbolnăvesc mai rar decât cei neimunizați. Cea mai frecventă formă clinică la ei este difte-

ria faringoamigdaliană localizată membranoasă [3]. Formele grave și cele cu localizări multiple se întâlnesc rar (5,6% și 2,1%, corespunzător). Dintre cele grave pot fi formele subtoxică și toxică de gr.I. Formele cu localizări multiple evoluează ușor și apar rar (3%). Difteria laringiană nu se înregistrează. Difteria faringoamigdaliană localizată, fiind cea mai frecventă la copiii imunizați, se caracterizează prin febră (37-38°C) cu durata de 2-3 zile, semne toxice moderate sau absente. La 1/3 din bolnavi a fost constatată angina difterică unilaterală Marfan. Membranele pot fi mai puțin compacte, nu întotdeauna aderente, dispar după 4-6 zile (în cazul în care bolnavii n-au fost tratați cu ser antidifteric). Mai mult de 1/2 din copii se vindecă ușor chiar și fără seroterapie. Complicații apar foarte rar, cea mai frecventă fiind pareza n.glossofaringian. Sunt frecvente formele ușoare atipice – difteria faringiană eritematoasă și difteria faringoamigdaliană insulară, în care numai examenul bacteriologic pozitiv permite diagnosticul difteriei. Acești bolnavi prezintă pericol epidemiologic.

La copiii imunizați, care nu au format o imunitate stabilă, difteria va evolua grav, la fel ca și la cei neimunizați.

Deci imunizarea împotriva difteriei, chiar dacă nu preîntâmpină întotdeauna boala, face ca copiii care s-au îmbolnăvit să suporte boala ușor fără complicații și să evite decesul.

În baza celor mai sus-menționate, OMS a aprobat un program global de imunoprofilaxie, care prevede acoperirea vaccinală cu vaccin antidifteric de 95% a copiilor în vârstă de până la 2 ani.

COMPLICAȚII. Complicațiile difteriei se datorează toxinei difterice. Complicațiile toxice sunt frecvente în formele toxice ale difteriei și în caz de seroterapie tardivă.

Miocardita toxică difterică poate fi precoce și tardivă. Este cea mai frecventă complicație a difteriei. În difteria toxică de gr. I-II, această complicație se înregistrează în 80-100% din cazuri.

Miocardita precoce (33% din cazuri) survine în primele 10 zile ale bolii, manifestându-se prin: tahicardie, aritmie, zgomote cardiace asurzite, colaps, puls filiform, dispnee, hepatomegalie, apoi stop cardiac.

Miocardita tardivă (66% din cazuri) survine în a 2-a și a 3-a săptămâni ale bolii, după dispariția semnelor de intoxicație și a manifestărilor clinice locale. Pe electrocardiogramă apar modificări în 20-30% din cazuri, chiar când nu sunt prezente semnele clinice: voltaj scăzut, tahicardie sinusală cu bloc atrioventricular, disociație atrioventriculară, unda T negativă, semne de alterare miocardică difuză. Miocardita tardivă are o evoluție benignă, deseori spre vindecare completă.

Miocardita toxică difterică poate decurge în forme ușoare, medii și grave.

Paraliziile periferice, considerate complicații toxice ale difteriei, pot fi precoce și tardive. Paraliziile precoce apar în prima și a doua săptămâni ale bolii cu

lezarea nervilor cranieni. Paralizia vălului palatin – cea mai frecventă complicație nervoasă a difteriei – se manifestă prin vorbire nazonată, regurgitația lichidelor pe nas. Vălul palatin este flasc și imobil. Lueta se deplasează spre partea sănătoasă și nu contractează la atingere cu spatula.

Paraliziile de nervi oculomotori cu slăbirea sau pierderea reflexelor de acomodare (n.ciliaris) la distanță apar între a 4-a și a 5-a săptămână a bolii (paralizii tardive). Concomitent, apar paralizii ale n.abducens (strabism), n.facialis. Pot apărea paralizii ale mușchilor faringieni, laringieni, respiratorii. Nevritele periferice sunt, de regulă, cele mai tardive (a 7-a – a 10-a săptămână). Sunt paralizii flasce cu hipotonie musculară, parestezii, areflexie, ataxie, atrofie musculară.

Evoluția complicațiilor nervoase este favorabilă cu recuperare completă. Pericol pentru viață prezintă numai paraliziile mușchilor respiratorii.

Nefroza toxică (necroza tubulară) apare în perioada de stare a difteriei toxice și este caracterizată prin aibuminurie masivă, cilindrurie, leucociturie. care dispar odată cu cedarea manifestărilor toxice.

Difteria la sugari

Copiii în vârstă de până la 1 an rar se îmbolnăvesc de difterie. Foarte rar fac difterie nou-născuții și copiii de 3-6 luni. Se înregistrează difteria nazală și laringiană.

Difteria nazală la sugari apare treptat cu subfebrilitate sau temperatură normală, fără manifestări toxice. Pe mucoasa nazală hiperemiată și edemată nu apar membrane false, ci eroziuni, cruste. Secrețiile nazale posedă un caracter mucosangvinolent. Pielea la intrare în cavitatea nazală este cu excoriații, cruste. Copilul nu poate să sugă, slăbește ponderal. În lipsa seroterapiei, pot surveni complicații: miocardită, poliradiculonevrită.

Difteria laringiană (crupul difteric) la nou-născuți și la sugari în vârstă de până la 3 luni, care au aparatul neuromuscular laringian insuficient dezvoltat, are particularitățile ei. Tusea lătrătoare și respirația zgomotoasă stenotică sunt slab pronunțate. Afonia este prezentă în toate cazurile. La sugarii mai mari de 3 luni, tabloul clinic al crupului difteric este clasic, însă boala evoluează rapid, astfel că asfixia se instalează în 1-2 zile de la debutul bolii.

Difteria faringoamigdaliană toxică la sugari până la 6 luni nu se întâlnește, la cei de 6-12 luni se manifestă tipic. Cea mai frecventă complicație a difteriei la sugari este pneumonia. Letalitatea în difterie la sugari este mai mare decât la copiii mai mari.

Difteria la adulți

În perioada ascensiunilor epidemice, difteria se înregistrează frecvent la adulți (45-55%) și evoluează, de regulă, în forme ușoare, inclusiv atipice, dar și în forme grave toxice [4,8].

Difteria faringoamigdaliană localizată membranoasă este cea mai frecventă formă clinică la adulți. Boala evoluează ca o angină „albă” (lacunară, foliculară), cu semne de intoxicație mai mult sau mai puțin pronunțate, însoțite de dureri la deglutiție, febră. Mucoasele faringiene sunt congestionate, amigdalele tumefiate, acoperite cu membrane de culoare albă-cenusie sau gălbuie, compacte, care deseori se detașează ușor, iar uneori sunt unilaterale. Membranele tipice pot fi absente la 2/3 din bolnavi. La o mare parte din bolnavi, boala evoluează ușor spre vindecare completă chiar și fără seroterapie, unii dintre ei nici nu apelează la medic, tratându-se cu antibiotice. La alții în a doua-a treia săptămână a bolii apar complicații specifice, în special neuropatii.

La adulți se declanșează și forme toxice ale difteriei, care uneori se asociază cu difteria laringiană sau/și nazală, evoluează grav și frecvent spre deces. Apar complicații toxice, miocardita, fiind cea mai frecventă. În 1/3 din cazuri, difteria e combinată cu infecția strepto-stafilococică care agravează prognosticul și conduce la erori de diagnostic. Letalitatea este mai mare la adulți.

DIAGNOSTIC. Stabilirea lui cât mai precoce este strict necesară, fiind bazată pe date clinice, dintre care cele mai importante sunt: prezența pe amigdalele tumefiate a membranelor false care progresează rapid, sunt compacte, dure, aderente, de culoare albă-sidefie, greu detașabile, nu se strivesc la presiune între două lame și se scufundă în apă, se refac rapid după detașare; edemele faringian și cervical în forme toxice; adenita regională.

Pentru difteria laringiană sunt caracteristice: debutul treptat, evoluția lentă, însă progresivă, tusea lătrătoare, vocea răgușită, apoi afonică, respirația stenoțică zgomotoasă, insuficiența respiratorie de divers grad. În formele asociate (crupul secundar) se depistează și angina cu membrane false.

La orice suspiciune clinică de difterie se recurge la investigații specifice de laborator. Orice angină cu depuneri pe amigdale necesită **cercetări bacteriologice** la difterie.

În cazuri tipice de difterie, izolarea bacililor difterici toxigeni confirmă diagnosticul, iar rezultatul negativ al examenului bacteriologic nu permite anularea difteriei. Depistarea bacililor difterici atoxigeni la fel nu permite anularea diagnosticului, indicând o stare de portaj de bacili difterici atoxigeni la un bolnav cu difterie posibilă. În diagnosticul precoce se utilizează reacția de latex aglutinare pentru determinarea toxinei difterice în ser.

Dintre examenele serologice: RHA cu diagnosticul eritocitar anatoxinic care evidențiază antitoxine specifice, ELISA, PCR.

În hemoleucogramă: leucocitoză, neutrofilie, VSH accelerată.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL. Difteria faringoamigdaliană se diferențiază de amigdalitele banale (foliculară și lacunară), angina fuзо-spirilară ulcero-membranoasă unilaterală (Plaut-Vincent, angina micotică, angina necrotică

(în scarlatină, leucemie), angina în mononucleoza infecțioasă, flegmona durum, limfadenita cervicală, oreion, angina herpetică, aspectul după tonzilectomie, abcesul retrofaringian, periamigdalită etc. Diagnosticul diferențial al crupului difteric se face cu: laringita stenozantă acută virală (crupul fals), laringitele bacteriene, stridorul congenital, corpi străini intralaringieni, papilomatoza laringiană etc. Difteria conjunctivală trebuie diferențiată de conjunctivita adenovirală.

Angina streptococică se caracterizează prin: febră înaltă, dureri la deglutiție, congestie pronunțată, delimitată a mucoaselor orofaringiene, depuneri ușor detașabile pe amigdale.

În angina ulcero-necrotică Plaut-Vincent, procesul este unilateral: necroză, ulcer, depuneri surii.

Mononucleoza infecțioasă prezintă manifestări orofaringiene asemănătoare cu cele în difterie, însă se deosebește prin febră persistentă, limfadenopatie generalizată, hepatosplenomegalie, modificări ale hemoleucogramei (leucocitoză sau leucopenie, limfocitoză marcată, prezența limfocitelor atipice „celule albastre”).

La angina micotică, depunerile albe, insulare sau compacte, acoperă amigdalele și unele zone ale mucoasei bucale, se detașează ușor și se strivesc între două lame de sticlă. Ganglionii limfatici cervicali nu sunt tumefiați.

Difteria faringoamigdaliană toxică necesită diferențiere de periamigdalită (abcesul paratonzilar), care apare ca o complicație a unei angine banale și se manifestă prin dureri violente la deglutiție, trismusul maseterilor, adenopatie cervicală frecvent unilaterală. Depuneri pe amigdale nu sunt. Febra înaltă cedează numai după înlăturarea abcesului.

Difteria faringoamigdaliană toxică uneori se confundă cu oreionul (parotidita epidemică), în care durerile apar la masticăție, zona orofaringiană e fără modificări, tumefierea cervicală e pe contul glandelor salivare, iar semnele de intoxicație sunt slabe.

Difteria laringiană (crupul difteric) se întâlnește rar. Stenoza laringiană (crupul fals) actualmente apare frecvent în gripă, paragripă, alte IRA. În crupul difteric, manifestările clinice de bază apar treptat: disfonie până la afonie, tuse inițial lătrătoare apoi afonică, respirație stenotică. Crupul fals în IRA apare brusc, pe neașteptate, noaptea: tuse lătrătoare, voce răgușită, insuficiență respiratorie. Pacientul nu pierde vocea. Apar și alte manifestări ale IRA: rinită, faringită, conjunctivită, adenopatie etc. Laringoscopia permite de a determina în crupul difteric prezența membranelor false pe mucoasa laringiană, inclusiv pe coardele vocale, iar în crupul viral – edem și hiperemie a mucoasei în spațiul subcordal.

În cazuri mult mai rare, crupul difteric se va diferenția de: crupul în rujeolă, varicelă, infecția cu virus Herpes simplex tip I.

PROGNOSTIC. Prognosticul e determinat de forma clinică a difteriei și precocitatea seroterapiei.

Prognosticul în difteria faringoamigdaliană localizată este favorabil. În difteria toxică, complicațiile apar în caz de diagnostic și tratament specific (seroterapie) tardiv. Decesul poate surveni prin miocardită toxică, mai rar prin stenoză laringiană.

Vaccinările profilactice protejează copiii de difterie forme grave, prognosticul fiind favorabil.

TRATAMENTUL DIFTERIEI se efectuează în condiții de spitalizare obligatorie și de urgență.

Seroterapia se aplică precoce (în prima – a doua zile ale bolii) și în cantități suficiente. Serul antidifteric (antitoxina difterică) neutralizează toxina circulantă, dar nu și pe cea fixată pe celule sensibile. Administrarea precoce a serului antidifteric conduce la reducerea letalității. Când serul se administrează în prima zi, ea constituie 0%, în a doua zi – 2,4%, în a treia zi – 10%. Difteria hipertoxică nu poate fi salvată întotdeauna, chiar și prin aplicarea seroterapiei timpurii și masive. Seroterapia se aplică și la cei suspecti de difterie [3,6].

Doza de ser antidifteric variază conform formei clinice și precocității aplicării serului. În epidemia din anii 1994-1995, dozele de ser antidifteric au fost revăzute conform particularităților de evoluție a difteriei. Se recomandă spre aplicare doze de ser antidifteric care le depășesc pe cele cunoscute anterior (tabelul 1).

Tabelul 1

Dozele de ser antidifteric (antitoxină difterică) în diverse forme clinice ale difteriei (mii de unități antitoxice)

Forma clinică	Doza pentru prima administrare	Doza pentru cura de tratament
Difteria faringoamigdaliană localizată:		
- insulară	10-15	10-20
- membranoasă	15-20	30-50
Difteria faringoamigdaliană difuză	30-50	50-70
Difteria faringoamigdaliană subtoxică	60	60-100
Difteria faringoamigdaliană toxică:		
- gr. I	60-80	120-180
- gr. II	80-100	250
- gr. III	100-150	450
Difteria faringoamigdaliană hipertoxică	150-250	500
Difteria nazală localizată	10-15	20-30
Crup localizat	15-20	30-40
Crup difuz	30-40	60-80 (120)

Serul antidifteric heterolog (de origina ecvida) se poate administra i.v., sau i.m. după testarea alergiei, iar în cazurile alergice numai prin tehnica de desensibilizare [6,7,8]. Testarea alergiei la serul antidifteric: 0,1 ml ser diluat 1:100 se administrează intracutan în zona flexorie a antebrațului; în lipsa reacției locale sau la apariția hiperemiei cu diametrul până la 10 mm, se administrează 0,1 ml ser concentrat subcutan; în lipsa reacției anafilactoidă după 30 min. se administrează toată doza de ser intravenos sau intramuscular. Doza de ser pentru copii este identică cu cea pentru adulți [3,4].

Pentru copiii în vârstă de până la 2 ani, doza de ser se reduce de 1,5-2 ori (Uciaichin V.F., Nisevici N.I., a.2007).

În difteria faringoamigdaliană localizată, tratamentul precoce se face numai prin o singură administrare de ser. În cazul în care membranele nu se detașează, serul se administrează și a doua zi. În difteria toxică, serul se administrează la fiecare 12 ore, în forma hipertoxică – la fiecare 8 ore. Doza inițială de ser e necesar să constituie 1/2 din doza totală pentru o cură de terapie cu ser, divizată în 3 prize, iar în primele două zile să fie egală cu 3/4 din doza totală. În formele severe de difterie se va introduce intravenos 1/4 sau 1/3 din doza totală de ser antidifteric diluat 1:20 în Clorură de sodiu 0,9% (sau în 250-500 ml), se va administra lent timp de 2-4 ore, se va încălzi înainte de administrare ($t=32-34^{\circ}\text{C}$), iar restul dozei – intramuscular. *Exista și alte modalități de dozare și administrare a serului antidifteric [3,6], dar e necesar de urmat instrucțiunea producătorului.* Seroterapia se suspendează odată cu diminuarea intoxicației, limfadenitei, dispariția membranelor false, edemului faringian și cervical. De obicei, seroterapia durează 3-4 zile, dar poate dura și mai mult. Antitoxina difterică se administrează și pacienților suspecti la difterie [4]. Concomitent cu seroterapia, se administrează antibiotice (penicilină, macrolide sau cefalosporine).

Terapia cu antibiotice are ca scop distrugerea bacilului difteric, însă nu înlocuiește terapia specifică cu ser. Penicilina se administrează intramuscular câte 100-200 mii U/kg/zi în două prize. Macrolidele sunt considerate de primă intenție [3, 4, 6]. Se recomandă Eritromicina (40-50 mg/kg/zi, maximum 2,0 g pe zi, sau Claritromicina (15 mg/kg/zi (1,0-1,5 g pe zi). Antibioterapia durează 10-14 zile, se referă și la suprainfecțiile bacteriene din formele severe.

În scop de dezintoxicare și ameliorare a hemodinamicii bolnavului cu difterie toxică, se indică: perfuzii intravenoase cu ser fiziologic, Ringer lactat, sol. Albumină 10-15%. Cantitatea de lichide nu va depăși 30-50 ml/kg/24 de ore i.v. și nu va depăși necesarul fiziologic pentru 24 de ore. Se vor administra concomitent Manitol, Furosemid. În formele toxice, crupul difteric, miocardita toxică se va mai efectua corticoterapia: Prednisolon 3-5 mg/kg/24 de ore 5-7 zile sau Dexametazon 0,5-1,0 mg/kg/24 de ore durată 4-5 zile. La necesitate este indicată plasmafereza sau hemosorbția [7, 8].

Copilul cu difterie toxică are nevoie de îngrijiri speciale: respectarea strictă a regimului la pat, toate procedurile (igiena, alimentarea, tratamentul) se vor efectua în poziție orizontală. Regimul la pat în difteria toxică gr. I-II va dura 3-4 săptămâni și mai mult, în difteria toxică gr. III – 4-5 săptămâni și mai mult.

La apariția primelor semne de miocardită se vor administra Prednisolon, Cocarboxilază, cardiotroface.

În caz de polineuropatii difterice se administrează bromură de Tiamină 5-6% (până la 15 injecții), Prozerină, Dibazol sau alte preparate ce contribuie la restabilirea funcțională a nervilor afectați.

În crupul difteric, concomitent cu seroterapia, sunt indicate antibiotice, bronhodilatatoare, corticosteroizi, hiposensibilizante, la necesitate (stenoză progresivă) – intubație oro-traheală, sau traheostomia.

Deoarece difteria nu imunizează obligatoriu, bolnavilor la externare li se administrează anatoxină difterică (Td) 0,5 ml intramuscular sau se va efectua o vaccinare antidifterică completă.

Tratamentul purtătorilor de bacili difterici include asanarea focarelor de infecție cronică în rinofaringe și antibiotice: Eritromicină peroral 7 zile sau alte macrolide. În caz de portaj persistent, cura de antibiotice se repetă cu alt antibiotic. Nu se recomandă mai mult de două cure de antibiotice. Sunt indicate imunomodulatoare: Groprinozină, Imudon etc.

PROFILAXIE. Profilaxia specifică. Conform Calendarului vaccinărilor obligatorii în Republica Moldova, primovaccinarea antidifterică se efectuează cu trivaccinul DTP la vârsta copilului de 2, 4 și 6 luni, revaccinarea cu DTP la 22-24 de luni; celelalte revaccinări: cu DT la 6-7 ani și Td la 14-15 ani, apoi la 20, 30, 40, 50 și 60 de ani (Anexa 2).

În focare de difterie vor fi imunizate persoanele de contact, copiii și adulții, în primul rând acei care au atins vârsta de imunizare și care nu posedă anticorpi în titre minime de protecție (0,01 UI/ml oferă un grad de protecție; 0,1 UI/ml asigură pe deplin protecția; 1,0 UI/ml asigură protecție de lungă durată) [3]. Conform OMS, convalescenței de difterie trebuie să primească seria completă de vaccinare cu anatoxină difterică.

Profilaxia nespecifică include: depistarea precoce a bolnavilor cu difterie, examinarea la difterie (exsudat faringian și nazal) a bolnavilor cu angină, laringită, laringotraheită și alte boli suspecte, examinarea la difterie a persoanelor de contact din focare, spitalizarea provizorie a bolnavilor cu angină, instalarea carantinei în colectivități de copii (7 zile), examinarea clinică și bacteriologică a persoanelor de contact, depistarea printre ei a copiilor neimuni și imunizarea lor urgentă, depistarea în focare a purtătorilor de bacili difterici și bolnavilor cu forme atipice și tratarea lor (Eritromicină – 30 mg/kg/zi sau Claritromicină – 15 mg/kg/zi timp de 14 zile) și vaccinarea lor.

Chimioprofilaxia difteriei la persoanele de contact apropiate se face cu Penicilină prolongată (Benzatinpenicilină 600.000 U copiilor până la 6 ani și 1,2 mil. U copiilor mai mari de 6 ani și adulților) sau cu Eritromicină (40 mg/kg/24 de ore pentru copii și 1 g/zi pentru adulți) sau Claritromicină (15 mg/kg/zi în decurs de 7-10 zile).

Bibliografie

1. Difteria în Ucraina. Cazuri de difterie în a. 2019 (Transcarpatia și Cernăuți). <http://moz.gov.ua/article/news/laboratorno-pidtvverdzeno-odin-vipadok-difterni-v-zakar-patskij-oblasti>.
2. Melnic Anatolie. Experiența lichidării epidemiei de difterie în Republica Moldova și optimizarea supravegherii epidemiologice a infecției difterice. Autorefer. tezei de doctor în medicină. Chișinău, 2009.
3. Public health control and management of diphtheria (in England and Wales) Guidelines, 2015.
4. Rusu Galina, Andriuță C., Botezatu Iulita, Neaga Maria, Simonov Ludmila, Melnic A. și al. Particularitățile clinice ale difteriei la copii și adulți în epidemia din Republica Moldova. Curier medical, 1996, nr.4, p.36-39.
5. Streinu-Cercel Adrian, Aramă Victoria, Calistru Petre Iacob. Boli infecțioase. Curs pentru studenți și medici rezidenți. Volumul 1. Editura universitară "CAROL DAVILA" 2019, p.71-80.
6. Use of Diphtheria Antitoxin (DAT) for Suspected Diphtheria Cases. Protocol CDC IRB # 4167. Version Number 8.0 March 9, 2020. BB-IND 11184.
7. Дифтерия у детей. Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК. Клинические протоколы МЗ РК – 2017. <https://diseases.medelement.com/disease>
8. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больными дифтерией. Санкт-Петербург, 2015.
9. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. Учебник ГЭОТАР, 2011.

AMIGDALITA ACUTĂ (CIM-10: J03.0, J03.8, J03.9)

Amigdalita acută (sinonime: angina acută, tonsilita, faringita, faringoamigdalita acută) este o maladie infecțioasă caracterizată printr-un proces inflamator acut al amigdalelor palatine, vălului palatin, stâlpilor amigdalieni și al inelului limfatic Waldeyer.

Amigdalita acută rămâne a fi o problemă actuală în structura morbidității prin boli infecțioase la copii. Importanța amigdalitelor în patologia maladiilor infecțioase se datorează: incidenței mari la copii și adulții tineri, caracterului epidemic și complicațiilor frecvente și severe.

Faringita acută este o afecțiune mai difuză, extinsă pe toată mucoasa faringiană. La un copil după amigdalectomie trebuie să se vorbească doar de faringită.

ETIOLOGIE: Ponderea diverșilor agenți etiologici ai amigdalitelor variază în funcție de vârsta copilului, de prezența unor epidemii, de zona geografică și starea organismului.

La copii mici, amigdalita acută este determinată în general de virusuri (adenovirusuri, enterovirusuri, herpes virusuri), fungi etc. Amigdalitele virale sunt mult mai frecvente, dar importanța lor epidemiologică și consecințele sunt minime.

La adolescenți, 33% din amigdalite sunt provocate de streptococul beta-hemolitic, dar pot fi produse și de alte bacterii sau fungi.

Utilizarea antibioticelor a dus la modificarea ecologiei microbiene prin apariția de „germeni de spital” rezistenți parțial sau total, la antibiotice.

Singurul agent etiologic bacterian responsabil, în mod obișnuit, de boală, în afara perioadelor epidemice, este streptococul β -hemolitic grup A, în circa 30% din cazuri.

Virusurile. Mai frecvent implicate în etiologia amigdalitelor sunt:

- adenovirusurile tip 1-9;
- rinovirusurile;
- coronavirusurile;
- virusurile paragripale;
- virusurile gripale A și B;
- virusul sincițial respirator (VSR);
- enterovirusurile (Coxsackie, ECHO);
- virusurile Herpes simplex I și II (HSV I și II);
- virusul Epstein-Barr (în primoinfecție EBV);
- virusul Citomegalic (CMV);
- HIV (în primoinfecție HIV).

Bacteriile:

- streptococul beta-hemolitic grup A (SBHA) – 90% din cazuri;
- streptococii gr. C și G;
- stafilococii;
- pneumococii;
- Haemophilus influenzae;
- Chlamydia pneumoniae;
- Mycoplasma pneumoniae;
- Neisseria meningitidis;
- Corynebacterium diphtheriae.

Fungii:

- Candida albicans;
- Aspergillus spp.;
- Cryptococcus spp.

Etiologie mixtă:

- viruso-bacteriene;
- cu germeni aerobi și anaerobi;
- cu germeni microbieni și fungi.

EPIDEMIOLOGIE. Sursa de infecție o prezintă bolnavii cu variate forme clinice de boală și purtătorii sănătoși de germeni patogeni. **Mecanismul de transmitere** este aerogen, când agentul cauzal ajunge la nivelul faringelui pe cale aeriană (prin secreții nazo-faringiene) și mult mai rar pe cale digestivă (consum de lapte sau produse lactate contaminate) sau prin contact direct.

Amigdalitele endogene pot să apară în condiții de scădere a rezistenței locale prin infecții virale repetate, leziuni ale mucoasei bucofaringiene și stări de imunosupresie.

Receptivitatea este generală, indicele contagiozității fiind foarte mare. Perioada de contagiune durează 7-10 zile, la apariția complicațiilor uneori până la 21 de zile.

Riscul de a face o amigdalită bacteriană este maxim la copii de la vârsta de 3-15 ani, este mai puțin probabil la vârsta până la 3 ani și excepțional după 45 de ani. Apariția îmbolnăvirilor este favorizată de aglomerații, de timp rece și umed, de scăderea mijloacelor de apărare a organismului.

În RM, incidența amigdalitei la copii este în medie 7,7%, puțin mai mare în mediu urban. Importanța epidemiologică a amigdalitei acute cu streptococul β -hemolitic grup A este datorită: incidenței sporite, caracterului epidemic și pericolului complicațiilor renale și cardiace, deseori subapreciate sau ignorate. Epidemiile de amigdalite apar frecvent toamna și iarna. Incidența amigdalitei streptococice este maximă iarna și la începutul primăverii.

PATOGENIE. Mecanismul patogenic este diferit și depinde de agentul etiologic implicat. În amigdalitele virale, majoritatea virusurilor acționează direct asupra celulelor mucoasei nazofaringiene, determinând leziuni la acest nivel. În infecțiile virale se produce o afectare difuză a mucoasei orofaringiene și a tractului respirator, în cadrul căreia sunt afectate și amigdalele, și faringele. În mucoasa nazală sunt eliberați mediatori ai inflamației (bradykinine) care stimulează terminațiile nervoase locale cu apariția durerii. Invazia directă a mucoasei este posibilă pentru adenovirusuri și virusurile Cocksackie. Pacientul cu amigdalita virală prezintă, de obicei, o simptomatologie polimorfă, în care pe lângă odinofagie și disfagie sunt prezente și semne catarale – rinoreea, strănutul, tusea și alte semne respiratorii. Suprainfecția bacteriană poate complica evoluția unei amigdalite virale.

Amigdalitele acute bacteriene au mecanism patogenic diferit, fiind uneori mediat prin intermediul unor toxine bacteriene care pot determina apariția de infiltrate inflamatorii, mai rar false membrane cu fibrină la nivelul amigdalelor. Infecția streptococică afectează, de obicei, cu predilecție faringele și amigdalele, fără a afecta și restul tractului respirator, motiv pentru care pacienții prezintă, de obicei, febră, disfagie și odinofagie, în lipsa rinoreei, tusei și strănutului.

Amigdalitele pot apărea și ca o manifestare clinică în cadrul unei boli infecțioase sistemice: scarlatină, mononucleoză infecțioasă, difterie, rujeolă, varicelă etc.

Deseori, amigdalita este prima manifestare a unor maladii hematologice (leucemie, agranulocitoză, pancitopenie), fiind provocată fie de bacterii din flora saprofită buco-faringiană, fie de germeni microbieni proveniți din surse exogene, în urma deprimării rezistenței locale determinate de boala de bază.

Amigdalitele streptococice la unii copii pot fi recidivante, cauzele fiind: tratamentul cu antibiotice insuficient (cură scurtă, doze mici), reinfecția de la contactul cu purtători de streptococi, prezența unor tulpini rezistente la antibiotice și alți factori.

I. FORME CLINICE:

- primare: eritematoase, foliculare, lacunare (eritemopultacee).
- secundare: amigdalita în difterie, mononucleoza infecțioasă, scarlatină.
- amigdalita hematologică în leucemia acută, agranulocitoza malignă.

II. CONFORM CARACTERULUI PROCESULUI INFLAMATOR:

- eritematoasă;
- eritemo-pultacee;
- ulceroasă și ulcero-necrotică;
- flegmonoasă;
- pseudomembranoasă;
- veziculoasă.

III. CONFORM SEVERITĂȚII BOLII:

- ușoară;
- medie;
- severă.

IV. CONFORM EVOLUȚIEI BOLII:

- acută;
- recidivantă;
- cronică (compensată sau decompensată);
- fără complicații;
- cu complicații.

TABLOU CLINIC. Datele obiective ale amigdalitelor acute diferă în funcție de agentul etiologic. Amigdalita eritematoasă în 60-80% din cazuri este de origine virală:

- debut acut;
- febră $>38^{\circ}\text{C}$;
- se afectează preponderent amigdalele palatine;
- congestie faringo-amigdaliană intensă, difuză, sau bine delimitată la nivelul luei și vălului palatin, cu edem local (în amigdalita streptococică), uneori pe palatul moale se observă puncte intens roșii, alteori hemoragice;
- amigdalele hipertrofiat (gr. I, II, III) fără depuneri;
- adenopatie submandibulară și laterocervicală;
- în amigdalita virală pot fi: rinoree, strănut, tuse iritativă, conjunctivită.

Amigdalita foliculară:

- debut acut;
- febră $>38^{\circ}\text{C}$;
- odinofagie intensă;
- congestia intensă faringo-amigdaliană;
- pe suprafața amigdalelor edemate apar foliculi alb-gălbui, care supurează și formează exsudat albicios;
- adenopatie submandibulară;
- semne de intoxicație generală (cefalee, slăbiciune, artralgii și mialgii).

Amigdalita lacunară:

- debut acut, brutal;
- febră $39-40,0^{\circ}\text{C}$;
- semne de intoxicație generală (frisoane, cefalee, artralgii, mialgii);
- odinofagie violentă;
- congestie intensă faringo-amigdaliană;
- amigdalele hipertrofiat, acoperite cu depozit albicios (alb-gălbui), preponderent în lacune, care ușor se detașează și nu depășește amigdalele;
- adenopatie submandibulară, intens dureroasă.

Amigdalita pseudo-membranoasă (în difterie, mononucleoza infecțioasă).

Prezența falselor membrane pe amigdale, care în **difterie** se pot extinde la nivelul luei și vălului palatin, greu detașabile, lăsând suprafața sângerândă și se refac în lipsa seroterapiei. În **mononucleoza infecțioasă**, falsele membrane sunt localizate doar pe suprafața amigdalelor, sunt ușor detașabile, nu lasă suprafața sângerândă și nu se refac. Dureri moderate la deglutiție. Amigdalele hiperemiate intens, edemate. Adenopatie submandibulară și laterocervicală bilaterală dureroasă. Stare generală alterată. Semne de intoxicație generală pronunțată (febră 39-40,0°C, cefalee, vomă, frisoane).

Amigdalita ulcerasă și ulceronecrotică (gangrenoasă) este determinată de infecții asociate cu germeni anaerobi: hiperpirexie, frisoane, vărsături, diaree, hipotensiune arterială, stare generală gravă, halenă fetidă, salivă abundentă, puls filiform. Pe amigdale și vălul palatin apar zone de necroză tisulară și ulceratii profunde, cu depozite hemoragice pe stâlpii amigdalieni, luetă, pareză de văl palatin cu voce nazonată, disfagie, limfadenopatie laterocervicală, și submandibulară importantă, dureroasă. Se complică frecvent cu NOMA (gangrena peretelui bucal).

Amigdalite acute veziculare. *Herpangina enterovirală (ECHO, Coxsackie A10, A16):*

- febră >38°C, cefalee;
- congestie faringiană și amigdaliană discretă;
- prezența unor microvezicule (1-3 cm) cu lichid clar sau mici eroziuni superficiale localizate pe stâlpii amigdalieni, luetă, vălul palatin, pe fața internă a amigdalelor (nu se extind pe alte mucoase ale cavității bucale);
- durere faringiană moderată;
- ganglionii limfatici cervicali indolori, puțin măriți;
- hiperemie conjunctivală, semne catarale;
- evaluează separat sau în asociere cu meningita seroasă, sindromul „gura, maină, picior”, etc.

Amigdalita veziculară herpetică. În asociere cu gingivostomatita în primoinfecție cu virusurile herpes simplex I și II:

- febră 38-39,0°C;
- semne de intoxicație (febră, anorexie);
- stare generală alterată, grețuri;
- durere la deglutiție;
- salivă abundentă;
- congestia mucoaselor bucale și faringiene moderată;
- prezența unor grupări de vezicule cu conținut seros, transparent la început, apoi, la asocierea florei bacteriene supurează, localizate difuz pe mucoasa orofaringiană, pe amigdale, limbă, gingii, deseori pe buze, și perioronazal;
- amigdalele tumefiate;
- ganglionii limfatici cervicali măriți, doli.

Amigdalita fungică, tipul candida:

- afebrilitate sau subfebrilitate;
- dureri la deglutiție moderate;
- prezența depozitelor albicioase „brânzoase” pe suprafața amigdalelor și pe alte sectoare ale mucoasei cavității bucale, ușor detașabile, care lasă o culoare lucioasă;
- lipsa semnelor de intoxicație;
- se întâlnește la sugari, copii cu imunitatea compromisă, pacienți tratați cu antibiotice și cu chimiopreparate etc.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul amigdalitelor acute se bazează pe date clinice. În examenul obiectiv al pacientului cu amigdalită trebuie să se țină cont de:

- necesitatea examenului istmului orofaringian la toți copiii, indiferent dacă acuză sau nu simptome locale;
- orofaringoscopia se face cu sursa de lumină și spatulă de o singură folosință;
- palparea ganglionilor limfatici submandibulari și laterocervicali (de apreciat mărimea lor și prezența durerii);
- diferențierea posibilă a amigdalitei virale de una bacteriană.

Manifestările clinice în amigdalita acută **nespecificată** sunt: debut acut, febră $>38,5^{\circ}\text{C}$, cefalee, frisoane, durere locală (odinofagie), durere spontană sau provocată la deglutiție, grețuri, vome, dureri abdominale. **Local** – hiperemie faringiană intensă, difuză sau delimitată, hipertrofie amigdaliană (gr.I, II, III), depuneri pe suprafața amigdalelor sau/și în lacune, sau foliculi cu puroi, limfadenopatie regională dureroasă [3]. Criterii clinice sugestive pentru faringita streptococică sunt prezentate în tabelul 2

Tabelul 2

Scorul Centor-McIsaac (MaicAizec)
Criterii clinice sugestive pentru faringita streptococică

Criteriu	Puncte	Scor total	Prevalența faringitei streptococice %*
Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$	1	≤ 0	17
Absența tusei	1	1	23
Adenopatie laterocervicală dureroasă	1	2	34
Exudat - depuneri sau hipertrofie amigdaliană	1	3	50
Vârsta 3-14 ani	1	≥ 4	68
Vârsta 15-44 de ani	0		
Vârsta ≥ 45 de ani	-1		

* La copii de vârsta 3-14 ani, cu o prevalență a faringitei streptococice mai mare de 37% dintre cazuri, denotă amigdalită acută.

Date epidemiologice: contact cu bolnavi care suportă amigdalite acute sau cronice, copil din focar de infecție streptococică, difterie etc. contact cu purtători de agenți patogeni (virali sau bacterieni), epidemii.

Date paraclinice. Examine de laborator nespecifice denotă prezența sindromului inflamator: *în amigdalitele virale* – VSH moderat crescut sau cu valori normale, leucocite în normă sau leucopenie cu limfocitoză/monocitoză. *În amigdalitele bacteriene* – VSH crescut, leucocitoză cu neutofilie, fibrinogenul și proteina C – reactivă valori crescute. Alteori, hemograma poate arăta modificări sugestive pentru o hemopatie malignă la un pacient cu o amigdalită ulcero-necrotică.

Examine de laborator specifice se fac prin determinarea germenilor microbieni în exsudatul faringian (frotiu și culturi pe medii de cultură). Uneori, și în hemoculturi se pot evidenția agenți etiologici (în septicemii). Evidențierea unor antigene bacteriene prin *teste rapide la Streptococul* beta-hemolitic grup A cu ajutorul anticorpilor specifici, are specificitate de 90% și sensibilitate de 95% spre deosebire de cultură, care are specificitate și sensibilitate de 50-60 %.

Examine virusologice și serologice se fac în funcție de etiologia amigdalitei.

Determinarea anticorpilor antistreptolizină O (ASLO) este indicată pentru diagnosticul infecției cu Streptococul beta-hemolitic grup A, dar importanța diagnostică a titrului ASLO a scăzut în ultimul deceniu, așa cum el poate rămâne crescut mult timp după o amigdalită streptococică. Titrul crescut ASLO poate fi util în diagnosticul etiologic al complicațiilor tardive poststreptococice, când pacientul concomitent prezintă un sindrom inflamator restant.

Diagnosticul amigdalitei în cadrul mononucleozei infecțioase este confirmat prin prezența anticorpilor IgM anti VCA EBV (viral capsid antigen).

Diagnosticul etiologic al amigdalitei difterice se confirmă bacteriologic și serologic (ELISA, PCR).

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL se face între tipurile etiologice de amigdalite virale inclusiv simptomatice (în mononucleoza infecțioasă, infecția enterovirală, infecția herpetică) și amigdalitele bacteriene, cu amigdalitele neinfecțioase – cancer amigdalian, hemopatii maligne.

Criteriile de diagnostic diferențial al amigdalitei bacteriene și amigdalitei virale sunt prezentate în tabelul 3.

COMPLICAȚIILE în amigdalita acută se clasifică în funcție de agentul cauzal.

Complicațiile în amigdalitele virale (mai rar întâlnite):

- suprainfecții bacteriene;
- diseminarea infecției virale la distanță: otite, sinuzite, mastoidite, pneumonii, meningită;
- complicații hematologice: anemie, trombocitopenie etc.;
- complicații digestive: adenină mezenterică, hepatită, pancreatită.

Tabelul 3.

Diagnosticul diferențial al amigdalitei bacteriene și amigdalitei virale

Criterii	Amigdalita bacteriană	Amigdalita virală
Vârsta	3-14 ani, excepțional sub 3 ani	Orice vârstă
Ancheta epidemiologică	Prezența contactului	Pozitivă pentru contact cu pacienții cu infecții virale
Debutul	Brusc sau rapid progresiv	Insidios
Simptomele	- Odinofagie intensă, poate fi severă. - Cefalee frecventă. - Durere abdominală, greață, vărsături.	- Odinofagie adesea ușoară. - Cefalee discrete. - Durere abdominală în gripa A și mononucleoza infecțioasă.
Semnele clinice	- Febra > 38,5°C. - Adenopatie laterocervicală dureroasă. - Adenopatie submandibulară intensă, dureroasă. - Hiperemie intensă difuză sau delimitată net la nivelul palatului moale și pilierilor anteriori în amigdalita streptococică	- De obicei febră absentă sau < 38,5°C. - Adenopatie minoră, nedureroasă de regulă. În infecția cu Epstein-Barr virus - adenopatie submandibulară și laterocervicală mai mult sau mai puțin pronunțată. - Hiperemie faringiană difuză, moderată.
Exsudat faringian	- Hipertrofia amigdalelor. - Depozite pultacee. - Absența rinitei, disfoniei, tusei, conjunctivitei, diareei.	- Fără depozite pultacee, uneori microvezicule sau leziuni ulcerative. - Adesea rinită, disfonie, tuse, conjunctivită, diaree.
Durere musculară	Prezentă	Discretă sau absentă
Starea de rău general modificată	Frecventă	Discretă
Leucograma	Leucocitoză cu neutrofilie	Norma sau leucopenie, limfocitoză
VSH	Accelerată	În normă

Complicațiile amigdalitelor bacteriene sunt precoce sau toxice și tardive.

Complicațiile toxice precoce apar în primele zile de evoluție a unei maladii bacteriene cu amigdalită (scarlatină, difterie). Mai frecvente sunt: hepatita toxică, miocardită toxică, artrita toxică, nefrită toxică, șocul toxiinfecțios.

Din *complicațiile septice* fac parte: flegmonul sau abcesul amigdalian și periamigdalian, flegmonul retrofaringian, adenoflegmonul submandibular, otite supurate, mastoidite, sinuzite supurate, sepsis, bronhopneumonii etc.

Complicațiile tardive (imunologice sau alergice) apar la a 5-a săptămână după o amigdalită, fiind generate de apariția complexelor imune antigen – anticorp numite și sindroame poststreptococice [2] sau postanginoase. Febra reumatismală apare după 18-20 de zile, mai frecvent la copii mari, asociată cu cardiopatii, artropatii. Glomerulonefrita difuză acută are o incidență de 0,5-3% din cazuri. Tot aici se încadrează eritemul nodos și purpura Henoch Schonlein.

PROGNOSTICUL amigdalitelor depinde de factorul etiologic, de forma clinică a bolii, de statusul imun al copilului, fiind în general favorabil, cu excepția amigdalitelor flegmonoase, membranoase, ulceronecrotice.

TRATAMENT. Tratamentul **amigdalitei virale** include: izolarea și repausul la pat, dieta în funcție de toleranța digestivă a copilului. Medicația simptomatică: antipiretice/antialgice – paracetamol p.o. 10-15 mg/kg doză la 4-6 ore, sau ibuprofen p.o. 5-10 mg/kg doză la 6-8 ore, dezinfectante orofaringiene, reechilibrare hidroelectrolitică și acidobazică (la necesitate), vitamina C. **Tratamentul etiologic** este indicat doar în infecțiile cu virusurile gripale (Oseltamivir, Zanamivir) și virusurile herpetice (Aciclovir). Corticoterapia este benefică prin efectul antiinflamator și utilă în amigdalitele însoțite de fenomene toxice și inflamatorii majore.

Tratamentul **amigdalitelor bacteriene. În amigdalita streptococică** este indicată și antibioterapia, care trebuie adaptată formei clinice de boală [1, 4]. Scopul antibioterapiei este de a eradica infecția streptococică din organism, a scădea contagiozitatea pacientului, a reduce riscul de complicații poststreptococice (în special febra reumatismală și glomerulonefrita). Tratamentul antibacterian este prezentat în tabelul 4.

- Macrolide (Eritromicina, Claritromicina, Azitromicina) în dozele de vârstă. Claritromicina per oral – 15 mg/kg corp în 2 prize pe zi, timp de 10 zile are avantajul că se concentrează bine intracelular și acționează asupra streptococilor „internalizați”. În majoritatea cazurilor este necesară antibiograma.
- Amigdalita pseudomembranoasă din mononucleoza infecțioasă (care apare prin suprainfecție bacteriană) se tratează cu macrolide per oral 7 zile.
- În amigdalita difterică, de rând cu seroterapia, se indică antibioterapia (peniciline, macrolide, cefalosporine).
- În candidoza bucofaringiană se indică antimicotice (Fluconazol per oral, etc.)
- **Sunt contraindicate antibioticele în tratamentul amigdalitelor virale și micotice.**

Tabelul 4.

**Tratamentul antibacterian recomandat în faringita streptococică.
(Profilaxia primară a febrei reumatismale acute, IDSA, Guideline, 2012)**

Antibiotic	Administrare	Dozare	Comentarii
Benzatin Penicilina G, i/m	O priză intramuscular	1200000U la copii cu masa ponderală mai mare de 27 kg; 600000U la copii cu masa ponderală mai mică de 27 kg.	Preferabil peniciline orale.
Fenoximetil- penicilia - Penicilina V, oral	Oral în 2-4 prize timp de 10 zile	Copii 250 mg de 2-3 ori/zi/; adolescenți și adulți - 500 mg de 2 ori/zi.	
Amoxicilină, oral	Oral în 2-3 prize pentru 10 zile	25-50 mg/kg de 2-3ori/zi.	Alternativă acceptabilă la Fenoximetil penicilină.
Pentru pacienții cu alergie la peniciline			
Cefalexina, oral	În 2 prize oral pentru 10 zile.	25 mg/kg maximum 500 mg/doză	Alternativă acceptabilă la Fenoximetilpenicilină
Azitromicină oral	1 doză 5 zile	12 mg/kg/zi, maximum 500 mg/doză	Alternativă la pacienții alergici la penicilină Nu se va utiliza în aria unde este rată înaltă de rezistență la streptoco- cul β-hemolitic grup A
Claritromicină, oral	În 2 prize oral pentru 10 zile.	7,5 mg/kg/doză, maximum 250 mg/doză	Alternativă la pacienții alergici la penicilină Nu se va utiliza în aria unde este rată înaltă de rezistență la streptoco- cul β-hemolitic grup A

PROFILAXIE. Profilaxia nespecifică constă în măsuri generale – igienă personală și colectivă, evitarea aglomerărilor și contactelor cu persoane bolnave, educație sanitară a populației. În cazul sindroamelor poststreptococice, profilaxia secundară cu Penicilina V sau Benzatin Penicilina G pe termen lung este actualmente discutabilă și interpretabilă, ea nemaifiind recomandată în multe din țările UE.

Profilaxia specifică se poate face prin imunizare activă (vaccinare) împotriva infecțiilor pentru care există un vaccin disponibil (vaccinare antidifterică, anti-Haemophilus influenzae tip B, vaccinare anti-pneumococică, vaccinare antigripală ș.a).

Bibliografie

1. Gerber Michael A. Diagnosis and treatment of pharyngitis in children. Pediatric Clinic of North America Volume 52, No. 3 June 2005, pp. 5729 – 747, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2005.02.004>.
2. Ouvrage du Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMT), ECN Pilly 2016: Maladies infectieuses et tropicales, Ed. IV 1 septembre 2015, pp.1-324.
3. Shaikh Nader, Swaminathan Nithya, Hooper Emma G. Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: a systematic review. Journal of Pediatrics, Volume 160, No. 3 2012, pp. 487-493.e3, DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.09.011.
4. Shulman Stanford T., Bisno Alan L., Clegg Herbert W., Gerber Michael A., et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases, Volume 55, Issue 10, 15 November 2012, pp 86-102, DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cis629>.

SCARLATINA (CIM-10:A.38)

Scarlatina este o boală infecțioasă acută endemo-epidemică, determinată de tipuri toxigene de streptococ beta-hemolitic din grupul A, caracterizată clinic prin semne de intoxicație generală, amigdalită, exantem urmat de descuamare.

ISTORIC. Scarlatina este cunoscută din antichitate. Prima descriere este datată cu a.1554 de către medicul sicilian Ingrassias sub denumire de „rossania”. Însă în trecut era confundată cu alte boli eruptive (rujeola, rubeola, etc.). În a.1676 savantul englez Sydenham a diferențiat-o, denumind-o „febris scarlatinae” (febră eritematoasă, purpură).

ETIOLOGIE. Agentul cauzal al scarlatinei este reprezentat de variate serotipuri toxigene de streptococ β -hemolitic din grupa A, ceea ce a fost demonstrat de savanții americani soții Dick între aa.1921-1923 prin izolarea streptococilor β -hemolitici de la bolnavii de scarlatină și transmiterea infecției la voluntari, prin culturi de streptococ hemolitic.

Streptococii patogeni pentru om fac parte din genul *Streptococcus*, familia Streptococaceae. Ei se divizează în 3 tipuri:

- beta hemolitic (formează hemoliză completă în jurul coloniei);
- alfa hemolitic (formează hemoliză parțială, verzuie-streptococi viridans);
- gama-nehemolitic (lipsa hemolizei).

Streptococul betahemolitic din grupul A este responsabil de majoritatea bolilor streptococice ale omului: amigdalite, scarlatină, erizipel etc. În cadrul grupului A, streptococii au fost clasificați în peste 80 de tipuri serologice. Streptococii care produc scarlatina secretă toxină eritrogenă (exotoxina Dick) care are putere invazivă (prin hialuronidază) și putere necrozantă (prin streptolizină și dezoxiribonuclează).

Agentul cauzal al scarlatinei, *Streptococcus* β -hemolitic din grupul A, este un coc gram-pozitiv, dispus în lanțuri, sensibil la dezinfectante uzuale și numeroase antibiotice, inclusiv la penicilină și la chimioterapice.

EPIDEMIOLOGIE. Sursa de infecție este omul bolnav de scarlatină cu forme tipice, atipice sau cu infecții latente; persoane cu infecții fruste, inaparente și purtătorii de streptococ sănătoși sau convalescenți. Bolnavii de scarlatină sunt contagioși în primele 7-10 zile de la debutul bolii, pacienții care fac maladii streptococice supurative, tonsilite, rinofaringite cronice, contagiozitatea lor poate fi mai îndelungată (până la 3 săptămâni). Convalescentul de scarlatină poate rămâne purtător de streptococ până la 3-4 săptămâni de la vindecarea clinică. Contagiozitatea este de 40%.

Mecanismul de transmitere. Transmiterea poate fi:

- directă: pe cale aeriană prin secrețiile nazofaringiene ale bolnavilor sau purtătorilor de streptococ (picături Flugge);
- indirectă: prin mâini și obiecte contaminate (jucării);
- pe cale digestivă (prin lapte și produse lactate, creme contaminate);
- prin plăgi operatorii, plagă uterină, combustii etc.

Receptivitatea. Cel mai frecvent sunt afectați copiii de 2-7 ani. La sugari scarlatina este excepțională. Copiii în vârstă de 3-6 luni nu fac scarlatină, ei fiind protejați de antitoxina mamei. Boala poate fi întâlnită și la adulți, mai ales forma extrafaringiană.

Curba sezonieră a incidenței scarlatinei arată un maximum în lunile reci ale anului (toamna, iarna și început de primăvară).

Periodicitatea scarlatinei remarcă o creștere a morbidității la fiecare 5-7 ani.

Imunitate. După scarlatină se obține o imunitate antitoxică stabilă, antitoxinele fiind comune pentru toate tipurile de streptococi. Reîmbolnăvirile de scarlatină sunt foarte rare (2-3%). Anticorpii antibacterieni sunt tipospecfici și nu protejează bolnavii de alte boli streptococice (amigdalite, erizipel, otite, sinuzite etc.). Reîmbolnăvirile sunt determinate de alte tipuri de streptococ.

PATOGENIE ȘI MORFOPATOLOGIE. Poartă de intrare a agentului cauzal cel mai frecvent servește mucoasa orofaringiană (foarte rar plăgile operatorii și alte leziuni tegumentare). Aici streptococul se multiplică, elimină exotoxină eritrogenă și determină local: amigdalită eritematoasă sau pultacee. Exotoxina limfogen și hematogen difuzează în sânge.

Condițional în patogenia scarlatinei se manifestă 3 factori: toxic, infecțios (septic) și alergic.

Factorul toxic. Toxina eritrogenă difuzează în sânge acționând în special asupra sistemului nervos central, vegeto-endocrin, cardiovascular, manifestându-se prin intoxicație generală, enantem, exantem, tulburări cardiovasculare și digestive chiar din primele zile ale bolii. Spre finele primelor două săptămâni de boală, organismul copilului produce antitoxine, astfel formându-se imunitatea antitoxică.

Factorul septic apare simultan sau la câteva zile de la cel toxic, fiind cauzat de pătrunderea streptococului în sânge și în țesuturi, determinând diverse complicații septice (amigdalită ulcero-necrotică, limfadenită, otită, mastoidită, septicemie, etc.), precoce sau tardive. Aceste manifestări se pot instala atât în perioada de stare a bolii, cât și mai târziu (în a 2-a – a 3-a săptămână).

Factorul alergic. În rezultatul circulației în organism și lezării agentului cauzal, se formează diverse substanțe histaminice și se produce sensibilizarea organismului la proteinele celulei microbiene, ceea ce duce la apariția sindromului

alergic mai pronunțat și care poate apărea atât în primele zile ale bolii, cât și în a 2-a – a 3-a săptămână a bolii, manifestându-se prin unde alergice, erupții, pseudorecidive, artralгии, limfadenită, miocardită, glomerulonefrită etc.

La poarta de intrare are loc descuamarea epitelului, necroza amigdalelor. În ganglionii limfatici submandibulari se înregistrează necroză, edem. În scarlatina toxică sunt caracteristice: catar extins al mucoaselor orofaringiene și esofagului, necroză superficială a epitelului, leziuni moderate în ganglionii limfatici submandibulari, miocardită, hepatită, nefrită toxică etc. În formele septice și toxico-septice apar necroze, ulceratii ale amigdalelor, otite, mastoidite, bronhopneumonii, empiem, peritonită etc.

TABLOU CLINIC. Perioada de incubație în scarlatină durează 1-10 zile (în medie 2-7 zile). Debutul bolii este brusc, uneori brutal, cu hiperpirexie (39-40°C), odinofagie, disfagie, vomitări, cefalee. Peste câteva ore apar erupții cutanate, care se extind rapid pe gât, trunchi, extremități. Uneori, erupțiile apar în a 2-a – a 3-a zi a bolii.

Exantemul scarlatinos se manifestă prin prurit uşoară și se caracterizează printr-un eritem difuz punctat cu papule punctiforme, dând la palpare o senzație aspră de tegument granulos. Culoarea erupției este roșie-intensă. Erupția scarlatinoasă începe pe gât și torace și se generalizează rapid, în circa 24 de ore. Este mai intensă pe suprafața flexorie a membrilor, în axile, pe flancuri și abdomenul inferior (triunghiul femuroinghinal). În plicile de flexiune, erupția are un aspect caracteristic sub formă de dungi hemoragice (semnul Pastia) ce persistă după stingerea erupției și permite diagnosticul retrospectiv al scarlatinei. Pe față apare o congestie intensă a obrazilor, buzele devin carminate, contrastând cu paloarea circumorală (fațiesul descris de N.F. Filatov („facies palmuit”). Concomitent cu exantemul tipic descris mai sus, în scarlatină pot fi:

- **exantem miliar** sub formă de vezicule mici cu lichid transparent sau albicios;
- **exantem papulos**, maculopapulos la copii cu antecedente alergice;
- **exantem hemoragic (peteșii)**, în formele severe cu aspect de purpură generalizată).

Exantemul scarlatinos poate fi intensificat prin compresiune sau stază produsă de garoul de cauciuc, apărând puncte hemoragice (semnul Rumpel-Leede). Tegumentele în scarlatină sunt uscate. Erupțiile se mențin 3-7 zile, apoi pălesc treptat. După 5-10 zile apare descuamare caracteristică. Scualele inițial au aspect făinos pe trunchi și față (**descuamare furfuracee**) și **descuamare în lambouri** pe palme și tălpi, când se pot detașa porțiuni mari respectând forma degetelor, mânușii. Descuamarea durează 2-3 săptămâni. În scarlatina tratată precoce cu antibiotice, descuamarea este discretă.

Amigdalita (angina) este un simptom permanent al scarlatinei, caracterizată printr-un *eritem roșu intens, strict delimitat*, cuprinzând amigdalele, pilierii, lueța și o parte a vălului palatin, oprindu-se brusc la limita palatului dur ca o linie transversală. Amigdalele sunt hipertrofiate, edemațiate, fără depuneri (amigdalită eritematoasă) sau pultacee, cu exsudat cenușiu-gălbui cu depuneri în puncte sau zone (amigdalita foliculară sau lacunară) care uneori confluează, luând aspectul unor membrane false. Amigdalita poate fi ulceronecrotică (descrisă de Henocho), când streptococii sunt mai virulenți și dispun de o putere necrozantă mai mare. În cazuri și mai severe, prin asociere cu germenii anaerobi, se poate realiza o angină gangrenoasă. Ganglionii limfatici submandibulari și cervicali anteriori sunt tumefiați și dureroși.

Ciclul lingual. În prima zi a bolii, limba este intens saburală, în următoarele zile depozitul dispare treptat de la vârf spre bază și de la margini spre centru, lăsând mucoasă roșie, prin detașarea stratului epitelial, ceea ce face să proemine papilele linguale, aspect particular în scarlatină numit „limbă zmeurie”, care este realizat complet după a 5-a – a 6-a zi de la debutul bolii; limba se reepitelizează apoi, căpătând culoarea roșie-închis cu luciu („limbă de pisică”). Toate aceste aspecte succesive reprezintă ciclul lingual după care se poate stabili retrospectiv diagnosticul scarlatinei.

În perioada de stare a bolii se mai pot constata: tahicardie, hipertensiune arterială moderată, zgomotele cardiace clare, limitele cordului nu se schimbă; dermografismul alb, ceea ce se explică prin predominarea simpaticotoniei. La a 4-a – a 5-a zi a bolii, rareori mai târziu, apare hipotensiune arterială, aritmie respiratorie, o asurzire ușoară a zgomotelor cordului, dilatarea cordului spre stânga, suflu sistolic. ECG indică bradicardie sinusală și aritmie. Aceste modificări au fost descrise de N.Filatov („inima scarlatinoasă”) și se asociau cu miocardita. Studiile efectuate de V.Molcianov, D.Lebedev, A.Koltâpin și alții au explicat aceste manifestări prin prezența vagotoniei caracterizate prin bradicardie (20-40 bătăi pe 1 minut), dermografism cu perioada ascunsă scurtă, iar cea vizibilă – îndelungată.

În scarlatină se desfășoară un șir de afecțiuni toxice sistemice care țin de severitatea bolii: hepată toxică cu subicter sau icter pronunțat, hipertransaminazemie; nefrită toxică (de focar cu oligurie, albuminurie și cilindurie); encefalopatie toxiinfecțioasă (agitație, delir, convulsii, meningism sau comă cerebrală); artralгии (toxice) în formele severe. În hemoleucogramă se constată leucocitoză, neutrofilie cu polimorfonucleoză, eozinofilie (4-12%), VSH accelerată.

Forme clinice:

I. Tipice

II. Atipice:

- frustă;
- hipertoxică;

- hemoragică;
- extrafaringiană.

Conform severității bolii:

- ușoară;
- medie;
- severă:
 - ✓ toxică;
 - ✓ septică;
 - ✓ toxico-septică.

Criterii de severitate:

A. Generale:

- afectarea sistemului nervos central (semne de intoxicație, vome repetate, dereglări de conștiență);
- durata și nivelul maxim al febrei;
- simpaticopareza precoce;
- sindrom hemoragic;
- manifestări septice precoce.

B. Locale:

- severitatea sindromului de afectare a orofaringelui;
- necroză extinsă în gât;
- dezvoltarea adenoflegmonului.

Evoluția bolii:

- fără complicații și unde alergice;
- cu complicații și unde alergice.

Complicații:

- toxice;
- septice;
- alergice.

Forma ușoară a scarlatinei se întâlnește cel mai frecvent (80-90% din cazuri) și se caracterizează prin debut acut cu febră moderată (38-38,5°C) de scurtă durată, semne de intoxicație generală moderate, amigdalită eritematoasă. Eritemul cutanat difuz slab pronunțat, erupțiile prezintă rozeole punctiforme, care persistă 2-3 zile. Însănătoșirea pacientului survine la a 4-a – a 5-a zi. De menționat că și în aceste cazuri pot fi complicații purulente și alergice.

Forma medie se înregistrează în 10-20% din cazuri, manifestându-se printr-un debut acut cu febră de 38-40°C, semne de intoxicație generală pronunțată (vome repetate, cefalee, excitabilitate, insomnie, delir, etc.), amigdalită adesea cu depuneri (foliculară, lacunară), limfadenită submandibulară dureroasă. Tabloul clinic manifest este de 5-7 zile, complicațiile fiind mai frecvente.

Forma severă se întâlnește în 0,5% din cazuri și poate fi toxică, septică sau toxico-septică.

Forma toxică prezintă: debut brutal cu semne de encefalopatie toxiinfecțioasă (delir, agitație, convulsii, semne meningiene, comă), hiperpirexie, vomități repetate, erupție intensă (frecvent hemoragică, cianotică), SCID (epistaxis, hematemeză, etc.), posibil șoc toxiinfecțios, amigdalită în debut fiind eritematoasă.

Forma septică prezintă: amigdalită ulceronecrotică (necroze extinse pe pilieri, luetă, vâlul palatin), hiperpirexie, adenite și periadenite submandibulare, hepato-, splenomegalie, complicații purulente precoce, SCID.

Forma toxico-septică constituie o combinație a celor 2 forme severe descrise.

Formele fruste sunt depistate în focare de scarlatină și se caracterizează prin debut acut, *fără semne de intoxicație generală cu semnele clinice discrete. Temperatura este subfebrilă 1-2 zile sau normală, amigdalită*, de regulă, este eritematoasă, ganglionii limfatici submandibulari de dimensiuni mici, nedure-roși. Erupțiile cutanate sunt scunde, palide, însă își păstrează localizarea caracteristică (pe părțile flexorii ale extremităților, plicile cutanate, triunghiul inghinal). Starea generală a pacientului este satisfăcătoare, durata bolii este de 2-3 zile. La a 2-a sau a 3-a săptămână poate apărea o descuamare discretă a tegumentelor și a degetelor. În aceste forme sunt posibile complicații (otite, nefrite și a.).

În forma hipertoxică (fulminantă), în câteva ore – 1 zi apar semne de encefalopatie toxiinfecțioasă severă (edem cerebral gr. II-III), șoc toxiinfecțios, SCID, exantem scarlatinos cu multiple erupții hemoragice, amigdalită eritematoasă și afecțiuni toxice de organe.

În forma hemoragică SCID este mai manifest.

Scarlatina extrafaringiană. Particularitățile scarlatinei extrafaringiene sunt:

- poartă de intrare a agentului cauzal pot fi leziuni cutanate (în urma combusturilor, traumelor etc.), plaga chirurgicală, mucoasa urogenitală etc.;
- perioada de incubație scurtă;
- amigdalită și modificările linguale pot lipsi sau sunt slab pronunțate;
- erupțiile apar și sunt mai intense la poarta de intrare, apoi se extind pe tegumente;
- limfadenita regională corespunde porții de intrare.

Particularitățile scarlatinei la sugari. Scarlatina la sugari se întâlnește foarte rar așa cum la ei pragul sensibilității față de eritrotoxina streptococică este înalt, sindromul toxic este discret, amigdalită eritematoasă, erupțiile sunt slab pronunțate. Astfel de semne ca limba zmeurie și descuamația nu sunt frecvente. Deși tabloul clinic este atenuat, atipic, boala evoluează frecvent cu complicații purulente, septice (otite, limfadenite purulente etc.), apar septicemii cu diferite focare metastazice (meningită, osteomieliță etc.) Sunt mai frecvente și infecțiile intercurrente (IRA etc.).

COMPLICATII:

A. Toxice (în prima săptămână a bolii):

- miocardită;
- hepatită;
- nefrită;
- suprarenalită;
- edem cerebral acut.

B. Septice (precoce și tardive):

- otită;
- sinuzită;
- limfadenită;
- adenoflegmon;
- pielonefrită;
- septicemie;
- meningită purulentă;
- endocardită.

C. Alergice (apar între a 15-a – a 21-a zi de la debut și mai târziu):

- febră reumatismală;
- glomerulonefrită difuză acută;
- eritem nodos;
- purpură trombocitopenică;
- stare febrilă cu adenită, artropatii etc.

Reîmbolnăvirile și recăderile apar în caz de reinfecție cu streptococul β -hemolitic grupul A la convalescenți (primele 6 săptămâni) din cauza imunității imperfecte (în 0,3-0,5% din cazuri).

DIAGNOSTICUL scarlatinei se bazează pe date clinice, epidemiologice și de laborator.

Date clinice:

- debut acut cu febră înaltă;
- intoxicație generală manifestă;
- odinofagie și disfagie;
- amigdalită și limfadenită submandibulară dureroasă;
- eritem orofaringian roșu intens, strict delimitat;
- eritem cutanat difuz;
- exantem punctiform, neconfluent, cu localizare preferențială pe suprafața flexorie a membrilor, în axile, pe flancuri și abdomenul inferior, semnul Pastia pozitiv. Paliditatea triunghiului nazolabial pe fond de hiperemie a obrazilor și buzelor carminate („facies Filatov”);
- discuamarea în lambouri subunghială a extremităților și furfuracee pe trunchi;
- „limbă zmeurie”.

Date epidemiologice:

- contact cu pacienți de scarlatină sau de alte boli streptococice;
- contact cu purtător de streptococi;
- contact cu persoane ce fac tonsilită cronică.xz

Datele de laborator:

- hemoleucograma prezintă leucocitoză cu neutrofilie și eozinofilie;
- analiza generală a urinei (proteinurie, hematurie, cilindurie);
- analiza urinei după Neciporencu (la necesitate);
- examene biochimice ale sângelui: ureea, creatinina, bilirubina, ALT, AST, glucoza, alfa-amilaza, proteina C-reactivă; echilibrul acido-bazic; coagulograma (trombocite, fibrinogenul plasmic, protrombină, timpul de sângerare, timpul de coagulare a sângelui, timpul de tromboplastină) – la necesitate.

Diagnosticul etiologic:

- izolarea streptococului β -hemolitic grupul A – cultura din orofaringe, hemocultura (în formele septică și toxico-septică);
- testul non-step Strep A – test rapid care permite detectarea streptococului;
- determinarea de antistreptolizină O (ASLO) în titru de peste 200 U. Nivelul maxim ASLO este atins la a 3-a – a 5-a săptămână după infecția streptococică suportată, apoi, scade treptat și revine la normal, în medie, peste 6-12 săptămâni de boală. Determinarea ASLO va fi importantă la convalescenții după scarlatină în perioada complicațiilor tardive alergice.
- analiza imunoenzimatică – depistarea de anticorpi specifici IgM și IgG.

Pot fi efectuate următoarele cercetări instrumentale:

- radiografia sinusurilor paranazale și/sau toracică (la necesitate);
- ecografia abdominală și/sau a rinichilor;
- electrocardiograma (ECG), ecocardiografia (EcoCG) (în caz de suspexie de miocardită).

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL se face cu alte boli eruptive: rujeola, rujeola, dermatita toxicoalergică, pseudotuberculoza, boala Kawasaki, boala serului. În infecția stafilococică cu exantem scarlatiniform (foarte rar întâlnită), erupția apare în prezența unui focar purulent (limfadenită purulentă, osteomielită etc.), din care se izolează stafilococi. Lipsesc amigdalita, ”limba zmeurie”, alte semne caracteristice scarlatinei.

Boala Kawasaki poate avea același debut ca și scarlatina cu febră înaltă (39-40°C), intoxicație generală manifestă, însă pentru ea sunt caracteristice conjunctivita (nepurulentă), sclerita, limfadenopatia cervicală nedureroasă, erupțiile cutanate maculo-papuloase, adesea confluențe, localizate pe trunchi și față, palmele și tălpile sunt edemate și roșii; amigdalita nu are aceleași caracteristici ca în scarlatină. În **boala Kawasaki** apare, de regulă, o afecțiune marcantă de cord. Adesea este mărit ficatul, pot apărea diareea, artralgiile, artrite.

Pseudotuberculoza (yersinioza) evoluează cu febră, intoxicație generală, erupții scarlatiniforme, însă erupțiile adesea sunt polimorfe, maculo-papuloase (nu punctiforme), localizate în regiunea articulațiilor, pe gât, mâini și tălpi (simptomul „glugă”, „mănuși”, „șosete”), pe față, inclusiv triunghiul nazo-labial, modificări orofaringiene discrete. Adesea sunt mărite ficatul și splina, poate fi icter, diaree, ceea ce pentru scarlatină nu este caracteristic.

PROGNOSTIC. Scarlatina la etapa actuală se caracterizează prin aspect predominant benign ușor sau mediu, raritatea complicațiilor și letalitate redusă considerabil (0-0,1%). Acest tablou cuprinde scarlatina tratată precoce cu antibiotice. În caz contrar, frecvența și severitatea complicațiilor se majorează considerabil.

TRATAMENT. În cazul formelor ușoare și medii și al condițiilor de izolare favorabile, copiii cu scarlatină pot fi tratați la domiciliu cu monitorizarea medicului de familie și consultul infecționistului.

Se spitalizează copii:

- cu forme severe ale bolii;
- cu complicații;
- din colectivități închise, familii numeroase, cei ce locuiesc în cămine, etc.;
- cu comorbidități alergice (cardiace, renale, etc.).

Spitalizarea și izolarea bolnavilor se fac pentru 7-10 zile, însă monitorizarea clinică și de laborator continuă până la 21-22 de zile de la debutul bolii pentru a preveni sau surprinde la timp apariția complicațiilor alergice (renale sau reumatismale). Izolarea individuală este necesară în scopul evitării infecțiilor încrucișate. În spitale nu se internează în același salon bolnavii noi și convalescenții de scarlatină.

Alimentația trebuie să corespundă vârstei copiilor și să conțină ingredientele necesare. Se recomandă stabilirea unui regim hidric pentru detoxifiere. Regimul la pat este indicat pe perioada febrei și la apariția unor complicații.

Tratamentul antibacterian se efectuează în scopul suprimării germenului cauzal și neutralizării toxinei [1,2,4].

La domiciliu pentru **forme ușoare și medii** de scarlatină, fără complicații, se prescriu peniciline:

- **Penicilina V** (Phenoxymethylpenicillin) – 50 000-100 000 U/kg/24 ore, per os, 10 zile;
- **Amoxicilina** – 45-50 mg/kg/24 ore, în 2 prize, per os, 10 zile;
- **Benzathin penicilina G:** <25 kg: 600 000 U; ≥25 kg: 1 200 000 U, i.m., 1 priză.

În cazul în care pacientul nu tolerează penicilina sau scarlatina este produsă de tulpini de streptococ rezistente la penicilină, în forme ușoare și medii, se pot indica cefalosporine I-II-a generații (**Cefalexin**, **Cefuroxim axetil**, **Cefaclor**), sau macrolide (**Clindamycin** 20 mg/kg/24 ore, în 3 prize, 10 zile; **Azithromycin** 12 mg/kg/24 ore, 1 priză/zi, 5 zile; **Clarithromycin** 15 mg/kg/24 ore, în 2 prize, 10 zile).

În forme severe, în condiții de spital, se indică cefalosporine de generația a III-a: **Cefotaxime**, 50-100 mg/kg/24 ore, **Ceftriaxonă**, 50-80 mg/kg/24 ore, i.m. sau i.v., 10-14 zile, cure repetate, sau în asociere cu alte antibiotice [2].

În caz de istoric familial de febră reumatismală și prezența unor maladii cronice cardiovasculare și reno-urinare a pacientului, după suspendarea antibioticoterapiei se recomandă administrarea Benzathin benzilpenicilinei (Bicillin-1, Retarpen), 1 priză, i.m.: copiii cu o greutate corporală < 25 kg – 600 000 U; copiii cu greutate corporală > 25 kg – 1 200 000 U, adulții – 2 400 000 U [2].

Terapia de detoxifiere se efectuează în forme ușoare și medii pe cale orală, **în formele severe** – și prin perfuzii endovenoase (copii în vârstă până la 2 ani – 50 ml/kg/24 ore, 2–7 ani – 40-20 ml/kg/24 ore și copii peste 7 ani – 20-10 ml/kg/24 ore). În forme severe, se indică prednisolon sau/și dexametazon, cardiotonice (glicozide cardiace) și cardiotroifice (riboxină, cocarboxilază, etc.), vitamine C, K.

Medicații simptomatice și tonifiante se prescriu doar în cazuri de necesitate (antipiretice, analgezice, antiinflamatoare nesteroidiene, antihistamine, vitamine). Gargară repetată cu antiseptice, pastile de supt, spay sunt bine venite.

PROFILAXIE. Profilaxia specifică a scarlatinei nu este elaborată. Acțiunile antiepidemice efectuate în focar sunt: depistarea precoce activă a bolnavilor; izolarea strictă a acestora în staționar sau la domiciliu pe 8-10 zile; dezinfecția curentă și terminală.

De asemenea e necesară și educația sanitară a populației privind sursele și modul de transmitere a infecțiilor streptococice, riscul bolilor poststreptococice. Bolnavilor care au suportat scarlatina li se interzice a frecvența colectivitățile de copii 22 zile (de la data îmbolnăvirii). În instituțiile preșcolare și școlare (clasele I și II) se stabilește carantină pe 7 zile din momentul izolării bolnavului.

Bibliografie

1. Guidelines for the public health management of scarlet fever outbreaks in schools, nurseries and other childcare settings. Public Health England. October, 2017.
2. Holden Elisabeth, Ubhi Hirmander and Patel Mitul. Scarlet fever: acute management and infection control. Clinical Pharmacist. April, 2015, Vol 7.
3. Metodologie de supraveghere a scarlatinei în România. Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile.
4. Scarlatina la copil. Protocol clinic național. Chișinău. 2017.
5. Астапов А. А., Манкевич Р. Н. Скарлатина у детей. Учебно-методическое пособие. Минск, БГМУ, 2014.
6. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больными скарлатиной. МЗ РФ. 2013.
7. Клинический протокол диагностики и лечения детей с инфекционными заболеваниями. МЗ Республики Беларусь. 2012.
8. Клинический протокол диагностики и лечения скарлатины у детей. Республика Казахстан, 2016.

RUJEOLA (CIM-10: B05) (MORBILLI, CORI, POJAR, MEASLES)

Rujeola este o boală infecțioasă acută extrem de contagioasă, provocată de virusul rujeolic, caracterizată prin febră, tuse, coriză, catar oculo-respirator și digestiv, enantem patognomonic și exantem maculopapulos.

ISTORIC. Rujeola este cunoscută din cele mai vechi scrieri (Rhazes, aa.860-932), însă inițial era confundată cu alte boli eruptive. În a.1670, Sydenham (Anglia) a izolat rujeola ca entitate clinică. Au fost descrise epidemii cu evoluție gravă, letalitate majoră care la copiii mai mici de 3 ani constituia circa 40%. Un progres în profilaxia bolii s-a obținut în a.1919, în urma introducerii serului de convalescent persoanelor de contact de către Nicolle și Conseil (a.1918), apoi prin administrarea gamaglobulinelor. Din a.1963 se aplică vaccinul antirujeolic viu atenuat.

ETIOLOGIE. Virusul rujeolic face parte din familia Paramyxoviridae, genul Morbillivirus, izolat pe culturi de țesuturi de rinichi de maimuță de către Enders și Peebles (a.1954). În culturi provoacă modificări citopatice caracteristice: apariția celulelor gigante larg vacuolate cu 40-100 de nuclee. Rezultatele obținute în cultivarea virusului au permis atenuarea lui și utilizarea vaccinului antirujeolic. Diferă de ceilalți paramixovirusi prin lipsa activității neuroaminidazice. Este un virus ARN, care constă din 6 proteine principale, care reglează funcția virusului; are un tip antigenic. În lipsa unei proteine principale din structura virusului, polipeptidul M, virusul devine defectiv, declanșând în timp PESS (panencefalită sclerozantă subacută). Virusul rujeolic este puțin rezistent la mediul extern, mai ales la temperaturi înalte, dar rezistă la temperaturi joase, în stare congelată. Este predominant epiteliotrop. Posedă și o activitate hema-glutinantă. Virusul poate fi izolat din lavaj nazofaringian, sânge și urină, începând cu ultimele 1-2 zile ale perioadei de incubație, perioada prodromală și până la a 7-a zi de la apariția erupțiilor.

EPIDEMIOLOGIE. Rujeola până în prezent rămâne o infecție răspândită pe toate continentele și este o problemă importantă a sănătății publice. Își face apariția la intervale mari, de zeci de ani, cu ocazia importului unui caz contagios, și atunci cuprinde toată populația receptivă, inclusiv oamenii vârstnici, copiii mici, evoluând mai sever, cu letalitate majoră. Situația epidemiologică nefavorabilă privind rujeola și rubeola în lume, datorită mirgării intense a populației, prezintă un risc de import și răspândire a acestor infecții în teritoriul Republicii Moldova. Pe parcursul anului 2018, în țară au fost înregistrate 340 de cazuri (de import) confirmate de rujeolă. Rujeola se află la etapa de eliminare globală (lipsa

circulației virusului rujeolic timp de 12 luni), dar, din cauza declinului acoperirii vaccinale, aceasta rămâne una dintre problemele esențiale ale sănătății publice pe plan mondial [2,4].

Sursa de infecție o constituie omul bolnav de rujeolă (forma tipică sau atipică), nu există purtători sănătoși de virus rujeolic. Bolnavul este contagios cu 1-2 zile preventiv debutului bolii, apoi pe parcursul perioadei prodromale și eruptive. Pericolul este mare nu numai în preajma bolnavului, ci și la distanță, întrucât curenții de aer ușor deplasează virusul.

Transmiterea infecției este aeriană, prin secreții nazofaringiene. Este posibilă transmiterea transplacentară.

Receptivitatea este generală. Pot fi afectate toate grupele de vârstă, dar majoritatea persoanelor se îmbolnăvesc în copilărie. Sugarii născuți din mame imune posedă imunitate specifică până la vârsta de 5-6 luni. Indicele receptivității este de 95-100%.

Sezonalitatea rujeolei este iarna și primăvara.

Imunitatea postinfecțioasă este durabilă.

Periodicitatea – morbiditatea sporește la intervale de 5-10 ani: sporadică, endemică sau epidemică.

PATOGENIE. Studiul efectuat de savanții din Moldova, I.Șroit și A.Coziuc (a.1970), a demonstrat că la procesul patogen participă 3 factori: de viremie, imunologic și alergic. În funcție de raportul dintre acești factori, bolnavii realizează diverse forme clinice. Virusul rujeolic afectează sistemul limfocitar și reticuloendotelial. Este un virus limfotrop, celulele țintă fiind limfocitele (T și B), macrofagii, trombocitele și monocitele, astfel declanșează o imunosupresie temporară, imunodificiență, anergie. Anergia postrujeolă poate avea o durată de 4-6 luni.

În evoluția rujeolei pot fi urmărite 6 faze:

- 1) pătrunderea și multiplicarea virusului în celulele epiteliale ale căilor respiratorii;
- 2) pătrunderea și multiplicarea masivă a virusului în nodulii limfatici cervicali, paratraheali, bronșiali;
- 3) viremia primară;
- 4) pătrunderea și multiplicarea virusului rujeolic în țesutul limfoid, reticuloendotelial histiocitar al organelor interne cu producerea necrozei celulelor infectate și eliberarea unei cantități mari de virus, producându-se reinvasia leucocitară;
- 5) viremia secundară;
- 6) instalarea imunității stabile și a proceselor reparative.

Manifestările clinice apar în faza viremiei secundare, fiind cauzate de modificări imunomorfologice și de apariția celulelor gigante polinucleare. Are loc

citoliza celulelor contaminate sub acțiunea imunocitelor. Virușii ce se eliberează pătrund în alte celule. Survine și sensibilizarea organismului, în calitate de alergenii servesc componentele proteice virale și produsele eliberate în urma degradării celulare. Aceste fenomene conduc la exsudația excesivă a tuturor organelor afectate, preponderent a mucoaselor. În apogeul viremiei la a 3-a – a 4-a zi a bolii apar erupțiile cutanate – un fenomen alergic. Pacienții cu deficiențe ale imunității, mediate celular, pot dezvolta pneumonie cu celule gigante Hecht, fără erupție, după o expunere la rujeolă sau după vaccinare antirujeolică. Pe parcursul bolii se formează anticorpi ce neutralizează virușii, macrofagii digerează detrită celulară, se reabsorb focarele infiltrative, se restabilește structura țesuturilor.

Concomitent au loc procese imunodepresive ce pot conduce la activarea florei endogene și la suprainfecții bacteriene. Afectarea sistemului nervos central are loc mai frecvent în perioada eruptivă, manifestate clinic prin semne de encefalită prin acțiunea directă a virusului asupra neuronilor. Apariția encefalitelor postinfecțioase este rezultatul unor mecanisme imunologice (instalarea fenomenelor de demielinizare datorită apariției anticorpilor față de proteina de bază a mielinei din SNC). Panencefalita sclerozantă subacută Dawson (PESS) a fost descrisă de Dawson în a.1934. PESS se dezvoltă în caz de apariție a virusului rujeolic defectiv (pierderea polipeptidului M din structura virusului), astfel virusul nu se elimină conform fenomenelor imunității umorale și stagnează la nivelul sistemului nervos central, în timp multiplicarea lui duce la apariția PESS-ului.

MORFOPATOLOGIE. În perioada prodromală apare o infiltrație subepitelială a mucoaselor respiratorii și tubului digestiv cu limfocite, monocite și celule gigante. Astfel de infiltrație apare rareori în stroma pulmonilor, realizând pneumonii interstițiale. Procesul cutanat debutează în peretele vaselor sangvine mici, apoi în spațiile perivascularare și mai apoi în dermă. Au loc edemul și infiltrația cu limfocite, histiocite, celule gigante multinucleate, denumite celule gigante reticuloendoteliale Warthin-Fienkeldey. Este prezentă și o proliferare reticuloendotelială manifestată clinic prin adenopatii moderate, mărirea splinei. În sistemul nervos central pot fi infiltrate perivascularare cu limfocite, celule gigante preponderent în substanță albă, edem, staze. În PESS apare degenerescență corticală. În substanța albă se evidențiază corpi de incluzie intranucleari și intracitoplasmici.

FORME CLINICE

I. Conform manifestărilor clinice:

1) tipică.

2) atipice:

- frustă;
- mitigată;
- bronșică (dispneică);

- toxică;
- hemoragică.

II. Conform severității bolii:

- ușoare;
- medii;
- severe.

III. Conform evoluției bolii:

- fără complicații;
- cu complicații.

Criterii de severitate în rujeolă:

Generale:

- afectarea SNC (semne de intoxicație generală, vome repetate, halucinații, dereglări de conștiență, convulsii);
- sindrom de crup – laringotraheită stenoizantă;
- sindrom obstructiv respirator.

Locale:

- numărul de elemente eruptive și mărimea lor;
- caracterul erupțiilor (hemoragice, cu nuanță cianotică).

TABLOU CLINIC. Perioada de incubație durează între 8 și 17 zile, poate să dureze și 21 de zile, în cazul administrării în primele 3 zile de la contactul infectant al gamaglobulinei sau plasmei.

Perioada prodromală (preeruptivă sau catarală) durează 3-4 zile. Debutul este gradat, însoțit de febră care crește treptat până la 38-39°C, intoxicație, catar respirator, conjunctivită cu fotofobie, lacrimare, edem palpebral, hipermie, pot fi secreții purulente, care dau copilului un aspect caracteristic – „facies de copil plâns”.

Catarul respirator este pronunțat și se caracterizează prin: strănut, secreții nazale abundente seroase, ulterior mucopurulente, uneori sangvinolente. Laringotraheita se manifestă prin voce răgușită și tuse uscată, uneori lătrătoare (crup).

Rareori se poate instala și catarul digestiv cu vome, diaree, dureri abdominale.

Mucoasa bucală este edemată și hiperemiată, limba – saburală. Apare enantemul bucal caracteristic, reprezentat prin congestie sau hemoragii pe vâlul palatin, peretele posterior al faringelui „enantem stropit”, gingivită eritematoasă cu depozit fin albui.

A. P. Belsky (1890), apoi N.F. Filatov (1895) și H. Koplik (1896) au descris un simptom patognomonic al rujeolei, care constă în prezența pe mucoasa obrazilor, în dreptul ultimilor molari, mucoasa gingivală, a unor formațiuni izolate mici (cât bobul de griș) de culoare albă-cenușie cu areolă roșie. Acest simptom este prezent în 80-90% din cazuri, apare în a 2-a zi a bolii și dispare treptat după 24-48 de ore de la apariția erupțiilor, lăsând decolorări ale mucoasei.

Perioada de stare sau eruptivă durează 3 zile. Începe concomitent cu erupția, fiind însoțită de recrudescența simptomelor generale. Febra, care spre sfârșitul perioadei prodromale se reduce pentru câteva ore, crește iarăși până la 39-40°C, simptomele catarale progresează.

Exantemul în rujeolă apare, de obicei, în a 4-a zi a bolii retroauricular, apoi pe frunte și obraji, gât și toracele superior, în ziua a 5-a a bolii erupția coboară pe trunchi, iar în a 6-a zi – și pe membre. Această extindere gradată în mod descendent și centrifug (craniocaudal) a erupției este distinctivă pentru rujeolă. Erupția eritematoasă inițial sub formă de macule – pete roșii de 2-3 mm în diametru, apoi maculo-papule, cu margini accentuate, de regulă este confluentă, lăsând pe alocuri porțiuni de piele sănătoasă. Ea poate fi ușor pruriginoasă. Către a 5-a – a 6-a zi a bolii, erupția devine mai pală și dispare în ordinea în care a apărut. În locul erupției rămâne o pigmentație brună (tegument tigrat) și descuamare furfuracee, care persistă în medie 7-10 zile, are valoare de diagnostic retrospectiv. Pot fi varietăți ale erupției: cu mici vezicule miliare (morbili vesiculoșii), mai reliefată (morbili elevați). Alteori erupția devine hemoragică, nu întotdeauna caracterizând formele severe. Ea poate deveni cianotică în complicațiile pulmonare. Erupția poate fi și discretă, atipică în forme frustă sau mitigată, poate lipsi în forma mitigată (morbili sine morbillis).

Perioada posteruptivă (de pigmentație, convalescență)

În convalescență, temperatura treptat revine la normal, dispar semnele catarale, bolnavul își revine. Pericolul acestei perioade constă în riscul de suprainfecții bacteriene și virale, ca urmare a imunosupresiei marcante ce se dezvoltă în rujeolă. Copiii necesită supravegherea medicului de familie pe parcursul a 2-3 săptămâni după boală.

Pe lângă forma tipică, pot fi forme atipice:

- **Forma frustă** care evoluează cu intoxicație neînsemnată, subfebrilitate, cu apariția în a 2-a – a 3-a zi de boală a unui exantem atenuat și discret urmat de o pigmentație neînsemnată.
- **Forma mitigată** (morbiloid) se înregistrează la copiii, căroră după a 3-a – a 4-a zi de contact li s-a administrat gamaglobulină sau plasmă. Diferă de forma tipică prin perioada de incubatie prelungită (21 de zile) și perioada prodromală redusă (1-2 zile), temperatura corpului subfebrilă, simptome catarale moderate. Semnul Belsky-Filatov-Koplik adesea lipsește, exantemul e mai mărunț, redus numeric, poate să apară inițial pe trunchi, nu confluează, pigmentația este mai puțin pronunțată. Starea generală este bună. Complicații nu apar. Imunitatea este durabilă.
- **Forma hipertoxică** e posibilă la copii de vârstă fragedă, se manifestă cu debut brusc, uneori brutal, cu febră, vome, sindrom neurotoxic precoce (agitație psihomotorie, convulsii, semne meningiene pozitive, comă cere-

brală), fenomene de insuficiență cardiocirculatorie, șoc toxiinfecțios, care pot duce rapid la deces.

- **Forma hemoragică** începe brusc, brutal, cu febră (40-41°C), delir, convulsii, stupoare, dereglări respiratorii, erupție hemoragică, metroragii, gingivoragii, epistaxis, trombocitopenie, melenă, sindrom de coagulare intravasculară diseminată. Evoluția este severă, adesea letală.
- **Forma dispneică** cu bronșită capilară (rujeola sufocantă) se întâlnește foarte rar la copii cu imunodeficiență. Este caracterizată prin debut brutal cu: dispnee, tahipnee, tiraj al cutiei toracice și intercostal, cianoză, fenomene fizicale respective obstruării bronhiilor și bronșiolelor cu exsudat vâscos, celule gigante. Erupțiile în aceste cazuri sunt puține, cianotice. Evoluție severă, adesea cu deces.

Rujeola la copii vaccinați

Rujeola la vaccinați la care nu s-au produs anticorpi evoluează tipic. Copiii cu imunitate postvaccinală diminuată, în caz de contaminare, fac forme atipice, ușoare.

Rujeola la sugari

Până la 6 luni prezintă aspecte atipice ca în rujeola mitigată, în contextul unei imunități pasive transmise transplacentar. Nou-născuții din mame neimune fac forme tipice de rujeolă. Frecvent evoluează cu complicații bacteriene severe și cu o letalitate sporită.

Rujeola la adulți

Se întâlnește în 30-40% din cazuri. Majoritatea fac forme tipice, dar posedă unele particularități: debut mai lent; catar respirator în primele 1-2 zile slab pronunțat; bolnavul mai frecvent acuză cefalee, dureri în faringe, tulburări gustative, tuse uscată; erupțiile apar în a 4-a – a 6-a zi a bolii. În perioada erupтивă, starea generală se agravează mult cu semne de intoxicație mai pronunțate, hipertermie, halucinații, vome repetate, atingere hepatică cu icter tranzitoriu și creștere moderată a AST, febra este mai îndelungată. Complicațiile bacteriene sunt mai rar întâlnite, cu o evoluție favorabilă. Destul de grav evoluează meningoencefalita rujeolică.

Rujeola la gravide

La gravide, rujeola evoluează cu manifestări clinice tipice. În primul trimestru de sarcină prezintă risc de avort spontan, naștere prematură sau embriopatii congenitale.

COMPLICAȚII. Sunt cauzate de virusul rujeolic sau de suprainfecția bacteriană. Se întâlnesc mai frecvent la copii cu subnutriție, rezistență scăzută sau la cei cu focare infecțioase latente preexistente, mai ales otorinolaringologice și pulmonare. Complicațiile sunt responsabile de circa 90% din decese prin rujeolă.

Însă în ultimele decenii se marchează o scădere treptată a frecvenței complicațiilor în rujeolă [1, 2, 4].

Complicațiile specifice, cauzate de virusul rujeolic, sunt: laringita acută (crupul laringian), pneumonia interstițială, bronșiolita capilară, encefalita, meningoencefalita, meningita, PESS, keratita.

Laringita acută virală, uneori stenoizantă (crupul laringian) precoce, apare în perioada prodromală a bolii și are o evoluție benignă. Crupul laringian tardiv se declanșează în perioada de pigmentație, ca urmare a infecției bacteriene secundare, cu modificări profunde până la ulceratii și necroze ale mucoasei laringelui, cu evoluție mai severă.

Pneumonia interstițială uneori poate lua forma pneumoniei cu celule gigante Hecht. Se depistează la circa 20% din bolnavi. Este deosebit de gravă la copiii mai mici de 2 ani, când se prezintă sub o formă difuză bilaterală cu dispnee și cianoză pronunțate, adesea evoluează spre deces.

Complicațiile SNC în rujeolă (encefalita, meningoencefalita, PESS, meningita, encefalopatia, polineuropatia ș.a.) se întâlnesc destul de rar, dar au o evoluție severă, cu sechele importante și letalitate sporită (10-20%). Pot fi afectate toate grupele de vârstă, mai frecvent adolescenții și adulții. Nu există o corelație directă a apariției acestor complicații cu forma clinică și gravitatea rujeolei. De obicei, apar în perioada post eruptivă, dar sunt descrise cazuri și în perioada eruptivă. Cu cât mai precoce apar aceste complicații, cu atât mai rezervat este prognosticul.

Encefalita (meningoencefalita rujeolică) apare sub acțiunea directă a virusului rujeolic, capabil de a declanșa encefalită acută demielinizantă și infecție latentă a SNC – PESS. Frecvența apariției encefalitei acute rujeolice este de 1:1000 cazuri de boală față de PESS – 1:1000000. Encefalita (meningoencefalita) se manifestă prin convulsii generalizate sau localizate, febră, tulburări de conștiință, somnolență, paralizii de nervi cranieni sau periferici, ataxie cerebeloasă, nistagm, comă prelungită. Decedează circa 10-30% din bolnavi. Recuperarea este lentă, la 30% rămân sechele neuropsihice (tulburări de memorie, de comportament, epilepsie, spasticitate, neurite optice și acustice). Patogenia encefalitei rujeolice este complexă: invazia virală sau activarea unui virus lent, sau reacția alergică violentă în nevrax între anticorpii care apar la sfârșitul perioadei eruptive și antigenul viral aliat în neuroni și celulele gliale.

Panencefalita sclerozantă subacută (PESS) este o boală progresivă, inflamatorie, demențială. Intervalul dintre rujeolă și debutul PESS este de la 6 luni la 18 ani, cu o medie de 7 ani. Manifestările clinice evoluează insidios cu scăderea memoriei și declin intelectual, mioclonii (ticuri), convulsii, tulburări de mers, spasticitate, contractură musculară generalizată, tulburări neuro-vegetative, paralizii de nervi cranieni, decorticare (plâns encefalic, cașexie, moarte). PESS

poate avea o evoluție discontinuă, cu ameliorări nesemnificative de la săptămâni sau luni. Diagnosticul de PESS poate fi dovedit prin valori înalte de anticorpi antirujeolici în ser și în LCR și virus rujeolic defectiv (sau antigen rujeolic) în biopsia țesutului cerebral [3]. Electroencefalografia (EEG) prezintă modificări caracteristice (complexe paroxistice Rademaker). La tomografia computerizată sunt evidențiate leziuni profunde cerebrale. Vaccinarea antirujeolică a scăzut foarte mult incidența PESS, prin prevenirea rujeolei naturale.

Meningita seroasă, rar întâlnită în rujeolă, evoluează ușor, fără expresie clinică, cu modificări citologice minore în LCR – zeci de celule limfocitare/mm³, cu evoluție favorabilă în 2-3 săptămâni.

Complicațiile nespecifice. Scăderea rezistenței generale (alergia rujeolică) și a celei locale prin leziunile inflamatoare provocate de virusul rujeolic deschid numeroase porți de intrare pentru agenții bacterieni variați: streptococi, stafilococi, pneumococi, bacterii gram-negative. Cele mai frecvente complicații bacteriene sunt: bronhopneumonia, conjunctivita purulentă, stomatita, otita, amigdalita, laringita și laringotraheita necrotică, ulcero-fibrinoasă, care apar în perioada de pigmentare. Complicațiile bacteriene se caracterizează prin evoluție gravă, lentă, uneori ondulantă, cu risc sporit de cazuri letale mai ales la copii mici și persoane imunodeprimare.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul rujeolei în forma tipică este ușor de stabilit. Dificultăți survin numai în formele atipice, în perioada prodromală. Diagnosticul pozitiv se bazează pe date epidemiologice (contact cu bolnavi de rujeolă cu 8-14 zile înainte, calendarul vaccinal) și clinice: catar oculo-respirator intens, „facies de copil plâns“, enantem bucal, semnul Belsky-Filatov-Koplik, gingivită, urmate de erupție caracteristică. Hemoleucograma prezintă leucopenie cu ușoară neutrofilie în perioada prodromală și limfocitoză în perioada eruptivă. Examenul radiologic pulmonar uneori evidențiază pneumonie interstitială. Citodiagnosticul în secrețiile nazale determină celule gigante multinucleare, are valoare mai ales în perioada prodromală și post – mortem.

Diagnosticul virusologic: virusul poate fi izolat din secrețiile biologice (lavaje nazofaringiene, sânge, urină) pe parcursul perioadei prodromale și eruptivă prin cultivare pe țesuturi respective. Investigațiile virusologice în scopul detectării virusului rujeolic sunt folosite pentru studierea genotipurilor de viruși circulanți în populație [3].

Diagnosticul serologic: determinarea anticorpilor specifici clasa IgM în serul sangvin prin analiza imuno-enzimatică (AIE) este metoda de bază în diagnosticul rujeolei [2, 3, 5]; RPL, reacția de hemaglutinoinhibare. Anticorpii apar în perioada eruptivă, titrul lor crește în convalescență.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL al rujeolei se face în perioada prodromală cu virozele respiratorii acute (gripă, adenoviroze etc.), în perioada eruptivă cu rubeola, scarlatina, infecția cu parvovirus B19, exantemul enteroviral, erupții-

ile medicamentoase, mononucleoza infecțioasă, boala serului, eritemul exsudativ polimorf, tifosul exantematic și alte maladii cu exantem.

Diagnosticul diferențial al rujeolei, rubeolei și scarlatinei este prezentat în tabelul 5.

Tabelul 5

Diagnosticul diferențial al rujeolei, rubeolei și scarlatinei

Criterii de diagnostic	Rujeola	Rubeola	Scarlatina
Perioada de incubație	7-17-21 de zile	11-21 de zile	2-7 de zile
Simptomele inițiale	Febră, catar respirator pronunțat, conjunctivită	Erupție, uneori anticipată de limfadenopatie, catar respirator discret	Febră, dureri la deglutiție, cefalee, erupții
Modificări ale mucoasei orofaringiene	Hiperemia mucoaselor bucale, enantem, simptomul Filatov-Belschy-Koplik, gingivită	Hiperemie ușoară a arcurilor palatine, amigdalelor, rareori enantem	Hiperemie „aprinsă” delimitată a mucoaselor orofaringiene, amigdalită (eritematoasă, foliculară, lacunară, necrotică), enantem
Intoxicație	Pronunțată, 6-7 zile	Absentă	Pronunțată, 5-7 zile
Temperatura corpului	38-40°, 7-8 zile cu două unde	Subfebrilă, 2-3 zile	38-40°, 7-8 zile
Apariția erupțiilor cutanate (ziua bolii)	În a 3-a – a 4-a zi a bolii	În prima – a 2-a zi	În prima – a 2-a zi
Ordinea apariției erupțiilor cutanate	Gradat: prima zi pe față, gât, a 2-a zi pe trunchi, a 3-a zi pe membre	Pe tot corpul concomitent	Apare pe obraji și coboară rapid pe tot corpul
Caracterul erupțiilor de bază	Maculo-papuloasă, confluentă, în intervale de erupție pielea e nemodificată	Rozeoloasă sau micromaculoasă, nu confluează, în intervale de erupție pielea e nemodificată	Rozeoloasă-punctiformă pe fundal hiperemiat al pielii, nu confluează
Localizarea erupțiilor	Pe tot corpul, mai abundente pe față, toracele superior și suprafețele flexorii ale membrelor, mai puține pe picioare	Pe tot corpul, preponderent pe suprafețele extensorii ale membrelor, pe fese, pe față – mai puține	Pe tot corpul, cu excepția triunghiului nazolabial; mai multe în fosele axilare, părțile laterale ale trunchiului, în triunghiul inghinal

Durata erupțiilor	3-4 zile	2-3 zile	2-4 zile în forme ușoare, 6-8 zile în forme grave
Modificări secundare ce survin în urma erupțiilor	Pigmentare și des-cu-amare furfuracee	Absente	Descuamare furfuracee pe corp; pe tălpi și palme – în lam-bouri
Alte tipuri de erupții	Hemoragice, miliare	Nu sunt	Hemoragice, miliare, maculo-papuloase
Alte sindroame clinice de bază	Oculorespirator	Poliadenopatie, în special nodulii limfatici cervicali posteriori și occipitali măriți și nedureroși	Amigdalită (eritematoasă, lacunară, necrotică). Limba – zmeurie
Modificări ale leucogramei	Leucopenie, neutrofilie, apoi limfocitoză	Leucopenie, neutropenie, limfocitoză, plasmocite (10-20%) și celule Turck	Leucocitoză, neutrofilie cu deviere spre stânga, eozinofilie

PROGNOSTICUL în general este bun, mai ales la copii cu stare de nutriție satisfăcătoare, în condiții de îngrijire bune. Este influențat de: vârstă, starea premorbidă, complicații, îndeosebi pneumonii și encefalită, tulpini agresive de virus care pot conduce la deces.

TRATAMENT. Bolnavii cu rujeolă, de obicei, se tratează la domiciliu. Se spitalizează copiii cu forme severe, complicații, din familii material neasigurate, sugarii, copii din colectivități închise. La etapa actuală în Republica Moldova, în conformitate cu Programul Național de eliminare a rujeolei, spitalizarea tuturor cazurilor suspecte de rujeolă este obligatorie.

Repausul la pat este indicat pentru toată perioada febrilă. Se recomandă efectuarea unei riguroase igiene a cavității bucale (spălături cu infuzie de mușetel, sol.hidrocarbonat de sodiu 2%), ochilor (cu tifon curat și apă). În perioada febrilă, alimentația bolnavului include alimente bogate în vitamine și microelemente, cu excepția alimentelor picante și grase. Aportul de lichide (ceaiuri, sucuri de fructe, apă minerală negazată, compot, lapte) este obligatoriu.

Tratamentul medicamentos constă în administrarea de antipiretice (Paracetamol – 10-15 mg/kg, doză unică, în febra de peste 38°C, la fiecare 6 ore, per os), antihistaminice (Cloropiramină – 25 mg, per os, 5-7 zile), antitusive și expectorante (Bromhexină, Bronholitin, 5 zile), vitamine: acid ascorbic, Revit,

Retinol (vitamina A, se administrează două doze, per os, două zile câte 100000 UI – 200000 UI o dată pe zi). În tratamentul formelor severe se face terapia de dezintoxicare prin perfuzii endovenoase cu sol. Clorură de sodiu 0,9%, Ringer lactat; terapia de deshidratare, anticonvulsivante, imunomodulatoare (Interferon alfa-2 (1 ml.U) – câte un supozitor de două ori pe zi, 5 zile copiilor de vârstă școlară; Interferon alfa – 2 (500000 U) – câte un supozitor, de două ori pe zi, 5 zile, copiilor de vârstă preșcolară. Antibiototerapia se indică la copiii, care au complicații bacteriene și la sugari.

PROFILAXIE. Rujeola este o boală infecțioasă de declarare obligatorie. Imunizarea antirujeolică constituie elementul de bază în profilaxia acestei maladii. În Republica Moldova, vaccinarea se efectuează conform Calendarului național de imunizări cu trei doze de vaccin viu atenuat combinat – ROR (rubeolă, oreion, rujeolă) la vârsta de 12 luni, 6-7 și 16 ani. Pentru eliminarea rujeolei se impune realizarea unui nivel major de imunitate colectivă, prin vaccinarea a cel puțin 95% din receptivi. Astfel se poate întrerupe transmiterea naturală a virusului rujeolic.

Măsurile antiepidemice în focar sunt: depistarea precoce a bolnavului, izolarea lui la domiciliu sau în staționar până în ziua a 5-a de la apariția exantemului (iar în caz de pneumonie – până la a 10-a zi). În colectivități pentru copii se instalează carantină timp de 21 de zile. Persoanele de contact se supraveghează clinic 21 de zile de la izolarea ultimului bolnav. Persoanelor din focar, care nu au suportat rujeola și nu au fost vaccinați sau li s-a administrat o singură doză de vaccin cu mai mult de 6 luni în urmă, vaccinate va fi efectuată de la vârsta de 10 luni până la 30 de ani.

Persoanelor de contact, cu contraindicații medicale în administrarea vaccinului ROR sau care nu au atins vârsta vaccinării, li se va administra imunoglobulină normală nu mai târziu de ziua a 5-a de contact, în doze conform instrucțiunii de folosire a preparatului.

RUBEOLA (CIM-10: B06) (CRASNUHA, RUBELLA)

Rubeola este o boală infecțioasă foarte contagioasă, provocată de virusul rubeolic și caracterizată prin manifestări respiratorii ușoare, adenopatii, erupție micromaculoasă și evoluție benignă. Importanța actuală este că virusul are capacitatea de a produce embriopatii în cazul infecției intrauterine.

ISTORIC. Rubeola a fost descrisă încă în a.1834, de Wagner, însă pe atunci era considerată o formă frustă a rujeolei. Ca entitate nosologică separată, a fost recunoscută în a.1881. Rubeolei i s-a acordat importanță deosebită după depistarea în a.1941, de către Gregg, a unor malformații oculare congenitale la copii născuți din mame bolnave de rubeolă. Rolul teratogen al virusului rubeolic a fost apoi continuat de numeroase studii. Virusul rubeolic a fost identificat abia în a.1962, de P.Parkman și colaboratorii săi T.Weller, F.Neva, în baza cercetărilor cărora a fost obținut vaccinul rubeolic atenuat pentru profilaxia maladiei.

ETIOLOGIE. Virusul rubeolic face parte din familia Togaviridae, genul Rubivirus. Particulele virale au formă sferică cu diametrul de 60-70 nm, un nucleoid central cu ARN și înveliș lipidoproteic. Posedă doi antigeni: V – care induce rapid anticorpi și S – cu un răspuns mai tardiv în anticorpi. Virusul este sensibil la eter, labil la căldură, rezistent la frig, în stare congelată se păstrează mult timp. Virusul se multiplică în culturi de amnion uman și celule renale de iepure. În celulele afectate se formează incluziuni acidofile citoplasmatiche. Nu prezintă varietăți antigenice, dar se pare că există varietăți în teratogenicitate.

EPIDEMIOLOGIE. Rubeola este o boală infecțioasă răspândită global, care își face apariția în epidemii sau sporadic, perioada inlerepidemică fiind de 7-12 ani. Epidemiile însă nu pot fi sesizate complet din cauza numeroaselor forme atipice. Sunt descrise epidemiile mari de pe insulele Falkland (Hillenbrand F., a.1956) și St. Paul (Brody A. și colab. săi, a.1965), când boala a cuprins circa 90% din populație. Una din cele mai mari epidemii s-a declanșat în a.1964 în SUA, cuprinzând circa 12,5 mil. de locuitori, inclusiv 50 000 de gravide, având, drept consecință, nașterea a 20 000 de copii cu malformații congenitale. Aceasta a stimulat interesul de a găsi calea spre o imunoprofilaxie.

Sursa de infecție o reprezintă doar oamenii bolnavi, inclusiv cei cu infecții inaparente. Perioada de contagiozitate începe cu 7 zile înainte de debutul bolii și durează 7 zile după apariția erupției. Rareori, virusul poate fi izolat până la 3 săptămâni, iar în rubeola congenitală durata de contagiozitate cuprinde mai multe luni și chiar 1 an.

Modul de transmitere este direct și aerogen, prin secreții nazofaringiene, și transplacentar – în rubeola congenitală. **Receptivitatea** este universală, afectând în primul rând copii și adolescenți. Dispersia înaltă a picăturilor de secreții

din căile respiratorii cu conținut de virus favorizează transmiterea virusurilor cu curenții de aer la distanțe mari. Morbiditatea nu se cunoaște, deoarece în 30-50% din cazuri boala evoluează ca infecții inaparente. Prin probe serologice, decelarea anticorpilor sporește de la 30% la copiii în vârstă de până la 5 ani până la 80% la cei în vârstă de 13-20 de ani. Imunitatea postinfecțioasă este durabilă, dar reinfecțiile sunt posibile, fiind atribuite unui răspuns imun primar incomplet.

PATOGENIE. Virusul rubeolic pătrunde în organism pe cale nazofaringiană, se atașează și invadează epiteliul respirator, apoi diseminează provocând viremie. Fiind predominant limfotrop, posedă tropism și față de sistemul nervos central cu realizarea complicațiilor (encefalită, meningoencefalită, PESS). Produce o reacție constantă din partea ganglionilor limfatici, aceștia mărimându-se în volum prin stimularea formării leucocitelor tinere de iritație (celule Türck) și prin apariția de plasmocite. Se consideră că exantemul este un fenomen imunologic determinat de un complex virus rubeolic + anticorpi.

TABLOU CLINIC. Perioada de incubație variază între 14 și 21 de zile, în medie 17-18 zile.

Perioada prodromală durează 1-2 zile, dar deseori este absentă și boala începe cu perioada eruptivă. Debut lent, cu subfebrilitate, rareori cu febră, fenomene catarale ușoare: rinită, conjunctivită, faringită. Sindromul patognomonic al rubeolei este poliadenopatia. Are loc tumefierea ganglionilor limfatici, în special a celor occipitali și laterocervicali (un întreg lant), retro- și submandibulari. Sunt măriți, de asemenea, ganglionii axilari, inghinali; ca dimensiuni ei variază de la 2-3 până la 4-5 cm, sunt mobili, neaderenti, indolori, consistenti, pielea în regiune este neschimbată, lipsește edemul periglandular, niciodată nu supurează. Tumefierea ganglionilor limfatici apare cu 4-10 zile până la erupție și persistă 2-6 săptămâni, constituind primul și ultimul, adesea unicul semn al rubeolei.

Perioada eruptivă începe cu apariția unui exantem asemănător cu cel al unei rujeole ușoare. Erupțiile cutanate au caracter de macule mici, rotunde, de culoare roz, nu prea intense pe fundal de piele sănătoasă, de obicei, nu confluează. Uneori erupțiile sunt de dimensiuni foarte mici, scarlatiniforme. Erupția apare după urechi, pe față și rapid cuprinde trunchiul și membrele (într-o zi). Este mai abundentă pe trunchi, pe fese și părțile externe ale membrelor superioare. În general, erupția rubeolică este discretă, chiar rudimentară, nu persistă mult timp, dispare fără urme după 2-3 zile. Erupția este mai intensă la adulți, poate fi ușor pruriginoasă, lasă o ușoară culoare brună, trecătoare. Nu lasă descumare. Adenopatia persistă și în această perioadă, iar febra este moderată sau absentă. În unele cazuri se pot înregistra hepato- și splenomegalie moderată.

Tabloul sangvin prezintă leucopenie, neutropenie, limfocitoză relativă cu prezența limfocitelor atipice, mari „virocite”; constantă este și apariția de plasmocite (10-20%) și celule Turck (plasmocite imature), în proporție de circa 5-19%.

Modificările hematologice persistă 5-6 săptămâni și, împreună cu tumefacțiile ganglionare, constituie singură manifestare a rubeolei în absența erupției.

FORME CLINICE. La copii, rubeola dobândită prezintă forme ușoare mai frecvent decât la adulți, cu absența erupției. Există și forme subclinice, decelabile numai serologic. La adulți, boala decurge mai sever, cu perioada prodromală mai prelungită și semnele clinice mai pronunțate, perioada eruptivă lipsește foarte rar.

COMPLICAȚII. Complicațiile sunt foarte rare în rubeolă. Dintre complicațiile cauzate de virusul rubeolic la adolescenți și adulți în 15-25% din cazuri se înregistrează artrita rubeolică, afectând articulațiile mici de la degete, pumni, uneori și ale genunchilor. Sunt prezente dureri, tumefacții articulare și periarticulare. Poliartrita apare odată cu erupția, durează de la câteva zile până la 2-3 săptămâni.

Purpura însoțită de trombopenie se întâlnește în medie la 1:3000 de cazuri de boală, mai frecvent la fete. Apare peste câteva zile, uneori săptămâni după erupție și dispare după normalizarea trombocitelor.

Encefalita sau encefalomielita rubeolică apare foarte rar (circa 1:5000 de cazuri). Simptomele clinice (cefalee, convulsii, comă, ataxie, dezorientare) apar de obicei la a 3-a – a 5-a zi de erupții, rareori cu 1-2 zile până la erupții. Vindecarea se obține deseori fără sechele, foarte rar poate surveni decesul. La necropsie se constată modificări degenerative nespecifice ale sistemului nervos central. Virusul rubeolic poate fi implicat în unele cazuri în etiologia panencefalitei selerozante subacute care evoluează spre deces.

Rubeola la gravide. Rubeola congenitală [6]

Rubeola la gravide evoluează cu aceleași simptome clinice, însă infecțiile subclinice sunt mai frecvente. În timp ce rubeola la copii sau la adulți are evoluție benignă, la gravide ea este urmată, de regulă, de contaminarea fătului, determinând tabloul grav al rubeolei congenitale: avort spontan, decese intrauterine, malformații congenitale.

Primele observații clinico-epidemiologice privind rubeola la gravide și cea congenitală îi aparțin lui Gregg (a.1941, Australia), fiind apoi confirmate de medicii din întreaga lume. Marea epidemie de rubeolă din aa.1964-1965 din SUA a generat circa 20 000 de copii cu sindrom de rubeolă congenitală cu diverse malformații, precum și mii de cazuri letale ante- și neonatale. Din materialul rezultat de la avort, virusul rubeolic este depistat în 90% din cazuri. Incidența viciilor congenitale se marchează în 40-60% din cazuri în funcție de termenul sarcinii în care a avut loc contaminarea gravidei: în primele 4-8 săptămâni – 90%, în al 2-lea trimestru – circa 68%, în al 3-lea trimestru – 25%, însă viciile pot evolua și mai târziu, pe parcursul a 6-14 ani. Virusul rubeolic se elimină de la copii

cu malformații din secreția nazală, urină, fecale, sânge. S-a demonstrat astfel transmiterea transplacentară a virusului rubeolic, rolul acestuia în producerea de malformații congenitale în urma infecției cronice intrauterine, posibilitatea transmiterii infecției rubeolice de la copii cu malformații la alte persoane.

PATOGENIA RUBEOLEI CONGENITALE. Viremia maternă determină diseminarea virusului rubeolic în țesuturile embrionului sau fătului care poate fi izolat din orice țesut sau organ. Virusul inhibă mitoza celulară, perturbând astfel dezvoltarea organelor. Infecția persistentă a țesuturilor fetale își continuă acest efect de încetinire și inhibare a mitozelor celulare și în perioada postnatală, ceea ce are ca efect întârzieri în dezvoltarea sugarului. Studiile serologice au depistat la nou-nascuții cu rubeolă congenitală titruri mari de anticorpi clasa IgM, concomitent infecția virală activă, un fenomen imunologic paradoxal. În pofida dezvoltării sistemului imun, organismul nu poate să se elibereze de viruși.

TABLOU CLINIC. Cele mai frecvente și importante manifestări clinice ale rubeolei congenitale descrise de către Gregg (triada lui Gregg) sunt malformațiile: oculare, auditive și cardiovasculare, dar pot fi afectate și alte organe și sisteme:

- 1) **oculare:** cataractă, microftalmie, iridociclită, retinopatie, glaucom;
- 2) **auditive:** surditate neurosenzorială, tulburări vestibulare;
- 3) **cardiovasculare:** persistența canalului arterial, stenoza arterei pulmonare, defect de sept intraventricular, hipoplazia unor artere, necroza miocardului, coarctarea aortei etc.;
- 4) **sangvine:** purpură trombocitopenică, anemie hemolitică sau hipoplastică;
- 5) **neuropsihice:** microcefalie, encefalită, meningită, paralizii spastice, retard mintal;
- 6) **digestive:** hepatită cu celule gigante (cu icter și hepatomegalie), atrezie intestinală, pancreatică;
- 7) **genitourinare:** nefrită interstițială, anomalii renale, hipospadie;
- 8) **cutanate:** anomalii dermatoglice, dermată seboreică, dishidroză;
- 9) **metabolice și de creștere:** diabet, tulburări de creștere (distrofie cu piticism).

Calendarul constituirii malformațiilor congenitale se află în strânsă corelare cu perioada sarcinii în care a survenit rubeola. Primul trimestru corespunde perioadei de organogeneză intensă, de aceea și sunt frecvente malformațiile după rubeola survenită în această perioadă. Astfel, malformațiile cardiace apar când rubeola survine în a 8-a – a 10-a săptămână de sarcină, oculare – în prima lună de sarcină, surditatea – în a 2-a – a 3-a lună de sarcină.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul pozitiv al rubeolei se bazează pe simptomele clinice descrise, leucogramă (leucopenie, neutropenie, limfocitoză relativă cu plasmocite 10-20% și celule Turck) și datele epidemiologice. Diagnosticul vi-

rusologic constă în izolarea virusului din secrețiile nazofaringiene, însă nu este o metodă de rutină.

Se practică metoda serologică prin punerea în evidență de anticorpi neutralizanți și inhibitori ai hemaglutinării (RHAI), care persistă mulți ani, și de anticorpi fixatori de complement, care sunt de scurtă durată. Imunoglobulinele antirubeolice clasa IgM, IgG se decelează prin AIE (metoda de bază la etapa actuală).

Pentru diagnosticul unei infecții recente, determinarea anticorpilor specifici IgM și apoi IgG cu aviditate redusă are importanță deosebită, deoarece ei apar din primele zile și persistă până la 10 săptămâni, iar anticorpii IgG cu aviditate înaltă își fac apariția mai târziu și persistă mulți ani.

Diagnosticul rubeolei la gravidă. Dacă aceasta a fost seronegativă, este suficientă determinarea anticorpilor specifici în reacția de hemaglutinare, titrul minim de hemaglutinine este 1:8, cu siguranță – 1:32. Un titru în creștere indică un diagnostic sigur de rubeolă. În cazurile în care nu este cunoscută starea serologică anterioară, sunt semnificative IgM specifice sau creșterea titrului IgG specifice (sunt posibile reinfecții, însă reinfecția nu este însoțită de viremie și riscul teratogen este minim).

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL al rubeolei dobândite se face cu: scarlatina, rujeola, mononucleoza infecțioasă, enterovirozele cu exantem, erupțiile alergice. În rubeola congenitală se exclud alte infecții congenitale, în primul rând cele din grupul TORCH (toxoplasmoza, rubeola, infecția cu citomegalovirus, Herpes virusurile – VHS, VVZ, luesul), ca și alte patologii fetale neinfecțioase.

PROGNOSTIC. Prognosticul rubeolei dobândite este favorabil. Cazurile letale sunt excepționale (encefalita). Rubeola congenitală constituie o problemă gravă de importanță socială cu multiple implicații menționate: anomalii congenitale, contagiozitatea acestor cazuri.

TRATAMENT. Tratamentul rubeolei dobândite se face la domiciliu, izolând bolnavul pentru 7 zile de la debutul erupțiilor, cu repaus la pat, dietă bogată în vitamine și microelemente, aport suficient de lichide (sucuri, ceai, apă plată, lapte) și medicații simptomatice la necesitate. În rubeola congenitală, copiii vor primi tratament în funcție de manifestările clinice, fiind la evidență timp de câțiva ani pentru decelarea defectelor care pot apărea mai târziu.

PROFILAXIE. Profilaxie specifică. Din a.1969 se utilizează vaccinul rubeolic atenuat care, fiind aplicat într-o singură doză, produce o conversiune serologică durabilă la 95-100% dintre vaccinați. În urma vaccinărilor a fost obținută o scădere considerabilă a morbidității prin rubeola dobândită, precum și congenitală. Astfel, se prevede o eliminare a rubeolei care necesită o acoperire vaccinală globală, de peste 95% a persoanelor receptive. În Calendarul vaccinărilor obligatorii în Republica Moldova sunt introduse trei doze de vaccin viu atenuat combinat – ROR (rubeolă, oreion, rujeolă) la vârsta de 12 luni, 6-7 și 16 ani.

Vaccinul este contraindicat gravidelor, deoarece vaccinarea antirubeolică produce o viremie și virusul poate afecta (deși excepțional) fătul. Nu se recomandă contactul gravidelor neimune cu cei vaccinați antirubeolic.

Profilaxie nespecifică. Persoanele de contact nu se izolează. Gravidele se vor izola strict, vor fi la evidență, sunt recomandabile investigații serologice pentru a se constata starea de receptivitate (75-90% dintre adolescente și femei de vârstă fertilă sunt imune la rubeolă). Gravidele cu contact nemijlocit din focarele de rubeolă se supun observației medicale și investigațiilor serologice. Prima probă de sânge se colectează în stabilirea faptului de contact. În cazul debutului clinic al rubeolei la gravidă se efectuează tratamentul simptomatic, iar gravida este avertizată despre riscul rubeolei congenitale la făt. Decizia privind întreruperea sarcinii se ia la confirmarea rubeolei prin date de laborator, individual, în funcție de termenul sarcinii, de acordul grăvidei. În lipsa debutului clinic al rubeolei, prezenței în primul ser recoltat a anticorpilor antirubeolici IgG în titre mai mari de 25 UI/ml, lipsa anticorpilor antirubeolici IgM, supravegherea medicală se anulează.

Bibliografie

1. Alexeev Tatiana. Rujeola. Elaborare metodică pentru studenți. Chișinău, 2012.
2. Boli infecțioase: curs pentru studenți și medici rezidenți/ sub red.: Streinu-Cercel Adrian, Aramă Victoria, Calistru Petre Iacob. București: Editura Universitară „Carol Davila”, 2019, Vol.1, 296 pag.
3. Ghid de laborator pentru diagnosticul rujeolei, rubeolei, parotiditei epidemice. Institutul Național de Cercetare și Dezvoltare pentru Microbiologie și Imunologie „Cantacuzino” București. 2011.
4. Guidelines for measles and rubella outbreak investigation and response in the WHO European Region. World Health Organization 2011.
5. Rujeola la copil. Protocol clinic național. Chișinău, 2017.
6. Surveillance guidelines for measles, rubella and congenital rubella syndrome in the WHO European Region. Update December 2012. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2013 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/79020/e93035-2013.pdf, accessed 17 June 2013).

OREIONUL **(CIM-10: B26.0 – B26.9)** **(PAROTIDITA EPIDEMICĂ, INFECȚIA URLIANĂ)**

Oreionul este o boală infecțioasă acută, produsă de virusul urlian și caracterizată clinic prin afectarea glandelor salivare (parotide, submandibulare, sublinguale), a sistemului nervos central (SNC) și a altor țesuturi glandulare (pancreas, gonade etc.).

ETIOLOGIE. Virusul urlian face parte din familia Paramyxoviridae și conține ARN, care este înconjurat de anvelopa formată din lipide și proteine. În componența anvelopei intră hemaglutinina, hemolizina și neuraminidaza. Virusul urlian are structură antigenică stabilă, de aceea el nu prezintă variante antigenice. Este relativ rezistent în mediul extern, la substanțe aseptice. Virusul urlian se păstrează la temperatura de 18-20°C câteva zile, dar este rezistent la temperaturi joase. La persoanele bolnave, virusul poate fi identificat în: salivă, LCR, sânge, urină, laptele matern.

EPIDEMIOLOGIE. Oreionul reprezintă o boală infecțioasă cu manifestări sporadice sau endemo-epidemice și specific umană.

Sursa de infecție o prezintă bolnavii de diferite forme clinice. Nu se cunosc purtători sănătoși de virus. Bolnavul este contagios în ultimele 2-3 zile ale perioadei de incubație și în primele 9-10 zile de boală, rareori mai mult.

Modul de transmitere.

Transmiterea poate fi:

- pe cale aeriană, prin picături de salivă infectată în procesul vorbirii, sărutului;
- indirectă, prin obiecte de uz contaminate cu salivă infectată (mai rar).

În literatura de specialitate sunt descrise cazuri de transmitere transplacentară a infecției urliene.

Receptivitatea este generală. Indicele contagiozității, care constituia 30-50%, după imunizarea cu trei doze de vaccin ROR pe scară largă, a scăzut considerabil. Deși este o boală a copilăriei, în ultimul timp oreionul s-a deplasat spre grupele de vârstă mai mare, adolescenți și adulți tineri.

Copiii născuți de mame imune mențin o imunitate pasivă 9-10 luni.

Imunitatea după boală este durabilă, reîmbolnăvirile sunt excepționale.

PATOGENIE. Poartă de intrare a infecției este mucoasa căilor respiratorii superioare, unde au loc fixarea și replicarea virusului. Urmează viremia primară. Localizarea primară și replicarea virusului urlian se produc în glandele salivare, în alte organe glandulare (pancreas, testicule) și în sistemul nervos central. Pătrunderea virusului în tesutul glandular și în alte organe decurge paralel, dar procesul

inflamator evoluează mai rapid în glandele salivare, parotida fiind cel mai frecvent afectată dintre ele. Aici au loc replicarea și acumularea virusului urlian, care apoi pătrunde în sânge (viremie secundară), afectând organe noi. La a 7-a – a 9-a zi de boală în organism se acumulează o cantitate mare de anticorpi neutralizanți și treptat organismul se eliberează de virus, astfel se stabilește perioada de convalescență. După a doua săptămână de boală, noi afectări de organe se înregistrează foarte rar. Izolarea virusului din salivă, sânge, LCR, urină și laptele matern atestă caracterul de infecție sistemică a oreionului.

MORFOPATOLOGIE. Datele morfopatologice în oreion sunt studiate în special în baza materialelor biologice recoltate de la bolnavi, cadavre și studii experimentale efectuate asupra maimuțelor. Cu excepția testiculului unde virusul produce hemoragii punctiforme și distrucția epiteliului tubilor seminiferi comprimați prin edem, în celelalte tesuturi leziunile sunt minime. În glandele salivare se constituie edem interstițial difuz, exsudate serofibrinoase cu mononucleare și degenerescenta epiteliului canalicular. Reacții inflamatorii și edematoase sunt evidențiate în pancreas și în testicule. Hemoragiile interstițiale, infarctizările și edemul local pot determina atrofia epiteliului germinativ testicular, cu hialinizări și fibroză.

În cazurile grave cu afectarea SNC (meningită, meningoencefalită), microscopic leziunile meningiene se caracterizează prin hiperemie, edem, infiltrații celulare perivascularare, leziuni ischemice. În encefalita urliană, apar uneori demielinizări perivenoase și reacție microglială. Mai pot fi afectate tiroida, glandele mamare, dar mai rar.

FORME CLINICE

I. Conform manifestărilor clinice:

1. Forme tipice:

- **glandulară:** cu afectarea numai a țesutului glandular (parotidită, submaxilită, pancreatită, orhită etc.);
- **cu afectarea SNC** (meningită, meningoencefalită seroasă etc.);
- **neuroglandulară sau mixtă:** cu afectarea glandelor salivare și a SNC, diferite variante, de asemenea, cu afectarea altor organe glandulare (pancreatită, orhită).

2. Forme atipice:

- frustă;
- asimptomatică.

II. Conform gradului de severitate a bolii:

- ușoară;
- medie;
- severă.

Criteriile de evaluare a gradului de severitate:

1. *Criterii generale:*

- afectarea SNC (simptome de intoxicație, de afectare a meningelor și țesutului cerebral);
- durata și nivelul maxim al febrei.

2. *Criterii locale:*

- implicarea în procesul patologic nu numai a glandelor salivare, dar și a altor organe glandulare (pancreasul, gonadele etc.);
- gradul de tumefiere a glandelor parotide:
 - ✓ Gradul I – tumefierea glandelor parotide se apreciază numai prin palpare;
 - ✓ Gradul II – tumefierea glandelor parotide se determină nu numai prin palpare, ci și vizual;
 - ✓ Gradul III – tumefierea glandelor parotide este însoțită de edem periglandular.

III. Conform evoluției bolii:

- ciclică, fără complicații;
- cu complicații.

TABLOU CLINIC. Perioada de incubație variază între 11-21 de zile, în medie 16-18 zile. Manifestările clinice sunt în corespundere cu formele clinice.

Forma glandulară. *Parotidita urliană* – se înregistrează aproximativ în 80% din cazuri. La sfârșitul perioadei de incubație, pentru 24-48 de ore pot să apară simptome prodromale nespecifice: subfebrilitate sau febră moderată, disconfort, indispoziție, cefalee, anorexie, mialgii, dureri în zona retromandibulară.

Perioada de stare este marcată de tumefacția inițial unilaterală a glandei parotide, proces care în numeroase cazuri poate constitui primul simptom de boală. Tumefacția glandei apare posterior ramurii ascendente a mandibulei, crește progresiv în primele 3 zile și se menține 7-10 zile. Tumefacția produce jenă dureroasă care se accentuează la mișcările de masticatie, înghițire, presiune locală și e însoțită uneori de trismus. Rareori, durerea posedă un caracter neuralgic cu iradiere auriculară.

Sunt descrise 3 puncte dureroase caracteristice parotiditei epidemice care facilitează diagnosticul în formele atipice de boală: articulația temporomandibulară, procesul apicol al mastoidei și zona retroangulomandibulară. Ștergerea șanțului retroangulomandibular constituie un simptom important și pentru diagnosticul diferențial al parotiditei unilaterale. Pielea este întinsă, lucitoare și de culoare obișnuită. La palpare, glanda parotidă afectată prezintă o rezistență elastică, păstoasă, nu lasă godeu sau amprentă digitală, ușor dureroasă.

În majoritatea cazurilor, procesul inflamator atinge și a doua glandă parotidă, bilateralizarea ca și prinderea altor organe și tesuturi fiind precedată de o nouă

ascensiune febrilă. Tumefacția exprimată a ambelor glande parotide determină o lărgire a bazei fetei, imprimându-i aspect de „lună plină” sau „pară”. Edemul periglandular se poate extinde uneori (rar) și asupra zonelor adiacente (cervicală, presternală), creând numeroase probleme de diagnostic diferențial.

Un simptom precoce și cu valoare diagnostică este simptomul Moursou, reprezentat prin congestia și tumefacția orificiului bucal al canalului Stenon situat vizavi de al doilea molar superior, fiind asociat cu edemul și hiperemia mucoasei bucale, eritemul faringian.

Tumefacția glandei parotide se asociază frecvent cu implicarea glandelor submaxilare și sublinguale. Secreția salivară este redusă. Fenomenele generale sunt moderate. Febra nu depășește 39°C și durează 2-4 zile. Regresiunea completă a simptomatologiei în cazul parotiditei necomplicate se produce în 7-10 zile. Febra scade litic.

Submaxilita mai frecvent este bilaterală, tumefacția are o consistență păstoasă, elastică, ovală, situată în loja submandibulară. Edemul care însoțește tumefacția poate fi răspândit în unele cazuri în regiunea cervicală. În cazul în care procesul este unilateral, acesta poate fi confundat cu o adenopatie. Submaxilita poate fi separată sau cel mai frecvent asociată cu afectarea glandei parotide.

Afectarea glandei sublinguale. Mai frecvent poate fi întâlnită în asociere cu submaxilita sau parotidita. Apare tumefacția glandelor sublinguale. Edemul provoacă o importantă jenă în alimentație, se poate răspândi în regiunea superioară cervicală.

Pancreatita poate apărea concomitent cu afectarea glandelor salivare sau mai frecvent la câteva zile ulterior tumefierii acestora și foarte rar poate prezenta o formă separată. Debutază brusc cu dureri epigastrice care iradiază în spate și lateral (durere „în centură”), este însoțită de grețuri și vomități, anorexie, diaree sau constipație, febră, frison, rareori stare de colaps. Uneori simptomatologia se manifestă cu dureri violente abdominale („abdomen acut”). În plan diagnostic, se determină amilazemia și amilazuria crescute. Rolul diabetogen al pancreatitei urliene este interpretat în mod variat de autori. Se consideră că, la persoanele predispuse genetic la diabet zaharat, oreionul ar juca un rol declanșator, ar evidenția o insuficiență insulară preexistentă.

Diagnosticul de pancreatită urliană se stabilește în baza datelor clinice, epidemiologice și de laborator, examinării ultrasonore a pancreasului. Evoluția este favorabilă, semnele clinice cedează treptat, după 10-12 zile bolnavul revine la normal. Funcția pancreasului se restabilește în 3-4 săptămâni.

Orhita (orhoepididimita) urliană se înregistrează în 31-34% din cazuri, afectând în special adolescenți și adulți tineri. Ea urmează după parotidită, dar o poate preceda sau poate chiar apărea ca unica manifestare a oreionului (mai rar). Afectarea frecvent este unilaterală, dar poate fi bilaterală (15-25%). Orhita

se dezvoltă, de obicei, în primele două săptămâni ale infecției urliene. Debutul este brusc cu febră, frison, greață, vomități și dureri în partea inferioară a abdomenului. Simptomele generale cedează în 1-2 zile în cazul apariției celor locale: durere vie testiculară, tumefacție, congestie, temperatură crescută locală. Testiculul este dublat sau triplat în volum. Regresiunea fenomenelor locale este totală după 7-10 zile.

Ooforita urliană apare rar, evoluează cu febră, vome, dureri în abdomenul inferior. La palpare, ovarul e mărit și dureros. Diagnosticarea este foarte dificilă.

Dacrioadenita (inflamația glandei lacrimale) se întâlnește rar, e bilaterală, cu durere suborbitală, lacrimare și edem în partea externă a orbitei.

Forma cu afectarea SNC. Meningita urliană este una dintre cele mai frecvente meningite cu lichid clar. Se instalează mai frecvent ulterior parotiditei (a 5-a -7-a zi), dar poate preceda sau apărea concomitent. Meningita se manifestă prin febră, cefalee, greață, vome repetate. Semnele meningiene (redoarea cefei, semnele Kernig, Brudzinski) apar în prima – a doua zi a bolii, dar pot fi dissociate sau chiar absente. LCR – transparent, proteinorahie normală (rar ușor crescută), pleiocitoză (de la $0,3 \cdot 10^6/l$ până la $3 \cdot 10^6/l$) limfocitară; glicorahie, clorurorahie – valori normale. În primele 2-3 zile ale bolii, pleiocitoza poate fi mixtă, uneori neutrofilică. Simptomele clinice în meningita urliană la majoritatea pacienților se mențin minimum 2-3 zile, maximum 5-8 zile, foarte rar 10-15 zile și mai mult. Modificările LCR se mențin mai mult decât semnele clinice (maximum 3-4 săptămâni). Evoluția meningitei este benignă.

Encefalita (meningoencefalita) urliană se întâlnește mai puțin frecvent (0,5-1% din cazurile de oreion), comparativ cu meningita și se manifestă cu: febră ($39-40^{\circ}C$), tulburări de conștiință (obnubilare, somnolență, comă), delir, convulsii, semne de focar cerebral. De regulă, apare în convalescență până în a 25-a zi de la debutul bolii și mai rar precede parotidita sau se prezintă ca manifestare izolată.

Oreionul la gravide, la nou-născuți și sugari

Oreionul la gravide evoluează în forme tipice. Fiind declanșat în primul trimestru al sarcinii, prezintă risc de avort spontan sau malformații congenitale (aproximativ 20% din cazuri). Fibroelastoza endocardică primară ar fi consecința infecției urliene intrauterine. La nou-născuți și sugari, oreionul se întâlnește foarte rar și evoluează cu parotidită sau submaxilită. Alte glande, sistemul nervos central nu sunt afectate.

Oreionul la adulți

Evoluează în forme grave cu afectarea mai frecventă a gonadelor (uneori orhita este singura manifestare clinică). Complicațiile sunt mai frecvente.

COMPLICAȚII. *Miocardita urliană* este o complicație rar întâlnită, care apare mai frecvent la adulți, mai rar – la copii. Se vindecă fără urmări.

Surditatea (din cauza nevritei nervului acustic) poate fi unilaterală sau bilaterală, temporară sau definitivă. Debutul este brusc, cu vertij, ataxie și vomitări. Această complicație se întâlnește rar, dar e foarte severă.

Alte complicații (mielite, meningomielite, purpură trombocitopenică, poliradiculopatii, artrite etc.) se întâlnesc foarte rar.

La copii în vârstă de până la 2 ani sunt posibile complicații cu suprainfecții bacteriene (otită, pneumonie, stomatită).

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. În oreion, *afectarea glandelor salivare* se face cu:

- parotidita purulentă acută;
- parotidita toxică;
- parotidită în maladii autoimune sau metabolice;
- parotidita virală de altă etiologie;
- mononucleoza infecțioasă;
- limfadenita cervicală;
- difteria faringiană toxică;
- flegmonul planșeului bucal (angina Ludwig);
- litiaza salivară;
- tumorile parotidiene.

Pancreatita în oreion pune probleme de diagnostic diferențial cu abdomenul acut (apendicită, ocluzie intestinală, peritonită acută) și pancreatite de altă etiologie (virală, bacteriană).

Orhita urliană trebuie diferențiată cu orhita din cadrul altor boli virale și bacteriene, torsiuni testiculare, varicocel, tumori.

În oreion *cu afectarea sistemului nervos*.

Meningita urliană, în primul rând, trebuie diferențiată de meningita tuberculoasă. În meningita tuberculoasă, debutul este insidios, cu progresarea simptomatologiei în dinamică: astenie, subfebrilitate, cefalee, inapetență, scădere ponderală, paralizii de nervi cranieni, confuzie, stopor, comă, convulsii. LCR pezintă următoarele particularități: macroscopic – clar sau opalescent, hipertensiv, ținut 12-24 de ore la temperatura camerei, formează la suprafață un „vâl” (datorită cantității mari de proteină), reacția Pandy intens pozitivă (+++ sau ++++), pleocitoză limfocitară (70-95%) sau neutrofilică (5-30%) cu valori cuprinse între 100-500 mm³, albuminorahie mult crescută (1-3 g/l), glucorahie mult scăzută (< 2,5 mmol/l).

Mai dificilă este diferențierea meningitei urliene de celelalte meningite seroase virale (în infecția enterovirală, poliomielită). În aceste cazuri, deosebit de impor-

tante sunt datele epidemiologice (contactul cu bolnavi de oreion), alte simptome clinice caracteristice pentru enteroviroze, cât și investigațiile de laborator.

Meningita urliană, în caz de asociere cu parotidita și alte afecțiuni glandulare, nu prezintă probleme de diagnostic diferențial cu alte meningite acute.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul pozitiv este bazat pe date epidemiologice, clinice și de laborator. Diagnosticul este dificil în atingerea parotidiană unilaterală și discretă și, mai ales, în formele clinice fără afectarea glandelor salivare.

Date de laborator. Leucograma prezintă o leucocitoză nesemnificativă și tranzitorie, apoi leucopenie cu limfocitoză. Amilazemia și amilazuria sunt crescute în caz de pancreatită urliană.

În cazurile tipice de oreion, pentru confirmarea diagnosticului nu sunt necesare teste de laborator specifice. În absența semnelor clinice tipice sau în caz de parotidită recidivantă, acestea sunt necesare, și anume [1,4]:

- izolarea virusului în perioada acută a bolii din sânge (primele două zile de boală), salivă și LCR (în primele 3-4 zile de boală), urină (până în a 10-a zi) – se face prin inoculare pe ouă embrionale de 8 zile și pe culturi tisulare;
- reacția de polimerizare în lanț (PCR) – identificarea ARN-ului virusului urlian în LCR (în cazul suspjecției la meningită);
- analiza imunoenzimatică (ELISA) pentru determinarea prezenței anticorpilor specifici clasei IgM în serul sangvin, care apar în a 7-8 zi de boală, persistă 60-120 de zile – confirmă diagnosticul de oreion, infecție acută; prezența anticorpilor clasei IgG – indică maladia suportată sau imunitatea după vaccinare;
- teste serologice specifice (RHAI, RFC) se efectuează din serul sangvin recoltat în stadiul acut al bolii și din cel în perioada de convalescență. Anticorpilor specifici apar în prima săptămână de boală, titlul lor sporind treptat până la maximum în a 3-a – a 4-a săptămână de boală.

PROGNOSTIC. Oreionul are un prognostic favorabil. Cazurile letale sunt exceptionale, de obicei, prin encefalită sau meningoencefalită. După pancreatita urliană, uneori apare pancreatită cronică, diabet zaharat; după orhită – azospermie, atrofie testiculară, tumori testiculare; după meningită (encefalită) urliană – cerebrastenii (70%), hipertensiune intracraniană (10-15%), hipoacuzie (rareori).

TRATAMENT. Nu există un tratament etiologic specific. Tratamentul este igienico-dietetic (repaus la pat, igiena cavității bucale, regimul alimentar adaptat toleranței digestive, alimente semisolide, aport de lichide) și simptomatic (antipiretice, polivitamine, aplicații calde uscate asupra glandelor salivare afectate sau lampa „Solux”).

Formele ușoare și medii de oreion cu afectarea glandelor salivare se pot trata la domiciliu. Spitalizarea este indicată în formele severe ale parotiditei,

prezența pancreatitei, orhitei, în cazuri cu afecțiuni nervoase, poliglandulare, apariția complicațiilor [4].

În forma severă a parotiditei se vor include **diuretice** (Acetazolamidă), imunomodulatoare (Interferon-alfa 2 – Viferon), **antiinflamatoare nesteroidiene** (Ibuprofen) [5].

În pancreatita urliană se recomandă **dieta** (în primele două zile – pauză alimentară, apoi se va administra dieta cu restricție în lipide și glucide, după 10-12 zile se va trece la dieta 5p), **aport de lichide** (ape minerale alcaline, ceaiuri), **terapia de detoxifiere** (perfuzii endovenoase cu sol. Clorură de sodiu 0,9% sau sol. Ringer lactat), **antiproteolitice** (Aprotinină), **spasmolitice** (Papaverină sau Drotaverină), **preparate cu enzime** (Pancreatină).

Tratamentul orhitei urliene va include **repaus la pat** până la dispariția semnelor locale, **aplicații reci** în primele 2-3 zile din debutul orhitei. **Suspensor** în orhită este recomandat în perioada acută a bolii și încă 2-3 săptămâni după dispariția semnelor clinice. Tratamentul medicamentos cuprinde **glucocorticoizi, antibiotice, imunomodulatoare**.

În meningita (meningoencefalita) urliană se efectuează puncție lombară, care contribuie la reducerea presiunii intracraniene, cedarea cefaleei, îmbunătățirea stării generale. Tratamentul include în forme severe [4,5]: **corticoterapie** (Dexametazonă sau Prednisolon), **anticonvulsivante** (Diazepam, Oxibutirat de sodiu, Fenobarbital), **terapia de detoxifiere** (Sol. Ringer lactat, sol. Albumină 10%) cu monitorizarea diurezei orare, **diuretice** (Furosemid, Acetazolamidă), **antiinflamatoare nesteroidiene, imunomodulatoare, ameliorarea circulației sangvine cerebrale** (Pentoxifilină, Vinpocetină), **vitamine** (C, E, complexul B), oxigen.

PROFILAXIE. Profilaxia specifică. Cea mai eficientă măsură în prevenirea oreionului este vaccinarea [2]. În Republica Moldova, vaccinarea universală contra oreionului a demarat în 1983 (copiii erau vaccinați numai la vârsta de 12 luni). Începând cu anul 2002, vaccinarea copiilor se efectuează cu vaccin ROR la vârsta de 12 luni (vaccinarea primară), la 6-7 și 15-16 ani (revaccinarea). Administrarea a trei doze de vaccin și măsurile antiepidemice nespecifice (depistarea precoce și izolarea bolnavilor, aerisirea încăperilor, evitarea locurilor aglomerate și a contactului cu bolnavii) au contribuit la o reducere esențială a morbidității prin oreion. În anii 2007-2008, situația epidemiologică la oreion s-a agravat. Majoritatea cazurilor au fost înregistrate la persoanele născute până în anul 1995, care au făcut doar o singură doză de vaccin antiurlian sau nu au fost vaccinate. Ponderea bolnavilor de vârstă școlară (7-18 ani) a constituit 55,7-75%. A sporit numărul bolnavilor cu oreion în vârstă peste 18 ani. Din anul 2018, în RM morbiditatea prin oreion a scăzut considerabil.

În Republica Moldova, vaccinarea se efectuează cu trei doze de vaccin viu atenuat combinat ROR (rujeolă, oreion, rubeolă) la vârsta de 12 luni, 6-7 și 15-16 ani [4]. Fiind un vaccin cu virus viu atenuat, este contraindicat femeilor gravide și pacienților imunodeprimați.

Profilaxia nespecifică. Este obligatorie izolarea bolnavului la domiciliu sau în secțiile de boli infecțioase, pentru o durată de 9-10 zile sau până la dispariția fenomenelor clinice. Depistarea și supravegherea persoanelor de contact timp de 21 de zile de la ultimul caz. În colectivități se instalează carantină, se interzice accesul copiilor noi până la suprimarea focarului epidemic.

Se practică dezinfecția curentă a obiectelor contaminate, curățenia și aerisirea încăperii.

Bibliografie

1. Ghid de laborator pentru diagnosticul rujeolei, rubeolei, parotiditei epidemice. Institutul Național de Cercetare și Dezvoltare pentru Microbiologie și Imunologie „Cantacuzino” București, 2011.
2. Marlow Mariel, Zhang John, Clemmons Nakia S., Marin Mona, Patel Manisha, Patel Manisha. Pediatric Mumps during the 2015-2017 Mumps Resurgence in the United States. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia Session. October, 2019.
3. Oreionul. Protocol clinic național. Chișinău; 2017.
4. Стандарт специализированной медицинской помощи детям при эпидемическом паротите тяжелой степени тяжести. МЗ РФ. 2013.

TUSEA CONVULSIVĂ (CIM-10: A37.0) (PERTUSSIS)

Tusea convulsivă este o boală infecțioasă acută și contagioasă, determinată de cocobacilul *Bordetella pertussis* (BP), transmisă pe cale aeriană și caracterizată clinic prin accese paroxistice de tuse spasmodică precedate de o inspirație zgomotoasă.

ISTORIC. Boala a fost descrisă pentru prima dată în a.1578 de Baillou la Paris. În secolul următor, Sydenham a numit-o pertussis, iar în a.1906 Y.Bordet și O.Gengou au izolat agentul cauzal al bolii (*Bordetella pertussis*) mediul de cultură al cocobacilului.

ETIOLOGIE. *Bordetella pertussis* (genul *Bordetella*) este un cocobacil mic, imobil, lung de 0,5-1 micron, gram-negativ, strict aerob, nesporulat. Posedă o capsulă mucoasă. Cultura se face pe mediul Bordet-Gengou (agar + sânge defibrinat+ glicerină, cartof și un adaos de factori de creștere). BP posedă o structură antigenică complexă constituită din 8 aglutinogeni, în dependență de combinația cărora se deosebesc patru serotipuri – BP (1,2,0; 1,0,3; 1,2,3 și 1,0,0).

Serotipurile 1,2 și 3 se consideră cei mai patogeni și provoacă forme medii și severe de boală la copii nevaccinați, celelalte serotipuri 1,2,0 și 0,3 se depistează în formele atipice și ușoare de boală [1].

Cocobacilul pertussis posedă și alte substanțe biologice active implicate în patogenia infecției, cum ar fi: hemaglutinina filamentoasă, endo- și exotoxina, citotoxina traheală, factorul promotor de limfocitoză, adenilatciclază și factorul protectiv.

Hemaglutinina filamentoasă determină virulența cocobacilului, de asemenea poate provoca hemoliza eritrocitelor.

Toxina pertusis este o componentă importantă a B.pertusis și e reprezentată prin două fracții: endo- și exotoxina, cu acțiune dermonecrotică și proprietăți imunogene, posedă tropism preferențial față de SNC și sistemul vascular. La pacientul cu tuse convulsivă, se formează o cantitate foarte mică de antitoxine, care practic nu poate fi determinată.

Factorul promotor de limfocite e responsabil de limfocitoza din tusea convulsivă, are acțiune sensibilizantă și activează toxina.

Adenilatciclaza este o enzimă extracitoplasmatică și provoacă inflamația epiteliului tractului respirator, produce edem local, activează fagocitoza și distrugerea microbului.

Factorul protector este antigenul responsabil de formare a imunității durabile, stabile pentru toată viața. Componentul antipertussis din vaccinul DTP conține culturi de bacil pertussis lizate, factorul protector lipsește, fapt ce conduce la formarea imunității incomplete. Copiii vaccinați se pot îmbolnăvi, însă fac, de regulă, forme ușoare, fruste, în urma cărora se formează o imunitate dură, stabilă.

Citotoxina traheală produce stază ciliară, inhibă sinteza ADN și împiedică regenerarea celulelor lezate.

Toxina dermonecrotică produce vasoconstricție, necroză ischemică localizată și microhemoragii locale. Pertactin este o proteină implicată în atașarea coccobacilului de celula țintă. Tusea convulsivă este o infecție de suprafață, rareori germenii pătrung în profunzimea epiteliului mucoasei respiratorii.

EPIDEMIOLOGIE. Sursa de infecție este omul bolnav cu forme tipice și atipice de boală (abortive, subclinice), mult mai rar purtătorii de bacili.

Transmiterea infecției este aerogenă prin picături Flugge, excepțional este posibilă transmiterea indirectă (prin obiecte proaspăt contaminate).

Contagiozitatea bolnavului este maximă în perioada catarală și încă 2-3 săptămâni de la debutul acceselor de tuse. Perioada de contagiune începe după 7 zile de la contactul infectant, menținându-se timp de 4-5 săptămâni de la debutul bolii (fără tratament cu antibiotice). În cazurile tratate precoce cu antibiotice, durata contagiozității este de 8-10 zile.

Receptivitatea este mare, indexul constituind 70-75%. Tusea convulsivă este o boală a copilăriei, afectând indeosebi copii de la 1 până la 5-7 ani, inclusiv nou-născuții, care nu posedă imunitate transplacentară. Pot face boala și adulți.

Imunitatea postinfecțioasă este durabilă, deși nu sunt excluse reîmbolnăvirile (la adulți), fiind uneori determinate de *B. parapertussis*.

Morbiditatea s-a redus mult în ultimele decenii, prin vaccinarea antipertussis. Se consideră dificilă, dacă nu imposibilă, eradicarea tusei convulsive datorită faptului că agentul patogen nu poate fi eliminat din populație, iar vaccinurile actuale necesită perfecționare.

Incidența bolii sporește iarna și primăvară. Epidemiile apar la 2-4 ani. Mortalitatea este mică (0,1%). Majoritatea cazurilor letale se constată printre copii în vârstă până la 1 an.

Imunitatea după boală este durabilă strict specifică de specie. La adulți nu sunt excluse reîmbolnăvirile, determinate uneori de *B. parapertussis* [3].

PATOGENIE. Poarta de intrare a infecției este mucoasa tractului respirator. *B. pertussis* se multiplică în mucoasa respiratorie (având un tropism electiv pentru celulele ciliate ale epiteliului respirator), producând necroze ale epiteliului bronșic și infiltrație leucocitară. Aceasta este faza catarală, care coincide cu perioada inițială a bolii. Infecția se poate extinde în straturile mai profunde bronhopulmonare, provocând o peribronșită și un proces inflamator interstițial în plămâni. Un mucus gros și vâcos, eliminarea căruia e dificilă prin tuse, obstruează unele bronșiole, producând arii de atelectază și emfizem compensator. La aceste aspecte se mai pot alătura leziuni suplimentare intraalveolare, determinate de invazia bacteriană secundară. *B. pertussis* nu pătrunde în sânge.

Particularitățile procesului infecțios în tusea convulsivă diferă de alte boli infecțioase (rujeolă, scarlatină, difterie etc.) prin faptul că:

- toxicoza infecțioasă primară și semnele catarale sunt slab pronunțate sau chiar absente;
- boala se dezvoltă lent, atingând culminația doar la a 2-a – a 3-a săptămână a bolii.

Se explică aceasta, probabil, prin faptul că *B.pertussis* la multiplicare și lizare formează o cantitate neînsemnată de toxină.

Rolul principal în patogenia tusei convulsive îi aparține toxinei cocobacilului. Accesele paroxistice de tuse spasmodică se produc prin excitația terminațiilor nervoase din mucoasa respiratorie provocată de către toxina *B. pertussis*. Excitația specifică a receptorilor vagali declanșează reflexul de tuse însoțit de un spasm al musculaturii bronșice. Această excitație devine constantă. Impulsurile se deplasează spre SNC, bulbul rahidian, centrul respirator, unde se formează un focar dominant de excitație (Utomski). Prezența focarului dominant de excitație în bulbul rahidian explică apariția simptomului principal în tusea convulsivă – tusea spasmodică în acces (convulsivă, paroxistică). Formarea acestui focar de excitație începe încă în perioada inițială a bolii, însă mai stabil și puternic el devine în perioada spasmodică, la a 2-a – a 3-a săptămână de la debut.

Particularitățile dominantei după Utomski sunt:

- hiperexcitația centrelor respiratorii pneumotaxici și sumarea excitațiilor, inclusiv a celor foarte minore, conduc la apariția acceselor de tuse spasmodică;
- reacționarea centrelor respiratorii și la excitații nespecifice (auditive, emoționale, examinarea faringelui, etc.);
- posibilitatea de a iradia excitațiile spre centrele din apropiere: de vomă, vazomotor, centrul musculaturii scheletului;
- focarul de excitație devine stabil, păstrându-și activitatea un timp îndelungat (6-8 săptămâni și mai mult); focarul dominant de excitație poate deveni inert cu consecință similară (tuse spasmodică) și la excitații nespecifice;
- starea inițială de hiperexcitabilitate a centrelor respiratorii pneumotaxici poate fi urmată de o fază de hipoexcitabilitate (parabioză), când se produce epuizarea funcțională a acestor centre, ceea ce se exprimă prin stop respirator (apnee).

În tusea convulsivă mai pot avea loc, dereglări hemodinamice în SNC, dereglări de ritm respirator, creșterea permeabilității vaselor sangvine (toxina posedă angiotropism), stază venoasă în circuitul mic, hipertensiune arterială în urma spasmului vascular periferic, imunodeficiență secundară și suprainfecții bacteriene, virale. Toate acestea complică starea pacientului, iar în unele cazuri se soldează cu deces.

MORFOPATOLOGIE. La nivelul aparatului respirator se constată leziuni bronșice în formă de congestie și infiltrație. Mucusul vâscos obliterează unele bronșiole cu atelectază consecutivă. Leziunile endobronșice se pot extinde pe întregul perete bronșic, consecința fiind bronșiectazia. Infiltrația peribronșică e posibil să cuprindă și parenchimul pulmonar, provocând pneumonii tip interstițial cu B.pertussis. Se pot produce și pneumonii determinate de suprainfecții bacteriene. În cazuri severe e posibilă o encefalită cu congestie intensă, edem, hemoragii punctiforme în substanța cerebrală și pe meninge, precum și modificări degenerative neuronale cu distrugerea unor celule nervoase cu posibile sechele psihice ulterioare. Patogenia encefalitei în tusea convulsivă este complexă, intervenind: factorii toxici și alergici, microbieni, hipoxia, microhemoragiile cerebrale etc.

TABLOU CLINIC. Tusea convulsivă este o boală cu evoluție ciclică, succesivă. Se evidențiază 4 perioade clinice ale bolii:

- 1) perioada de incubatie (3-14 zile, în medie 5-8 zile);
- 2) perioada catarală (3-14 zile);
- 3) perioada convulsivă (spastică, spasmodică, paroxistică – 2-4 săptămâni);
- 4) perioada de retrocedare și de convalescență (2-4 săptămâni).

Astfel, perioada de contaminare-vindecare cuprinde 10-12 săptămâni.

Perioada catarală începe cu semne de catar respirator: tuse ușoară, uscată, rinită ușoară. Temperatura corpului e normală sau atinge 37-37,5°C. Starea generală a pacientului nu suferă. Tusea treptat devine mai frecventă, predominant nocturnă, cu caracter spastic, uneori urmată de vomități, rezistentă la terapia uzuală. Copilul pierde pofta de mâncare, se dereglează somnul. Apare paliditatea tegumentelor, hiperemia conjunctivelor, edemul palpebral, în plămâni – raluri uscate și umede.

Perioada convulsivă se caracterizează prin accese tipice de tuse spasmodică ce permit diagnosticul clinic al bolii.

Accesul de tuse se anunță, de regulă, printr-o aură (senzație de neliniște), respirație frecventă. Urmează un inspir brusc, profund, însoțit de un suspin, urmat de o serie de secuse expiratorii (5-10) scurte, afone, spastice. Urmează o inspirație adâncă, prelungită, sonoră (repriza) comparată cu regetul măgarului, sau cântecul cocoșului (fr. Coqueluche). Se termină accesul de tuse prin expectorația dificilă a unei mici cantități de mucus vâscos și cu vomități. Copilul este epuizat, extenuat. Accesul de tuse durează 1-3-5 minute, este constituit din secuse expiratorii și reprize de la 2-3 până la 10-15 cicluri și mai multe.

În timpul accesului de tuse, faciesul pacientului este intens congestionat, cianotic, cu ochii injectați, înlăcrimați, limba proiectată în afară, salivatie abundentă. Poate apărea o ulceratie a frenului lingual, ca rezultat al compresiunii limbii de dinții incisivi în timpul acceselor de tuse. Poziția corpului în accese

este de ortopnee, copilul solicită sprijinul celor din jur. Accesele pot fi declanșate în mod neașteptat de excitații laringiene, traheobronșice, presiuni pe baza limbii, precum și de alți factori (enervare, emoții, excitații auditive, asistare la un acces de tuse a altui pacient etc.).

Numărul acceselor de tuse în 24 de ore este variabil – 10-15 în formele ușoare, 15-30 și mai mult în formele severe. Repetarea acceselor asigură copilului un facies tumefiat, cianotic, adesea cu hemoragii conjunctivale și palpebrale. Pot fi: epistaxis, hemoragii cutanate.

Între accese în formele medii și ușoare, starea generală a copilului e satisfăcătoare, temperatura corpului normală. În formele severe, bolnavul arată extenuat, iritabil, cu tegumentele palide, cianoză circumorală, faciesul tumefiat. Se înregistrează tahicardie, hipertensiune arterială, somnul dereglat, iar temperatura corpului este normală. La examenul fizic al aparatului respirator, se constată raluri umede.

Radiologic, apare o imagine caracteristică exprimată printr-un proces infiltrativ de aspect triunghiular, începând de la hil, cu iradiere în jos spre unghiul cardiofrenic (triunghiul Gotche).

În hemoleucogramă: leucocitoză, uneori chiar $20 \cdot 10^9$ – $50 \cdot 10^9$ de leucocite/mm³, limfocitoză (60-80%), VSH-ul este în normă sau chiar redus. Adesea leucograma poate fi în normă.

În perioada de retrocedare și de convalescență (săptămâni, luni), accesele de tuse se răresc și sunt mai puțin intense. Vomitările pot încă persista ca un fenomen obișnuit, ca reflex condiționat (la emoții). Paroxisme recurente pot apărea în următoarele luni, cu ocazia unor infecții respiratorii banale.

Afectarea altor organe și sindroamele de bază în tusea convulsivă. Cel mai frecvent în tusea convulsivă sunt afectate organele respiratorii, iar unul din sindroamele ce indică severitatea bolii este apneea (stop respirator). La rândul său, apneea poate fi: **spasmodică** (20-30 sec.-1 min.), care apare în timpul accesului de tuse cu spasm glotic, cianoză, uneori convulsii, sau **sincopală, paralică**, care apare în intervale de accese. Copilul devine flasc, hipoton cu tegumentele inițial palide, apoi cianotice și stop respirator cu păstrarea funcției cordului. Durata acestui acces poate fi de 1-2 min.

Se menționează următoarele afecțiuni ale organelor respiratorii:

- „**Pulmon pertussis**”- reprezintă modificări care se observă numai radiologic – pulmon emfizematos, desen hilar îmbogățit, proces infiltrativ cu aspect triunghiular descris mai sus. Auscultativ, respirația este în norma sau aspră, raluri nu se constată. Aceste modificări pot fi în orice formă clinică a bolii, apar în perioada de prodrom și se pot menține îndelungat (în decursul multor săptămâni).

- **Bronșita**, caracterizată prin intoxicație generală moderată, temperatura corpului normală, insuficiență respiratorie absentă, în pulmonii pot fi auscultate raluri umede și uscate. Tabloul radiologic este de „pulmon pertussis”. Bronșita apare în prima – a 2-a săptămână a perioadei spasmodice și dispare în momentul vindecării.
- **Pneumonii**, de regulă, apar prin suprainfecții cu diverse bacterii și viruși și posedă tablou clinic și radiologic obișnuit.
- **Atelectazii** apar în legătură cu obstruarea cu mucus consistent (vâcos) a unei bronșiole, iar tabloul clinic depinde de suprafața atelectaziei; în cazurile masive apare insuficiență respiratorie manifestă.
- **Dereglările** cardiovasculare se manifestă prin: paliditatea tegumentelor, edem facial, hemoragii în scleră și conjunctivă, epistaxis etc. Poate fi tahicardie, presiune arterială crescută.
- **Afecțiuni ale SNC – encefalopatia** – apare la copii mici (sub 1 an) în formele severe ale bolii, precedate de apnee frecventă sau în suprainfecții respiratorii și patologii perinatale ale SNC.
- **Sindromul diareic** – apare la copiii primului an de viață și se explică prin acțiunea toxinei B.pertussis asupra motilității intestinale, prin activarea florei condiționat patogene și apariția dismicrobismului intestinal pe fundal de antibioterapie.

FORME CLINICE

I. Conform manifestărilor clinice:

- 1) forma tipică;
- 2) forma atipică:
 - frustă;
 - asimptomatică;
 - abortivă.

II. Conform severității bolii:

- a) ușoară; b) medie; c) severă.

III. Conform evoluției bolii:

- 1) ciclică, fără complicații;
- 2) cu complicații.

Indicii de severitate [2, 4, 5]:

- gradul insuficienței respiratorii;
- prezența apneei;
- frecvența și caracterul acceselor de tuse;
- durata accesului de tuse;
- starea generală a copilului între accese;

- prezența complicațiilor (specifice și nespecifice);
- modificările leucogramei;
- prezența sindromului hemoragic etc.

Forma ușoară a bolii se caracterizează prin frecvența acceselor de tuse până la 10 ori în 24 de ore, starea generală între accese satisfăcătoare. Rareori poate fi observată cianoza circumorală. Apare edem palpebral. Analiza generală a sângelui deseori nu prezintă modificări. Durata perioadei spasmodice este de 4-5 săptămâni.

În **forma medie**, accesele de tuse se repetă de 10-30 ori; mai frecvent, mai îndelungat. Starea generală a pacientului se agravează. Perioada catarală este mai scurtă (6-9 zile), iar cea spasmodică durează 5 săptămâni și mai mult, insuficiența respiratorie se păstrează și în afara acceselor de tuse. Faciesul, pleoapele sunt edemațiate, poate fi prezent sindromul hemoragic. Țesutul pulmonar este emfizematos, auscultativ – raluri uscate și umede. În hemoleucogramă: leucocitoză, limfocitoză și VSH scăzută.

În forma severă, frecvența acceselor de tuse poate fi de 25-30 și mai multe ori în 24 de ore, durata accesului – îndelungată, persistă voma atât la sfârșitul accesului de tuse, cât și între accese.

Adesea au loc paroxisme, insuficiența respiratorie este manifestă, cu cianoză periorbitală (acrocianoză), paliditatea tegumentelor. Se observă evident tumefacția faciesului, pleopelor, este caracteristic sindromul hemoragic: hemoragii în scleră, conjunctive, epistaxis, hemoragii cutanate. Starea generală a pacientului între accese suferă mult. Frecvent se atestă modificări cardiovasculare, a sistemului nervos central și al.

Tusea convulsivă la sugari

De regulă, evoluează în forme severe și medii (80% din cazuri). Perioada de incubație este redusă (3-5 zile), cea catarală la fel (2-6 zile). Spre deosebire de copiii mari, la sugari perioada catarală se caracterizează prin febră, rinită. În perioada convulsivă, accesul de tuse poate fi fără reprize, cu durata de 2-3 min. și cu apnee, cianoză totală, mioclonie a musculaturii mimice sau chiar convulsii clonice, tonice generalizate, dar conștiența clară. Alteori, accesul se manifestă prin strănuturi paroxistice, accese de cianoză și asfixie, apnee. Mai frecvent apar voma, edemul faciesului, sindromul hemoragic, complicații bacteriene, inclusiv pneumonii, suprainfecții virale. Letalitatea este majoră (1% și mai mult).

Tusea convulsivă la copii vaccinați

Se întâlnește rar. De regulă, evoluează atipic, frust sau asimptomatic, perioada convulsivă lipsește. La acești copii are loc o tuse ușoară, uscată, însă durabilă (5-7 săptămâni). Complicații nu apar. Leucograma nu prezintă modificări.

Tusea convulsivă la adulți

Se înregistrează în 10-12% din cazuri, mai ales la persoanele care îngrijesc de bolnavi cu tuse convulsivă (părinți, asistente medicale, dădace), la vârsta de 20-30 de ani. Boala evoluează tipic, însă în majoritatea cazurilor prevalează formele ușoare, rareori medii. Perioada catarală e prelungită. În perioada convulsivă, aura e manifestă; în 2/3 din cazuri, accesele de tuse sunt cu reprize, iar în 1/2 din cazuri – cu vome. Perioada convulsivă durează de la 7-10 zile până la două luni. Complicații nu apar.

COMPLICAȚII ȘI SECHELE. În tusea convulsivă pot fi complicații specifice, determinate de agentul cauzal [2, 4] și nespecifice – prin suprainfecții virale și bacteriene.

Complicații specifice:

- pneumonie cu B.pertussis;
- emfizem pulmonar;
- encefalopatie cu tulburări de conștiență, convulsii, paralizii de nervi cranieni etc.;
- encefalita pertussis;
- emfizem mediastinal și subcutan;
- atelectazie pulmonară;
- hemoragii nazale, cutanate, pe mucoase, sclere, retină, cerebrale etc.;
- ulcerări a frenului lingual;
- prolaps rectal;
- hernie ombilicală etc.

Complicații nespecifice:

- pneumonie;
- pleurezie;
- empiem pulmonar;
- mediastinită;
- pericardită;
- otite etc.

Sechele:

- bronșiectazii;
- bronșite și pneumonii cronice;
- emfizem pulmonar;
- defecte psihice, deficiență mintală, sindrom epileptiform, ticuri, dereglări de vorbire etc.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza datelor epidemiologice, clinice și de laborator. Ancheta epidemiologică include absența vaccinării sau vaccinare incompletă și prezența unui contact strâns cu o persoană

care a prezentat tuse în ultimele două săptămâni. În perioada catarală se iau în considerare caracterul ușor spastic, nocturn și rebel la tratament al tusei, starea generală bună, leucograma (leucocitoză cu limfocitoză), VSH în normă, modificările radiologice pulmonare caracteristice.

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR.

1. Izolarea *B.pertussis* din secrețiile nasofaringiene în perioada catarală în 90%, în a 3-a și a 4-a săptămână maximum în 20-30% din cazuri.

2. AIE – determinarea anticorpilor specifici IgA, IgM, IgG, primii doi susținând diagnosticul. După vaccinare apar anticorpi IgG și IgM dar nu și IgA. Depistarea în AIE a anticorpilor IgA este indicator al unei infecții recente [3, 4].

3. Tehnica imunofluorescență indirectă a exsudatului faringian cu depistarea anticorpilor fluorescenți – diagnostic prezumtiv rapid.

4. Reacții serologice (RHAI și reacția de fixare a complementului), rezultatele pozitive fiind tardive (în a 3-a săptămână a bolii). Titrul de diagnostic este de 1:80. Creșterea în dinamică a titrului anticorpilor față de diversele antigene ale microbului și/sau față de toxina microbului confirmă diagnosticul.

5. Hemoleucograma: leucocitoză marcată cu limfocitoză (20-60%).

6. Radiologic se determină proces inflamator, de aspect triunghiular, începând de la hil spre unghiul cardiofrenic (triunghiul Gotche), hilurile îngroșate au aspect de „*cord în flacără*”

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL. În perioada catarală se face diferențierea cu infecții acute de căi respiratorii superioare (paragripa, rujeola în prodrom, adenoviroza, bronșita, laringotraheita stenoizantă, pneumona); în perioada convulsivă – cu inhalarea de corp străin (intralaringian și intrabronșic), mucoviscidoza, astmul bronșic, inhalare de substanțe iritante, parapertusis, formațiuni mediastinale compresive (tumori, timomegalie, tuberculoză ganglionară) etc.

TUSEA CONVULSIVĂ CU B.PARAPERTUSSIS (CIM-10: A.37.1)

Tusea convulsivă produsă de *B.parapertusis* are incidență redusă de 1-5% din formele clinice manifeste și circa 25-40% din infecțiile subclinice. Tabloul clinic este asemănător cu cel al tusei convulsive, dar boala evoluează atipic, ușor, însă nu sunt excluse și formele severe (20% din cazuri). Diagnosticul poate fi stabilit numai prin teste serologice.

TRATAMENT. Cazurile ușoare și medii se tratează la domiciliu, în condiții de izolare. Copiii cu forme severe, complicate, din familii numeroase și social vulnerabile, precum și cei din colectivități închise, copiii mici (1-2 ani), se tratează în staționar.

Tratamentul etiologic (antimicrobial). Antibioterapia este eficientă în perioada catarală și primele zile ale perioadei convulsive. Se recomandă următoarele antibiotice: macrolidele (Claritromicina, Azitromicina), Ampicilina la copilul mic, cefalosporinele de generația II și III, Cotrimoxazola (Bactrim), în doze conform vârstei. Cura de tratament durează 7-10 zile. În perioada convulsivă antibioticele nu sunt indicate.

Tratament patogenic. Pentru obținerea efectului neurovegetativ, bronholic și reducerea hiperexcitabilității centrelor nervoase, se recomandă sedative (Diazepam, Fenobarbital etc.) care se pot asocia cu antihistaminice. Aceste medicații sunt contraindicate în formele asfixice, în apnee. Hipoxemia se corectează prin: oxigenoterapie, respirație mecanică, drenaj postural, aspirația secrețiilor din căile respiratorii. În formele severe se indică corticosteroizi (Dexametazonă 0,5 mg/kg/corp/24 ore sau Prednisolon – 1-3 mg/kg/corp/24 ore), 4-5 zile. Frecvent se aplică preparate care lichefiază sputa și îmbunătățesc respirația, spasmolitice (Aminofilină), precum și vitamine (A, C, K). Se administrează de asemenea și beta-adrenergice (Salbutamol, Albuterol-spray).

În tratamentul tusei convulsive, o atenție deosebită se acordă regimului alimentar, hidric și de îngrijire a bolnavilor. Pacienților le este indicat cât mai mult timp să se afle în aer liber răcoros, de redus până la minimum toate manipulațiile și acțiunile care îi excită. Alimentația trebuie să fie bogată în calorii și vitamine și repartizată în mai multe prize cu porțiuni mici.

PROGNOSTIC. Prognosticul este rezervat la copii în vârstă de până la 1-2 ani. Cazuri letale se înregistrează la copiii primului an de viață (1% și mai mult). În unele cazuri se înregistrează sechele impotrante. La copii mari, prognosticul este favorabil.

PROFILAXIE. Profilaxia specifică (vaccinarea) se efectuează din a.1959 cu trivaccinul DTP. Din punct de vedere istoric, sunt două tipuri de vaccin anti-pertussis: vaccinul antipertussis corpuscular (celular), care conține bacterii întregi (*B.pertussis*) inactivate și vaccinul anti-pertussis acelular, care este compus din proteine bacteriene imunogene ale *B.pertussis*, preparate prin recombinație genică (toxina pertussis, hemaglutinina filamentoasă sau pertactina și proteinele fibriale). Vaccinul acelular antipertussis este lipsit de reacții adverse, dar conferă un răspuns imun postvaccinal cu o durată mai scurtă, fiind necesare rapeluri vaccinale. În Republica Moldova, vaccinarea anti-Pertussis se efectuează conform Calendarului de vaccinare obligatorie. Vaccinarea nu protejează împotriva infecției cu *Bordetella parapertussis*.

OMS recomandă efectuarea la toate gravidele în trimestrul 3 de sarcină a unui rapel DTP acelular. Protecția, oferită de componenta pertusis a vaccinului, este cuprinsă între 70 și 80%.

Bolnavii se izolează pentru 25-30 de zile (în condiții de antibioterapie pe 10-14 zile) de la debutul bolii. Pentru copiii în vârstă de până la 7 ani, care au contactat cu bolnavii de tuse convulsivă și nu au suportat boala, se instalează carantină pe un termen de 14 zile din momentul ultimului contact. În focare de tuse convulsivă, se iau măsuri antiepidemice generale.

Bibliografie

1. Long Sarah S., Prober Charles G., Fischer Marc. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, Ed. 5th, Bordetella pertussis (Pertussis) and Other Bordetella Species. Amsterdam 2018, DOI: <https://doi.org/10.1016/C2013-0-19020-4>, pp. 4574-4618.
2. Streinu-Cercel Adrian, Aramă Victoria, Calistru Petre Iacob. Boli infecțioase. Curs pentru studenți și medici rezidenți. Volumul 1, București, 2019. p. 93-97.
3. Supravegherea și controlul tusei convulsive. Ghid practic. Victoria Bucov, Alexei Ceban, Anatolie Melnic și a. Chișinău, 2019.
4. Tusea convulsivă la copil. Protocol clinic național, 2017.
5. Бабаченко И. В. с соавт. Коклюш у детей, Санкт Петербург, 2014, стр. 1-175.

MENINGITE BACTERIENE ACUTE (CIM-10: G00.0-G00.9)

Meningita bacteriană acută (MBA) este o inflamație a meningelui, produsă de bacterii, manifestată clinic prin sindrom algic și contractură musculară, iar biologic – prin modificarea citochimică a lichidului cefalorahidian.

Meningitele acute sunt o urgență medicală care impune un maxim efort pentru diagnosticul precoce și tratament. În pofida dezvoltării continue a arsenalului terapeutic, MBA rămâne o problemă majoră de sănătate publică în întreaga lume, prezentând o morbiditate și o mortalitate crescută. Anual sunt diagnosticate circa 1,2 milioane de cazuri de meningită bacteriană, soldate cu 135 000 de decese, astfel ocupând locul zece în mortalitatea prin boli infecțioase.

ETIOLOGIE. MBA poate fi provocată de următoarele grupe de bacterii și bacili:

- Coci gram-pozitivi: *Str. pneumoniae*, *Staf. aureus* și *epidermidis*, *Streptococi* beta-hemolitici grup B,C,D,F, *streptococi* alfa-hemolitici;
- Coci gram-negativi: *Neisseria meningitidis*, *N.Hava*, *N.catarrhalis*;
- Bacili gram – pozitivi: *Listeria monocitogenes*, *Bacillus anthracis*;
- Coci gram-negativi: *Neisseria meningitidis*, *N.Hava*, *N.catarrhalis*;
- Bacili gram-negativi: *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Proteus* ș.a.;
- Spirochete;
- Anaerobi;
- *Mycobacterii*;
- Neconfirmate etiologic – 10-25%.

Etiologia MBA variază în funcție de vârstă, zona geografică și variațiile epidemice multianuale.

Incidența maximă a MBA constituie la copiii de 0-5 ani 70-80% din cazurile de boală. La nou-născuți și sugari până la două luni, MBA sunt cauzate de *Str.pneumoniae* (pneumococ), stafilococi și bacili gram-negativi (*Esch.coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*), *Listeria monocitogenes*.

La copii de la două luni – 6 ani, etiologia MBA este dominată de: meningococ, pneumococ, *Haemophilus influenzae*; la adult pe primul loc este pneumococul, urmat de meningococ și stafilococ. În țara noastră și în alte țări europene, etiologia MBA este dominată de meningococ, pneumococ și *H. influenzae*.

În SUA, MBA cel mai frecvent este produsă de *H.influenzae*, în Africa predomină meningococul („centura meningococică“).

EPIDEMIOLOGIE. Sursa de infecție sunt persoanele bolnave și purtătorii de bacterii.

Modul de transmitere este direct – prin picături (calea aeriană) și indirect – prin obiecte recent contaminate (mult mai rar). Incidența este influențată de numeroși factori: aglomerații umane, receptivitate, anotimp și altele.

Receptivitatea. Copiii până la 5 ani fac MBA mai frecvent decât adulții. În primul an de viață, indexul de receptivitate este de 40-50%.

Caracterul sezonier de iarnă-primăvară are MBA provocată de meningo-coc, care realizează izbucniri epidemice sau cazuri sporadice. Infecția cu pneumococ și H.influenzae, de regulă, realizează cazuri sporadice de boală.

Clasificarea meningitelor bacteriene acute

După modul de apariție, meningitele pot fi: primare, apărute ca singura manifestare clinică (de exemplu: meningita meningococică, meningita pneumococică, meningita cu H.influenzae), sau secundare (apărute în evoluția multor focare primare, a sepsisului).

După aspectul LCR:

- meningite purulente sau cu lichid tulbure;
- meningite cu lichid clar, ce pot apărea în mai multe circumstanțe etilogice: forme fulminante de meningite bacteriene sau cele decapitate de antibiotice (tratate anterior), TBC, în infecții virale;
- meningite cu lichid hemoragic: în antrax, în infecția cu listeria sau cea bacilară.

PATOGENIE ȘI MORFOPATOLOGIE. În majoritatea meningitelor bacteriene acute, procesul infecțios se declanșează în următoarele etape:

- 1) atașarea și multiplicarea agentului cauzal la poarta de intrare, cele mai frecvente fiind celulele mucoasei nazo- și orofaringiene;
- 2) traversarea barierei mucoasei orofaringiene – bacteriemia;
- 3) supraviețuirea în sânge la acțiunea bacteriolitică și fagocitară;
- 4) traversarea barierei hematoencefalice;
- 5) supraviețuirea în LCR;
- 6) determinarea leziunilor în meninge și creier.

Pe lângă poarta de intrare rinofaringiană, bacteriile pot pătrunde și pe alte căi: transplacentară, digestivă, pulmonară, urinară etc. De la poarta de intrare, bacteriile migrează pe cale hematogenă (bacteriemie), limfatică (diseminare prin vasele limfatice) și/sau a tecilor neuronale ale nervilor olfactivi ce străbat lama ciuruită a etmoidului prin contiguitate de la un focar supurativ parameningeal (otită, sinuzită, abces cerebral) sau direct, accidental (traumatism craniocerebral) sau iatrogen (intervenții neurochirurgicale, explorări).

Pătrunderea și multiplicarea germenilor în LCR duc la apariția inflamației acute (congestie, edem, exsudat). Hiperproducerea LCR și consistența lui sunt variabile (cu agentul etiologic), conducând uneori la obstrucții în circulația LCR

(hidrocefalie, piocefalie). Procesul inflamator purulent poate afecta și substanța cerebrală (meningoencefalită) cu risc major de apariție a abceselor cerebrale, empiemelor subdurale. Presiunea endocraniană crescută în MBA ține de 3 factori: edemul cerebral, volumul LCR și volumul de sânge circulant în cutia craniană.

Orice bacterie poate provoca edem cerebral prin 3 mecanisme: vasogenic, citotoxic și interstițial, care poate fi extracelular sau/și intracelular. Edemul cerebral favorizează infarctizarea și hernierea cerebrală letală.

PARTICULARITĂȚI CLINICE ALE MBA DE DIVERSE ETIOLOGII

MBA cu *Haemophilus Influenzae* tip b (Hib) apare mai frecvent la copii sub 5 ani, preponderent la sugari și mai rar la adulții cu un deficit imun. Debutul este acut, deseori treptat, cu catar respirator manifestat prin rinofaringită, laringită, pneumonie, otită, epiglotită.

Semne generale de intoxicație cu febră 39-40°C, vome repetate, regurgitații, convulsii. Semnele meningiene la copii mici în 70% din cazuri lipsesc sau/ se instalează mai târziu – în a 2-a – a 3-a zi de boală. La sugari se menționează bombarea fontanelei anterioare, redoarea cefei, semnul Lesage pozitiv. Se pot depista focare primare de infecție, care necesită tratament concomitent.

Evoluția bolii este severă, trenantă, greu curabilă, cu recăderi, complicații și sechele frecvente, letalitate până la 30% din cazuri. Poate evolua în perioada de stare similară meningitei meningococice ca o formă acută sau fulminantă cu erupții pe tegumente (SCID).

MBA cu pneumococ. Pneumococul ocupă primul loc în etiologia MBA la adulți și locul trei la nou-născuți și copii sub 6 luni. Apariția MBA cu pneumococ este cauzată de 3 factori de risc:

- 1) existența de focare primare (otite, sinuzite, mastoidite, pulmonare, endocardite);
- 2) existența de breșe (anomalii de dezvoltare) în cutia craniană sau medulară prin care meningele moi comunică cu mediul extern (spina bifida, sinus pilonidal, fracturi, fistule ale sinusului dural);
- 3) imunosupresia, în special prin talasemie, anemii, splenectomie, boli oncologice, boli cronice hepatice sau renale etc.

În 50% din cazuri, MBA cu pneumococ este primară. Debutul este acut, uneori brutal, mai rar treptat, cu febră 39-40°C (la cei imunodeprimați temperatura corpului este normală sau subfebrilă).

Copilul este neliniștit, are regurgitații, mai rar vomă, semnele meningiene sunt slab pronunțate, deseori absente, bombarea fontanelei anterioare este prezentă, suturile craniene se desfac, cresc dimensiunile craniului. Boala evoluează frecvent cu meningoencefalită (dereglări de conștiență, convulsii, agitație psihomotorie, semne de focar cerebral, comă).

În caz de meningită pneumococică secundară (în sepsisul pneumococic), pe tegumente pot fi elemente peteșiale asemănătoare cu cele în meningococemie, se declanșează SCID și tulburări poliorganice. LCR este tulbure, purulent cu pleiocitoză neutrofilică importantă, albuminorahie semnificativă și glicorahie scăzută.

Evoluția bolii variază de la forme fulminante cu letalitate în primele 24 de ore de la debut, la forme subacute cu evoluție ondulantă, cu febră intermitentă, cu perioade de ameliorare și agravare a stării generale. Pot fi acutizări și recidive. Frecvent se dezvoltă complicații și sechele importante (ependimatită, abcese cerebrale, hidrocefalie, surditate, pareze, paralizii, retard mental, sindrom epileptic, decorticație) și letalitate în 15-25% din cazuri. În formele recidivante, mortalitatea atinge 20-30%.

MBA cu meningococ (vezi capitolul „Infecția meningococică“). MBA cu **stafilococ** mai frecvent se întâlnește la copii în primele luni de viață. Sunt afectați în special prematurii. Copiii cu un fond premorbid nefavorabil (traume la naștere, infecție la mamă, intervenții chirurgicale și altele).

Este o meningită secundară mai frecvent în cadrul unei septicemii stafilococice, excepțional poate fi primară. Penetrarea barierei hematocerebrale de stafilococ are loc pe diferite căi:

- calea hematogenă (în septicemii și focare la distanță);
- calea limfatică, prin contiguitate, de la focare supurate de vecinătate (sinuzite, otite, mastoidite);
- calea directă în urma traumatismului craniocerebral sau iatrogenă în condiții aseptice (rahiianestezii, postoperator, pe șunt ventriculo-peritoneal).

Debutul bolii este acut, cu febră și cu prezența sindromului encefalitic (agitație psihomotorie, somnolență, hiperstezie cutanată, tresăriri, tremor al mâinilor și bărbiei, convulsii tonico-clonice generalizate). Evoluția este trenantă, ondulantă, deseori complicată cu abcese cerebrale, ependimatită. Febra durează până la 2-3 săptămâni. La copiii mai mari este mai frecventă meningita primară cu tablou clinic caracteristic și evoluție gravă, trenantă. Letalitatea ajunge până la 25-30% în MBA stafilococică primară și până la 70% în septicemia stafilococică.

COMPLICAȚII: abcese cerebrale, surditate sau cecitate sechelară, nevrite periferice, nevrite craniene. Cloazonările în spațiul subarahnoidian pot provoca: hidrocefalie, piocefalie, ependimatită ventriculară, colecții subdurale (mai ales la sugari). Tromboflebite endocraniene, endocardite, artrite. Complicații toxice: miocardita, hepatită, nefrită, edem cerebral acut, șoc toxiinfecțios ș.a.).

Sechele: în meningita pneumococică la 15-25% din pacienți apar pareză facială, pareze de oculomotor, hidrocefalie, surditate, convulsii.

În meningita cu *H.influenzae*, până la 20-30% din copii realizează retard psihomotor.

DIAGNOSTICUL MBA se bazează pe: date epidemiologice, date clinice și anamnestice, în special antecedente de traumatism cranian, intervenții neurochirurgicale, meningite recidivante, manifestări de tip infecții respiratorii care preced afectarea meningiană (otite, sinuzite, pneumopatii) și altele.

Suspectarea unei meningite necesită efectuarea obligatorie a puncției lombare.

Modificările LCR: LCR se elimină sub presiune, frecvent tulbure (ca apa de orez sau lapte diluat), purulent (în formele supraacute aspect clar), cu un număr de celule de ordinul miilor sau zecilor de mii/mm³, majoritatea polimorfonucleare, cu prezența germenilor în „cultură pură”.

Modificările biochimice ale LCR: proteinorahie crescută, glicorahie scăzută, creșterea acidului lactic, clorurorahie de asemenea redusă.

Diagnosticul etiologic: bacterioscopia directă, hemocultura, licvocultura cu antibiograma.

Alte examinări bacteriologice: hemoculturi, exsudate nazofaringiene, culturi din spută, prelevate din alte focare secundare, coproculturi, urinoculturi.

Recoltarea prelevatelor pentru examenul bacteriologic se face anterior antibioterapiei.

Investigații imunologice din LCR: latex-aglutinare (determinarea prezenței antigenilor meningococici, pneumococici sau H. influenzae), coagularea, imunofluorescența sau testele imunoenzimatică, tehnica de amplificare genică prin PCR.

Investigații nespecifice: analiza generală a sângelui (leucocitoză cu neutrofilie, VSH accelerată), analiza generală a urinei.

În forme severe, care evoluează cu edem cerebral acut și/sau șoc toxiinfecțios, insuficiență poliorganică, SCID, se determină trombocitele, indexul protrombinic, fibrinogenul, timpul și durata coagulării sângelui, echilibrul acido-bazic, ureea, creatinina, glucoza, ionograma, grupa de sânge și Rh-factor și altele.

Examinări imagistice (tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, ecografia craniană) se fac la necesitate. Este necesară consultația neurologului, neurochirurgului, oftalmologului și otorinolaringologului.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. MBA trebuie diferențiată de:

- meningite bacteriene de alte etiologii: bacteriene, virale, fungice;
- meningism;
- neurotoxicoză în gripă, IRA și altele;
- toxiinfecții alimentare;
- traumatisme craniocerebrale;
- tumori cerebrale;
- migrenă;
- afecțiunile coloanei vertebrale.

PRINCIPII DE TRATAMENT. Meningita acută este o urgență medicală majoră, care necesită spitalizare obligatorie, un diagnostic precoce și inițierea tratamentului etiologic cel mai probabil.

TRATAMENTUL ETIOLOGIC în MBA este unul probabilistic, conform ghidurilor internaționale, raportat la susceptibilitatea cunoscută, teritorială a agenților patogeni, în special a pneumococului [1, 2]. La copii, terapia recomandată este asocierea ampicilinei sau a uneia din cefalosporinele de generația a 3-a cu vancomicina până la excluderea etiologiei pneumococice cu tulpină rezistentă la penicilină, intermediar sensibilă la cefalosporine de generația a 3-a. După confirmarea etiologică, se purcede la antibioterapia țintită, conform antibiogrammei [1, 2, 3]. Durata tratamentului cu antibiotic în meningita cu pneumococ, H.influenzae se face până la asanarea completă a LCR (14-21 de zile) [2, 3, 4].

TRATAMENTUL PATOGENIC ȘI SIMPTOMATIC, SUPRAVEGHEREA POSTEXTERNARE

(vezi capitolul „Infecția meningococică”).

PROFILAXIE. În prezent, în țara noastră, profilaxia specifică a meningitelor bacteriene cu pneumococ și Haem.influenzae se realizează prin vaccinare, conform Programului național de vaccinare obligatorii.

Bibliografie

1. Alexeev T. Meningita bacteriană acută. Elaborare metodică pentru studenți. Chișinău, 2012.
2. Boli infecțioase: curs pentru studenți și medici rezidenți/ sub red.: Streinu-Cercel Adrian, Aramă Victoria, Calistru Petre Iacob. București: Editura Universitară „Carol Davila”, 2019, Vol.1, 296 pag.
3. Boli infecțioase: diagnostic și tratament. Carmen Mihaela Dorobăț, Mihaela Cătălina Luca, Egidia Gabriela Miftode. Iași: Editura Gr.T.Popa, 2012.
4. Скрипченко Н. В., Вильниц А. А. и соавт. Бактериальные менингиты у детей. Медицинское пособие. Санкт-Петербург, 2012.

INFECȚIA MENINGOCOCICĂ (CIM-10: A39.0-A39.9)

Infecția meningococică (IM) este o boală infecțioasă acută, provocată de meningococ, care se transmite pe cale aeriană prin picături și este caracterizată prin variate forme clinice de la rinofaringită până la forme generalizate (invazive): meningită purulentă, meningoencefalită și meningococemie, fiind afectate și alte organe.

Meningita meningococică inițial se numea meningită cerebrospinală epidemică. Primele descrieri ale infecției meningococice aparțin lui Viesseu (a.1805, epidemia din Geneva). Dar numai în a.1887 a fost descoperit meningococul. Anton Veichselbaum a depistat în lichidul cefalorahidian un diplococ gram-negativ, denumindu-l „*Diplococcus intracellularis meningitidis*” ulterior clasificat ca *Neisseria meningitidis*.

Infecția meningococică se clasează pe locul 1 în grupul de infecții cu afectarea sistemului nervos (neuroinfecții). Ea este caracterizată prin periodicitatea izbucnirilor epidemice.

ETIOLOGIE. Agentul cauzal, *Neisseria meningitidis*, este un diplococ gram-negativ, dispus în „boabe de cafea” cu localizare extracelulară, dar și intracelulară. Nu are capsulă. este neflagelat și nu formează spori. Este aerob. Meningococul se dezvoltă numai pe medii cu sânge (agar-ciocolată, agar-ser). Este foarte sensibil (în afara organismului degradează în 30 de minute) la mediul extern și nu suportă frig, caldura, uscăciune, raze ultraviolete. Temperatura optimă de supraviețuire a meningococului este de 36-37°C. Lichidul cefalorahidian este necesar să fie transportat rapid într-un spațiu cald (în apă caldă sau la temperatura corpului) sau să fie însămânțat la patul bolnavului.

Meningococul este sensibil la penicilină, cloramfenicol, ampicilină, cefalosporine gen. III și rezistent la ristomicină, lincomicină. Penicilina posedă acțiune bactericidă asupra meningococului, iar cloramfenicolul – acțiune bacteriostatică. În ultima vreme au apărut tulpini de meningococ cu sensibilitate redusă la penicilină la bolnavi cu forme prelungite și la cefalosporine gen.III [3, 4].

În funcție de structura antigenică au fost identificate 13 serogrupe de meningococi: A,B,C,D,E,X,Y,Z,W135 etc. Cel mai frecvent boala este determinată de serogrupele A,B și C. Tipul epidemic este reprezentat de meningococul A, în timp ce tipurile B și C produc cazuri sporadice.

Factorul principal de patogenitate a meningococului este prezentat de o endotoxină (lipopolizaharidă), care este de 5-10 ori mai puternică, comparativ cu endotoxina enterobacteriilor.

Privnow și al. (a.1973) au relevat prezența în meningococ a unei substanțe alergizante, care sensibilizează organismul copilului bolnav, și a hialuronidazei, care contribuie la diseminarea meningococilor.

EPIDEMIOLOGIE. Infecția meningococică este răspândită pe tot globul pământesc. Este o antroponoză. Apare sporadic anual, cu o incidență mai mare iarna și primăvara.

Epidemii mari izbucnesc la intervale de 8-30 de ani, afectând mai ales colectivitățile de copii. Morbiditatea prin infecție meningococică între aa.1945-1969 în Moldova a constituit în medie 0,98 la 100 000 de locuitori. În a.1970 această cifră a crescut, comparativ cu a.1968, de 220-230 de ori (E.N. Șleahov, a.1973), menținându-și nivelul până în a.1989. În continuare s-a instalat perioada interepidemică, incidența în ultimii ani constituind 0,9-1,0 la 100 000 de locuitori. Letalitatea de 30-70% (până la tratamentul cu penicilină) a scăzut considerabil până la 4-6%, iar în ultimii ani nu depășește 0,8-1%. Letalitatea globală în IM invazivă este estimată la 10-12% [2].

Infecțiile nosocomiale cu meningococ sunt posibile.

Sursele de infecție:

- 1) bolnavii cu rinofaringită meningococică;
- 2) bolnavii cu forme generalizate (invazive) ale infecției meningococice;
- 3) purtătorii nazofaringieni sănătoși de meningococi.

Bolnavii elimină meningococul prin secrețiile rinofaringiene începând cu ultimele 1-2 zile ale perioadei de incubație, continuând în perioada de stare și în convalescență (mai puțin în cazul tratamentului cu antibiotice).

Modul de transmitere. Cea mai frecventă este calea aeriană prin picături. Calea indirectă prin obiecte recent contaminate este posibilă, dar excepțională. Transmiterea este favorizată de condițiile de aglomerare sau de contactul îndelungat. Calea transplacentară (intrauterină) a fost descrisă de unii autori. Contagiozitatea bolnavilor este destul de mare, însă virulența neînsemnată a meningococului explică numărul redus al îmbolnăvirilor.

Receptivitatea la infecție este redusă pentru meningită și meningocemie; majoritatea celor infectați fac rinofaringite sau rămân purtători de meningococ sănătoși. Este maximă la copii până la 14 ani (70-80%), dintre care 50% sunt cei în vârstă de până la 5 ani. Sugarii se îmbolnăvesc în 20-40% din cazuri, iar nou-născuții – foarte rar. La naștere, circa 50% din nou-născuți sunt imuni la infecția meningococică, iar după 6 luni apare o receptivitate maximă. Rezistența copiilor la infecția meningococică scade la bolnavii cu viroze respiratorii și alte maladii. Indexul contagiozității constituie 10-15%.

Imunitatea. Se produce o imunitate antimeningococică de grup (hemaglutinine, aglutinine etc.). Această imunitate survine și după infecții subclinice, inaparente.

PATOGENIE. Poarta de intrare a meningococilor o constituie mucoasa rinofaringiană. În majoritatea cazurilor, aici nu se produce inflamație, copilul devenind purtător asimptomatic de meningococi. La 10-30% din copii, în poarta de intrare, meningococul produce inflamația mucoaselor, declanșându-se rinofaringita meningococică. În celelalte cazuri (1 din 2000 de copii contactați cu bolnavul de infecție meningococică), meningococii pătrund în sânge prin depășirea barierei organismului și astfel rezultă bacteriemia, meningococemia. Infecția meningococică se realizează prin acțiunea meningococilor, endotoxinei lor și a substanței alergizante. Generalizarea infecției este favorizată de deficitul de IgM, infecțiile asociate (cu virusul gripei, al Herpesului simplex, cu stafilococi etc.).

V.I.Pokrovski explică mecanismul infecției meningococice generalizate și al diversității formelor clinice ale acestei infecții prin predispoziție genetică a organismului copilului. Persoanele cu diferite fenotipuri, conform He-La, prezintă o sensibilitate la infecția meningococică diferită. E.G.Saharova a demonstrat că persoanele cu grupa sângelui B(III) fac forme grave de infecție meningococică, cu grupa A(II) – forme medii și grave, iar cele cu grupa sângelui 0(1) – forme ușoare.

În procesul de generalizare a infecției meningococice au importanță înșiși meningococii, virulența și invazivitatea lor. În circulație, o parte din meningococi, sub acțiunea factorilor umorali de rezistență, se distrug, eliberând endotoxină. Ceilalți meningococi diseminează în diferite organe și țesuturi (piele, meninge, pulmoni, suprarenale, articulații etc.), producând focare metastazice.

Endotoxina meningococică lezează endoteliul vascular, sporind producerea de catecolamine, care realizează spasmul vascular, fapt ce cauzează anoxia organelor și țesuturilor și acidoza metabolică. În continuare, endotoxina stimulează sinteza histaminelor (histamina, serotonina) care produc pareza vaselor, încetinind circulația în capilare. Ca rezultat, crește permeabilitatea vaselor, apare plasmoragia, edemul țesuturilor, crește vâscozitatea sângelui, se formează microtrombusuri. Sângele se depune în vasele din microcirculație. Activitatea mare a calicreinei conduce la formarea bradichininei în cantități mari și la scăderea tensiunii arteriale. În astfel de condiții, volumul total circulant nu se modifică, iar volumul circulant efectiv se micșorează în urma reținerii sângelui în microcirculație. Mecanismele compensatoare (tahicardie, mobilizarea lichidului din țesuturi etc.) uneori cedează și atunci presiunea arterială scade. Tulburările metabolice progresează.

Concomitent cu endotoxinemia, tulburările de microcirculație și metabolice, în meningococemia fulminantă cu șoc toxiinfecțios (șoc septic), se instalează sindromul de coagulare intravasculară diseminată inițial cu hipercoagulare, apoi cu hipocoagulare, coagulopatie de consum și fibrinoliză. Apar hemoragii pe piele, mucoase și viscere, în suprarenale cu atrofia cortexului (sindromul Waterhouse-Friderichsen). Responsabilă de producerea șocului toxiinfecțios

și a sindromului Waterhouse-Friderichsen este considerată endotoxina meningococică și hipersensibilizarea organismului. Șocul toxiinfecțios(septic) este declarat un proces imunopatologic.

În stadiul terminal al șocului toxiinfecțios apar edemul cerebral acut, edemul pulmonar, insuficiența renală acută, presiunea arterială se prăbusește, pulsul radial nu se determină.

Prin depășirea barierei hematoencefalice, meningococul produce meningită inițial cu lichid clar, care rapid se transformă în purulent. Endotoxemia, afecțiunile hemodinamice și metabolice conduc la edemul cerebral acut. Edemul cerebral și producerea în abuz a lichidului cefalorahidian creează hipertensiune cerebrală mult mai pronunțată în formele generalizate ale infecției meningococice. Apar condiții pentru dislocarea creierului și angajarea lui în f.occipitalis magna (gaura occipitală), care poate conduce la compresie cerebrală, paraliză centrului respirator și deces.

La sugari, meningita purulentă meningococică este frecvent însoțită de encefalită cu leziuni de nervi cranieni (III, VI, VII, VIII), e posibilă ependimatita (ventriculita), iar uneori și mielita.

În infecția meningococică generalizată la sugari, ca urmare a toxicozei grave, proceselor neuroreflectorii, vomelor repetate, diareii, uneori și a administrării diureticelor în abuz, se produc tulburări hidroelectrolitice, se instalează deshidratarea organismului și sindromul de hipotensiune cerebrală. Tulburările homeostazice în infecția meningococică la copii diferă în funcție de forma clinică și gravitatea bolii.

Se propune următoarea schemă a etapelor patogeniei infecției meningococice:

- 1) intrarea meningococilor în organism pe cale aeriană, rareori prin contact, indirect;
- 2) rinofaringiană (adaptarea meningococilor, stare de portaj al meningococilor, rinofaringită);
- 3) generalizarea limfohematogenă (meningococemia);
- 4) diseminarea meningococilor, formarea focarelor metastazice (meningită, meningoencefalită, meningoencefalomielită, miocardită, artrită, pneumonie etc.);
- 5) sechele.

MORFOPATOLOGIE. Cauzele deceselor în infecția meningococică la copii sunt:

- meningococemia fulminantă (purpura fulminantă) cu șoc toxiinfecțios (șoc septic);
- edemul cerebral acut;
- meningoencefalita;
- meningita cu ependimatită;
- alte cauze (pneumonie, septicemie cu infecții intercurrente).

În meningococemia fulminantă se determină leziuni vasculare multiple, hemoragii în organe și țesuturi, pe tegumente cu necroze, în suprarenale – atrofia cortexului suprarenalelor, gangrene. Hemoragiile cutanate prezintă trombusuri bacteriene, leziuni vasculare perifocale și extravazate cu meningococi.

În cazul în care decesul survine în primele ore de boală, la necropsie se determină congestia meningelor și un exsudat seros. Mai târziu (la a 3-a – a 5-a zi), meningele sunt edemate, tulburi, iar exsudatul purulent e alb-gălbui (uneori cu o nuanță verzuie), acoperă creierul („scufiță purulentă”), se acumulează și la baza creierului. Exsudatul devine dens și produce obstruarea orificiilor intraventriculare. Ventriculii dilatați sunt plini cu lichid tulbure și purulent (piocefalie) sau cu lichid clar (hidrocefalie). Substanța nervoasă este comprimată. Vasele creierului, meningelor, ependimei sunt modificate, hemoragii perivascularare, hemoragie subarahnoidiană.

O cauză a deceselor în infecția meningococică la copii este edemul cerebral acut, care se instalează precoce în formele fulminante sau după 2-3 zile de terapie cu doze masive de antibiotice. Edemul cerebral acut uneori conduce la dislocarea creierului, angajarea lui în for.occipitalis magna și la compresia trunchiului cerebral. Pe amigdalele cerebelului se marchează șanțul de strangulare.

Metastazele meningococice se pot manifesta prin artrite supurative, bronhopneumonii, hemoragii cutanate, uneori gangrene extinse, miocardită interstitală, mai rar pericardită etc. Modificări degenerescente se determină în toate organele. Uneori se semnalează necroza cortexului rinichilor.

TABLOU CLINIC. Perioada de incubație durează 2-4 până la 10 zile. Manifestările clinice ale infecției meningococice sunt variate. Clasificarea formelor clinice a fost propusă de către academicianul rus V.I.Pokrovski (1976), după care se disting formele:

I. Localizate:

1. Purtător de meningococ.
2. Rinofaringita meningococică.

II. Generalizate (invazive):

1. Meningococemia:
 - tipică;
 - fulminantă;
 - cronică.
2. Meningita, meningoencefalita.
3. Meningita și meningococemia (forma asociată).

III. Rar întâlnite:

1. Endocardita (miocardita, pericardita) meningococică.
2. Artrita (poliartrita) meningococică.
3. Iridociclita meningococică.
4. Pneumonia meningococică.

Uneori, aceste forme clinice coexistă la același bolnav sau se succed rapid. În funcție de durata bolii, formele clinice se clasifică în:

- fulgerătoare;
- acute – 1,5-2 luni;
- trenante – 2-3 luni;
- cronice (meningococemia la adulți) – mai mult de 3 luni.

Rinofaringita meningococică

Este forma clinică cea mai frecventă a infecției meningococice (70-80%). Debutul este brusc, cu frisoane, febră, cefalee, mialgii, vome, vertij, hiperestezie cutanată, dureri în deglutiție, rinită cu secreții mucopurulente, tuse seacă.

Apar congestia mucoasei faringelui și granulara ei în partea superioară, herpesul labial și perioronazal. Pot fi prezente și semne meningiene cu lichidul cefalorahidian nemodificat.

Durata febrei e de 1-3 zile, a bolii – de 5-7 zile. Boala, de obicei, evoluează ușor sau în formă medie (5-12% din cazuri).

Rinofaringita deseori (35-39% din cazuri) precedă formelor generalizate ale infecției meningococice. Hemoleucograma prezintă leucocitoză, neutrofilie cu deviere spre stânga, VSH accelerată. Examenul bacteriologic precizează etiologia prin izolarea meningococului din secrețiile rinofaringiene.

Meningita meningococică

Debutul bolii este brusc, cu frisoane, febră (39-40°C), cefalee, vome, uneori convulsii, hiperestezie cutanată pronunțată, fotofobie, agitație psihomotorie, somnolență. Cefaleea este foarte pronunțată, difuză sau localizată (frontală sau occipitală) și crește la mișcări, gălăgie, lumină. La unii pacienți apar dureri pe traiectul coloanei vertebrale. Voma repetată apare spontan. Convulsiile clonico-tonice apar frecvent la copiii mici.

Apar semne meningiene: redoarea cefei (un simptom precoce și constant), semnul Kernig, semnul Brudzinski superior și inferior (contralateral), care nu întotdeauna sunt pronunțate în corespundere cu gravitatea bolii. Sunt posibile tulburări de conștiență, obnubilare, stupoare, comă.

Redoarea cefei și contractura generalizată realizează poziția copilului în „cocoș de pușcă” care în prezent se sesizează mai rar, bolnavii fiind spitalizați și tratați comparativ precoce. Faciesul e congestionat, sclerele injectate, tegumentele palide, dermografismul roșu. Frecvent apare herpesul labial, nazal, uneori extins. Pupilele sunt miotice cu reacție la lumină slabă, deseori se constată anisocorie, strabism și ptoză palpebrală.

Reflexele osteotendinoase sunt exagerate, cele abdominale slăbesc sau nu se produc. Apar semne cerebrale de focar, leziuni tranzitorii de nervi cranieni

(III, VI, VII, VIII) ce indică prezența edemului cerebral acut. Pulsul e frecvent, apoi se stabilește bradicardie. Se instalează hipotensiune arterială, dispnee, hepatomegalie, constipatii sau diaree, oligurie, albuminurie, microhematurie, cilindurie.

Lichidul cefalorahidian este hipertensiv, tulbure (ca apa de orez sau laptele diluat), purulent, conținând mii și zeci de mii de celule polinucleare și meningococi pe 1 ml, albuminorahia este moderată, iar glicorahia scăzută, clorizii de asemenea, se reduc. Hemoleucograma indică leucocitoză, neutrofilie, aneozinofilie, VSH accelerată.

Meningita meningococică netratată conduce la deces în 100% din cazuri. În rest, rezultă sechele grave – piocefalie, hidrocefalie, pareze ale nervilor cranieni, dereglări psihice. Meningita meningococică, tratată oportun (din primele 1-2 zile ale bolii), frecvent se vindecă complet și numai în formele fulminante tratamentul precoce poate avea insucces. Meningita meningococică frecvent (30%) se asociază cu meningococemia [4].

La sugari, meningita meningococică debutează uneori atipic cu refuzul sânelui, vome, febră și diaree sau fenomene respiratorii care nu evocă meningita și întârzie diagnosticul.

Deseori, debutul este brusc, cu febră mare, strigăt plângător (țipăt meningitic), excitație, insomnie, hiperestezie cutanată, hiperacuzie, fotofobie. Apar fenomene de hipertensiune intracraniană: bombarea fontanelei anterioare, dilatarea vaselor în zona temporală și pectorală.

Semnele meningiene sunt disociate. Frecvent sunt prezente redoarea cefei și semnul Brudzinski superior. Se constată semnul Lesage: sugarul cu meningită, ridicat și susținut din axile, ține membrele inferioare în flexie pe abdomen (sugarul sănătos pedalează). Este necesar de a menționa că, la copii în vârstă până la 3 luni, rigiditatea musculară fiziologică nu permite de a determina semnele meningiene.

Pentru suspjecția de meningită, nu este necesară prezența tuturor semnelor meningiene. Doar redoarea cefei solicită puncția lombară și controlul lichidului cefalorahidian.

La sugari frecvent apar convulsii cionico-tonice, tulburări de conștiență, afecțiuni ale nervilor cranieni. Poziția în „cocoș de pușcă” la sugarul cu meningită meningococică se stabilește în lipsa tratamentului, în a 5-a – a 6-a zi de boală, fiind un semn de diagnostic întârziat. Mai devreme (în prima – a doua zi) se marchează crampa cefei (capul în hiperextensie, sau în retroflexie).

Meningita meningococică la sugari frecvent evoluează grav, îndelungat, cu acutizări, complicații, suprainfecții virale și bacteriene. Deseori este asociată cu meningococemie, encefalită, uneori și ependimatită cu prognostic nefavorabil.

La sugari ușor se instalează edemul cerebral acut sau sindromul de hipotensiune cerebrală (colaps ventricular). Sunt frecvente forme cu evoluție fulgerătoare.

La nou-născuți, meningita meningococică se întâlnește rar, manifestându-se atipic cu febră, refuzul sânului, agitație, tremor al membrelor, cianoză, constipații. Semnele meningiene nu se determină (rigiditate fiziologică prezentă). Diagnosticul se bazează pe examenul lichidului cefalorahidian.

Meningoencefalita meningococică

Apare mai frecvent la copii mici. Din primele zile apar și predomină simptomele de lezare a nevraxului:

- fenomene psihice (stare confuzională, agitație sau apatie, delir, înconștiență, comă);
- fenomene motorii (convulsii tonico-clonice, mioclonii, paralizii spastice sau flasce, tranzitorii sau, mai frecvent, persistente);
- afecțiuni ale nervilor cranieni: oculare (diplopie, anizocorie, strabism, ptoză palpebrală), auditive (hipo- sau hiperacuzie), pareza n. facialis etc.

Reflexele osteotendinoase sunt exagerate sau abolite. Semnele meningiene sunt prezente, dar nepronunțate. Prognosticul frecvent este nefavorabil: evoluție spre deces sau vindecare incompletă cu sechele: pareze, paralizii, tulburări psihice, epilepsie etc.

Meningita meningococică cu endodermatită

Se întâlnește la copii în vârstă de până la un an. Endodermatita se instalează în primele zile de meningită, dar poate apărea și mai târziu în caz de diagnostic și tratament antimicrobian întârziat. Evoluează grav cu semne de meningoencefalită: somnolență, stupoare sau comă, convulsii generalizate, tremorul membrelor, vome repetate, hiperestezie cutanată. Fontanela anterioară e bombată, are loc desfacerea suturilor craniene la sugari. Apare o contractură musculară generalizată, ce realizează opistotonus. Poziția specifică a bolnavului este cu membrele inferioare întinse încordate și încrucișate în partea distală a gambelor și cu membrele superioare de asemenea întinse și încordate cu pumnii strânși și flexați.

Treptat, scăderea ponderală progresează până la cașexie. Apar dereglări psihice, insuficiența sfincterelor. Lichidul cefalorahidian este xantocrom și conține multe proteine. Citorahia poate fi normală, dar lichidul dobândit din ventricule este purulent, conținând polinucleare și meningococi.

Prognosticul este, de regulă, nefavorabil.

Meningococemia (septicemie meningococică)

Este o formă clinică a infecției meningococice, în care odată cu tegumentele pot fi afectate diverse organe (articulațiile, pulmonii, ochii, rinichii, suprarenalele, splina).

Meningococemia are un debut brusc cu febră, frisoane, cefalee, mialgii și artralgii. Bolnavul devine apatic sau agitat. Febra apare intermitentă sau con-

tinuă. În prima – a 2-a zi, pe tegumente apare erupție hemoragică de diverse dimensiuni: de la peteșii la echimoze, de culoare roșie-închisă, cu margini neregulate (elemente stelate), consistente, ușor proeminente. deseori cu necroze superficiale sau profunde. În intervale de erupții, pielea este palidă sau cianotică. Erupția preferă membrele inferioare și fesele, unde apare în abundentă, mai rar pe trunchi, pe membrele superioare, pe față și mucoase – semn de prognostic nefavorabil. În următoarele 1-2 zile, uneori apar elemente noi. În cazuri severe se realizează aspectul de purpură necrotică sau chiar gangrene ale tegumentelor, degetelor, vârfului nasului, lobului auricular etc. Necrozele și gangrenele apoi se detașează, lăsând defecte mari. Sunt posibile epistaxisul, vomele tip „zaț de cafea”, melenă, micro- și macrohematuria.

Artralgiile și chiar artritele supurative meningococice sunt puțin frecvente (8-13% din cazuri). Apar leziuni articulare în articulațiile mici, mai rar ale genunchiului, cotului etc., care dispar după 3-4 zile, funcția lor restabilindu-se complet.

Uneori se manifestă miocardita, endocardita sau pericardita seacă sau supurativă. Se înregistrează bronhopneumonia, pleurezia, rareori – iridociclita.

Gradul de intoxicație a organismului este foarte avansat. Apar hepatita și nefrita toxică, splenomegalia inconstantă.

În hemoleucogramă: leucocitoză marcată, neutrofilie cu apariția celulelor tinere și a mielocitelor, aneozinofilie și VSH accelerată.

Se disting forme ușoare, medii și severe, se întâlnesc și forme abortive, ale căror diagnostic necesită confirmare etiologică.

Meningococemia mai frecvent se asociază cu meningita (30%) și mai puțin frecvent (25%) evoluează separat [4]. La sugari, meningococemia uneori are un debut cu erupții maculoase, maculo-papuloase lenticulare, simulând rujeola, scarlatina, erupții alergice, dar urmează apariția elementelor hemoragice.

Meningococemia cronică este o formă rară la adulții cu deficiență congenitală în componentele complementului.

Meningococemia fulminantă (fulgerătoare)

Are un debut brutal cu febră, frisoane și erupție hemoragică. Elementele confluează formând echimoze, apar necroze. Reprezintă 20% din cazuri de infecție meningococică invazivă.

Se instalează rapid o stare de șoc toxiinfecțios (șoc septic endotoxinic) cu paloare, cianoză, tahicardie, hipotensiune, agitație, apoi comă, coagulare intravasculară diseminată. Apar: miocardită toxică, plămâni de șoc (edem pulmonar), insuficiență renală, edem cerebral acut. Tabloul clinic uneori se completează cu meningită sau meningoencefalită. Șocul toxiinfecțios (ȘTI) poate fi compensat (gr. I), subcompensat (gr. II) și decompensat (gr. III).

ȘTI de gradul I: starea bolnavului e gravă: fața hiperemiată, tegumentele palide, uscate, calde, se marchează frison, hiperpirexie stabilă (39-40°C), tahicardie moderată, tahipnee, tensiune arterială normală sau ușor crescută. Zgomotele cordului sunt clare. Diureză adecvată. Copilul e agitat, în stare preconvulsivă, cu hiperreflexie. Apar: acidoza metabolică cu alcaloză respiratorie compensată, hipercoagularea, hipovolemia.

ȘTI de gradul II: starea bolnavului e extrem de gravă: paliditate totală, acrocianoză, pielea rece, umedă, temperatura corpului ridicată sau scăzută. Tahicardie pronunțată, tahipnee, pulsul slab, zgomotele cordului asurzite, tensiunea arterială scăzută cu 1/2-1/3 în raport cu valorile de vârstă, oligurie. Adinamie. obnubilare. Acidoză metabolică, hipocoagulare, hipovolemie.

ȘTI de gradul III: starea bolnavului e extrem de gravă. Se marchează înconștiență, tegumentele cianotice, cianoză totală, staze tip „pete cadaverice”, hemoragii și necroze cutanate, iar pe mucoase – multiple, mari; membrele reci, umede, puls filiform sau indeterminabil; tahipnee, tahicardie; tensiunea arterială scăzută considerabil sau prăbușită (30-40 sau 0); hipertonie musculară, hiperreflexie, reflexe patologice; mioză, reacția pupilelor la lumină slabă. Sunt prezente, de asemenea, semnele meningiene, edemul cerebral și pulmonar, mio- și endocardita. Anurie. Acidoză metabolică decompensată. Fibrinoliză.

Edemul cerebral acut. Apare în formele grave fulminante în debutul bolii sau în formele grave și medii în a 2-a – a 3-a zi de terapie cu antibiotice, în urma afecțiunilor creierului, neurotoxicozei și a tulburărilor hemodinamice și metabolice.

Este caracterizat prin: cefalee violentă, agitație, delir, vome repetate. Convulsii clonico-tonice, semne meningiene pronunțate, transpirație, facies congestionat, tulburări de conștiență, dereglări de respirație până la stop respirator, tensiune arterială crescută, hipertensiune endocraniană. Reflexele corneene sunt slabe, pupilele miotice cu reacție slabă la lumină. Apar semne de focar cerebral. Tratamentul precoce conduce la vindecare, iar cel întârziat – la exitus sau decorticație. În urma angajării creierului în for. occipitalis magna, apar simptome grave: bradicardie, aritmie, hipotonie arterială, respirație superficială de tip Cein-Stocs, hipertermie. Congestie a feței, cianoză, hiperhidroză. Decesul survine cu edem pulmonar și stop respirator.

Sindromul de hipotensiune cerebrală (colaps cerebral)

Se instalează la sugar, care în infecția meningococică manifestă vomă, diaree, hipertermie. Starea gravă progresează în câteva ore. Se caracterizează prin: stupoare, convulsii, hipotonie musculară, reflexe osteotendinoase abolite. Semne meningiene slab pronunțate sau absente, facies hipocratică, semne de deshidratare severă, lichidul cefalorahidian picură încet.

COMPLICAȚII ȘI SECHELE. Sunt mult mai puțin frecvente în prezent datorită antibioterapiei. Apar în cazuri de tratament întârziat. Acestea sunt:

- colecții subdurale;
- abces cerebral;
- ventriculită (piocefalie);
- paralizii de tip central (mono-, hemi-, paraplegii);
- paralizii de nervi cranieni (surditate, cecitate, strabism);
- hidrocefalie;
- necroze masive cutanate;
- edem pulmonar;
- insuficiență renală acută;
- pneumonie;
- hipertensiune intracraniană;
- sechele psihice: depresie, slăbirea memoriei, insomnie, cefalee persistentă, etc.;
- sindrom epileptiform.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul infecției meningococice se suspectează pe date clinice (debut acut, febră, cefalee, vomă, hiperstezie, semne meningiene, erupții hemoragice stelate, în forme grave: convulsii, tulburări de conștiință etc.) și epidemiologice (contact cu bolnavul cu infecție meningococică, sau cu persoana purtătoare de meningococ, cazuri de infecție meningococică în zona geografică, colectivitate, pacient din focarul de IM).

Diagnosticul se confirmă prin date de laborator:

1) bacteriologice (lichidul cefalorahidian, sângele, secrețiile rinofaringiene). Culturile pe medii uzuale se pozitivează după 24-72 de ore în numai 50% din cazuri, în meningita „decapitată cu antibiotice” și mai rar.

2) bacterioscopice (lichidul cefalorahidian, picătura groasă a sângelui, hemoragiile cutanate) – diplococi gram-negativi intra- și extracelulari.

3) identificare de antigene bacteriene în LCR prin latex-aglutinare.

4) identificare în LCR prin metode de biologie moleculară (PCR) a acizilor nucleici specifici. Poate fi de mare ajutor pentru identificarea serogrupului de meningococ implicat. Un rezultat PCR negativ nu exclude diagnosticul de meningită meningococică.

5) puncția lombară și analiza LCR: este hipertensiv, reacția Pandy intens pozitivă, pleiocitoză importantă cu predominarea polimorfonuclearelor neutrofile, hiperalbuminorahie și hipoglicorahie.

6) hemoleucograma: leucocitoză, neutrofilie cu deviere spre stânga, trombocitopenie, VSH accelerată.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL.

Meningita meningococică la copii trebuie diferențiată de:

- meningitele bacteriene cu *Str. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, stafilococi, enterobacterii etc.;
- meningita meningococică "decapitată";
- meningitele cu lichid clar (seroase);
- meningism;
- neurotoxicoză în gripă, IRA, alte boli infectioase;
- infecțiile intestinale acute, toxinfecțiile alimentare;
- meningita tuberculoasă;
- traumatismele craniocerebrale;
- tumorile cerebrale;
- pneumonie.

Meningococemia la copii e necesar să fie diferențiată de:

- bolile infecțioase eruptive (rujeola, scarlatina, iersinioza);
- erupțiile alergice la copii cu diverse boli infecțioase;
- diatezele hemoragice (Schonlein-Henoch, Verligoff);
- septicemii;
- trombocitopenii.

EVOLUȚIA INFECȚIEI MENINGOCOCICE LA COPIL:

- În rinofaringita meningococică, durata bolii este de aproximativ 7-8 zile. În consecință, are loc vindecarea completă sau declanșarea formelor generalizate.
- În formele generalizate pe fundalul tratamentului adecvat și timpuriu, în 4-5 zile survine stabilizarea clinică, scade febra, dispar cefaleea și semnele meningiene. După 7-8 zile, mai pot persista unele semne meningiene, însă indicii LCR revin la cifrele (pleiocitoză sub 100 celule/mm³, limfocitară) ce permit suspendarea antibioterapiei.
- În cazurile în care survin maladii intercurrente, IM va dura mai mult.
- În meningoencefalită și în meningita cu endomitită sunt posibile sechele importante.

Semne de prognostic nefavorabil în meningococemie:

- vârsta fragedă (mai ales până la 18 luni);
- suprafața tegumentelor cuprinsă de purpură sau de plăci cianotice, când depășește 15% din suprafața corporală totală;
- extinderea erupției hemoragice pe trunchi, membrele superioare, față, mucoase;
- existența unui colaps important sau durabil (mai mult de 1 oră);
- alterarea conștienței;
- hemoleucograma: leucopenie, trombocitopenie.

TRATAMENT. Tratamentul trebuie început urgent la etapa prespitalicească și continuat în timpul transportării (4). Bolnavii se tratează în secții și spitale de boli infecțioase, în secțiile de terapie intensivă.

Terapia antimicrobiană. Antibioticul de elecție rămâne a fi Penicilina [3], aceasta fiind eficientă pentru tratamentul infecției meningococice. Doza Penicilinei la copii este 300 000 UI /kg/24 de ore, la copii în vârstă de până la 6 luni – 300 000-400 000 UI/kg /24 de ore în doze divizate fiecare 4 ore (la copii în vârstă de până la 3 luni – fiecare 3 ore) inițial intravenos, apoi intramuscular. Durata terapiei cu Penicilină poate fi de 5-7 zile, uneori până la 10 zile, în aceeași doză. Administrarea intrarahidiană nu este recomandată. A crescut rezistența *N.meningitidis* la penicilină (Europa – 10-50%, Canada – 22%, Africa de sud – 6% cazuri) (Королева И. С., 2014).

Recent pot fi utilizate cefalosporinele de generația a III-a (Ceftriaxon, Cefotaxim) care depășesc bariera hematoencefalică, sunt în stare să acopere meningococii și se elimină din organism lent [4]. Se administrează în doze de 50-100 mg/kg/24 de ore 1-2 ori pe zi i.v. Cloramfenicolul (bacteriostatic) poate fi administrat în meningococemia fulminantă (în primele ore-1-2 zile) – 80-100 mg/kg/24 ore i.v. sau i.m în doze divizate la intervale de 8 ore.

Ampicilina în doze 200-300 mg/kg/24 de ore poate fi utilizată în caz de terapie cu penicilină inefficientă.

Suspendarea terapiei cu antibiotice este posibilă dacă temperatura corpului pe parcursul a 3-4 zile s-a normalizat, starea copilului s-a ameliorat, semnele meningiene sunt mai slabe sau absente, iar lichidul cefalorahidian prezintă o citorahie sub 100 celule/mm³, predominând limfocitele [3].

Tratamentul patogenic include:

- terapia de detoxifiere – administrarea pe cale endovenoasă de lichide (sol. Ringer lactat, sol. Albumină 10-15%, Plasmă, sol. Glucoză 10%, sol. Clorură de sodiu 0,9% etc.) și per os (ceaiuri, rehidron etc.). Volumul total de lichide pentru copii în vârstă de până la 1 an – 120 ml/kg/24 de ore; 1-3 ani – 100 ml/kg/24 de ore, după 3 ani – 40-50ml/kg/24 de ore. Din volumul de lichid calculat i.v. se administrează 40-50 ml/kg/24 de ore;
- terapia de deshidratare (depletivă): Manitol, Furosemid, Diacarb etc.;
- corticoterapia: Dexametazon, Prednisolon, Hidrocortizon, care sunt indicați în meningococemia fulminantă cu șoc toxiinfecțios și în edemul cerebral acut, în meningoencefalită, ependimatită;
- anticonvulsive: Diazepam rectal, Oxibutirat de sodiu, Fenobarbital per os sau i.v.;
- antipiretice: Paracetamol, Ibuprofen etc.;

- cardiotroifice: Riboxină, Cocarboxilază, Asparcam;
- vasodilatatoare;
- Heparină 150-200 U/kg/24 de ore în 1-4 prize i.v. la necesitate;
- Antiproteolitice (Aprotinină);
- antihistaminice;
- pentru stabilizarea membranelor celulare: Esențiale, Acid lipoic, Tocoferol acetat;
- vitamine (B₁, C, B₆).

Oxygenoterapia este indicată în toate formele severe. La etapa actuală, în tratamentul formelor severe de IM se implementează imunoterapia: Imunoglobulina de uz intravenos (Pentaglobin, Intraglobin), Plasma antimeningococică; se utilizează metode de detoxifiere extracorporală (plasmafereza, hemodializa etc.) [4]. Se aplică de asemenea tratamentul igienico-dietetic, aportul de lichide, controlul excretelor.

În rinofaringita meningococică, tratamentul include Ampicilină, 50-100 mg/kg/24 de ore 5 zile, sau Azitromicină 5mg/kg o dată pe zi 3 zile, asanarea mucoaselor, antipiretice, aportul de lichide. După 3 zile de la sistarea antibioterapiei, se va efectua cultura secrețiilor rinofaringiene la meningococ.

SUPRAVEGHEREA POSTEXTERNARE A PACIENȚILOR CU IM GENERALIZATĂ va fi efectuată de medicul de familie și medicul neurolog sau neuropediatru [3].

- Durata nu mai puțin de 2-3 ani.
- Frecvența: anul 1 – o dată la 3 luni, anii 2-3 – o dată la 6 luni.
- Caracterul supravegherii medicale: examenul clinic și paraclinic (neurosonografia, ecografia craniană, electroencefalografia) la necesitate.
- În primele 3 luni după externare se evită: expunerea la soare, sportul.

PROFILAXIE. Infecția meningococică este o boală de declarare nominală și de spitalizare obligatorie. Profilaxia specifică cu vaccinuri meningococice nu se efectuează pe scară largă în toate țările. Necesită vaccinarea persoanelor, inclusiv copiilor, care pleacă în țări cu o incidență sporită a IM [2]. Vaccinurile antimeningococice existente la etapa actuală sunt:

- vaccinuri polizaharidice neconjugate bivalente (serogrupuri A și C) și tetravalente (serogrupuri A,C,Y,W135) eficiente la copii după vârsta de 2 ani;
- vaccinuri polizaharidice conjugate monovalente (serogrup C) și tetravalente (serogrupurile A,C,W135,Y) cu denumirea Nimenrix, care pot fi efectuate copiilor de la vârsta de 6 săptămâni;
- vaccinuri antimeningococice contra serogrupului B (Bexsero pentru copii de la vârsta de două luni și Trumenda – după vârsta de 10 ani).

Profilaxia nespecifică. Persoanele de contact apropiat și în colectivități pentru copii se supraveghează 10 zile, se examinează bacteriologic de două ori la intervale de 3 și 7 zile (în focare familiale o sângură dată). Purtătorii de meningococi se tratează la fel ca pacienții cu rinofaringită meningococică, antibiotice se vor administra cât mai devreme posibil (primele 24-48 de ore). Controlul bacteriologic se exercită după 3 zile. În caz de izolare repetată a meningococilor, se indică a doua cură de antibiotice cu eritromicină sau azitromicină 5 mg/kg o doză pe zi 3 zile [3].

Bibliografie

1. E.Pilly. *Maladies Infectieuses et tropicales*. 26-e Edition, 2018. Meningites infectieuses, pag. 226-234.
2. *Lutte contre les epidemies de meningite á meningocoque*. Guide pratique OMS WHO/EMC/BAC/93.3/
3. Infecția meningococică la copil. Protocolul clinic național. Chișinău, 2017.
4. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А.. Менингококковая инфекция у детей. Санкт-Петербург, 2015.

INFECȚIILE RESPIRATORII ACUTE (CIM10: J06.9-J22)

Infecțiile respiratorii acute (IRA) sunt afecțiuni deosebit de răspândite și prezente la toate vârstele, cu manifestări clinice foarte variate ca formă și gravitate în funcție de gradul de intoxicație și nivelul arborelui respirator afectat. S-a constatat că 40-60% din bolile copilului le constituie infecțiile respiratorii acute. Mortalitatea prin IRA diferă în funcție de vârstă. Anual decedează pe întreg globul pământesc prin IRA 4 milioane de copii între 0 și 14 ani. Letalitatea de care IRA sunt direct responsabile este evidentă în cazul gripei pandemice, adenovirozelor, infecțiilor paragripale și celor cu virus sincițial respirator (VSR). Incidența mare a IRA se explică prin: numărul mare (peste 200) al virușilor cu tropism respirator; imunitatea postinfecțioasă e specifică de serotip și e de scurtă durată; frecvența mare a formelor fruste și a purtătorilor de virus; existența infecțiilor latente, persistente (pentru unele viroze); contagiozitatea deosebită a acestor infecții.

Conform criteriilor anatomo-funcționale, infecțiile aparatului respirator după OMS se clasifică în două categorii: infecții acute ale căilor respiratorii superioare (rinită, rinofaringită, faringită, amigdalită, otită, sinuzită, epiglotită) și infecții acute ale sistemului respirator inferior (laringită, laringotraheită, bronșită, bronșiolită, pneumonie).

Există dovezi recente privind dezvoltarea bolilor cronice pulmonare (bronșite obstructive, astm bronșic) după repetate și intense episoade de IRA în copilărie.

ETIOLOGIA IRA este variată: viruși, chlamidii, rikettsii, bacterii, micoplasme, fungi. Peste 90-95% din IRA sunt de etiologie virală.

EPIDEMIOLOGIE. Sursa de infecție o constituie omul cu variate forme clinice de infecție sau purtătorii de viruși.

Contagiozitatea în IRA este mare, în special în colectivități și în staționare – viroza poate cuprinde 90% din sugari și copiii mici.

Calea de transmitere este cea aeriană, prin picături de secreții nazofaringiene, și indirectă, prin mâini și obiecte proaspăt contaminate cu secrețiile infectate (veselă, batiste, apa din bazinele de înot). În adenoviroze, transmiterea are loc și pe cale fecal-orală.

Receptivitatea variază în funcție de vârstă. Mai rar se îmbolnăvesc copiii în vârstă de până la 3 luni, întrucât ei posedă imunitate de la mamă și intră mai puțin în contact cu bolnavii de viroze, excepție infecția cu VSR. Mai receptivi la IRA sunt copiii în vârstă de la 6 luni până la 3 ani, cei care frecventează colectivitățile de copii, unde riscul de a contracta infecția e mare. Copilul, care frecventează grădinița sau altă colectivitate de copii, în primul an poate să facă până la 10-15 episoade de IRA, în anul II – 5-7 episoade și în următorii ani – 3-5. Incidența mai redusă în următorii ani se argumentează prin formarea de

imunitate specifică după IRA suportate. Factorii de risc sunt: frigul, oscilațiile termice bruște, excesul de umiditate sau uscăciune, prezența de pulbere iritante în atmosferă, eforturile fizice.

IMUNITATE. Anticorpii neutralizanți care apar în sânge sunt strict specifici, rezultând o imunitate numai către serotipul respectiv.

PATOGENIA IRA diferă în funcție de factorul etiologic, însă posedă și multe trăsături comune caracteristice tuturor formelor nosologice. Astfel, în toate virozele respiratorii se afectează mucoasa tractului respirator, concomitent scade imunitatea locală și de apărare nespecifică a organismului, deschizând largi porți de intrare pentru flora bacteriană. În prezent, în patogenia virozelor respiratorii se disting 5 faze:

- I. Pătrunderea și replicarea virusului în celulele mucoasei tractului respirator (în infecția primară).
- II. Virusemia, reacții toxice și toxico-alergice poliorganice.
- III. Dezvoltarea procesului inflamator și apariția diverselor leziuni ale aparatului respirator cu afectarea preponderentă a anumitor segmente ale tractului respirator în funcție de tropismul preferențial al virușilor respiratorii.
- IV. Declanșarea complicațiilor bacteriene.
- V. Convalescența, iar în unele infecții (adenovirală, sincițială respiratorie) urmează forme latente sau cronice.

Primele 3 faze în patogenia IRA prezintă acțiunea virușilor asupra tractului respirator și a altor organe și sisteme. Faza a IV-a (secundară) – acțiunea suprainfecției bacteriene, când apar procese supurative, complicații. Faza a IV-a nu este obligatorie. În vindecarea de viroze respiratorii, un rol important revine producției de interferon în mucoasa respiratorie. Cantități mari de interferon (peste 10 000 U/ml) în tractul respirator au fost demonstrate în convalescență după gripă. La apărarea mucoasei participă IgA secretorie. Absența sau cantitatea redusă de IgA, caracteristică pentru 1 din 100 de persoane, determină repetate și severe viroze respiratorii.

Imunitatea specifică de tip crește cu vârsta și este destul de îndelungată.

Conform factorului etiologic, IRA se clasifică în:

1. Gripă.
2. Paragripă.
3. Adenoviroză.
4. Infecția cu virusul sincițial respirator.
5. Rinoviroză.
6. Reoviroză.
7. Enteroviroze.
8. Micoplasmoză.
9. Infecție cu coronavirusi.

10. Infecții respiratorii acute de etiologie bacteriană (pneumococ, streptococ, stafilococ etc.).

11. Infecții respiratorii mixte (virus-virale, virus-bacteriene, virus-micoplasme).

TABLOUL CLINIC. Clinic, IRA se manifestă prin febră, simptome de intoxicație de divers grad și catar al căilor respiratorii superioare. Cu toate acestea, pentru fiecare entitate nosologică sunt caracteristice sindroame ce permit diferențierea lor (*tabelul 3*). Aceste sindroame țin de nivelul tractului respirator îndeosebi afectat. E cunoscut faptul că inițial virusii gripei afectează în special mucoasele traheei, laringelui; cele paragripale laringele; virusul sincițial respirator bronhiile și bronșiolele, adenovirusii – nazofaringele, conjunctiva, alveolele. În perioada de stare a bolii, procesul inflamator adeseori se extinde pe toată mucoasa căilor respiratorii, atât superioare, cât și inferioare.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul etiologic al virozelor respiratorii nu se stabilește doar prin examenul clinic. La stabilirea diagnosticului clinic de prezumție pot contribui uneori datele și situațiile epidemiologice. Diagnosticul etiologic confirmat se face prin examene virusologice (izolarea și identificarea virusului) și teste serologice. Accesibilitatea acestor teste e încă dificilă, iar rezultatele se obțin tardiv. În schimb, tehnica imunofluorescentă oferă rezultate corecte și rapide (în două ore). Se mai utilizează: tehnici de diagnostic citologic, histopatologic, examene radiologice, serologice, PCR. Cu posibilitățile actuale de diagnostic virusologic se poate confirma diagnosticul în 60% din infecțiile respiratorii virale. Trebuie să se țină cont și de persistența în rinofaringe a unor virusi respiratorii la copii aparent sănătoși (purtători de virus), ceea ce creează dificultăți de diagnostic.

Tabelul 3

Simptomele clinice principale în virozele respiratorii acute

Manifestările clinice	Forme nosologice			
	Gripa	Paragripa	Infecția cu VSR	Adenoviroza
Debutul bolii	Acut, brutal brusc	Acut	Acut	Acut, treptat
Febra	Înaltă, 39-40°	Moderată sau t° normală	Moderată până la 38°C	Mai frecvent 38-39°C sau subfebrilitate
Durata febrei	3-5 zile	2-4 zile	3-7 zile	5-10 zile, ondulantă
Intoxicația	Pronunțată, neurotoxicoză	Nepronunțată sau lipsește	Pronunțată moderat	Moderată, crescând treptat
Caracterul tusei	Uscată, dureri retrosternale	Uscată, lătrătoare, voce răgușită	Uscată, în accese, frecvent sindrom obstructiv	Tuse umedă progresivă

Afectarea preponderentă a căilor respiratorii	Rinită, laringita, traheită	Rinită, laringită stenoizantă (crup)	Bronșita, bronșiolită, sindrom bronhoobstructiv, pneumonie	Conjunctivită, rinofaringită, amigdalită, pneumonie
Evoluția bolii	Toxicoză progresivă, neurotoxicoză, dereglări de microcirculație, hemodinamice, posibil sindrom hemoragic; semne catarale întârziate sau nepronunțate	Debut lent cu semne de intoxicație și catarale moderate, nas înfundat, laringită stenoizantă (crup)	Disociația semnelor catarale, febrei și insuficienței respiratorii (2-5 zile), date fizice minime, frecvent sindrom bronhoobstructiv	Debut lent cu intoxicație moderată, semne catarale pronunțate cu component exsudativ pronunțat și de lungă durată; sindrom rinofa-ringoconjunctival; conjunctivită (catara-lă, foliculară sau membranoasă); limfadenopatie
Sindroamele preponderente	- Neurotoxic; - Cataral respirator; - Bronhoobstructiv - Laringotraheită stenoizantă; - Abdominal; - Hemoragic.	- Cataral respirator; - Laringotraheită stenoizantă; - Bronhoobstructiv.	- Cataral respirator; - Bronhoobstructiv; - Bronșiolită.	- Neurotoxic; - Cataral respirator; - Rinofaringoconjunctivită; - Conjunctivită; - Sindrom diareic.

În lipsa unui diagnostic etiologic confirmat, medicul va pune diagnosticul: IRA cu evidențierea sindromului clinic: laringită, faringită, bronșită, sindromul bronhoobstructiv etc., forma și gravitatea bolii.

GRIPA (INFLUENZA) (CIM-10: J10-J11)

Gripa este o boală infecțioasă acută extrem de contagioasă determinată de virusurile gripale și caracterizată clinic prin manifestări generale toxice și respiratorii. Actualmente este singura infecție naturală pandemică cu mortalitate sporită.

ETIOLOGIE. Virusul gripal (Myxovirus influenzae) aparține familiei Ortomyxoviridae. Virionul are formă sferică sau filamentoasă cu dimensiuni de 80-120 nm. Miezul (nucleocapsida) de 50 nm conține ARN, nucleoproteină (NP) și proteina matriceală (M2) care este o proteină transmembranară cu activitate de canal ionic specifică doar virusurilor gripale A, importantă în

menținerea stabilității virioulului. Învelișul lipidic este compus din glicoproteine: hemaglutinină (HA) și neuraminidază (NA). În baza antigenului S-specific de tip s-au diferențiat tipurile A,B și C. Hemaglutinina este cel mai frecvent implicată în variațiile antigenice. Conform nomenclaturii OMS, virusurile gripale (VG) conțin 16 tipuri de hemaglutinină (HA₁-HA₁₆) și 9 tipuri diferite de neuraminidază (NA₁-NA₉), în care se includ și subtipurile de virus izolate de la animale și păsări. Anticorpii antineuramidază și moleculele antivirale din clasa inhibitorilor de neuraminidază vor inhiba eliberarea virionilor nou formați de pe suprafața celulelor mucoasei respiratorii infectate, limitând diseminarea infecției către tractul respirator inferior.

Circulația continuă a virusurilor gripale A și B este determinată de capacitatea deosebită a VG de a suferi variații antigenice: minoră "antigenic drift", și majoră „antigenic shift” la nivelul antigenelor de suprafață (HA și NA). Variația antigenică este un mecanism de adaptare a virusului gripal pentru a supraviețui ca specie.

Virusul gripal B, descoperit în a.1940 (Francis-Magill), are numai câteva variante antigenice, afectează doar omul – toate grupele de vârstă. În ultimii 10 ani s-a observat o creștere a cazurilor de gripă B în epidemiile sezoniere de gripă, precum și o creștere a formelor severe de gripă.

Virusul gripal C, descoperit în a.1949 de către Taylor, nu prezintă variații antigenice, nu produce epidemii, produce doar forme ușoare sau asimptomatice de gripă.

În mediul extern, virusul este sensibil la lumină, raze ultraviolete, uscăciune, este distrus ușor de diferiți agenți chimici, agenți oxidanți și căldură. Virusurile gripale se cultivă pe oul de găină embrionat și în culturi de țesuturi de păsări sau mamifere.

EPIDEMIOLOGIE. Boala e răspândită pretutindeni, se caracterizează prin declansarea de epidemii și pandemii. În intervalele epidemiilor, morbiditatea se menține pe contul îmbolnăvirilor sporadice și izbucnirilor locale. Finalmente majoritatea populației obține imunitate și devine nereceptivă la virusul gripal circulant. Însă pe parcursul procesului epidemic, datorită variațiilor antigenice, apar noi variante recombinante de virusuri față de care populația este receptivă. Aceasta sporește rapid morbiditatea favorizată de ușurința răspândirii infecției, de perioada scurtă de incubație, receptivitatea universală a omului la gripă.

Boala se răspândește asemenea incendiului în stepă. În primul rând, se îmbolnăvesc adulții, apoi copiii.

Sursa de infecție în gripă o reprezintă bolnavul care este contagios încă de la sfârșitul perioadei de incubație și pe parcursul întregii perioade febrile. Un mare pericol epidemic reprezintă bolnavii cu forme ușoare și asimptomatice și purtătorii de virusuri. Copiii mici, de regulă, se molipsesc de la maturi.

Transmiterea infecției se realizează pe cale aeriană. Virusul din căile respiratorii se elimină în cantități enorme prin strănut, tuse, vorbire, respirație și poate persista în aerosol câteva minute. Rareori, infecția se poate transmite indirect prin obiecte, biberoane, jucării, veselă și mâini proaspăt contaminate cu secreții respiratorii.

Receptivitatea este universală. Copiii în primele luni de viață sunt mai puțin receptivi, ceea ce depinde de imunitatea obținută de la mamă. În cazul în care la mamă lipsesc anticorpii protectori antigripali atunci sunt receptivi la gripă până și nou-născuții.

Sezonalitatea vizează lunile octombrie-decembrie-aprilie.

Imunitatea după gripă este specifică față de serotipuri, subtipuri, varianta antigenică de virus și durabilă.

Imunitatea postvaccinală este tranzitorie cu o durată medie de 1 an față de tipurile aflate în vaccin. Schimbarea anuală a structurii antigenice a virusului gripal A dictează necesitatea vaccinării anuale.

PATOCENIE ȘI MORFOPATOLOGIE. Infecția cu virusul gripal afectează mucoasa căilor respiratorii prin pătrunderea și multiplicarea virusului în celulele ciliate ale epitelului nasofaringian, traheei. Mai întâi, neuraminidaza virală reduce vâscozitatea stratului mucos, lăsând descoperiți receptori de la suprafața celulelor pentru pătrunderea virusului. Virusul gripal acționează predominant asupra mucoasei respiratorii, însă exercită și o acțiune toxică asupra întregului organism. Virusemia în gripă survine în cazurile în care organismul nu răspunde oportun prin formarea de anticorpi neutralizanți sau atunci când se produce o cantitate insuficientă de interferon în mucoasa căilor respiratorii.

Acțiunea toxică a virusurilor este orientată îndeosebi asupra sistemului nervos central; predomină afectarea capilarelor și precapilarelor până la pareza lor totală, producându-se staze. Ca rezultat al permeabilității sporite vasculare, survine edemul cerebral. În urma dereglărilor de microcirculație, apar tulburări hemodinamice în organe și sisteme, aceasta fiind latura principală a patogeniei formelor severe în gripă la copii. Dereglările pronunțate circulatorii în SNC realizează encefalopatie, în plămâni – edem hemoragic, segmentar sau extins, în mezenter – sindrom abdominal. Toxina virusului gripal inhibă imunitatea celulară și umorală, ceea ce contribuie la activarea florei bacteriene. În patogenia gripei au importanță și procesele de alergizare prin antigenii virali, produsele de degradare a celulelor epiteliale, agenții bacterieni. Sensibilizarea anterioară induce reacții alergice și autoimune: encefalită gripală, poliradiculonevrită, artropatii etc. Arborele traheobronșic poate fi uneori extrem de afectat. Microscopic, mucoasa și submucoasa traheală și bronșică sunt edemațiate, cu hemoragii și ulceratii acoperite cu secreții vâscoase mucopurulente, realizând în forma cea mai gravă tabloul de laringotraheită stenozantă.

În parenchimul pulmonar se constată leziuni infiltrative ale interstițiului cu îngroșarea pereților alveolari, precum și leziuni de alveolită serohemoragică, completând tabloul pneumoniei interstițiale.

În formele severe se descriu următoarele leziuni: în pulmonii blocarea capilarelor prin tromboze diseminate sau membrane hialine; în miocard – leziuni tip interstițial sau degenerativ; în sistemul nervos central – vasodilatație, edem, hemoragii și, mai rar, infiltrație limfoplasmocitară perivasculară și reacție glială moderată (encefalită); în ficat – degenerescență grasă; în cortexul suprarenalelor – necroză, hiperpermeabilitate capilară, sindrom hemoragic.

TABLOU CLINIC. Perioada de incubație durează 12 ore – 5 zile, cuprinde în medie 1-3 zile. Debutul bolii este brusc și chiar brutal cu febră, frisoane, cefalee, dureri în globii oculari, adinamie, artralgii, mialgii cu predominanță în gambe și coapse, astenie profundă care determină regimul la pat. În pandemii, debutul poate fi apoplectiform cu declanșarea stării de șoc toxiinfecțios și deces în 24-48 ore.

Perioada de stare începe după 6-12 ore de la debutul bolii și durează 2-7 zile. Domină semnele generale toxice: febră (39-40°C), cefalee, globalgii, astenie, tulburări de somn, agitație, fotofobie, tahicardie în debut, apoi bradicardie relativă, TA scăzută. Catarul respirator apare peste 1-2 zile din debut, este mai discret și reunește simptomele de rinită (coriză seroasă, apoi seromucoasă și mucopurulentă), faringită (disfagie, congestie velopalatiniană și faringiană), laringită sau laringotraheită, bronșită. Febra înaltă durează 3-5 zile; o durată mai mare are semnificația unei complicații sau a unei erori de diagnostic.

Faciesul copilului este congestiv cu conjunctive injectate, ochi înlăcrimați și fotofobie, uneori apare herpesul labial. Amigdalele, palatul moale, stâlpii palatini sunt ușor hiperemiate, edemate, granulate. Poate fi și un enantem. Sindroamele principale în gripă sunt: neurotoxică, crupul viral, bronhoobstructiv, abdominal și hemoragic.

O manifestare specifică gripei se consideră edemul pulmonar segmentar ce apare ca rezultat al dereglărilor circulatorii în limitele unui segment sau lob pulmonar și nu se manifestă clinic. Diagnosticul se stabilește exclusiv în baza datelor radiologice – umbră specifică a segmentului sau lobului pulmonar respectiv.

Sindromul encefalopatie toxiinfecțioasă sau neurotoxic include astenie, amețeli, tulburări de somn și de ordin psihic, apatie, stări depresive (la copii mai mari). La sugari, pe fundalul febrei de 39-40°C apar convulsii, tulburări de constiență, dereglări de deglutiție și respiratorii, vome repetate, neliniște, semne meningiene pozitive. Se instalează edemul cerebral acut.

Sindromul de crup se dezvoltă, de regulă, la sugari și copii de vârstă fragedă (până la 3 ani), fapt ce se explică prin particularitățile morfo-fiziologice ale căilor respiratorii: laringe îngust, inervație și vascularizare abundentă etc.[9]. Toate

acestea contribuie la formarea unui edem subcordal și a unui spasm reflector al mușchilor laringelui chiar și în cazuri cu inflamație ușoară. Crupul se instalează brusc, pe neașteptate, de obicei noaptea. Toate simptomele de bază – voce răgușită, tuse aspră lătrătoare, dispnee inspiratorie – apar concomitent pe fond de febră mare și semne de intoxicație pronunțate. Severitatea crupului e determinată de gradul stenozei (I, II, III, IV). În lipsa suprainfecției bacteriene, evoluția crupului este benignă și de scurtă durată (1-3 zile). În cazul aderării florei bacteriene, starea se agravează.

Sindromul bronhoobstructiv apare în gripă la 4-6% din copii, se manifestă pe fundal de febră mare și intoxicație pronunțată. Apar: tuse neproductivă, dispnee expiratorie, paliditate a tegumentelor, cianoză periorală.

Sindromul hemoragic se înregistrează, de regulă, în formele severe: epistaxis, spută sanguinolentă, erupții hemoragice pe piele etc.

Sindromul abdominal se manifestă prin inapetență, grețuri, vome, uneori diaree, dureri abdominale. Limba este intens saburală. Uneori survine și un sindrom pseudoapendicular.

FORME CLINICE. În raport cu intensitatea simptomelor se disting variate forme clinice: ușoare, medii și severe. Formele severe survin, de regulă, la persoane cu „risc crescut” – copii mici, copii cu cardiopatii congenitale, copii bolnavi cardiovasculari și respiratori cronici, diabetici.

În funcție de etiologie, se disting: Gripa A: A0, A1, A2; Gripa B; Gripa C.

Conform manifestărilor clinice, se înregistrează forma tipică, care, în funcție de gradul de severitate a bolii, poate fi ușoară, medie și severă și atipică (forma frustă, inaparentă, hipertoxică).

Criteriile de severitate sunt determinate de intensitatea sindromului toxic, semnelor neurologice (cefalee, tulburări de conștiință, convulsii, semne meningiene), gradului de crup și sindromului bronhoobstructiv, sindromului hemoragic și afecțiunilor cardiovasculare.

În forma ușoară: temperatura corporală este normală sau crescută până la 38-38,5°C, semnele de intoxicație slab pronunțate sau lipsesc, semnele respirației moderate.

În forma medie: febra atinge 38,5-39°C, sindromul toxic moderat, anorexie, agitație sau adinamie, cefalee, dureri musculare; sunt posibile sindromul de crup și cel abdominal.

În forma severă: semne de toxicoză infecțioasă pronunțate (neurotoxicoză): hiperestezie, hipertermie malignă, cefalee stabilă, halucinații, tremor, convulsii, vome repetate. Sunt posibile: sindrom hemoragic, crup, sindrom bronhoobstructiv.

Forma hipertoxică are o evoluție fulgerătoare cu sindroamele: hipertermic, hemoragic și meningoencefalic. De regulă, forma dată are sfârșit letal.

Forma frustă evoluează fără febră și semne de intoxicație.

EVOLUȚIE. După 3-5 zile, febra scade, însoțită de transpirații abundente și dispariția simptomelor perioadei de stare. În contrast cu evoluția scurtă a perioadei acute, convalescența este îndelungată, bolnavul păstrând încă 1-2 săptămâni o profundă stare de astenie. Copiii acuză slăbiciune, tulburări de somn, hiperexcitabilitate, cefalee. În această perioadă, creșterea temperaturii corpului indică o suprainfecție bacteriană.

COMPLICAȚII. Complicațiile în gripă pot apărea în orice perioada a bolii și pot fi produse de însăși virus (specifice) și bacterii (nespecifice). **Complicațiile specifice** sunt pneumonia gripală, bronșiolita obstructivă, meningita, encefalita, mielita, paralizii de nervi cranieni, nevrite periferice, poliradictulonevrita, nevralgii. Sindromul Reye (encefalopatie cu degenerescență grasă a ficatului și altor organe) apare uneori după gripa, tratată cu salicilați. **Complicațiile nespecifice bacteriene** sunt: otite medii purulente, amigdalite, sinuzite, bronhopneumonii, laringotraheita stenozantă necrotică care se declanșează după a 5-a – a 6-a zi de boală. Complicațiile bacteriene la copii de vârstă fragedă sunt mai frecvente, grave și cu consecințe deseori nefavorabile. Gripa la copii frecvent conduce la acutizarea bolilor cronice și evidențierea bolilor latente. Complicațiile cardiovasculare (miocardita) și renale (glomerulonefrita, pielonefrita) la copii apar mai rar.

CONSECINȚE:

- 1) vindecare completă;
- 2) vindecare incompletă cu sindrom astenovegetativ (slăbiciune, astenie, subfebrilitate, tuse supărătoare, puls instabil, hiperhidroză);
- 3) cazuri letale în forme grave hipertoxice și la copii mici în urma complicațiilor.

Gripa la nou-născuți și la sugari

Gripa la această vârstă posedă unele particularități. Boala are debut lent cu subfebrilitate, semnele de intoxicație gripală lipsesc sau sunt nepronunțate. Tegumentele sunt palide, copilul refuză pieptul, somnolent, scade masa corpului. Pot fi ușoare semne catarale sub formă de tuse rară, nas înfundat, strănut, eliminări nazale, vomă repetată. Sindromul de crup se produce rar. Deși semnele inițiale ale gripei sunt nepronunțate, evoluția bolii la copii până la un an este mult mai severă în legătură cu suprainfecțiile bacteriene frecvente și declanșarea complicațiilor bacteriene (otita, pneumonia). Letalitatea e de 3 ori mai frecventă decât la copii mai mari.

Gripa la copii de vârstă fragedă (de la 1 până la 3 ani)

La această vârstă, gripa evoluează mult mai grav cu intoxicație pronunțată, afecțiuni ale SNC, declanșarea sindromului neurotoxic. Semnele catarale sunt moderate. Adesea se marchează pneumonii segmentare, crup, sindrom

obstructiv, tulburări digestive. Din complicații pot fi otite purulente, sinuzite, pneumonii de focar.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul clinic se stabilește în baza datelor epidemiologice (prezența unor cazuri similare sau în contextul de epidemie sau pandemie, a datelor clinice și a examinărilor de laborator.

Diagnosticul etiologic se face în baza datelor de laborator:

- a) izolarea virusului gripal nu reprezintă o metodă de rutină și este utilă numai pentru precizarea unei epidemii. Virusul se poate izola din secrețiile nazofaringiene însămânțate pe corioalantoida oului embrionat de găină sau pe culturi tisulare, considerat test „gold standard”;
- b) detectarea antigenului virusului gripal cu anticorpi fluorescenți pe amprenta de mucoasă nazală permite un diagnostic rapid, bazat pe tehnici de imunofluorescență indirectă sau ELISA;
- c) diagnosticul serologic se practică în dinamică, folosind 2 reacții: reacția de fixare a complementului cu antigen S pentru stabilirea tipului A, B sau C și reacția de hemaglutinoinhibare. Reacția se consideră pozitivă, dacă titrul anticorpilor în serul de convalescent este de 4 ori mai mare, comparativ cu cel în perioada acută;
- d) detectarea fragmentelor de ARN ale virusului gripal prin RT-PCR în prelevatele nazofaringiene reprezintă metoda de referință pentru confirmarea rapidă a diagnosticului de gripă.

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL. Se face cu infecțiile respiratorii virale (paragripa, adenoviroza, infecția cu VSR, gripa aviară (debut acut cu febră fenomene de tip gripal – cefalee, mialgii dispnee, tahipnee), **SARS CoV – a. 2002** – boală respiratorie virală emergentă cu morbiditate și mortalitate ridicată, produsă de coronavirus, caracterizată clinic prin: febră, frisoane, mialgii, tuse uscată, dispnee, deteriorarea severă a funcției respiratorii etc.), **MERS-CoV – a. 2012** care a fost, de asemenea, catalogată ca o zoonoză cu un nou tip de coronavirus (probabil prin intermediul liliecilor și a cămilelor dromader din Arabia Saudită și **SARS-CoV-2 -a.2019**. Toate cele 3 infecții decurg cu febră și tuse care frecvent au dus la afectarea tractului respirator inferior, cu un prognostic nefavorabil la pacienții cu vârste înaintate și cu comorbidități, dar diagnosticul clinic poate fi efectuat pe baza semnelor clinice, anchetei epidemiologice (expunere) și radiografiei, tomografiei computerizate toracice.

Diagnosticul diferențial se face cu alte infecții respiratorii: rujeola, mycoplasmoza, febra tifoida, pneumonii, infecția meningococică, toxiinfecții alimentare, septicemii. În diagnosticul diferențial se iau în considerare și datele epidemiologice.

PROGNOSTIC. Gripa, de regulă, are un prognostic favorabil. Prognosticul este rezervat la copii de vârstă fragedă, cu boli cronice, imunodeprimați, subnutriți. Formele severe hipertoxice uneori evoluează spre deces.

TRATAMENT. Pentru o conduită corectă în cursul epidemiei de gripă se recomandă:

1) *selectarea corectă a pacienților:*

- identificarea copiilor bolnavi de gripă cu risc crescut indiferent de vârstă. În grupa de risc se includ copii în vârstă până la un an, copii cu afecțiuni pulmonare cronice (bronșită sau pneumonie cronică, astm bronșic) și afecțiuni cardiovasculare (vicii cardiace etc.), copii cu anemie feriprivă, cu diabet zaharat, cu imunitate compromisă;
- utilizarea clasificării bolii conform gradului de severitate în scop de identificare precoce a formelor severe de gripă și hipertoxice, precum și depistarea complicațiilor, evaluarea indicațiilor de spitalizare, precizarea tratamentului.

2) *tratamentul* se începe cu repaus la pat în condiții de izolare:

- la domiciliu pentru bolnavii de gripă simplă, necomplicată;
- în spital pentru bolnavii cu forme severe sau complicate, la fel și copii din grupa cu risc crescut;
- în secții de reanimare și terapie intensivă pentru bolnavii cu convulsii, sindrom neurotoxic, hemoragic sau bronhoobstructiv, insuficiență respiratorie, cardiovasculară sau renală.

Terapia de bază în gripa necomplicată este următoarea:

- regim la pat până la normalizarea temperaturii corpului și încă 2-3 zile;
- igiena bucală, a nasului și ochilor;
- alimentație bogată în vitamine, calorică, suficientă conform vârstei. Sugarul va fi alăptat mai frecvent;
- aport de lichide variate conform vârstei și toleranței: sucuri proaspete de fructe și legume, care pentru sugari se dizolvă în apă (1:1), apă minerală plată, ceaiuri cu miere de albină, zmeură, floare de tei, lămâie, ceai antipiretic (la 1 pahar de apă fiartă răcorită se adaugă 1-2 lingurițe de zmeură, sau coacăză neagră sau răchițele), lapte cald cu bicarbonat de sodiu;
- combaterea febrei, inflamației, cefaleei și durerilor musculare cu paracetamolă (10-15 mg/kg doza unică per os sau ibuprofen 5-10 mg/kg doza unică per os).

Metode fizice de reducere a febrei sunt indicate în febra cu hiperemia pronunțată a tegumentelor ("febra roșie"). Măsuri fizice de diminuare a febrei recomandate de OMS (amplificarea circulației aerului: ventilator, fereastră deschisă, temperatura ambiantă 24-25°C, administrarea lichidelor orale reci). În caz de febră >41°C, se poate obține diminuarea rapidă prin combinarea terapiei antipiretice cu frecții cu apă caldă (cu 2°C sub temperatura corporală).

Rinoreea se tratează cu instilații nazale cu vasoconstrictoare (sol. Nafazolină 0,05%), cu ser fiziologic, sol. Protargol 1%.

Tusea se tratează cu Pertusină, Mucaltină, Lasolvan, ACC, ceai din floare de tei, pătlagină, coacăză neagră etc. în tusea persistentă se administrează expectorante: Bronholitină sau Ambroxol (doze de vârstă). Copiilor nu li se indică bromhexină sau alte antitusive, tusea fiind un act de apărare nespecifică a organismului.

Copiilor mai mari de 2 ani, în primele zile de boală le sunt indicate inhalatii alcaline cu bicarbonat de sodiu de 1-2 %, infuzie din romaniță, mentă sau salvie. Rezistența organismului copilului poate fi stimulată prin administrarea vitaminei C (doze de vârstă), multivitamine, imunomodulatoare (Groprinozină, Bronhomunal P). Copiilor predispuși la stări alergice le sunt indicate antihistaminice (Taveghil, Suprastină, Zaditen etc.).

Tratamentul etiologic este justificat în primele 2-3 zile de boală, fără a ține cont de gravitatea bolii.

În formele ușoare de gripă, se recomandă preparate de interferon leucocitar uman (picături nazale), viferon, anaferon.

În formele medii și grave de gripă, medicația se completează cu preparate antivirale: Oseltamivir în doze de vârstă (vezi tabelul 6), Zanamivir (de la 6 ani), câte 10 mg/kg/zi 2 ore/zi în inhalatii orale, utilizând dispozitivul de dozare Dikharer T.N. timp de 5 zile.

În formele grave și hipertoxice, este indicată și imunoglobulina umană.

Combaterea complicațiilor prin suprainfecții bacteriene sau prevenirea lor la persoanele cu risc crescut prin administrarea de antibiotice: β -lactamine, peniciline, cefalosporine, gen. II și III.

Tratamentul formelor severe include:

- terapia de detoxifiere perfuzională indicată bolnavilor cu forme severe de gripă, indiferent de vârstă și în formele medii copiilor de vârstă mică, ținând cont de sindromul respirator evident.
- antipiretice: Acetaminofena (Paracetamol) – 10-15 mg/kg i.v., per os sau per rectum; sau ibuprofen 5-10 mg/kg, per os sau per rectum;
- combaterea stării de agitație și a convulsiilor cu Diazepam rectal (10 mg/2 ml), doza 0,3-0,5 mg/kg sau sol. 0,5%: până la 1 an – 0,3-0,5 ml, 1-7 ani – 0,5 ml, 8-14 ani – 1-2 ml, i.m. sau i.v., doza poate fi repetată la necesitate după 10-15 min., sau Lorazepam 0,05-0,1 mg/kg, i.v.
- combaterea insuficienței respiratorii prin permeabilizarea căilor respiratorii superioare (aspirația secrețiilor nazofaringiene, administrarea de oxigen umidificat, preparate bronholitice cu acțiune rapidă: Salbutamolă, Eufilină);
- combaterea insuficienței cardiovasculare prin administrarea de cardiotonice și cardiotrofe;

- măsuri de combatere a edemului cerebral acut: Sol. Manitol 20% – 0,25-0,5 g/kg/24 ore i.v. la o priză, poate fi repetat de 3-4 ori și i.m., Furosemid – 0,5-1 mg/kg/corp i.m.; Dexametazonă – 0,15 mg/kg;
- se indică de asemenea sol. 2% Pentoxifylină – 0,25 ml/kg/corp;
- sol. 0,9% Clorură de sodiu, sol. Ringer, sol. Albumină 10-15% (5-10 ml/kg/corp) sub controlul diurezei orare;
- combaterea complicațiilor prin suprainfecții bacteriene sau prevenirea lor la persoanele cu risc crescut se realizează prin administrarea de antibiotice. Mai frecvent se utilizează Ampicilina, Amoxicilina, cefalosporine gen. II, doze de vârstă.

În cazuri de complicații bacteriene severe, se recomandă cefalosporine de generația III și aminoglicozide.

Tabelul 6

**Medicația antivirală și dozele recomandate
pentru tratamentul și chimioprofilaxia gripei [6]**

Agenții antivirali/ vârsta	Doza de tratament	Doza chimioprofilaxie
Oseltamivir		
Adulți	75 mg de două ori pe zi	75 mg o dată pe zi
Sarcina (orice trimestru)	75 mg de două ori pe zi	75 mg o dată pe zi
Copii (≥1 an) ≤15 kg	30 mg de două ori pe zi	30 mg o dată pe zi
Copii >15-23 kg	45 mg de două ori pe zi	45 mg o dată pe zi
Copii >23-40 kg	60 mg de două ori pe zi	60 mg o dată pe zi
Copii >40 kg	75 mg de două ori pe zi	75 mg o dată pe zi
Sugari 9-11 luni	3,5 mg/kg de două ori pe zi	3,5 mg/kg o dată pe zi
0-8 luni	3 mg/kg de două ori pe zi	3 mg/kg o dată pe zi dacă ≥3 luni, nu se recomandă la copii <3 luni cu excepția cazului în care situația este considerată critică din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea
Zanamivir		
Adulți	10 mg (2 inhalatii câte 5 mg) de două ori pe zi	10 mg (2 inhalatii câte 5 mg) o dată pe zi
Copii ≥7 ani	10 mg (2 inhalatii câte 5 mg) de două ori pe zi	10 mg (2 inhalatii câte 5 mg) o dată pe zi

Peramivir		
Adulți	600 mg intravenos-perfu- zie, timp de 15-30 min	-
Copii (2-12 ani)	12 mg/kg, până la 600 mg maxim, intravenos, timp de 15-30 min.	-
Copii (13-17 ani)	600 mg intravenos-perfu- zie, timp de 15-30 min	-

Tratamentul crupului gripal se efectuează în funcție de gradul stenozei laringiene [9]. În stenoza de gradul I sunt indicate inhalatii sub cort cu oxigen și aburi, de 2-3 ori pe zi, se adaugă hidrocarbonat de sodiu de 2%. Se prescriu băuturi calde de lapte cu borjom, mucaltină, tinctură de odolean, antihistaminice în doze de vârstă.

În stenoza laringiană de gradul II – inhalatii sub cortul cu oxigen și vapori. Se introduc Aminofilină, Chloropiramină, Hidrocortizon sub formă de aerosoli. În caz de excitație a copilului, se administrează Diazepam sau Lorazepam.

În stenoza laringiană de gradul III, tratamentul se efectuează în secția de terapie intensivă, toate manoperele medicale se vor realiza în cortul cu oxigen și vapori. Sunt larg utilizate enzimele proteolitice. Pentru calmare se folosesc Diazepam, Oxibutirat de sodiu. La necesitate se efectuează corecția acidozei metabolice, terapia de detoxifiere. Intravenos se introduc glicozide cardiace, inhibitori ai proteolizei, diuretice.

În stenoza laringiană de gradul IV, este necesară intubația orotraheală sau traheostomia. Indicație pentru intubația traheei este progresarea insuficienței respiratorii: cianoză progresivă periorală, pulsul paradoxal, transpirația rece lipicioasă a tegumentelor, transpirația capului, indicele PO_2 sub 50 mm și PCO_2 peste 70 mm Hg.

În intubația prelungită, înfundarea tubului cu mucozități sau cruste conduce la asfixie și escare. În cazul în care intubația prelungită nu este eficace sau are loc laringotraheobronșită necrotică purulentă, se efectuează traheostomia.

PROFILAXIE. Persoanele de contact din focare, îndeosebi copiii de vârstă fragedă, sunt supravegheați de lucrătorii medicali pe durata maximă a incubăției (5-7 zile), suspectii sunt separați. În colectivități de copii se aplică măsuri de decontaminare continuă, aerisirea repetată a încăperilor (dormitoare, cantine etc). În scop profilactic se folosește alfa-interferon (leucocitar), 2-5 picături în nas de 4 ori în zi toată perioada epidemiei de gripă, oxolină unguent de 0,25% pe mucoasa nazală. Copiii mai mari de 7 ani pot primi oseltamivir 75 mg o dată pe zi 5 zile. Profilaxia gripei cu oseltamivir poate fi efectuată și copiilor mici, începând cu vârstă de 3 luni (3-5 luni – 20 mg, 6-11 luni – 25 mg o dată pe zi 5 zile).

Profilaxia specifică. Vaccinarea antigripală actualmente este singurul mijloc de profilaxie care și-a demonstrat eficacitatea, cu condiția ca imunizările antigripale să fie efectuate cu cel puțin o lună de zile înaintea debutului epidemiei, iar vaccinul să fie preparat cu viitorul tip de virus gripal circulant [6]. Există vaccinuri antigripale cu virioni fragmentați: fluarix, vaxigrip, influplit și vaccinuri antigripale cu subunități antigenice: Influvac, Agripal.

Vaccinarea antigripală:

- Se recomandă a fi efectuată anual începând cu 15 octombrie.
- Vaccinarea antigripală este recomandată tuturor copiilor de la vârsta de 6 luni, copiilor instituționalizați, inclusiv în sanatorii [1, 5, 7].

Notă: Orice vaccin antigripal poate fi administrat concomitent cu oricare alt vaccin injectat în copilărie, dar cu seringi diferite și în locuri diferite sau cu un interval de 30 de zile între acestea.

PARAGRIPA (CIM 10: J05.0)

Paragripa este o boală respiratorie acută, manifestată clinic prin febră și intoxicație moderată, lezarea mucoasei nazale și a laringelui care la copiii mici se manifestă predominant prin laringotraheită acută stenoizantă.

ETIOLOGIE. Virusurile paragripale (Familia Paramyxovirus) cuprind 4 serotipuri antigenic distincte. Toate 4 tipuri de virusuri sunt formate din nucleocapsidă, posedă proprietăți hemaglutinante și conțin neuroaminidază. Virusurile paragripale (VPG) conțin ARN, au dimensiunile 150-250 nm, sunt sensibile la mediul extern. Posedă afinitate către epiteliul tractului respirator. Se multiplică bine pe culturi de rinichi de maimuță și de om. Sunt sensibile la eter și pH acid. De menționat că tipul 3 de virus paragripal este mai virulent și anume el determină epidemiile de paragripă.

EPIDEMIOLOGIE. Paragripa constituie 10-30% din toate virozele respiratorii la copii spitalizați.

Sursa de infecție o prezintă numai omul bolnav care este contagios pe parcursul bolii 7-10 zile sau persoanele cu forme asimptomatice.

Transmiterea se face aerogen, prin intermediul picăturilor Flugge sau prin mâinile contaminate cu secreții sau autoinoculate.

Receptivitatea este generală și universală. Primoinfecția cu VPG și VPG3 apare în exclusivitate la copii în vârstă de până la 5 ani. Practic toți copiii suferă de paragripă de câteva ori. Morbiditatea cea mai crescută se înregistrează la copii în vârstă de până la 2 ani. Are o răspândire sporadică și endemică extinsă pe toate lunile anului, îndeosebi tipurile 1 și 3, incidența maximă fiind toamna, iarna și primăvara.

Imunitatea este de scurtă durată și specifică de tip. Titrul de anticorpi neutralizanți, fixatori de complement și hemaglutinoinhibanți care se determină după

boală, la copii se micșorează rapid și la o nouă reinfecție nu protejează organismul, doar că preîntâmpină formele grave și apariția complicațiilor.

PATOGENIE. Virusurile paragripale afectează tractul respirator începând cu mucoasa nazală și până la parenchimul pulmonar, preponderent afectând mucoasa laringelui. Datorită acțiunii citopatogenice, în epiteliu apar modificări distrofice și necrobiotice până la distrugerea acestuia. Local se declanșează un proces inflamator, se acumulează exsudat, continuând mucus, apare edemul laringelui, îngustarea, obstrucția lui, provocând crupul. În mucoasa bronhiilor și bronșiolelor se marchează o hiperplazie a epiteliului. Tulburările vasculare și microcirculatorii în organe sunt mult mai moderate decât în gripă.

Răspunsul imun umoral se bazează pe apariția de anticorpi IgM, IgG și predominant IgA.

TABLOU CLINIC. Perioada de incubație e de 2-7 zile, în medie 3-4 zile. Debutul bolii este acut, în majoritatea cazurilor cu febră moderată, simptome catarale și semne de intoxicație nepronunțate. Temperatura atinge maximele în a 2-a – a 3-a zi a bolii. Rareori apar cefalee, vomă, dereglări de somn.

Semnele catarale sunt destul de evidente din prima zi a bolii: tuse seacă, zgomoasă, insistentă, dureri în gat, nas înfundat. Secrețiile nazale inițial seroase, mai târziu devin mucopurulente, dar nu sunt abundente. În orofaringe se constată o hiperemie moderată a amigdalelor, pilierilor, mai rar și a faringelui posterior, tusea – „satelitul” principal al paragripei – durează 5-10 zile. VPG tip 3 poate fi implicat și în infecții mai severe, fiind agentul cauzal al bronșiolitelor severe și al unor pneumonii (7-18%).

VPG determină 40% din laringite virale la copii. Se întâlnește mai frecvent la copii de 2-5 ani și este produs de serotipurile VPG 1 și 2. În 38-45% din cazuri în paragripă se declanșează sindromul de crup [8].

Tabloul clinic al sindromului de crup în paragripă este similar celui descris în gripă. De la laringe, infecția poate să coboare spre trahee și bronhii. Din particularitățile crupului paragripal pot fi menționate [8,9].

- în paragripă crupul se înregistrează mult mai frecvent decât în gripă și alte viroze respiratorii;
- crupul paragripal debutează brusc, de regulă, noaptea, cu tuse lătrătoare, voce răgușită, respirații zgomotoase, stenoză laringiană ce se instalează rapid, dar rar atinge stadiul III-IV;
- febra, semnele de intoxicație sunt slab pronunțate sau absente;
- recuperarea crupului paragripal se produce mai rapid, o dată cu cedarea altor manifestări clinice ale bolii.

În cazul suprainfecției bacteriene, crupul evoluează lent. La nou-născuți și sugari infecția paracripală posedă o evoluție severă. Bronhopneumonia este produsă de VPG 3, apare la copii în vârstă de până la 2 ani și are o evoluție severă.

EVOLUȚIE. Paragripa necomplicată durează 7-10 zile. Febra și semnele de intoxicație se mențin 2-3 zile.

COMPLICAȚIILE, de regulă, sunt cauzate de flora bacteriană. Cele mai frecvente sunt pneumonia, angina, sinuzita, otita. Apar la copii mici în diverse perioade de boală. Dacă sindromul de crup se declanșează după a 3-a – a 5-a zi a bolii, se consideră complicație.

DIAGNOSTIC. Paragripa nu poate fi diagnosticată doar în baza criteriilor clinice. Ea se suspectă în cazurile de laringită, laringotraheită stenoizantă (crup) la copii mici și în colectivități de copii.

Diagnosticul etiologic poate fi confirmat prin izolarea virusurilor paragripale din lichidul de spălătură nazofaringiană sau din secreția nazală, pe culturi de celule. O tehnică rapidă și sigură este identificarea antigenului viral prin metoda de **imunofluorescență indirectă și ELISA**. Reacțiile serologice (de neutralizare, RHA1, RFC) în seruri-pereche pun în evidență anticorpi neutralizanți, fixatori de complement și hemaglutinoinhibanți, titrul cărora în dinamică va crește de 4 ori și mai mult, dar oferă rezultate tardive.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Paragripa trebuie diferențiată de alte viroze respiratorii (gripă, adenoviroze, infecția cu VSR etc.). Laringotraheita stenoizantă trebuie diferențiată de difteria laringiană, corp străin în laringe, rujeolă, tusea convulsivă. Diagnosticul diferențial al laringotraheitei stenoizante este prezentat în tabelul 7.

Tabelul 7

Diagnosticul diferențial al laringotraheitei stenoizante (crup viral)

Indicii	Crup viral	Edem laringian alergic	Corp străin în laringe	Crup în difteria laringiană
Etiologia bolii	Gripă – 25% Paragripă – 38 45%	Edem laringian alergic	Aspirație de obiecte mici	Corynebacterium diphtheriae
Vârsta pacienților	6 luni – 6 ani	Până la 3 ani	Frecvent la 1-5 ani	În orice vârstă, mai frecvent la 1-5 ani
Premorbidul	Fără particularități	Dermatita atopică sau edem Quinque	-	-
Febră	38-39°C	-	-	37-38°C
Intoxicația	Pronunțată	-	-	Moderată
Debutul crupului	Acut sau apare la a 2-a –a 5-a zi a bolii	În câteva ore, frecvent noaptea	Brusc	Treptat cu subfebrilitate, anorexie, slăbiciune
Stridor	+	±	±	+

Voce	Răgușită (nu apare afonă)	Nu este modificată sau răgușită	Nu este schimbată	În debut – răgușită, apoi – afonă.
Tuse	”Lătrătoare”	Rareori „lătrătoare”	Seacă în accese	Seacă, lătrătoare apoi afonă
Dispneea	Inspiratorie	Inspiratorie	+	+
Semne de catar respirator	Rinoree, alte semne catarale	Rareori rinoree	-	În orofaringe pot fi membrane fibrinoase
Apariția stenozei	În primele ore, zile de boală	Frecvent noap- tea, spontan.	Spontan	În a 2-a a 3-a zi a bolii
Acte semne clinice	Sclerită, conjunctivită, semne catarale	Manifestări alergice, fața cianotic, palidă	-	Limfadenită cervicală, edem cervical, tahicardie

PROGNOSTICUL e favorabil. Decesul e posibil numai în formele severe (crup gr. IV), complicații bacteriene (pneumonie, laringo-traheo-bronșită necrotică etc.).

TRATAMENTUL se efectuează conform regulilor generale de terapie a infecțiilor respiratorii virale acute (a se vedea compartimentul “Gripa”). Este simptomatic, se aplică la domiciliu cu antipiretice, aer umidificat, inhalații alcaline. Se spitalizează numai copii cu crup și complicații bacteriene grave [9,10].

PROFILAXIE. Profilaxie specifică lipsește. Măsurile generale de combatere sunt similare celor din gripă.

INFECȚIA CU ADENOVIRUSURI (CIM.10: B 97.0) (ADENOVIROZA)

Adenovirozele sunt infecții respiratorii acute, determinate de adenovirusuri și manifestate clinic prin febră, intoxicație, semne clinice variate respiratorii și extrarrespiratorii (conjunctivită, adenopatie, diaree etc).

ETIOLOGIE. Adenovirusurile (ADV) se clasifică în genul mastadenovirusi. Se cunosc 47 serotipuri de adenovirusuri. Dintre acestea doar unele sunt mai frecvent implicate în patologia umană, și anume: serotipurile 1-8 și 14-21, 34-35 și 40-41. Virionul conține ADN, are dimensiunile de 70-90 nm și e lipsit de înveliș. Poseda 3 antigeni: antigenul A specific de grup, comun pentru toate tipurile ce provoacă adenoviroze la om; antigenul B cu particularități toxice; antigenul C specific de tip. Tipurile 1-5 și 7 produc afecțiuni frecvente ale țesutului adenoidian la copii cu forme ușoare și persistența îndelungată a virusului în țesutul amigdalian și adenoidian (infecție latentă). Tipul 3 produce epidemii de febră faringoconjunctivală, iar tipul 8 determină epidemii de keratoconjunctivită, pe care le pot produce și tipurile 2, 19 etc.

În ultimii ani, tipurile 40 și 41 au fost izolate în diareea acută la copii, fiind denumite adenovirusuri enteritice. Există și 12 tipuri patogene caracteristice doar pentru animale. Adenovirusurile se cultivă numai în culturi de țesuturi, pe celule epiteliale umane, celule He-La, celule de rinichi de maimuță, multiplicându-se în nucleul celular, dar nu se cultivă pe oul embrionat.

ADV pot fi izolate din numeroase țesuturi și fluide ale organismului gazdă (nazofaringe, secreții conjunctivale, lichid pleural, LCR, urină, fecale, ganglioni limfatici etc.)

ADV sunt neobișnuit de stabili la agenți fizici și chimici. Au o supraviețuire remarcabilă. În mediul extern rezistă la temperatura camerei două săptămâni. Pot fi distruși prin autoclavare, tratare termică timp de 30 minute la 56°C.

EPIDEMIOLOGIE. Sursa de infecție este omul bolnav cu diverse forme clinice de boală, purtătorii de viruși și persoanele cu infecții latente sau cronice ale țesutului limfoid amigdalian. Durata contagiozității, după cum s-a constatat, e în medie de 10 zile.

Transmiterea este posibilă pe cale aeriană, și pe cale fecal-orală, la fel și cu transplant de organe.

Receptivitatea este generală și universală. Copiii în primele luni de viață sunt puțin receptivi la adenoviroze, posedând imunitate transplacentară de la mamă. Incidența maximă a infecțiilor este la vârstă între 6 luni și 5 ani. Depășind vârstă de 5 ani, copiii suportă mai rar adenoviroze.

Imunitatea. Imunitatea postinfecțioasă e specifică de serotip. Se pot produce reîmbolnăviri cu diverse alte serotipuri de adenovirusuri, dar și cu același serotip, având în vedere imunitatea postinfecțioasă de scurtă durată.

PATOGENIE. Poarta de intrare a ADV o constituie mucoasele respiratorii și conjunctivală, tubul digestiv. Prin pinocitoză adenovirusurile pătrund în citoplasmă, apoi în nucleul celulelor epiteliale receptivă și în ganglionii limfatici regionali. Se instalează variate procese inflamatorii ale aparatului respirator, inclusiv pulmonar, conjunctivelor cu edem intens și exsudat, uneori pseudomembranos.

ADV prin multiplicare în mucoasele bronhiilor, alveolelor pot pătrunde în pulmoni, promovând pneumonie, bronșită necrotică. Adenovirusurile pătrund în intestin pe cale fecal-orală sau din sânge. Urmează virusemia care contribuie la afectarea rinichilor, ficatului, splinei.

ADV posedă capacitatea de a realiza frecvent infecții acute sau latente ale țesutului limfatic (amigdalită, adenoidită, limfadenită mezenterică), precum și de a persista o perioadă mai îndelungată în țesutul limfatic la persoanele cu imunitate compromisă.

Transformarea oncogenă a celulelor gazdei în urma integrării genomului viral al ADV s-a demonstrat numai la animale. Microscopic, la bolnavii decedați de adenoviroze se evidentiază straturi de celule epiteliale amputate. Este specifică in-

filtrarea cu mononucleare, formarea celulelor gigante cu un singur nucleu. Adesea sunt depistate și pneumonii interstițiale descuamative cu celule gigante. În organele interne se atestă tulburări circulatorii, procese de degenerescență, necrobio-tice și inflamatorii, în ficat se pot produce distrofii, chiar și necroza hepatocitelor.

TABLOU CLINIC. Perioada de incubație durează 2-12 zile, în medie 5-7 zile. Debutul bolii este acut, însă simptomele bolii apar consecutiv. Printre primele manifestări sunt febra și fenomenele catarale ale căilor respiratorii superioare. Temperatura crește lent, devenind maximă (38-39°C), rareori atinge 40°C în a 2-a -a 3-a zi. Semnele de intoxicație sunt moderate. Se sesizează adinamie, apetitul scăzut, cefalee, rareori mialgii, artralгии, la unii bolnavi greață, vomă, dureri abdominale. În primele zile de boală apar secreții abundente seroase nazale care apoi se transformă în mucopurulente. Respirația nazală e dificilă. Se marchează hiperemie și edem moderat al stâlpilor palatini anteriori, dar deosebit de caracteristice sunt modificările peretelui posterior faringian, unde se evidențiază faringită granuloasă cu hiperplazia foliculilor. Sunt posibile depuneri fine albicioase.

Tusea – „satelitul” principal în adenoviroze – e productivă din primele zile.

Cel mai caracteristic simptom al adenovirozei este afectarea conjunctivelor ochilor. Conjunctivita poate fi catarală, foliculară sau membranoasă. Datorită caracterului exsudativ al inflamației, fața bolnavului apare păstoasă, cu pleoapele edemate și secreții din ochi inițial seroase, apoi purulente, rinoree.

În adenoviroze, de regulă, se măresc ganglionii limfatici cervicali, mai rar se marchează hepato- și splenomegalie. La copii mici, în perioada de stare apare diareea – scaune lichide (4-5 ori pe zi), fără incluziuni patologice. În hemoleucogramă se marchează normocitoză sau leucopenie, limfocitoză, (în primele zile de boală e posibilă leucocitoză moderată cu neutrofilie, limfopenie), VSH uneori crescută.

FORME CLINICE

I. Sindroame clinice realizate de adenovirusuri:

- 1) neurotoxic;
- 2) catar al căilor respiratorii superioare;
- 3) rinofaringoconjunctivită;
- 4) conjunctivită și kerato-conjunctivită;
- 5) conjunctivită pseudomembranoasă;
- 6) febră rino-faringo-conjunctivală;
- 7) tonzilofaringită;
- 8) pneumonie interstițială descuamativă adenovirală.

Alte sindroame:

- laringită stenoizantă (crup viral);
- bronhoobstructiv;
- abdominal acut sau diareic.

II. Conform tipului:

- tipice (cu conjunctivită);
- atipice (fără conjunctivită).

III. Conform gradului de severitate:

- ușoare;
- medii;
- severe.

IV. Conform evoluției bolii:

- fără complicații;
- cu complicații.

MANIFESTĂRILE CLINICE ALE INFECȚIEI ADENOVIRALE

În encefalopatie toxiinfecțioasă (*neuritoxicoză*):

- febră malignă;
- vome repetate;
- cefalee;
- fotofobie;
- agitație, iritabilitate, delir;
- convulsii tonico-clonice;
- tulburări de conștiență;
- hiperestezie cutanată;
- mialgii, artralgii;
- semne meningiene (redoarea cefei, semnele Kernig, Brudzinski);
- tahicardie;
- tahipnee.

Catar al căilor respiratorii superioare:

- strănut;
- obstrucție nazală;
- rinoree- secreții nazale sero-mucoase, abundente;
- tuse umedă din debut;
- dureri în gât;
- hiperemie și edem moderat al pilierilor;
- hepato-splenomegalie;
- peretele faringeal posterior granulat.

Febră rinofaringoconjunctivală:

- debut brusc;
- febră 38-39°C – îndelungată, ondulantă (1, 2 săptămâni);
- dureri în gât;
- obstrucție nazală;

- secreții nazale seroase abundente care devin ușor mucopurulente;
- hiperemie moderată a pilierilor și amigdalelor;
- conjunctivită (eritematoasă, foliculară, membranoasă) inițial unilaterală, apoi afectează ambii ochi;
- tuse productivă;
- faringită granuloasă;
- limfadenită cervicală;
- spleno-hepatomegalie rareori;
- evoluție lentă.

Conjunctivită și keratoconjunctivită

- ***Conjunctivită:***

- febră;
- semne de iritație conjunctivală, senzație de "nisip în ochi";
- congestie puternică;
- edem al mucoasei conjunctivale;
- conjunctivită catarală sau foliculară;
- conjunctivită membranoasă (cu membrane fibrinoase alb-surii pe pleopa inferioară, care nu se răspândesc în afara conjunctivei).

- ***Keratoconjunctivită:***

- semne toxice generale;
- dureri în globii oculari;
- fotofobie;
- afectare bilaterală;
- peste 10-12 zile opacifierea corneei.

- ***Rinofaringită cu amigdalită acută:***

- dureri la deglutiție;
- modificări orofaringiene;
- depuneri albicioase pe amigdale;
- ganglioni limfatici cervicali tumefiați.

Pneumonie interstițială descumativă adenovirală.

Reprezintă 10-20% din afecțiunile respiratorii, este depistată radiologic. Evoluția este favorabilă, dar la sugari pot fi forme severe.

Sindromul de crup. Pe fond de febră moderată și secreții nazale abundente, apar semne clinice de laringită stenozantă cu tablou clinic de crup viral similar celui în gripă.

Sindromul bronhoobstructiv. Se declanșează mai frecvent la copii predispuși la alergii. Se dezvoltă în primele 3-4 zile de boală, cu manifestări catarale pronunțate, intoxicație moderată, dispnee expiratorie, tuse neproductivă, raluri șuierătoare auzite la distanță.

Gastroenterita acută. Diareea acută cu ADV serotipurile 40 și 41, de obicei, afectează copiii mici. Se manifestă prin scaune repetate de 4-5 ori pe zi, apoase, pot conține mucus. Peste 3-4 zile, concomitent cu ameliorarea semnelor catarale, se normalizează și scaunele. S-au izolat adenovirusuri în cazuri de mezadenită acută manifestată printr-o simptomatologie de tip apendicular cu leucopenie care dispare în 2-3 zile. În unele cazuri de invaginație intestinală s-au izolat adenovirusuri din intestin și formațiunile limfatice intestinale.

Encefalita, meningita, miocardita, mezadenita, sindromul pertusoid, cistita hemoragică acută au fost citate ca având o etiologie adenovirală.

EVOLUȚIA adenovirozelor poate fi de lungă durată. Temperatura se normalizează în 5-7 zile, dar se poate menține mai mult timp. Curba termică e posibil să fie ondulantă. Simptomele catarale dispar în 2-4 săptămâni. La copii imunodeprimați boala se produce sistematic cu afectarea multor organe și sisteme.

COMPLICAȚII. Cele mai frecvente complicații sunt produse de suprainfecții bacteriene: otită, sinuzită, conjunctivită purulentă, amigdalită, bronșită purulentă, pneumonie, posibil, și meningită seroasă. Pneumonia adenovirală decurge cu detresă respiratorie severă, formarea membranelor de hialină, se complică cu revărsate pleurale, fibroză pulmonară, bronșiectazii, bronșiolită obliterantă.

PROGNOSTIC. În fond este favorabil, cu excepția pneumoniilor la copiii mici, la care pot fi uneori letale.

Adenovirozele la nou-născuți și sugari adesea sunt însoțite de diaree. Temperatura corpului de regulă e subfebrilă, semnele de intoxicație lipsesc. Apare obstrucția nazală, copilul devine neliniștit, refuză sânul, doarme prost. Conjunctivita și limfadenita sunt exceptionale. Bronșita obstructivă, pneumonia sunt cele mai frecvente complicații bacteriene. La prematuri, boala evoluează fără febră. Se înregistrează cazuri letale.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul adenovirozei poate fi suspectat în cazul unor focare epidemice de faringită și conjunctivită sau keratoconjunctivită. În diagnostic are importanță consecutivitatea simptomelor clinice (febră, rinofaringoconjunctivită, keratoconjunctivită), în rezultatul cărora febra poate să dureze 7-14 zile.

Pentru *confirmarea diagnosticului* etiologic se aplică:

Tehnica imunofluorescentă indirectă (cu anticorpi antiglobulinici marcați fluorescenți, se evidențiază complexul antigen-anticorpi) – metodă rapidă.

Serodiagnosticul se efectuează prin RFC, RHAÎ în seruri perechi – sporirea titrului anticorpilor la adenovirusuri de 4 ori și mai mult precizează etiologia bolii. Actualmente se utilizează AIE. În scopul depistării adenovirusurilor, se utilizează lichidul de spălătură nazofaringiană și oculară, fecalele, sângele bolnavului.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Se face în raport cu viroze respiratorii: gripa, paragripa, infecția rinovirală, infecția enterovirală, mononucleoza infecțioasă, infecția herpetică, conjunctivita alergică, kerato-conjunctivita de altă etiologie, infecția cu *Haemophilus influenzae*, rujeola, micoplasmoza, boala diareică acută de etiologie bacteriană etc.

TRATAMENTUL se efectuează la domiciliu (formele clinice ușoare și medii necomplicate). Se indică regim la pat, alimentație suficientă conform vârstei. Tratamentul medicamentos include: antihistaminice, vitamine, concomitent cu igiena nasului și ochilor se recomandă preparate antivirale topice: interferon leucocitar uman, câte 3-4 picături 3 ori pe zi în nas și în ochi 2-3 zile. Antibioticele sunt indicate numai în complicațiile bacteriene – pneumonii, sinuzite, angine etc. Tratamentul sindromal este similar celui în gripă. Se spitalizează copiii mici, cu forme severe și cu complicații.

PROFILAXIE. Profilaxia specifică nu este elaborată. Persoanele cu adenoviroze este necesar să fie izolate, deoarece sunt foarte contagioase, durata de contagiozitate fiind în medie de 10 zile. Persoanele de contact se țin sub observație 10 zile. Se respectă dezinfecția curentă și riguroasă a instrumentarului folosit, veselei și dezinfecția corectă a bazinele de înot.

INFECȚIA CU VIRUSUL SINCIȚIAL RESPIRATOR (CIM-10: J20-J22)

Infecția cu virusul sincițial respirator este o boală respiratorie acută, manifestată clinic prin bronșiolite și pneumonii, intoxicație moderată, de o severitate deosebită la sugari și nou-născuți.

ETIOLOGIE. Virusul sincițial respirator (VSR) face parte din familia Paramyxoviridae, genul Pneumovirus. A primit acest nume în baza aspectului citopatogen realizat în culturile de țesuturi (sinciții cu celule pseudogigante, cu incluziuni acidofile intracitoplasmice). Genomul conține ARN, are un diametru de 120-200 nm; virusul crește bine în culturi de celule umane. Este puțin rezistent în mediul extern și rapid inactivat de apă, săpun și dezinfectanți. În structura VSR nu au fost descoperite hemaglutinina și neuraminidaza. Se cunosc 2 serotipuri de virus care au un antigen fixator de complement comun.

EPIDEMIOLOGIE. Epidemiile de infecții cu VSR izbucnesc în fiecare an, afectând o mare parte a populației infantile. VSR este unul din cel mai important agent cauzal în patologia căilor respiratorii la prematuri și copii în primele 6 luni de viață, realizând forme severe [2, 3, 4]. La sugari, VSR determină 45-50% din bronșiolite și 23% din pneumoniile survenite la copiii mici. La copii de până la 5 ani, acest agent determină 25% din pneumonii, 11% din bronșite și 10% din cazuri de crup. Poate afecta orice segment al tractului respirator. La 30% din bolnavi, infecția cu VSR evaluează în asociere cu alte IRA (gripa, adenoviroza).

Sursa de infecție este omul bolnav, mai rar purtătorii de VSR. Bolnavul este contagios 10-14 zile. Contagiozitatea este foarte mare (viroza poate cuprinde 90% din copiii mici ai unei colectivități).

Transmiterea se face pe cale aeriană, prin picături. Răspândirea este rapidă la contactii familiali, în colectivități și centrele de îngrijire, unde contagiozitatea este mare.

Receptivitatea, fiind foarte mare la sugari și copiii mici, este înlocuită treptat cu o rezistență comparativ mai mare (însă nu total protectoare) la copilul mare și la adult. Cele mai severe cazuri apar la copii cu afecțiuni cardiace, pulmonare sau imune preexistente. Alți factori de risc pentru boala severă sunt: prematuritatea, expunerea la fum de țigară, condiții socio-economice precare de trai.

Incidența sporită în infecția cu VSR este iarna, dar se atestă și primăvara. Cazuri sporadice pot fi anul întreg.

Imunitatea nu este completă și nici durabilă, fapt ce explică posibilitatea de reinfecții.

PATOGENIE. Poarta de intrare a infecției cu VSR o constituie mucoasele respiratorii superioare și inferioare. VSR este singurul agent patogen respirator care poate provoca boala în prezența anticorpilor specifici dobândiți transplacental. Virusul, replicându-se în celulele epiteliale ale mucoasei căilor respiratorii inferioare, îndeosebi în bronhiile mici și bronșiole, produce hiperplazia lor, formarea de simplaste și celule pseudogigante, o secreție abundentă densă, care obstruează lumenul bronhiilor mici și bronșiolelor. În declansarea crizelor de catar sufocant (respirație dificilă, astmoidă) o anumită importanță are apariția de anticorpi IgE atașați de celulele epiteliale respiratorii infectate cu VSR. La acești copii s-au constatat cantități mari de IgE și histamină în secrețiile nazofaringiene. Apar staze, atelectaze mici. Edemațierea peretelui interalveolar are ca rezultat dereglarea schimbului de oxigen, se declanșează hipoxia. Emfizem pulmonar, apar tahipnee și tahicardie. Evoluția infecției cu VSR depinde de gradul insuficienței respiratorii și de suprainfecțiile bacteriene. În formele severe la sugar se presupune că intervin și mecanisme alergice (antigenul viral din tractul respirator reacționează brutal cu anticorpii circulanți IgG dobândiți transplacental de la mamă).

TABLOU CLINIC. Perioada de incubație durează 3-7 zile. Manifestările clinice ale bolii se dezvoltă consecutiv și depind de vârsta copilului. La copii de vârstă mai mare infecția cu VSR se manifestă cu catar acut al căilor respiratorii superioare, deseori fără febră sau cu subfebrilitate. Frecvent la fiecare al doilea bolnav de vârstă mică cu infecția cu VSR se afectează și bronhiile, declanșându-se bronșita acută. Simptomele clinice de bază în bronșită sunt: tusea uscată, chinuitoare, persistentă; dispneea predominant expiratorie, uneori cu accese de asfixie. Tegumentele sunt palide, faciesul edematos, sclerele injectate, secrețiile

nazale discrete, mucoasele faringiene ușor hiperemiate sau neschimbate. În plămâni respirația e aspră, se percep raluri uscate diseminate și umede. Boala durează 2-3 săptămâni.

La sugari, debutul bolii poate fi acut sau lent, cu febră și obstrucție nazală, strănut, tuse uscată. Starea copilului treptat se agravează, apare sclerită, paliditatea tegumentelor, secreții neânsemnate nazale. Se constată o hiperemie ușoară a stâlpilor palatini și a faringelui posterior. Pe parcurs apar simptome caracteristice afectării căilor inferioare respiratorii, se declanșează bronșiolita. Tusea apare în accese durabile și se termină cu expectorații vâscoase și consistente, dificile în eliminare. Uneori, accesele de tuse se asociază cu vomă, poftă scăzută de mâncare, tulburări de somn. În formele severe și fulgeratoare, progresează insuficiența respiratorie, respirația e frecventă, zgomotoasă, dispnee expiratorie cu tiraj intercostal. Apare cianoză, aspect de “catar sufocant” care adesea progresează rapid spre deces. La percuția plămânilor se determină sunet timpanic, la auscultație – multiple raluri difuze crepitante și buloase mici. Radiologic se constată îngroșări peribronșice și pneumonie interstițială. Infecția cu VSR constituie una din cauzele de moarte subită la nou-născut și sugar.

Sindromul de crup, în infecția cu VSR, apare în primele zile ale bolii cu febră înaltă și toxicoză moderată. La 30% din copii, crupul se asociază cu simptome de bronșită difuză sau bronșiolită cu sindrom obstructiv ce determină caracterul mixt al dispneei (inspiralor-expirator), cu evoluție ondulantă.

Sindromul diareic, în infecția cu VSR, apare la copii mici în perioada de stare a bolii. Sunt caracteristice scaune apoase, frecvente, de 3-7 ori pe zi, fără incluziuni patologice care în scurt timp revin la normal. Se deosebesc forme ușoare, medii și severe.

COMPLICAȚII. Sunt cauzate, de regulă, de suprainfecții bacteriene (otită, sinuzită, pneumonie etc.). Apneea apare în 20% din sugarii spitalizați cu infecția cu VSR. Factorii de risc fiind: prima lună de viață, prematuritatea,

Infecția cu virusul sincițial respirator la nou-născuți și prematuri

Debutul bolii este treptat, cu temperatura normală, nas „înfundat”, tuse insistentă în accese, periodic cu cianoza tegumentelor, refuz de hrană, adesea apare vomă, regurgități. Respirația nazală dificilă contribuie la dereglarea stării generale, apariția agitației, insomniei. Se declanșează rapid pneumonia, numărul de respirații ajunge până la 80-100 pe min. tahicardie. Auscultativ se determină raluri multiple crepitante și umede buloase mici. Radiologic, în pulmoni se depistează hiperinflație pulmonară, interstițiul pulmonar accentuat și alelectaze.

EVOLUȚIA infecției cu VSR este îndelungată. Complicațiile cauzate de suprainfecții bacteriene agravează prognosticul.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL se face cu bronșita acută și cronică, pneumonia de diferite etiologii, adenoviroze și alte infecții respiratorii acute, cu pertussis și micoplasmoza. În adenoviroze este tipică conjunctivita, în pertussis lipsesc semnele catarale, febra. Tusea în accese spasmodice cu reprize care se intensifică treptat, atingând maximele la sfârșitul săptămânii a doua. În leuogramă: leucocitoză, limfocitoză, VSH normală.

În micoplasmoză se constată, de regulă, pneumonia cu dispnee moderată, în sânge – neutrofilie cu deviere spre stânga, VSH- accelerată.

DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC se realizează prin:

- detectarea antigenului viral în celulele nazofaringiene) cu anticorpi fluorescenți sau prin ELISA;
- izolarea VSR pe culturi tisulare;
- detectarea anticorpilor specifici în RFC și reacția de neutralizare.

TRATAMENTUL este simptomatic și igienico-dietetic ca și în alte IRA. În formele severe la sugar (bronșiolită, pneumonie), tratamentul se face în secții de terapie intensivă [2,4,8].

Remediile patogenice, antiinflamatorii și simptomatice includ:

- oxigenoterapia, folosind cort cu oxigen și aer umidifiat; aspirația secrețiilor bronșice; ventilația asistată este indicată în cazul în care progresează insuficiența respiratorie, saturația oxigenului rămâne scăzută;
- corticosteroizii sunt administrați prin inhalatii, sau Prednisolon parenteral în doze 3-5 mg/kg/zi;
- terapia de detoxifiere – 20-50 ml/kg/zi (sol. Ringer, sol. Clorură de sodiu 0,9%, Reamberin ș.a.) la necesitate;
- antivirale: Ribavirină în aerosol în doze 5 mg/kg/zi timp de 6-12 ore până la 3 zile, este rezervată cazurilor severe. Utilizarea Ribavirinei nu scade perioada de spitalizare și nici mortalitatea. Interferon-alfa2 (Viferon) în supozitorii, indicat în formele medii și severe [8, 9, 10];
- inhalatii alcaline. La indicații-bronholitice orale. În sindromul obstructiv se administrează bronholitice cu efect rapid – Salbutamol, sol. Aminofilină 2,4%.

Antibioticele (Amoxicilină, Ampicilină, cefalosporine gen.I-II) se prescriu în caz de asociere a sindromului obstructiv cu pneumonie. Formele medii și ușoare se tratează la domiciliu cu medicații simptomatice. Sunt indicate mucolitice, antihistaminice, antipiretice.

Nu sunt indicate remedii sedative.

PROGNOSTICUL este favorabil, cu excepția cazurilor severe complicate cu pneumonie la sugari și nou-născuți.

PROFILAXIA specifică nu este elaborată. Persoanelor de contact se recomandă interferon alfa-2 leucocitar intranasal.

Bibliografie

1. American Academy of Pediatrics Committee On Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2018–2019 Volume 142, number 4, October 2018, pp.1-28, DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2367>.
2. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. 2018.
3. Gripa la copil. Protocolul clinic național. Chișinău, 2017.
4. Stephen Berger. Respiratory Syncytial Virus: Global Status – 2018 edition. Published by GIDEON Informatics, Inc, Los Angeles, California, USA, 2018, pp. 1-172.
5. Taylor S, Taylor RJ, Lustig RL, et al. Modelling estimates of the burden of respiratory syncytial virus infection in children in the UK. *BMJ Open* 2016;6.
6. Viral Lung Infections. London, UK, 2016, pp. 1-131
7. Uyeki Timothy M., Bernstein Henry H., Bradley John S., etc. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 68, Issue 6, 15 March 2019, pp.1-47, DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy866>.
8. Infecțiile respiratorii virale acute (adenovirozele, paragripa și infecția cu virusul respirator sincițial) la copil. Protocolul clinic național. Chișinău, 2017.
9. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больными гриппом. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. 2013.
10. Острый бронхолит у детей. Клинические рекомендации. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. 2015.
11. Острый обструктивный ларингит [круп] и эпиглоттит у детей. 2016.
12. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (Острый назофарингит). Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Союз Педиатров России. 2015.

INFECȚIA COVID-19 LA COPIL (CIM.10: B97.2)

DEFINIȚIE. Infecția COVID-19 este provocată de virusul SARS-CoV-2 care face parte din grupul betacoronaviruşilor și este un coronavirus ARN monocatenar cu polaritate pozitivă, ce cauzează sindromul respirator acut sever 2.

Primele cazuri suspecte au fost notificate către OMS pe 31 decembrie a.2019, la doar peste trei săptămâni de la apariția primelor cazuri simptomatice pe 8 decembrie a.2019 într-o piață de fructe de mare din Wuhan, provincia Hubei, China [2]. OMS a denumit acest nou pericol Coronavirusul sindromului respirator acut sever 2 (abreviat SARS-CoV-2), fiind cunoscut și sub numele coronavirusul 2019-nCoV, iar popular sub numele de coronavirusul din Wuhan și corona-

virusul pneumoniei din piața de fructe de mare din Wuhan. Boala declanșată de acest virus a primit numele de infecție COVID-19.

ISTORIC. Coronaviruşii sunt clasificați în patru genuri: *Alfa-*, *Beta-*, *Delta-* și *Gammacoronavirus (CoV)*s). Numeroase tipuri de coronaviruşii au fost detectați la lilieci, aceștia deținând un rol crucial în evoluția acestor viruşii, în special a genurilor alfa- și beta-CoVs, și alte specii de animale pot servi drept gazdă pentru CoVs și rezervor pentru răspândirea la om.

Până în prezent sunt cunoscute 7 subtipuri de coronaviruşii responsabili de infecții în populația umană. În timp ce alfa-CoVs determină infecții ușoare/moderate sau asimptomatice, beta-CoVs pot produce afectări severe ale tractului respirator, cu potențial letal.

Trei tipuri de coronaviruşii au fost capabili să treacă bariera specie pentru a cauza pneumoniei letale de la începutul secolului al XXI-lea: Coronavirusul sindromului respirator acut sever (SARS-CoV) (Drosten și aut., 2003, Ksiazek și aut., 2003), Coronavirusul sindromului respirator acut sever al Estului – Mijlociu (MERS-CoV) (Zaki și aut., 2012) și SARS-CoV-2 (Huang și aut., 2020, Zhu și aut., 2020).

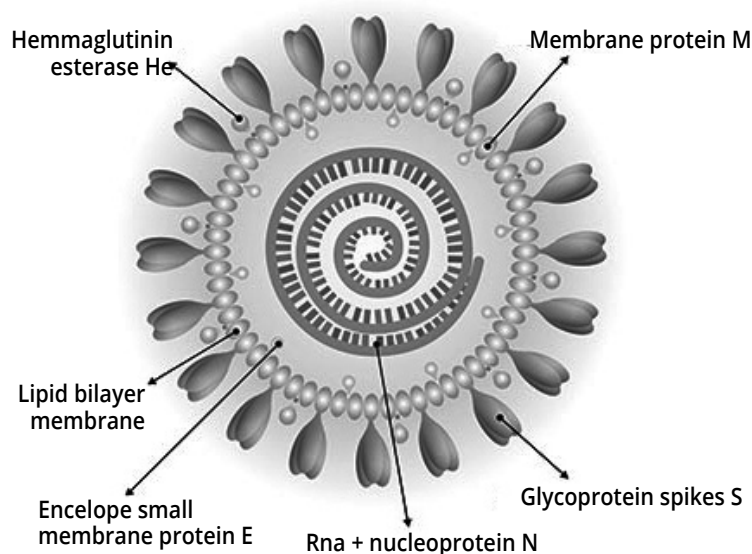
SARS-CoV a apărut în provincia Guangdong din China în a.2002, răspândindu-se pe cinci continente, infectând 8.098 de persoane și provocând 774 de decese.

În a. 2012, MERS-CoV a apărut în Peninsula Arabică, fiind exportată mai apoi în 27 de țări, infectând un total de ~2.494 de persoane cu 858 de decese.[3]

Un tip nou și necunoscut anterior de coronavirus, numit SARS-CoV-2, a fost descoperit în decembrie a.2019 în Wuhan, provincia Hubei din China, fiind secvențiat și izolat până în ianuarie 2020 (Zhou și colab., 2020). SARS-CoV-2 este asociat cu un focar continuu de pneumonie atipică (Covid-2019) care a afectat peste 12 mil. de persoane și a provocat peste 500 000 decese, cu implicarea a 213 țări la data de 09 iulie 2020, devenind cea mai mare pandemie a secolului curent.

ETIOLOGIE. SARS-CoV-2 este un virus ARN monocatenar, cu polaritate pozitivă, nesegmentat, care este inclus în familia *Coronaviridae*, genul *Betacoronaviridae*, subgenul *Sarbecovirus*. Diametrul său este de aproximativ 65-125 nm, conținând ARN monocatenar, fiind prevăzut cu spiculi proeminenți de natură glicoproteică dispuși sub formă de coroană la suprafața particulelor virale. Spiculii au rolul de a se lega de anumiți receptori celulari, favorizând infectarea celulelor receptoare.

Din punct de vedere structural, SARS-CoV-2 are patru proteine structurale principale, incluzând glicoproteina structurală a spiculilor (S), glicoproteina de înveliș (E), glicoproteina de membrană (M) și proteina nucleocapsidei (N), precum și mai multe proteine accesorii [1].



Glicoproteina S SARS-CoV-2 permite virusului să pătrundă în celulele gazdă, utilizând enzima 2 de conversie a angiotensinei (angiotensin convertaza 2, ACE-2,) ca receptor de intrare, față de care prezintă o afinitate mult mai mare, comparativ cu glicoproteina S SARS-CoV. ACE-2, similară ca structură cu ACE, constituie un factor reglator negativ al sistemului renină-angiotensină-aldosteron. ACE-2 este o proteină membranară integrală de tip I, care este exprimată și devine activă în mai multe tipuri de celule, cum ar fi celulele epiteliale alveolare, enterocitele și celulele endoteliale din rinichi și cord. Celulele epiteliale alveolare și enterocitele reprezintă ținte pentru SARS-CoV-2. Deoarece glicoproteina S este expusă la suprafața virionului și mediază pătrunderea în celula-gazdă aceasta devine ținta principală a anticorpilor neutralizanți produși de organism în cursul infecției și reprezintă un element cheie pentru stabilirea strategiilor terapeutice, inclusiv elaborarea unui vaccin.

Nucleocapsidul, cunoscut sub numele de proteină N, este componenta structurală a CoV-2 localizată în regiunea reticulului endoplasmatic și aparatului Golgi fiind legat structural de materialul acidului nucleic al virusului. Deoarece proteina N este legată de ARN, este implicată în procesele legate de genomul viral, ciclul de replicare virală și răspunsul celular al celulelor-gazdă la infecțiile virale.

O altă parte importantă a acestui virus este membrana sau proteina M, cea mai structurată proteină, care joacă un rol important în determinarea formei învelișului virusului. Această proteină se poate lega de toate celelalte proteine structurale. Legarea cu proteina M ajută la stabilizarea nucleocapsidelor sau a proteinelor N și favorizează finalizarea asamblării virale prin stabilizarea complexului N proteină-ARN, în interiorul virionului intern. Ultima componentă

este învelișul sau proteina E, cea mai mică proteină din structura SARS-CoV-2, care joacă un rol în producerea și maturizarea acestui virus.

PATOGENIE. La momentul pătrunderii în celula gazdă, SARS-CoV-2 se leagă de receptorul ACE-2 care este foarte exprimat în tractul respirator inferior, cum ar fi celulele alveolare de tip II (AT2) ale plămânilor, esofagul superior și celulele epiteliale stratificate, dar și alte celule: enterocite din ileon și colon, colangiocite, celule miocardice, celule renale proximale ale tubului și celule uroteliale ale vezicii urinare. De asemenea receptorii ACE-2, prin influențarea endoteliului vascular, modifică permeabilitatea barierei hematoencefalice ceea ce permite pătrunderea virusului și lezarea neuronilor. Dezagregarea endotelială locală prezintă un risc crescut de producere a hemoragiilor cerebrale la pacienții cu infecția COVID-19. Prin urmare, pacienții care sunt infectați cu acest virus, nu numai că dezvoltă semne respiratorii, cum ar fi pneumonia, care poate duce la sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), ci și tulburări cardiace, neurologice, renale și digestive [4].

Legarea SARS-CoV-2 de receptorii enzimei 2 de conversie a angiotensinei (ACE-2) din pneumocitele de tip II din plămâni declanșează o cascadă a manifestărilor inflamatorii în tractul respirator inferior. S-a demonstrat că, atunci când proteina S SARS-CoV-2 se leagă de receptorul ACE-2, complexul este prelucrat proteolitic de proteaza transmembranară TMPRSS de tip 2, ceea ce duce la clivarea ACE-2 și activarea proteinei S similar cu mecanismul folosit de virusul gripal și metapneumovirusul uman, facilitând astfel intrarea virală în celula țintă. S-a sugerat că celulele în care ACE-2 și TMPRSS2 sunt simultan prezente sunt cele mai susceptibile la intrarea de către SARS-CoV-2 și deci la dezvoltarea unor forme mai severe de boală.

Intrarea virală și infecția celulară declanșează răspunsul imun al gazdei, iar cascada inflamatorie este inițiată de celulele care prezintă antigen (CPA). Procesul începe cu CPA care îndeplinește două funcții: prezentarea antigenului străin la celulele CD4 + -T-helper (Th1) și eliberarea interleukinei-12 pentru stimularea suplimentară a celulei Th1. Celulele Th1 stimulează celulele CD8 + -T-killer (Tk) care vor viza orice celule care conțin antigen străin. În plus, celulele Th1 activate stimulează celulele B să producă anticorpi specifici antigenului.

La pacienții severi și critici cu infecția COVID-19, a fost observată o proporție excepțional de mare de coagulare aberantă. În cazul altor coronavirusi, acest fenomen este întâlnit rar, fiind extrem de asemănător cu mecanismul gripei severe. Pacienții cu infecția COVID-19 au prezentat o stare de hipercoagulabilitate, exprimată prin timp de protrombină prelungit, nivel ridicat al D-dimerilor și fibrinogenului. Unii pacienți pot dezvolta sindromul de coagulare intravasculară diseminată.

EPIDEMIOLOGIE. Sursa infecției o constituie omul bolnav cu diverse forme de boală. Pacientul se consideră a fi cel mai contagios în primele 3 zile de la debutul bolii.

Transmiterea infecției are loc prin contact direct cu o persoană bolnavă cu semne respiratorii, prin intermediul picăturilor respiratorii, secrețiilor nazale, ceea ce presupune o limitare în distanță de contact, aceasta constituind aproximativ 2 m, sau prin contact indirect, cu obiectele contaminate. Cunoștințele obținute în epidemiile anterioare au oferit date despre supraviețuirea coronavirusilor de la câteva ore până la câteva zile.

Rata de răspândire în infecția cu SARS-CoV-2, conform datelor OMS, constituie 1,4 și 2,5. Comparativ, rata de răspândire în rujeolă va fi încadrată între 12 și 18, iar în gripă – între 1 și 2,75.

Receptivitatea este generală.

TABLOU CLINIC. Perioada de incubație variază de la 2 la 14 zile, cu o durată medie de 5-6 zile.

La copii, tabloul clinic în infecția cu virusul SARS-CoV-2 evoluează de obicei mai ușor decât la adulți, cauza acestui fenomen nefiind pe deplin elucidată. Formele asimptomatice predomină puternic asupra celor simptomatice.

Pacienții pediatrici cu infecția COVID-19 pot prezenta următoarele semne sau simptome pe parcursul bolii: [5]

- febră;
- tuse;
- congestie nazală sau rinoree;
- disfagie;
- tahipnee;
- diaree;
- greață sau vărsături;
- tulburări comportamentale, fatigabilitate;
- cefalee;
- mialgie;
- hiporexie și inapetență.

Semnele și simptomele predominante în infecția COVID-19 la copil sunt similare cu alte infecții respiratorii virale, inclusiv febră, tuse și dificultăți de respirație. Deși aceste semne și simptome pot apărea oricând pe parcursul bolii, copiii cu infecția COVID-19 s-ar putea să nu manifeste din debut aceste semne, în comparație cu adulții. În același context, semnele gastrointestinale la copii ca durerile abdominale, diareea, greața și voma se întâlnesc mai des decât la adulți. În unele cazuri descrise, diareea a fost singurul semn al bolii.

Un loc aparte îl ocupă simptomatologia neurologică care la copil se poate manifesta prin: *semne neurologice nespecifice*: – cefalee de intensitate ușoară

sau moderată; – vertij; – oboseală. *Semne neurologice specifice:* – pierderea mirosului și a gustului; – defecte motorii în cazuri mai severe de boală; – halucinații, dezorientare; – tulburări de comportament motor, ataxie; – alterarea stării de conștiință.

FORME CLINICE

Forme tipice:

- **Formă ușoară** – copil cu manifestări respiratorii (rinoree, nas infundat, tuse, etc.) fără semne de pneumonie și de hipoxemie.
- **Formă medie** – copil cu semne clinice de pneumonie non-severă (tuse sau dificultate de respirație + tahipnee și / sau tiraj al părților moi ale cutiei toracice (copil până la 5 ani) și fără semne de pneumonie severă. Tahipnee (în respirații / min.): <2 luni: ≥ 60 ; 2–11 luni: ≥ 50 ; 1–5 ani: ≥ 40 .
- **Formă severă** – copil cu semne clinice de pneumonie (tuse sau dificultăți de respirație) + cel puțin una dintre următoarele:
 - cianoză centrală sau $SpO_2 < 90\%$;
 - detresă respiratorie severă (de exemplu, tahipnee, geamăt, tiraj intercostal sever);
 - semne generale de pericol: incapacitatea de a se alimenta sau bea, letargie sau inconștiință, convulsii;
 - tahipnee (în respirații / min): <2 luni: ≥ 60 ; 2–11 luni: ≥ 50 ; 1–5 ani: ≥ 40 .
- **Formă critică** – copil ce dezvoltă următoarele:
 - sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) cu un debut brutal: în termen de aproximativ 1 săptămână de la dezvoltarea unei complicații pulmonare (pneumonie) sau agravarea semnelor respiratorii;
 - sepsis – infecție suspectată sau confirmată și ≥ 2 criterii de sindrom de răspuns inflamator sistemic (SIRS), dintre care unul trebuie să fie hiperpirexie sau/și leucocitoză marcată, în unele cazuri leucopenie;
 - șoc septic – orice stare de hipotensiune arterială sau două – trei criterii dintre următoarele: tulburări de conștiință; bradicardie sau tahicardie (FCC < 90 bpm sau > 160 bpm la sugari și la copii < 70 bpm sau > 150 bpm la copii); reumplere capilară prelungită (> 2 sec) sau puls slab; tahipnee, piele marmorată și rece sau erupție peteșială sau purpurică; nivel crescut de lactatdehidrogenază; oligurie/anurie; hipertermie sau hipotermie.

Forme atipice:

- formă asimptomatică – copii fără semne clinice cu test PCR ARN SARS-CoV-2 pozitiv.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul infecției COVID-19 se stabilește în baza datelor clinice, epidemiologice și paraclinice.

Date epidemiologice: istoric de călătorie în zone cu transmitere locală a infecției cu o durată de 14 zile, contact cu un caz suspect/probabil/confirmat COVID-19.

Date clinice: pacient ce prezintă semne clinice de afectare respiratorie (tuse, rinoree, dispnee, tahipnee, etc.) și/sau afectare gastrointestinală (greață, vomă, diaree) și/sau semne generale (febră, cefalee, mialgie, astenie, hiporexie, etc.).

Date de laborator:

- **nespecifice**

Hemoleucograma – leucocitele, de obicei, sunt în limitele valorilor normale. Limfocitopenia este relativ rară la copii, majoritatea având valori limfocitare normale sau uneori crescute. Poate crește și viteza de sedimentare a hematiilor. În cazuri severe apare limfopenie, trombocitopenie.

La unii pacienți, cresc enzimele hepatice, LDH, nivelul miohemoglobinei. Nivelele troponinelor pot crește la pacienții severi. Markerii inflamatori precum proteina C reactivă și Procalcitonina sunt adesea ușor crescute. Pacienții cu forme severe pot înregistra nivel crescut al D-dimerilor și al feritinei cu o descreștere progresivă a limfocitelor. La pacienții cu forme severe și critice se mai înregistrează nivele crescute ale IL-6, IL-4, IL-10, TNF- α .

Radiografia cutiei toracice la copii frecvent prezintă aspect normal. În caz de pneumonie bilaterală, se evidențiază infiltrate nodulare bilaterale – tablou deosebit de cel la bolnavii adulți cu infecția COVID-19.

Se recomandă efectuarea CT chiar și la copiii asimptomatici, deoarece și la aceștia pot fi regăsite semne de afectare pulmonară. Caracteristicile obișnuite în tomografii includ opacități, însă cu o predominanță periferică mai mică decât se observă la adulți.

- **specifice**

Diagnosticul etiologic al infecției COVID-19 se confirmă prin:

- reacția de polimerizare în lanț (PCR) cu depistarea de ARN SARS- CoV-2 din tractul respirator superior/inferior;
- examenul serologic – analiza imunoenzimatică (ELISA) cu determinarea anticorpilor specifici IgM și IgG se utilizează, însă în lipsa confirmării prin PCR nu va avea o valoare diagnostică majoră.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Diagnosticul diferențial se va face cu diverse maladii infecțioase acute la copil:

- gripa;
- paragripa;
- infecția cu virusul sincițial respirator;
- infecții cu alte tipuri de coronaviruși;
- pneumonii comunitare – bacteriene și virale;
- boli diareice acute.

COMPLICAȚII. Chiar dacă copiii tind să dezvolte forme de boală mai ușoare decât adulții, în cazuri rare, au fost înregistrate manifestări clinice severe asemănătoare cu boala Kawasaki ce a necesitat spitalizare în secția de terapie intensivă. [6] Această stare a obținut numele de sindrom inflamator multisistemic. Prezentările de caz au descris o stare acută însoțită de un sindrom de hiperinflamație, cu insuficiență multiorganică și șoc. Tabloul clinic este exprimat prin prezența erupției cutanate, conjunctivită bilaterală catarală, hipotensiune sau șoc, semne de disfuncție miocardică, pericardită, valvulită, coagulopatie, semne de afectare a tractului gastrointestinal și creșterea markerilor inflamatorii (VSH, proteina C reactivă, procalcitonina).

TRATAMENT. Tratamentul infecției COVID- 19 la copii este în principal de susținere, prin oferirea unei nutriții și a unei îngrijiri medicale corespunzătoare.

În formele ușoare se recomandă administrarea tratamentului simptomatic (antipiretice, antialgice, etc.)

În formele medii cu pneumonie se recomandă spitalizarea pacientului cu administrarea unei terapii de susținere adecvate cazului. În cazul pacientului pediatric, se recomandă administrarea empirică a antibioticelor chiar și în lipsa dovezilor unei suprainfecții bacteriene. Sunt preferabile cele din grupul amoxicilinelor. Se recomandă de asemenea o monitorizare strictă a pulsoximetriei cu administrarea oxigenoterapiei la necesitate.

În formele severe și critice cu pneumonie, cu semne de pericol vital, oxigenoterapia se inițiază imediat până la cifra de $\geq 94\%$ în resuscitare și $\geq 90\%$ după stabilizarea pacientului. La copii, preferabile sunt pronele și canulele nazale. Pacientul va fi monitorizat în vederea depistării rapide a semnelor de agravare. Testele de laborator hematologice, biochimice, electrocardiograma și imagistica toracică trebuie efectuate la internare și în dinamică pentru a monitoriza starea pacientului. Aplicarea unei terapii de sprijin în timp util, eficientă și sigură, este piatra de temelie a tratamentului pentru pacienții care dezvoltă manifestări severe ale infecției COVID-19.

În cazul unei insuficiențe respiratorii progresive, se recomandă ventilare noninvazivă care poate reduce considerabil necesitatea ventilării mecanice invazive. În cazul în care aceasta este necesară, se recomandă o preoxigenare până la 100%.

Până în prezent, doar Remdesivirul este preparatul antiviral acceptat pentru copii cu infecția COVID-19, cu vârsta de peste 12 ani și cu masa corporală mai mare de 40 kg (doza pentru 1-a zi – 200 mg i.v.o dată pe zi, apoi câte 100 mg i.v. o dată pe zi – 4 zile). În cazurile cu o evoluție severă, se permite administrarea de Ramdesivir și copiilor mai mici de 12 ani cu masa corporală cuprinsă între 3,5 kg și 40 kg (doza 5mg/kg): 1-a zi – 5 mg/kg i.v. o dată pe zi, apoi – 2,5 mg/kg i.v o dată pe zi – 4 zile). Chiar dacă terapia antivirală la copii este o

noțiune controversată, în cazurile severe se recomandă combinarea acesteia cu cea steroidă, cu terapie antimicrobiană empirică, anticoagulante, iar în cazurile critice cu imunoglobulină de uz intravenos și transfuzie de plasmă de la pacient convalescent.

PROFILAXIE. La etapa actuală, în lipsa unui vaccin pentru copii, profilaxia nespecifică rămâne a fi pe primul plan. Se pune accent pe purtarea corectă a măștilor, igiena mâinilor și distanțarea socială. În cazul răspândirii infecției COVID-19, se instalează regimul de carantină cu implementarea măsurilor de protecție personală.

Bibliografie

1. Azhar EI, Hui DSC, Memish ZA, Drosten C, Zumla A. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2019 Dec;33(4):891-905. [PMC free article] [PubMed]
2. Du Z, Wang L, Cauchemez S et al. Risk for transportation of coronavirus disease from Wuhan to other cities in china. *Emerg Infect Dis J.* 2020; 26: 1049 <https://doi.org/10.3201/eid2605.200146>
3. Gao Q, Hu Y, dai Sr Z, Wu J , Xiao F, Wang J The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in Jingmen, Hubei. China. 2020; 10 (March) <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.20031393>
4. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020 Apr 28;9(1):45. [PMC free article] [PubMed]
5. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *New England Journal of Medicine*
6. Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog.* 2018 Aug;14(8):e1007236. [PMC free article] [PubMed]

INFECȚIA RESPIRATORIE CU MYCOPLASMA PNEUMONIAE (CIM-10: B96.0)

Infecția respiratorie cu mycoplasma (IRM) este o infecție antroponoză din grupul maladiilor căilor respiratorii superioare și inferioare, frecvent cu declanșarea pneumoniei.

ISTORIC. Agentul cauzal al maladiei a fost izolat de savantul japonez Iton în a.1944 de la copii bolnavi cu pneumonii forme atipice. Inițial a fost clasificat în grupul de virusuri și numit agentul Iton. În a.1962, după studii suplimentare de cultivare pe medii artificiale de savantul R. Chanoch și coautori, este denumit *Mycoplasma pneumoniae*.

ETIOLOGIE. *Mycoplasma pneumoniae* (MP) aparține familiei Mycoplasmataceae, tipul *Mycoplasma*, clasa Mollicutes. Sunt cunoscute 80 de tipuri de mycoplasme. În patologia umană respiratorie și extrarrespiratorie, sunt implicate *M.pneumoniae* și *M.hominis*. Micoplasmele sunt microorganisme extrem de mici (în medie 150 nm), filtrabile, fără perete celular, sunt gram-pozitive. Genomul este reprezentat de ADN dublu catenar. Spre deosebire de virusuri, se pot cultiva pe medii artificiale – agar îmbogățit cu ser de animale și extract de drojdie. Sunt sensibile la macrolide și tetraciline, dar rezistente la betalactamine. Micoplasmele se distrug rapid la acțiunea temperaturii ridicate, razelor ultraviolete și dezinfectatelor. Unele specii de mycoplasme (*M.hominis*, *M.ovale*) pot produce infecții persistente osoase, articulare, renale și hematologice la persoanele cu imunitate compromisă.

EPIDEMIOLOGIE. Infecția respiratorie cu mycoplasma are o răspândire universală și constituie 5-6% din toate IRA, 6-22% din pneumonii acute comunitare. Evoluează sporadic sau endemic, poate provoca izbucniri epidemice în special în comunități relativ închise – grădinițe, colegii.

Sursa de infecție este omul bolnav sau purtătorul de microbi. Bolnavul este contagios în medie 7-10 zile până la 20 de zile. **Contagiozitatea** nu este mare, dar microorganismul poate fi pricina infecțiilor nozocomiale în staționările de diferit profil.

Mecanismul de transmitere este aerogen, prin contact direct cu bolnavul sau indirect prin contact cu obiecte recent contaminate.

Receptivitatea este generală. Mai frecvent se îmbolnăvesc elevii și persoanele tinere. La copii sub 5 ani, infecția evoluează atipic. Studiile recente demonstrează că 23% dintre pneumoniile comunitare ale copiilor cu vârsta între 3 și 4 ani sunt produse de *M.pneumoniae*. Persoanele mai afectate sunt: cele cu

imunosupresie, cu afecțiuni sistemice limfoproliferative, cu sindromul Dawn, cu infecția HIV și SIDA.

Imunitatea postinfecțioasă durează 5-10 ani și mai mult. Incidența sporită – în sezonul rece a anului.

PATOGENIE ȘI MORFOPATOLOGIE. Poarta de intrare a mycoplasmei în organism o constituie epiteliul segmentelor superioare și inferioare ale tractului respirator. Microbul se atașează de receptorii glicoproteici ai mucoasei tractului respirator, rămânând extracelular în timpul infecției, dispuși paralel cu cilii. Prin eliminarea de superoxidanti, microbul blochează mecanismele clirensului-mucociliar și duce la degradarea epiteliului căilor respiratorii, respectiv în bronhii și țesuturile adiacente. În continuare se afectează alveolele – prin îngroșarea pereților lor. În parenchimul pulmonar, reacțiile imuno-celulare decurg cu hipersensibilitate de tip lent – ceea ce stă la baza focarelor de necroză și umplere a alveolelor cu exsudat și lichid edematos-spumos, preponderent în zonele pericorneale. Hemoliza intravasculară provoacă afecțiuni microcirculatorii cu apariția de erupții hemoragice punctiforme pe tegumente, în tesutul pulmonar și cauzează pleurezie hemoragică. În formele grave apar afecțiuni diseminate în alte organe: meningoencefalită, artrită, hepatită, nefrită, anemie hemolitică, sindrom eruptiv. IRM poate evolua sub formă de IRA, laringită, pneumonie frecvent asociindu-se cu infecții bacteriene sau virale.

TABLOU CLINIC. Perioada de incubație durează de la câteva zile la 30 de zile. Boala poate evolua în câteva forme clinice:

- 1) infecția căilor respiratorii superioare cu *M.pneumoniae*;
- 2) pneumonia cu *M.pneumoniae*.

Infecția căilor respiratorii superioare cu *Mycoplasma pneumoniae*

Se manifestă cu: rinofaringită, amigdalită, faringolaringită, sau bronșită. La copii, sindromul toxic este mai pronunțat. Sindromul respirator se manifestă prin rinoree, dureri la deglutiție, voce răgușită, tuse uscată, frecventă, chinuitoare, în accese.

La examenul fizic se atestă: conjunctivită, sclerită, limfadenopatie cervicală și submandibulară, hiperemie și granulare a mucoasei orofaringiene, hipertrofia amigdalelor. Temperatura corpului e normală sau subfebrilă. Bolnavul mai prezintă cefalee, slăbiciune generală. În pulmoni se determină raluri uscate. Maladia durează 1-2 săptămâni, uneori se poate complica cu otită sau sinuzită.

Pneumonia acută cu *Mycoplasma pneumoniae*

Fiind cea mai frecventă formă a infecției cu mycoplasma, realizează până la 15% din pneumoniile comunitare la orice vârstă, dar mai frecvent la vârstă de la 3 la 15 ani și la nou-născut, la sugarul mic cu infectare intrauterină sau în travaliu [1]. Pneumonia are **debut brusc**, primar în IRM sau la câteva zile de la debutul bolii. Inițial, bolnavul prezintă cefalee, frisoane, anorexie, astenie, mialgii. Sindromul febril persistă uneori cu valori până la 39°C. Tusea frecvent este uscată, mai rar umedă cu spută muco-purulentă, galben-verzuie.

În perioada de stare apar dureri toracice, disfagie, răgușeală, rareori artralгии, vome, diaree, erupții cutanate (maculo-papuloase sau veziculare). Cefalee intensă. Paliditatea tegumentelor. Sclerită, conjunctivită.

Examenul fizic al aparatului respirator nu este relevant. Dispneea, tahipneea și cianoza nu sunt caracteristice (apar doar în formele severe). Auscultativ se atestă diminuarea murmurului vezicular, raluri bronșice uscate sau umede, pe sectoare delimitate, în aria afectată, unilateral, frecvent din dreapta (uneori date fizicale normale).

Examenul radiologic prezintă modificări mult mai extinse decât sugerează examenul clinic. Se determină opacități subsegmentare cu conținut necelar, intensitate moderată, infiltrate reticulo-nodulare. Mai poate fi un aspect de pneumonie lobară, tipică, atelectază lamelară. La un sfert din bolnavi apar revărsări pleurale, placă pleurală. Evoluția pneumoniei cu MP este favorabilă cu însănătoșire clinică în 2-3 săptămâni, iar radiologică în 3-9 săptămâni.

Complicațiile în PAMP:

- pulmonare: abcese pulmonare, pleurezie, edem pulmonar acut, emfizem interstițial, emfizem mediastinal, insuficiență respiratorie;
- hematologice: anemie hemolitică autoimună, purpură trombocitopenică;
- neurologice: meningită, encefalită, mialgii, neurite, paralizia nervilor cranieni;
- cardiovasculare: miocardită, pericardită.

Infecția congenitală cu *Mycoplasma pneumoniae*

Infectarea intrauterină cu mycoplasme poate să conducă la avort spontan, sau moarte subită a copilului după naștere. În așa cazuri, mycoplasma poate fi izolată din toate organele nou-născutului decedat. După datele A.B. Ținzerling, formele generalizate de infecție cu mycoplasma se înregistrează la 10-30% din născuții decedați. Pentru infecția congenitală cu mycoplasma sugerează și nașterea prematură sau masa mică la naștere, prezența pneumoniei, a icterului tegumentar, cefalohematomei, scleremei la acești nou-născuți. La unii copii-prematuri poate să apară sindromul hemoragic, iar la sfârșitul primei săptămâni de viață – meningoencefalita.

Infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* la nou-născuți și prematuri

Infecțarea cu mycoplasme poate să aibă loc în travaliu. Maladia la nou-născut are o evoluție gravă cu două forme: pneumoniae bilaterală sau/și infecție generalizată cu afectarea organelor parenchimatoase și a SNC [1]. Starea generală a copilului este gravă, dar temperatura corporală nu atinge valori mari. Frecvent se atestă: hepatosplenomegalie, sindrom convulsiv, sindrom meningian, disfuncție intestinală. Anemia, icterul tegumentar, sindromul hemoragic se determină frecvent la nou-născutul infectat. Evoluția bolii este trenantă, ondulantă. În prezența infecțiilor asociate bacteriene sau virale, sunt posibile cazuri letale.

DIAGNOSTIC. *Date clinice:* subfebrilitate de durată cu debut treptat, tuse chinuitoare, semne catarale nepronunțate, consecutivitatea dezvoltării semnelor de afectare a sistemului respiratorii până la apariția pneumoniei asimptomatice, „atipice”. Examenul clinico-radiologic de pneumonie atipică primară.

Diagnostic etiologic [2]:

- determinarea anticorpilor specifici anti-*Mycoplasma pneumoniae* IgM și IgG prin AIE; reacția de hemaglutinare indirectă; tehnica radioimună;
- detectarea directă a ADN MP în secrețiile respiratorii și în LCR prin PCR.

Date de laborator nespecifice: leucocitoză cu deviere spre stânga, limfopenie, VSH accelerată (până la 30-40 mm/oră).

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Infecția cu *M.pneumoniae* necesită diferențierea cu IRA, îndeosebi cu adenoviroza, infecția cu VSR, bronhopneumonia bacteriană, ornitoza.

Infecția adenovirală se manifestă cu semne respiratorii pronunțate: eliminări nazale abundente, hiperplazie ganglionară, conjunctivită. Pneumonia în ADV este posibilă în asocierea unei infecții bacteriene.

În infecția cu VSR se atestă bronșiolita cu sindrom bronhoobstructiv manifest, ce nu se observă în IM.

Ornitoza se realizează după contactul cu porumbei, papagali, cu păsările de casă. Debutul bolii este acut, cu febră, semne de intoxicație pronunțate în lipsa semnelor de catar respirator. Afectarea pulmonilor are loc la a 4-a – a 6-a zi de boală. În hemoleucogramă: leucopenie, normocitoză, VSH- accelerată.

Pneumonia bacteriană poate afecta copii de toate vârstele, debutează brusc, cu evoluție rapidă, febră și frisoane, dureri toracice, tuse productivă, spută purulentă. Semnele fizice în pulmoni sunt evidente, se atestă raluri crepitante mici, buloase: insuficiență respiratorie, cianoza tegumentelor. Radiologic: condensare masivă lobară sau segmentară, opacitate intensă.

TRATAMENTUL. Tratamentul formelor ușoare și medii se va efectua în condiții de ambulator sau în staționar. Tratamentul nemedicamentos include: regimul, alimentația corespunzător vârstei și aport de lichide (ceai, compot, sucuri de fructe, apă plată).

Tratamentul simptomatic relevă antipiretice, vitamine, bronhodilatatoare, mucolitice și antihistaminice la necesitate. În formele medii și severe este indicată antibioterapia [3]. Se recomandă macrolide: Claritromicină, Azitromicină, Sumamed în doze de vârstă timp de 7-10 zile; se utilizează cotrimoxazola. În formele severe cu sindrom toxic pronunțat, sunt indicate: terapia de detoxifiere, perfuzii intravenoase (cu sol. Clorură de sodiu 0,9%, sol. Ringer lactat), diuretice (Furosemid), expectorante și mucolitice (Mucaltină, Acetilcisteină s.a)

PROFILAXIE. Profilaxia specifică nu este elaborată. Chimioprofilaxia este inefficientă. Se iau măsuri generale de igienă, evitarea aglomerărilor.

Bibliografie

1. Бочкарев Е.Г. Лабораторная диагностика хламидийной инфекции. Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2000. № 4, с. 65-72.
2. Мусалимова Г.Г., Сарёров В.Н. с соавт. Диагностика и лечение микоплазменной и хламидийной пневмонии. Лечащий врач, 2004.
3. sodkb.ru/index.php/parents/185-mycoplasma-pneumonia-y-детей.html.

INFECȚIILE CU VIRUSURI HERPETICE

Infecția herpetică (IH) include un grup de maladii infecțioase produse de virusuri din familia Herpesviridae:

- virusurile herpes simplex – HSV-1, HSV-2 (virusurile herpetice umane 1 și 2 (denumire internațională – Human herpes virus – HHV-1 și HHV-2);
- virusul varicelozosterian (VVZ) – HHV-3, virusul Epstein-Barr (EBV) – HHV-4;
- citomegalovirusul (CMV) – HHV-5, virusurile herpetice umane 6, 7 și 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8 etc.

Virusurile nominalizate se clasifică în: α -herpesvirusuri (HSV-1, HSV-2 și virusul varicelozosterian); β -herpesvirusuri (CMV, HHV-6; HHV-7) și γ -herpesvirusuri (EBV, HHV-8).

INFECȚIA CU VIRUSUL HERPES SIMPLEX (CIM10: B.00)

Infecția herpetică, determinată de VHS, este o maladie cu un spectru extins de manifestări clinice – herpesul mucoaselor (bucale, nazale), afectări oftalmice și urogenitale, herpesul cutanat, al sistemului nervos, herpesul neonatal, forme generalizate, viscerele, atipice – dependent de statutul imun al gazdei, vârsta, sediul anatomic al infecției etc.

ETIOLOGIE. Agentul etiologic (VHS) este un virus cu dimensiunile 120-150 nm, compus din genom, nucleocapsidă icosaedrică, tegument, anvelopă. Miezul constă dintr-o moleculă de ADN dublu – catenar și conține 80 de gene și 100.000 nucleotide, fiecare genă codificând o proteină virală. Capsida este icosaedrică de 100 – 110 nm și include 162 de capsomere de forma unei prisme. În pofida faptului că secvențele genomului virusului ar părea a fi omoloage, anvelopa conține glicoproteide virale (glicoproteidele gpG1 și gpG2), care face posibilă diferențierea serologică a două variante antigenice: HSV-1 de HSV-2, considerându-se, că HSV – 1 în general este asociat cu infecția orală, iar HSV – 2 – cu infecția genitală.

Sensibilitatea HSV la agenții chimici este destul de înaltă, activitatea infecțioasă este rapid distrusă prin eter, solvenți organici, detergenți cationici, enzime proteolitice, fosfatază. Razele ultraviolete și X pot distruge puterea infecțioasă a virionilor, fără a altera încărcătura antigenică. HSV sunt rapid distruse prin uscăciune și temperatură ambiantă, fapt care explică transmiterea lor numai prin contact direct interuman, nu și prin aerosoli. Virusurile herpetice sunt rezistente la temperaturi joase.

EPIDEMIOLOGIE. Infecțiile cu HSV-1 și 2 sunt ubicuitare. Datorită procentului mare de persoane cu infecții asimptomatice și a dificultăților legate

de izolarea virală, incidența infecțiilor cu HSV este evaluată prin studii de ser, care variază în dependență de țară, vârstă, pătură socială, sex. IH are o răspândire extinsă, în special în țările economic neavansate (peste 90% din populația adultă posedă anticorpi antiherpes către tipul 1, iar 73% – și către tipul 2), cauzând importante prejudicii sănătății populației, fiind și un indice indirect al deficitului imun [1, 4]. Mortalitatea cauzată de IH în lume, conform estimărilor OMS, se situează pe locul doi (15,8%) în grupul infecțiilor virale, cedând doar gripei (35,8%). Sursa de infecție este omul bolnav și purtătorul de virus (2,0-8,0% dintre persoanele clinic sănătoase elimină HSV-1 intermitent sau permanent). HSV-2 este prezent în secrețiile genitale la 0,3-5,0% dintre bărbați și la 1,6-8,0% dintre femeile cu activitate sexuală. Perioada de contagiozitate este dificil de definit, luând în considerare trecerea infecției primare în infecție cronică, latentă sau persistentă.

Transmiterea IH are loc pe cale aerogenă mai frecvent, prin contact direct, habitual, genital, orogenital, de asemenea poate fi transplacentară și transfuzională. Pentru herpesul neonatal, transmiterea poate fi realizată prin pasaj transplacentar (85,0%), la trecerea prin filiera genitală (8,0-10,0%) sau prin contact cu persoanele înconjurătoare (inclusiv personalul medical) care suferă de herpes [5,7]. Transplantul renal de asemenea reprezintă o cale reală de transmitere, peste 50% din persoanele recipiente dezvoltă maladia. Infecția herpetică poate să apară și ca maladie nosocomială, în special în maternități și colectivități de copii, demonstrând o receptivitate universală.

Receptivitatea. Infecția cu HSV mai frecvent de tipul 1, de obicei, se produce în copilărie și evoluează preponderent (în 90% din cazuri) asimptomatic. Doar la 1% din copii se înregistrează primoinfecția herpetică (PIH) manifestată prin gingivostomatită herpetică, herpes labial, encefalită herpetică etc. Afecțiunile cu HSV-2 apar în convalescență, incidența lor crescând concomitent cu activitatea sexuală.

IH dezvoltă o **imunitate** umorală, nesterilă, fără ca aceasta să ducă la eliminarea virusului din organism. Astfel, virusul herpetic persistă în formă integrală cu ADN celular în ganglionii trigeminali sau în ganglionii senzitivi paravertebrali toată viața. Reactivarea virusului poate fi cauzată de: boli febrile, traumatisme, stări de stres, răceală, insolație, afecțiuni metabolice, radiație etc.

PATOGENIE ȘI PARTICULARITĂȚI IMUNOLOGICE. FENOMENUL DE LATENȚĂ VIRALĂ. În majoritatea cazurilor, infectarea primară evoluează asimptomatic, doar 10-15% dintre copii manifestă tabloul clinic de primoinfecție herpetică (PIH). HSV pătrunde prin mucoasa bucofaringiană sau genitală, multiplicându-se la poarta de intrare. Uneori, în caz de rezistență umorală nespecifică inadaptată, încărcătură virală înaltă sau tulpină virală foarte

virulentă, HSV depășește ganglionul senzitiv, producând afectări viscerale – hepatite, encefalite, pneumonii (la gravide, la persoane imunodeprimite) sau diseminări hematogene cu afectări poliviscerale – forme generalizate (la nou-născuți). Spre finele episodului de PIH, unii virioni migrează centripet de-a lungul axonilor căilor senzitive până la nucleul neuronului senzitiv primar (Gasser al trigemenului pentru HSV-1 sau sacral pentru HSV-2), unde se multiplică încă 6-8 zile, după care se instalează latența virală, ceea ce corespunde perioadei de remisie clinică.

Fenomenul de latență virală (LV) se caracterizează prin stoparea ciclului de replicare virală, cu persistentă în starea latentă a HSV în ganglionii nervoși senzitivi, care inervează zonele cutanate, la nivelul cărora a avut loc PIH. În această stare, virusul se află la adăpost de răspunsul imun al gazdei și de acțiunea preparatelor antivirale [4, 8].

În unele cazuri (febră, oboseală, traumatisme, insolații, suprarăcirii, stres, menstruație, stări de imunodepresie dobândite), virusul latent se reactivează, devenind virulent și contagios, migrează centrifug pe traseul axonilor senzitivi către celulele cutaneomucoase respective. Au loc inflamarea și distrucția celulelor cu apariția unei reactivări herpetice (RH) simptomatice, care se caracterizează prin afectarea aceluiași zone ale corpului, cu o evoluție clinică mai puțin pronunțată decât PIH.

În patogenia herpesului recidivant are o deosebită importanță imunosupresia. S-a constatat că pacienții cu infecție herpetică recidivantă prezintă insuficiențe ale mecanismelor imunologice de protecție, care sunt cauzate de proprietatea unică a herpesvirusurilor în replicare de a bloca HLA receptorii și conduc la dereglarea genezei de anticorpi, α -interferon, T-limfocite citotoxice CD8.

Primoinfecția herpetică (PIH) este reprezentată de leziunile apărute în urma primului contact cu HSV-1 sau 2 al unei persoane care nu posedă anticorpi anti HSV-1 sau 2.

Reactivările herpetice (RH) sunt manifestările clinice ale IH (la 1-2% din pacienți cu anticorpi către HSV-1 și 50-90% către HSV-2), care apar sub acțiunea unor factori declanșatori și au aceeași localizare, însă sunt mai puțin severe.

Infecția herpetică latentă este determinată de absența manifestărilor clinice cu latența virusului în ganglionii nervoși senzitivi respectivi. Răspunsul imun constă din: răspuns imediat nespecific (primele 4 ore), reprezentat de celulele Natural Killer, răspuns precoce (primele 92 de ore) – interferoni (α și β și răspuns imun tardiv, specific anti HSV-1 și 2 (umoral și celular). Răspunsul imun umoral constă în apariția de anticorpi specifici IgM (după a 7-a zi a bolii) și IgG (după a 15-a zi a bolii), care vor proteja organismul de noi viremii cu același virus, dar nu vor putea lichida latența virală și reactivările virale. Răspunsul imun celular reprezintă baza imunității antiherpetice și constă în distrugerea

celulelor infectate sub acțiunea limfocitelor T citotoxice și a celulelor Natural Killer. Inițial, macrofagele, monocitele fagocitează HSV, prezentând antigenii virali spre limfocitele T (LT), care le vor recunoaște, se vor sensibiliza și se vor activa, pornind spre o proliferare și diferențiere. Se vor produce LT efectoare (citotoxice și producătoare de limfokine) și LT cu memorie. LT activate au acțiuni citotoxice; „helper“ – de stimulare a B-limfocitelor în vederea sintezei de anticorpi specifici; secreție de limfokine cu acțiune antivirală, dintre care cea mai importantă este γ -interferonul; și participare la reacția inflamatorie locală. Un rol important în răspunsul imun celular anti HSV li se atribuie interleukinelor și interferonului.

MORFOPATOLOGIE. Infecția herpetică se caracterizează prin degenerescență nucleară, infiltrație cu mononucleare, celule gigante multinucleare, rareori (în encefalite, hepatite, pneumonii) – infiltrație perivasculară cu necroze hemoragice.

CLASIFICAREA FORMELOR CLINICE

Conform etiologiei:

1. IH cu HSV-1
2. IH cu HSV- 2

Conform evoluției clinice:

1. Primoinfecție herpetică
2. Recurență (reactivare) herpetică
3. Infecție herpetică latentă

Conform localizării:

- IH cu manifestări mucocutanate;
- IH cu manifestări urogenitale;
- IH cu afectarea căilor respiratorii superioare (IRA);
- IH cu manifestări oftalmice (oftalmoherpes);
- IH cu manifestări neurologice;
- IH cu afectări viscerale;
- IH generalizată;
- IH neonatală.

IH cu manifestări mucocutanate

A. Forme clinice în funcție de localizare:

- gingivostomatită herpetică;
- herpes labial;
- herpes perioronazal;
- herpes temporal;
- herpes gluteal;
- rinită herpetică.

B. Forme rare:

- eczema herpetică Kapoși-Juliusberg (sinonime: pustuloza varioliformă, sindromul Kapoși);
- eritem polimorf asociat herpesului;
- „panaritiu herpetic” (herpesul digital) și palmar;
- herpes gladiatorum.

C. Conform evoluției:

- tipice,
- atipice:
 - ✓ hemoragică;
 - ✓ hemoragico-necrotică;
 - ✓ zosteriformă;
 - ✓ edematoasă;
 - ✓ abortivă;
 - ✓ diseminată;
 - ✓ migrantă.

Conform severității:

- 1) ușoare,
- 2) medii,
- 3) severe.

IH cu HSV-1 afectează mai frecvent partea superioară a corpului (față, gât, trunchi, până la fese), însă este implicat și în 10-30% din localizările genitale.

IH cu HSV-2 afectează, de regulă, zonele genitale (organele genitale, uretra, regiunea perianală) și determină infecțiile herpetice ale nou-născutului, dar poate condiționa și leziuni extragenitale.

Infecția herpetică cu manifestări mucocutane

TABLOU CLINIC. Perioada de incubație este de 2-26 de zile (în medie 6-10 zile). Indiferent de localizare, herpesul cutanat tipic se manifestă inițial ca o maculă congestionată de mărimea unui bob de linte, care este precedată cu câteva ore de senzații de usturime, înțepătură, arsuri și prurit. În câteva ore, această mică pată roșie se transformă într-o veziculă, având bază eritematoasă, perlată, cu un conținut lichid inițial clar, care repede devine tulbure. Veziculele sunt grupate în buchete, superficiale și fragile, se decapitează rapid, fiind înlocuite cu cruste. Crusta va cădea fără a lăsa cicatrice. În perioada de formare a veziculei, apare durerea locală, însoțită de adenopatie regională.

Erupția herpetică pe mucoase evoluează asemănător, însă fără formarea crustelor: veziculele se sparg rapid și lasă o ulceratie, care se infectează cu alți microbi și uneori se acoperă cu membrane false. Apariția herpesului imprimă

bolnavului o stare de indispoziție generală, astenie, somnolență, cefalee, insomnie, agitație, nervozitate, scăderea poftei de mâncare, uneori grețuri, diaree ori constipație, febră, frisoane, mialgii spinale accentuate la extensia capului. Toate aceste simptome, în caz de evoluție favorabilă, cedează în 3-5 zile de la debut.

Astfel, procesul herpetic tipic durează 7-14 zile, în evoluția sa urmând 4 etape: eritem, veziculă, crustă, convalescență (de detașare a crustelor).

Forma hemoragică. În fond, se deosebește de cea tipică doar prin caracterul hemoragic al lichidului vezicular și, respectiv, prin culoarea întunecată a crustelor. Uneori, această formă pe parcurs se manifestă prin necroze și formare de cruste groase, cicatrizante.

Forma hemoragico-necrotică. Se întâlnește foarte rar, în special la imuno-deprimați (pacienți cu SIDA, neoplazii, leucemii, limfoame, chimioterapii etc.) și se caracterizează prin erupție de vezicule hemoragico-necrotice extinse, în buchete, pe fundal edematos-hiperemiat al pielii, uneori în locuri caracteristice pentru Herpes zoster (de a menționa absența sindromului dolor). Pe parcurs, veziculele se necrotizează, procesul finalizându-se cu formarea de cicatrice timp de 14-16 zile.

Forma edematoasă. Poate fi întâlnită în cazul recidivelor herpesului în locurile bogate în țesut adipos subcutanat lax (buze, zona periorbitală, vulva) și se manifestă printr-un proces edematos în locurile sus-numite, fără erupții tipice.

Recidivele herpesului apar, de obicei, pe aceleași sectoare ale pielii și/sau mucoaselor. Uneori, erupțiile tipice pot apărea simultan pe diverse porțiuni ale corpului (**forma diseminată**) sau fiecare RH nouă are o altă localizare (**forma migrantă**).

Forma abortivă se caracterizează prin stoparea procesului herpetic la etapa de eritem și edem, cu senzații de usturime și prurit, fără formare de vezicule. Este o formă ușoară, mai caracteristică pentru RH.

Herpesul zosteriform poate fi confundat cu Herpes zoster, se manifestă prin apariția de erupții herpetice tipice în zona de proiecție a unui nerv (pe membre, trunchi, față), care sunt însoțite de dureri de tip nevralgic și semne toxice generale. Un semn distinctiv între herpesul simplex zosteriform și herpesul zoster este absența nevralgiei postherpetice (durerii cronice postzosteriene) în perioada latentă.

Gingivostomatita herpetică. Afectează, de obicei, copiii în vârstă de 1-4 ani, în perioada de apariție a dinților sau după manipulații stomatologice (PIH), uneori se depistează la tineri în perioada pubertară și la adulți după extragere de dinți (RH). Debutul maladiei este acut, cu febră de 38-39°C, alterarea stării generale, disfagie, grețuri. Din primele zile se constată stomatită veziculoasă, ulterior aftoasă. Mucoasa este hiperemiată, edemațiată, cu multiple vezicule, localizate pe mucoasa jugală, palatină, gingivală, linguală, amigdaliană, deseori și pe buze, menton și perioronazal. Veziculele ulcerează rapid, ulcerările se acope-

ră cu depozit cenușiu, sunt însoțite de dureri intense, hipersalivare, halenă fetidă, tulburări de masticatie, adenopatie submandibulară și laterocervicală. Leziunile herpetice se pot suprainfecta și cu levuri, determinând în continuare aspect clinic de stomatită levurică. Evoluția este favorabilă, însănătoșirea survine în 8-15 zile. În unele cazuri, leziunile herpetice pot fi răspândite prin autoinoculare pe față, gât, torace; la copiii care sug degetul se poate dezvolta panarițiu herpetic.

Herpesul labial și perioronazal. Mai frecvent este o manifestare a RH. Inițial, maladia se manifestă prin prurit, arsură sau senzație de tensiune și căldură la locul pe care va apărea herpesul (la nivelul buzelor și perioronazal) pe parcursul a câteva ore. Urmează stadiul eruptiv cu o maculă eritematoasă, congestivă, pe care se reliefează curând elemente papuloase, ce se transformă rapid în vezicule dispuse în buchet, cu conținut lichidian limpede. Tabloul clinic poate fi însoțit de adenopatie regională și temperatură subfebrilă. Pe parcurs, conținutul veziculelor se tulbură, urmând stadiul de cruste serosanguine superficiale, care după îndepărtare, peste 7-10 zile de la debutul erupției, lasă o maculă pigmentată. Se consideră că 7% din populația umană prezintă mai mult de două episoade de herpes labial pe an. Uneori IH poate afecta diferite porțiuni ale feței – obrazii, regiunea mentonului, fruntea, pleoapele; pavilioanele urechilor, regiunea gluteală – manifestările clinice având trăsături similare celor descrise mai sus.

Eczema herpetică Kapoși-Juliusberg (sinonime: pustuloza varioliformă, sindromul Kapoși) reprezintă o formă severă, mai rar întâlnită a IH, în care letalitatea atingea 40% până la aplicarea în practica medicală a aciclovirului. Poate evolua ca PIH (la sugarii care suferă de dermatită atopică) sau RH (la adolescenți sau adulți imunodeprimați cu diverse dermatoze sau arsuri extinse). Eczema herpetică la sugari se manifestă pe fundal de acutizare a dermatitei atopice prin febră înaltă (39-40°C), sindrom toxic general pronunțat, limfadenopatie, leziuni cutanate inițial veziculoase, asemănătoare celor din varicelă, care însă sunt grupate și au evoluție pustulo-hemoragică. Elementele cutanate se localizează inițial în locurile afectate de eczemă atopică (mai frecvent pe față), au tendință spre confluaire, formând zone erozive extinse, la periferiile cărora pot apărea elemente eruptive noi. Pe parcurs, eroziunile se acoperă cu cruste sero-hemoragice sau sero-purulente, după detașarea cărora rămân pete hipo- sau hiperpigmentate, rareori – cicatrice superficiale. În formele severe se afectează și mucoasa bucală, oculară (conjunctiva, corneea – fotofobie, lăcrimare, edem palpebral pronunțat), otite, apar diseminări pluriviscerale (hepatite, pneumonii), necroze suprarenale, șoc, meningism. Prognosticul în general este favorabil, afectările pluriviscerale îl agravează mult. Durata maladiei este de 2-6 săptămâni.

Eczema herpetică la adolescenți sau adulți (prin RH) se manifestă la pacienții afectați de dermatoze sau arsuri însoțite de suprafețe erozive extinse. Veziculele herpetice, de obicei unice, uneori grupate, apar la periferiile suprafețelor

erozive, au tendință spre confluaare, uneori rămân neobservate. Starea generală a pacientului în această formă este puțin alterată, uneori se apreciază subfebrilitate, limfadenopatie, mai rar – cefalee. Prognosticul este favorabil, durata maladiei este de 10-14 zile, afectări pluriviscerale nu se înregistrează. Complicațiile eczemei herpetice sunt rare, prin suprainfecții cu *Staphylococcus aureus* sau *Streptococcus pyogenes*, pot fi septice cu sfârșit letal.

Eritemul polimorf (EP) asociat herpesului este precedat cu 2-10 zile de un episod de IH (herpes labial, genital etc.) recidivantă. Maladia debutează cu fenomene toxice generale (cefalee, febră) după care mai frecvent pe pielea feței, membrilor superioare apar erupții polimorfe (elemente eritematos-papuloase pe bază edemată cu dimensiuni de 4-15 mm în diametru, de culoare roșie aprinsă cu nuanță cianotică, centrul înfundat („ombilicat”) și cu tendință spre extindere. În cazuri severe, apar și erupții urticariene și/sau buloase extinse. Erupțiile afectează simetric tot corpul, frecvent sunt depistate leziuni ale palmelor și tălpilor, pot fi afectate și pavilioanele urechilor. Există o tendință notabilă către fotodistribuiția leziunilor pielii. În funcție de severitatea bolii și gradul de afectare a mucoaselor, EP se clasifică în EP forma minoră sau majoră. EP forma majoră este o formă clinică gravă și mai durabilă (5-6 săptămâni), ce caracterizează leziunile îndelungate ale pielii și mucoaselor, fiind asociată în 5-10% din cazuri cu sfârșit letal.

Panarițiul herpetic (herpesul digital) și herpesul palmar. Este una dintre cele mai rar întâlnite forme clinice ale herpesului, care poate evolua atât prin PH, cât și prin RH. Apare mai frecvent la copiii cu stomatită herpetică (PH), care își sug degetele (autoinoculare), la persoanele tinere (20-30 de ani) – personal medical (stomatologi, asistente medicale), care vin în contact cu leziunile sau secrețiile infectate ale pacienților; este posibilă apariția RH digitale sau palmare la frizeri, croitori, pescari, în locurile de microtraumatizare permanentă a sectoarelor palmare (RH). Maladia se manifestă prin apariția erupțiilor veziculare pe degete, tegumentele periunghiale, palme. Fiind mai puțin vizibile, uneori mascate de un edem inflamator și hiperemie dureroasă, veziculele pot conflua (sau sunt multicamerale), conținutul lor repede se tulbură, realizând bule mari, uneori cu conținut hemoragic. Este necesar de a menționa că regresarea erupțiilor deseori decurge fără stadiul de cruste. Herpesul digital este însoțit frecvent de limfadenită și limfangită, nevralgii. Infectarea conținutului vezicular cu stafilococ auriu modifică tabloul clinic, mimând un panarițiu stailococic.

Herpesul gladiatorum (herpesul luptătorilor). Reprezintă o formă rară a IH (prin PIH sau RH), posibilă la persoanele care practică sporturi de contact (rugby, trântă etc). Au fost înregistrate izbucniri epidemice în timpul competițiilor sportive, frecvența acestei forme clinice estimându-se la 2,6-7,6% printre spor-

tivi și crescând odată cu durata practicării acestui sport. Erupțiile herpetice (veziculele grupate) sunt localizate pe porțiunile corpului, care vin în contact direct (violent) în timpul luptelor – mai frecvent afectându-se fața (70%), membrele, trunchiul. În cazul localizării faciale a herpesului gladiatorum, prin autoinoculare este posibilă afectarea pleoapelor, sclerelor, corneei. Evoluția clinică este similară formelor cutanate ale IH, semnele toxice generale și limfadenopatia fiind mai pronunțate pe parcursul PIH decât în RH. În circa 1/4 din cazuri, herpesul gladiatorum în condiții similare va recidiva.

Infecția herpetică cu afectarea căilor respiratorii superioare

Rinita herpetică. Se caracterizează prin erupție de vezicule herpetice grupate pe mucoasa nazală și pe tegumentele perinazale, rinoree. Se constată febră, adenopatie laterocervicală. Evoluția este spontan favorabilă către vindecare în 7-10 zile. Diagnosticul și tratamentul sunt similare celor din herpesul labial și perioronazal.

Infecția respiratorie acută cu HSV. Primoinfecția cu HSV-1 la copii și adolescenți foarte des are tablou clinic de IRA. Frecvența acestei forme clinice este subestimată, ultima fiind deseori confundată cu herpangina (în infecția cu virusii Coxsackie A și B). În cazuri rare (contacte orogenitale), primoinfecția cu HSV-2 de asemenea poate debuta prin tonzilofaringită herpetică, dar asociată clinic cu herpes genital. Maladia debutează acut, cu febră 38-39°C, cefalee, alterarea stării generale, inapetență. Se constată odinofagie și disfagie importante. Obiectiv se depistează angină sau faringită herpetică, mucoasa orofaringelui este hiperemiată, cu vezicule, care se erodează rapid, formând ulcerații localizate la nivelul faringelui posterior, pe amigdale, pilieri și palat, se constată adenopatii laterocervicale. În circa 10% din cazuri, veziculele herpetice pot fi depistate și pe mucoasa orolabială. Pe parcurs, ultimele se pot acoperi cu depozit cenușiu. Evoluția este favorabilă, însănătoșirea survine în 8-15 zile.

Infecția herpetică cu manifestări neurologice

Spectrul clinic al infecției herpetice a sistemului nervos cuprinde preponderent următoarele manifestări [5, 9]:

- encefalită acută;
- meningită limfocitară benignă recurentă;
- nevrită facială acută;
- mielită transversă ascendentă;
- mononevrită periferică senzitivă.

Encefalita (meningoencefalita) herpetică (EH) ocupă un loc deosebit în multitudinea de manifestări clinice ale infecției herpetice, fapt condiționat de severitatea maladiei, de decesele frecvente și consecințele grave asociate acestei forme clinice la copii și adulți.

Evoluția infecției cu HSV corelează cu vârsta copiilor, fiind condiționată de particularitățile persistenței virusilor și reacțiile imune specifice și nespecifice ale gazdei, în consecință determinându-se două variante de evoluție a infecției cu HSV la copii:

Varianta I – în caz de infectare intrauterină, intranatală și postnatală precoce, în special la prematuri se declanșează infecție herpetică generalizată cu afectarea SNC și a altor sisteme, mai rar are loc afectarea izolată a SNC.

Varianta a II-a – infectarea cu HSV a copiilor mai mari de 3 ani mai frecvent conduce spre persistența latentă a virusului în ganglionii senzoriali. Declanșarea encefalitei se produce prin activarea virusului latent și răspândirea lui spre SNC pe căi neurogene. În acest caz, EH se caracterizează prin afectarea focală a encefalului. Formele generalizate sunt rare.

În funcție de vârstă, se determină câteva variante de evoluție a EH la copii.

Particularități clinice ale EH la nou-născuți. Boala se dezvoltă pe parcursul primelor patru săptămâni ale vieții, iar în caz de IH generalizată – în primele 7-10 zile după naștere.

Infectarea intrauterină în trimestrul I al gravidității are drept rezultat malformații ale fătului sau avort spontan.

Infectarea fătului în trimestrele II-III ale sarcinii poate produce forme manifeste ale herpesului la nou-născut – generalizate sau locale (ale SNC, al ochilor, pielii, mucoasei bucale) și portaj latent. Astfel de pacienți se nasc prematuri, în hipoxie, cu semne de inhibiție a SNC – apatie, copiii sug slab, activitate spontană musculară diminuată, hipotonie musculară, hiporeflexie. În cazul în care procesul infecțios se finalizează intrauterin, sindromul general infecțios la naștere este absent, parametrii clinico-biochimici ai sângelui și licvorului sunt normali. În sângele mamei și nou-născutului se apreciază anticorpi anti HSV IgM și IgG. În catamneză – peste 10-24 de luni, se apreciază retard mental, deficit motor, tetrapareze și paralizii de nervi cranieni, epilepsie.

Infectarea intranatală cu evoluție spre EH. Maladia are debut acut, la a 14-21-a zi de viață, cu febră, convulsii generalizate la 60-80% dintre nou-născuți cu alterarea conștiinței (în 1-3-a zi a bolii). La prematuri, EH se caracterizează prin debut subacut, subfebrilitate, hipotonie musculară, tremor, obnubilare, temperatura corpului normală sau subnormală.

În funcție de termenele de dezvoltare, se disting două tipuri de evoluție a EH la nou-născuți:

EH neonatală precoce – cu debut în primele 7 zile de viață – se caracterizează prin progresia rapidă a semnelor neurologice din primele ore de boală cu tulburări de conștiință până la comă, convulsii generalizate (la 50% din pacienți). Începând cu a 14-21-a zi a bolii, apar semne de focar. La circa o jumătate din pacienți se depistează și manifestări herpetice viscerale (afectarea ficatului,

pulmonilor). Este necesar de a menționa absența sindromului toxiinfecțios și a manifestărilor herpetice muco-cutanate.

EH neonatală tardivă se manifestă la a 14-28-a zi de viață prin debut acut, cu febră și semne toxice generale. La majoritatea pacienților în anamneză, cu 1-2 săptămâni înainte de îmbolnăvirea în cauză, se menționează erupții herpetice pe partea piloasă a capului sau pe partea superioară a trunchiului. Pe parcurs, la a 2-a – a 4-a zi a bolii, la copii apar convulsii generalizate (la 2/3) sau de hemitip (la 1/3 pacienți) și tulburări de conștiență până la comă (la 2/3) sau obnubilare (la 1/3 pacienți). Manifestări herpetice generalizate, cutanate sau viscerale nu se atestă.

EH la sugari (2-12 luni) – în anamneză în 35% din cazuri se menționează manifestări herpetice mucocutanate (gingivostomatită), herpes oftalmic sau contact cu rude apropiate cu recădere manifestă a IH. Mai rar maladia debutează pe fundal de stomatită aftoasă sau herpes oftalmic. Debutul bolii este acut, în jumătate din cazuri – cu generalizarea infecției. Se apreciază semne toxice generale, febră, la a 3-a a 6-a zi a bolii – convulsii și tulburări de conștiență până la comă, decorticare, decerebrare, insuficiență respiratorie și poliorganică. Semnele de focar cerebral la copii apar mai târziu, oglindind prematuritatea funcțională și organică a sistemului nervos central. Sechele: agnozie parțială sau totală, hemi- și tetrapareze, ataxie, tulburări comportamentale, accese epileptice.

EH la copii mai mari de 1 an se caracterizează prin predominarea formelor focale asupra celor difuze, ceea ce este condiționat de reactivarea infecției herpetice latente și de pătrunderea HSV în encefal retroaxonal prin ganglionii senzoriali ai nervilor trigemen, olfactiv, vag, ocular sau oculomotor. Perioada de incubație este de 2-26 de zile. Cu 1-2 săptămâni înainte de debut, poate fi un sindrom de catar respirator. Debutul maladiei este acut, cu febră 38-40°C, la 15-25% din pacienți se apreciază erupții herpetice mucocutanate (gingivostomatită, herpes oronazal, auricular etc.), cefalee progresivă, vome, tulburări de conștiență până la comă, convulsii repetate generalizate, edem cerebral, anizocorie, hemipareză. Urmează faza de stare a EH, caracterizată prin tulburări de conștiență de la obnubilare până la comă, convulsii repetate până la epistatus și dereglări ale funcțiilor vitale, semne neurologice de focar, hemi- și tetrapareze, hiperchinezii; agnozie, apraxie, afazie; semne meningiene nepronunțate și nepermanente. Sechele – gradul deficitului neurologic variază: tulburări motorii locale, sindrom epileptic, dereglări intelectuale și psihice severe.

DIAGNOSTICUL EH. Criterii epidemiologice – contactul cu un pacient cu IH (primoinfecție sau reactivare).

Criterii clinice (debut acut, precedat de un sindrom de catar respirator, sindrom meningian nepermanent, sindrom encefalic cu tulburări de conștiență, sindrom convulsiv) în corelație cu investigații complementare generale.

Criterii paraclinice:

- determinarea agentului etiologic, a virusului herpetic, antigenilor săi sau a ADN-ului viral în LCR și sânge prin metode virusologice clasice (izolarea și identificarea HSV pe culturi celulare), imunofluorescență cu anticorpi monoclonali (policlonali) și tehnici PC;
- teste serologice – aprecierea și evaluarea anticorpilor IgM anti – HSV și IgG anti-HSV în ser și LCR, valoarea titrelor lor în dinamică (sunt importante fiind apreciate în raport cu rezultatele investigațiilor virusologice [2,9];
- teste imunologice: aprecierea imunității tisulare (limfocitele T-CD4 și T-CD8; interferonul seric, α - și γ - interferoanele, factorului de necroză tumoral, interleukinele, citokinele etc.);
- hemoleucograma: leucocitoză cu devierea formulei leucocitare spre stânga, creștere ușoară/moderată a VSH-lui;
- analiza lichidului cefalorahidian (LCR) în decurs de 3-5 zile de la debutul maladiei poate rămâne nemodificată sau relevă o pleiocitoză limfocitară moderată ($20-500 \cdot 10^6/l$), proteinorahie ($1,5-2,0 \text{ g/l}$).

La a 5-a – a 7-a zi a bolii poate fi utilizată rezonanța magnetică nucleară (RMN) cerebrală sau tomografia computerizată (CT) cerebrală.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL al EH se va face cu meningita tuberculoasă atipică, encefalita varicelozosteriană, alte encefalite (meningoencefalite) virale sau bacteriene cu lichid clar, traumatisme craniocerebrale, tumori cerebrale etc.

PROGNOSTICUL în EH este incert, fiind condiționat de starea de conștiință (coma este un factor important de prognostic nefavorabil – în cazurile cu comă, mortalitatea atinge 70-80%), de precocitatea diagnosticului și tratamentului (50% din supraviețuitori vor rămâne cu sechele neurologice grave). Luând în considerare severitatea maladiei și faptul că numai un diagnostic și un tratament timpuriu cu aciclovir pot ameliora prognosticul, se impune inițierea tratamentului cu aciclovir la cea mai mică suspiciune.

TRATAMENTUL EH. Tratamentul etiologic este foarte important să se înceapă cât mai timpuriu, chiar și atunci când diagnosticul este suspect în baza datelor clinice [8, 9]. Inițierea tratamentului cu Aciclovir (AV) în primele 4 zile de la debutul encefalitei va favoriza o creștere a ratei de supraviețuire până la 92%.

Aciclovirul se administrează în doză de 30-45 mg/kg/24 de ore în 3 prize i.v., lent, în soluție izotonică de clorură de sodiu, zilnic, în perfuzie, timp de 10-14 zile. În cazul administrării precoce (până la comă) a Aciclovirului, doza este de 30 mg/kg/24 de ore, i.v., lent, în soluție izotonică de clorură de sodiu, în perfuzie, timp de 10-14 zile, zilnic. În cazul inițierii tratamentului copilului în stare de comă – 45-60 mg/kg/24 de ore i.v., lent, zilnic timp de 14-21 de zile.

Doza mică de AV, durata tratamentului mai mică de 14 zile, tratamentul îndelungat cu corticosteroizi pot favoriza recăderea EH peste 14 zile-3 luni de la finisarea tratamentului cu Aciclovir. Tratamentul repetat cu AV i.v. poate fi eficient, dar prognosticul neurologic se va agrava.

Pentru sporirea eficacității terapiei antivirale, se recomandă terapie combinată [8, 9]:

- a) Aciclovir + Imunoglobulină polivalentă de uz endovenos (pentaglobină, santoglobină, 5 ml/kg/24 de ore, timp de 3 zile, zilnic sau peste o zi nr. 3, de a repeta peste o săptămână);
- b) Aciclovir + preparate de interferon (Interferon 500000 UI/kg/zi timp de 5 zile, alfa-interferon 150000 UA; 500000 UA sau 1000000 UA de 2 ori pe zi 10 zile zilnic, în supozitoare, de a repeta peste 10 zile).

Combaterea edemului cerebral în faza acută se face prin administrare de diuretice osmotice (manitol sol 20% la copii în doză de 0,25-0,5 g/kg la o priză) și corticosteroizi (Dexametazon sau Dexazon, doză la copii – 0,5-1,0 mg/kg/24 de ore) timp de 6-8 zile. Se vor aplica perfuzii endovenoase cu soluții de Albumină (10-20% câte 5-10 ml/kg/24 ore), sau Plasmă, Furosemid (1-2 mg/kg/24 ore, la necesitate).

Jugularea și prevenirea acceselor convulsive se vor obține prin administrare de anticonvulsive (Diazepam, Fenobarbital etc.), în funcție de manifestările clinice și electroencefalografice ale lor.

Se vor administra antiagregante – Trental, Curantil, mai târziu – Piracetam, Solcoseril, Fenobarbital, Diacarb.

În perioada de convalescență sunt indicate proceduri fizioterapice, masaj curativ, acupunctură.

IIH CU AFECTĂRI VISCERALE. Afectările viscerale apar în urma viremiilor, de obicei, la pacienți imunocompromiși, gravide și se manifestă prin esofagită herpetică, pneumonie herpetică, hepatită herpetică, uneori afectarea suprarenalelor, intestinelor, pancreasului.

Esofagita herpetică este o formă mai rar întâlnită a PIH cu HSV-1, uneori apare concomitent cu gingivostomatita herpetică și se manifestă clinic prin odinofagie. Esofagita herpetică reprezintă o complicație frecventă la pacienți imunocompromiși, dar posibilă și la pacienții imunocompetenți. Cele mai multe cazuri etiologic sunt provocate de HSV-1, afectarea are loc prin primoinfecție. La imunocompetenți, maladia are o evoluție favorabilă. tratamentul poate fi simptomatic. HSV mai rar (4-16%) decât CMV (40%) poate fi cauza esofagitei la pacienții cu SIDA. Diagnosticul poate fi continuat prin examenul citologic și virusologic al biopsatului. **Tratamentul:** AV endovenos (15 mg/kg/24 de ore) la pacienți imunocompromiși. Se consideră că esofagita herpetică la imunocompetenți este receptivă la AV per os în doză de 800 mg de 3 ori pe zi.

IH generalizată este o formă foarte rar întâlnită a IH recidivante (RH), care are multe trăsături comune cu IH cu afectări viscerale, se întâlnește la nou-născuți și la pacienții cu HIV și SIDA.

Infecția herpetică neonatală

Infecția herpetică neonatală (IHN) este provocată mai frecvent de HSV-2 [5,7], realizat pe cale verticală (herpes genital la mamă, primoinfecție sau reactivare, fiind influențat și de unele particularități ale sistemului imun al gravidei). Se consideră că până la 1% din gravide excretă asimptomatic și intermitent HSV-2 prin secrețiile genitale, iar IHN în majoritatea cazurilor este transmisă vertical de la mamele asimptomatice. Infectarea antenatală precoce conduce la moartea fătului sau la vicii incompatibile cu viața. Infectarea în termene mai tardive se realizează uneori prin primoinfecție herpetică care este întotdeauna simptomatică din cauza imaturității sistemului imun și se manifestă prin trei forme clinice:

- 1) forma clinică cu afectarea pielii, ochilor și gurii;
- 2) forma clinică cu afectarea SNC;
- 3) herpesul neonatal diseminat – circa 20% din toate cazurile de IHN.

Forma clinică cu afectarea pielii, ochilor și gurii este cea mai frecventă, primele semne clinice apar la a 2-a – a 7-a zi de viață, uneori fiind prezente chiar la naștere. Se manifestă prin vezicule herpetice localizate la nivelul pielii, ochilor și gurii (gingivostomatită, faringită, conjunctivită, keratoconjunctivită) și în zonele cutanate traumatizate cu forceps etc. Veziculele ulcerează rapid, în formele severe pot apărea bule, pustule sau leziuni necrohemoragice diseminate. În 90% din cazuri infecția va afecta SNC sau va evolua spre forma diseminată, în 10% din cazuri – prognosticul este favorabil, totuși, fiind prezent riscul RH ocular, ce poate evolua în timp către cecitate [6].

Forma clinică cu afectarea SNC (meningoencefalită severă) debutează după a II-a zi de viață, cu evoluție progresivă, letalitate de peste 70% și sechele neurologice severe la 90-95% din supraviețuitori.

Herpesul diseminat neonatal se manifestă prin tablou clinic de septicemie neonatală cu afectări multiviscerale. Se caracterizează prin debut treptat, cu refuzul sânelui, febră, în 50% cazuri – erupții veziculare herpetice, peteșii, icter cu sau fără hepatosplenomegalie, apnee, hipoglicemie, acidoză, uneori – detresă respiratorie acută și colaps cardiovascular. În absența tratamentului etiologic, boala progresează cu afectarea SNC (convulsii, comă, semne clinice de meningită sau meningoencefalită); afectare hepatică (hepatită necrozantă), pneumonie interstițială gravă, trombocitopenie progresivă, miocardită, enterocolită necrozantă, esofagită, keratită, SCID. Prognosticul este sumbru, letalitatea atinge 80%, sechelele neurologice severe se înregistrează la 50% dintre supraviețuitori [7].

DIAGNOSTICUL IHN. Diagnosticul etiologic se va baza pe detectarea HSV și/sau ADN HSV în raclaje de pe piele, mucoase, conjunctive, cavitatea bucală și orofaringe, urină, LCR. Detectarea ADN HSV în LCR pledează pentru HN diseminat sau cu afectarea SNC. Anticorpilor către HSV (IgM și IgG) se determină în seruri perechi, la mamă și copil, având valoare diagnostică doar în corelație cu aprecierea virusului sau ADN-ului viral.

Tratamentul HN. Riscul înalt de letalitate și sechele neurologice importante impun inițierea tratamentului antiviral cu Aciclovir din momentul în care s-a suspectat IH (HN) și pe toată perioada investigațiilor de laborator. Se va indica Aciclovir endovenos (60 mg/kg/24 de ore în trei prize) timp de 14 zile, în cazul formelor clinice cu afectarea pielii, ochilor și gurii [6], și timp de 21 de zile – în cazul formelor generalizate sau în encefalita herpetică neonatală.

TRATAMENTUL infecției herpetice cu **HSV-1 și HSV-2.** Actualmente, ținta tratamentului în infecția herpetică include [2,8]:

- 1) reducerea severității bolii, scăderea contagiozității și riscului de complicații prin inhibarea replicării virale;
- 2) asigurarea unui răspuns imun adecvat.

Aceste obiective pot fi atinse prin:

- tratament etiologic antiviral;
- terapie imunomodulatoare (interferoni, inductori ai interferonogenezei preparate cu anticorpi antiherpetici);
- tratament patogenic, inclusiv antiinflamator, topic, analgezic.

Tratamentul etiologic. Majoritatea substanțelor antivirale utilizate în terapia infecțiilor produse de herpesvirusuri acționează prin inhibarea sintezei ADN-ului viral și sunt, din punct de vedere chimic, analogi nucleozidici ai bazelor purinice sau pirimidinice. Cei mai utilizați compuși în terapia infecțiilor produse de herpesvirusuri sunt: Aciclovirul și analogii săi – Penciclovirul și Ganciclovirul. Valaciclovirul, Famciclovirul și Valganciclovirul sunt pro-medicamente cu același spectru de acțiune ca și compușii-părinți, dar cu biodisponibilitate orală superioară, ce permite administrarea pe cale orală.

Aciclovirul (Zovirax, Virolex, Euvirox) este livrat sub formă de comprimate a 200 mg, 400 mg, 800 mg, suspensie pentru uz intern (200 mg/5 ml și 400 mg/5 ml), unguent și cremă 5%, unguent oftalmic 3%, flacoane pulbere injectabilă pentru uz endovenos (250 mg și 500 mg). Aciclovirul (AV) se acumulează doar în celulele infectate (în cele neinfectate concentrația lui nu depășește 1%). Astfel se explică absența proprietăților citotoxice, eratogene și mutagene ale aciclovirului. AV este activ in vivo asupra virusurilor Herpes simplex 1,2, varicelozosterian, Epstein-Barr, Cytomegalovirus (virusii sunt enumerați în ordinea descrescândă a sensibilității lor la Aciclovir). Se estimează că eficacitatea aciclovirului în tratamentul infecției cu HSV-1 și 2 constituie 75-90%; cu VVZ –

60-80%, cu CMV – 30-70%. Este posibilă afectarea tranzitorie a funcției renale, prin cristalizarea AV în tubii renali, care poate fi prevenită prin hiperhidratarea bolnavului (un litru de lichide la fiecare 1 g de aciclovir), respectarea diluțiilor la administrarea endovenoasă și administrare endovenoasă lentă.

Dozare. *Gingivostomatită herpetică:* 15 mg/kg per os de 5 ori/zi timp de 7 zile, în formă severă: 5 mg/kg endovenos sau 250 mg/m² endovenos fiecare 8 ore timp de 5-7 zile. În primul episod de *herpes genital:* 200 mg per os x 5 ori/zi timp de 7-10 zile sau 400 mg per os de 3 ori/zi timp de 7-10 zile, în formă severă: 5 mg/kg endovenos sau 250 mg/m² endovenos fiecare 8 ore timp de 5-7 zile. În *herpesul neonatal:* la prematuri: 10 mg/kg endovenos fiecare 8 ore (la prematuri mai mici de 34 de săptămâni – cu interval de 12 ore). La nou-născuți în termen: 20 mg/kg endovenos fiecare 8 ore timp de 14-21 de zile (21 de zile în caz de encefalită sau formă generalizată). În *encefalita herpetică:* 10-15 mg/kg endovenos fiecare 8 ore timp de 14-21 de zile. În forme mucocutanate la imunocompromiși: 30 mg/kg/zi endovenos doza fiind divizată pentru fiecare 8 ore timp de 14-21 de zile.

Efecte adverse sunt rar întâlnite: greață, vărsături, colici abdominale, diareedupă administrarea per os; flebită de cateter din cauza alcalinității soluției de AV, motiv pentru care se recomandă evitarea extravazării paravenoase; cefalee din cauza efectului direct asupra SNC; rash prin idiosincrazie, care în formele severe impune sistarea tratamentului. Este posibilă afectarea tranzitorie a funcției renale, prin cristalizarea AV în tubii renali, care poate fi prevenită prin hiperhidratarea pacientului (un litru de lichide la fiecare 1 g de Aciclovir), respectarea diluțiilor la administrarea endovenoasă lentă. Contraindicații relative: sarcina și lactația.

Rezistența la AV (absența unui efect clinic benefic peste 5-7 zile de tratament) se determină la 7,6-10% din pacienți imunocompromiși și 3-5% imunocompetenți cu infecții herpetice acute sau recidivante și este cauzată de mutații la nivelul genelor care codifică timidinkinaza sau ADN-polimeraza virală. În caz de suspiciune la IH aciclovir rezistentă, se recomandă reluarea tratamentului cu AV endovenos în doze mai mari (>10mg /kg/8ore). S-a constatat că 40-50% din infecțiile inițial AV rezistente răspund la doze mari de AV. În cazul determinării tulpinilor de HSV aciclovir rezistente se va iniția tratament cu **Foscarnet** endovenos, 40 mg/kg/8h, 10 zile. Este posibilă administrarea de **Cidofovir** (Vistide, flacoane de 375 mg pentru uz endovenos și Forvade – gel dermic) sau **Trifluridină** (topic).

Valaciclovirul, produs sub formă de comprimate a 500 mg și 1000 mg pentru administrare orală, este un ester de AV, având mecanism de acțiune, spectru antiviral și efecte adverse similare cu AV. El are o farmacocinetică superioară AV: absorbție digestivă mai bună (55%); metabolizare rapidă și completă în

AV; biodisponibilitate – 60%; realizează concentrații plasmatice similare celor obținute cu AV administrat endovenos. După o singură doză de 1000 mg de Valaciclovir concentrația maximă plasmatică este de 25 mM (5,7 mcg/ml), la un interval de 1,75 ore după administrare. Biodisponibilitatea aciclovirului din valaciclovir este de 54% și nu este afectată de alimentație. Dozare: Herpes mucocutanat (primul episod): 1000 mg per os de două ori /zi timp de 7-10 zile; Herpes genital recidivant: 500 mg per os de două ori/zi timp de 5 zile. Pentru terapie supresivă: 500-1000 mg per os/fiecare zi. Pentru adolescenți dozarea este aceeași ca și pentru adulți. Dozele pediatrice nu sunt stabilite. Tulpinile virale rezistente la AV sunt rezistente și la valaciclovir.

Famciclovir (famvir, oravir) este forma orală a penciclovirului. În IH mucocutanată se administrează câte 250-500 mg de 3 ori pe zi timp de 5-10 zile. Nu se cunoaște eficiența administrării la copii.

Penciclovir (denavir) 1% unguent este aprobat pentru tratamentul herpesului orolabial recidivant. Este activ pe HSV tip 1 și 2. Se aplică local fiecare două ore timp de 4 zile. Nu este încă aprobat pentru utilizare la copii.

Tratamentul imunomodulator în IH este constituit din interferoni, inducatori de interferoni, preparate conținând anticorpi specifici antivirali.

Interferonii (IFN) sunt indicați în tratamentul complex al IH, în cazurile severe, de rînd cu preparatele antiherpetice (aciclovirul, famciclovirul etc.) în scopul reducerii severității și normalizării parametrilor statutului imun. Astfel, α interferonul (Viferon) poate fi indicat câte un supozitor (nou-născuți – câte 150000 UA; preșcolari și școlari – câte 500 000 UA) – per rectum de două ori pe zi timp de 10 zile zilnic, cură repetată – peste 10 zile.

Preparate cu acțiune dublă: antivirală și de inducere a producerii de interferoni endogeni: **Pacovirin**, **Cicloferon**. Administrarea imunomodulatorilor se va iniția numai după aprecierea parametrilor statutului imun. Concomitent este rațional de a lua în considerare și termenele optime de inițiere a tratamentului IM: în primoinfecția herpetică – la a 21-a, iar în recăderile herpetice – la a 14-a zi a bolii, ceea ce coincide cu faza de proliferare a răspunsului imun antiherpetic.

Imunoglobuline: Pentaglobină – Immunoglobulin human normal (IgG + IgA + IgM): soluție perfuzabilă de 10 ml și 20 ml în fiole și de 50 și 100 ml în flacoane; **Sandoglobulină** – immunoglobulin human normal: 96% din proteine sunt reprezentate prin IgG, în rest – IgA și IgM. Se prezintă sub formă de liofilizat uscat în flacoane de 1; 3; 6 și 12 g. Preparatele nominalizate se administrează câte 5 ml/kg intravenos în perfuzii timp de 3 zile la rînd sau peste o zi.

În funcție de forma clinică, de frecvența și severitatea recidivelor, de durata maladiei, se recomandă una dintre următoarele **scheme de tratament**:

I – în cazul în care numărul de recidive nu depășește 3-4 pe an și nu se manifestă tendința spre creșterea frecvenței RH; manifestările clinice ale RH

sunt ușoare sau de gravitate medie, durata lor nu depășește 14 zile — se indică investigații virusologice și serologice, tratament antiviral, topic, antiinflamator, vitamine.

II – în celelalte cazuri (infecție severă – encefalită, IH diseminată, viscerală, oftalmică; frecvența recidivelor este de 4-6 sau mai multe pe an, cu evoluție severă și prelungită sau se manifestă tendință de creștere a frecvenței recidivelor) – concomitent cu examenele virusologice și serologice, este indicată investigarea parametrilor stării imune (CD4 și CD8 -subpopulațiile pozitive ale T limfocitelor; interleukinele [1, 2, 4, 6]; statutul interferonic – interferonul serie, capacitatea leucocitelor și limfocitelor de a induce α - și γ -interferon; factorul de necroză tumoral) și, în funcție de rezultatele testărilor, se va administra medicație antivirală, antiinflamatoare, topică suplimentată cu tratament imunomodulator.

Tratamentul local al infecției herpetice include:

- preparate care conțin analogi sintetici ai nucleozizilor purinici (Zovirax cremă 5%, Virolex cremă 5%, Citivir cremă 5% , herpevir cremă 2,5%, helposol cremă 5%, medovir cremă 5%, vectovir – în bază de Famciclovir);
- preparate medicamentoase cu altă structură chimică (Bonafton, Alpizarin);
- preparatele topice antivirale sunt eficiente în cazul administrării lor precoce, la apariția primelor semne de herpes.

PROFILAXIE. Profilaxia IH se confruntă cu problema apariției recurențelor în pofida imunității umorale. Administrarea vaccinurilor antiherpetice înainte de PIH ar putea proteja organismul împotriva infecției primare, ar asigura prevenirea latenței și sechelelor datorate recurențelor [6].

În pofida numeroaselor încercări, până acum nu există un vaccin eficace contra HSV, din care motiv profilaxia IH este nespecifică și se bazează în primul rând pe educația sanitară a celor infectați, inclusiv:

- educația sanitară a unui pacient cu IH – prezentarea sumară a acestei boli, posibilitatea de a-și recunoaște singur RH, evitarea contaminării altor persoane, tratamentul antiviral precoce, încurajarea bolnavului, psihoterapie;
- educația sanitară a unui pacient cu herpes labial recurent – evitarea riscului de autoinoculare (în special la copii mici cu PIH, transportarea virusului prin intermediul degetelor către alte teritorii cutaneo-mucoase: oculare, genitale, nazale etc.) prin păstrarea cu strictețe a regulilor de igienă și excluderea riscului de contaminare a anturajului (evitarea contactelor orogenitale, a săruturilor, purtarea de mască);
- educația sanitară a unei femei cu HG care dorește să devină mamă;
- educația sexuală a copiilor și adolescenților, care trebuie începută cât mai precoce posibil.

Bibliografie

1. Ayoub HH, Chemaitelly H, Abu-Raddad LJ. Characterizing the transitioning epidemiology of herpes simplex virus type 1 in the USA: model-based predictions. BMC Med 201.
2. Infecția cu virusul Herpes simplex la copil. Protocol clinic național. Chișinău, 2017. 52 p.
3. Gottlieb SL, Giersing B, Boily M-C, et al. Modelling efforts needed to advance herpes simplex virus (HSV) vaccine development: key findings from the World Health Organization consultation on HSV vaccine impact modelling. Vaccine 2019; 37:7336-7345.
4. James C, Harfouche M, Welton NJ, et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ 2020; 98:315–29.
5. Kimberlin D. Herpes Simplex Virus, Meningitis and Encephalitis in Neonates. Herpes. 2004 Jun;11 Suppl 2:65A-76A
6. „Infecția cu virusul herpes simplex la copil”. Protocol clinic național. Chișinău, 2017.
7. Magdei Corina, Magdei Eudochia, Bîrca Ludmila, Elena Maximenco, Vera Marandiu. Protocol clinic național “Herpes ocular la copil” Chișinău, 2008, 32 pagini.
8. Pinninti SG, Kimberlin DW. Management of neonatal herpes simplex virus infection and exposure. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014 May;99(3):F240-4.
9. Spînu Constantin, Bîrca Ludmila, Rusu Galina și coaut. Infecția cu Herpes simplex – particularități clinico-epidemiologice, de evoluție, diagnostic, tratament, profilaxie. Ghid practic, Chișinău, 2006, 13.
10. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В., Черных М.Д и др. «Клиника и терапевтическая тактика при герпетическом энцефалите у детей», Пособие для врачей. М. 2000.

VARICELA (CIM-10: B01.9)

Varicela este o maladie infecțioasă, foarte contagioasă, caracterizată clinic printr-o erupție veziculară care apare în mai multe valuri eruptive. Deși este o boală în general benignă, varicela e deosebit de importantă prin contagiozitatea și frecvența ei mare la copii, care vin în contact cu un bolnav de varicelă.

ETIOLOGIE. Agentul cauzal este virusul varicelo-zosterian (VVZ) care aparține familiei Herpesviridae subgrupul alfa-herpesvirusuri, varicela fiind primoinfecția cu acest virus. Virusul măsoară 150-200 nm, conține ADN cu dublă spirală. Este dermatrop, dar afectează și sistemul nervos și viscerele. Se determină în conținutul veziculelor, în sânge și LCR.

Primoinfecția cu VVZ produce varicela, după care el rămâne cantonat în ganglionii nervoși senzitivi spinali sau omologi ai nervilor cranieni; când titrul anticorpilor anti-VVZ se reduce în condiții de imunodepresie, infecția se poate reactivă și produce Herpes (Zona) zoster. În mediul extern, VVZ este puțin rezistent.

EPIDEMIOLOGIE. Varicela este răspândită pe glob, apărând endemic în orașe, uneori în epidemii [1, 2]. Morbiditatea în varicelă este mare, în Republica Moldova constituie în medie 140-260 la 100 000 de locuitori/an, așa cum vaccinarea nu se utilizează pe scară largă și nu este în programul obligatoriu de vaccinare.

Sursa de infecție este omul bolnav de varicelă, a cărui contagiozitate începe cu 1-2 zile anterior apariției erupției și durează aproximativ 5 zile după ultimul puseu eruptiv. Sursă de infecție poate servi și omul bolnav cu Herpes zoster.

Căi de transmitere. Transmiterea se realizează de la bolnav la omul sănătos pe cale aeriană prin picături de secreții nazofaringiene. Transmiterea infecției este posibilă și prin transportul de curent de aer, conținând picături infectante de la bolnav, la distanțe mari, chiar de la etaj la etaj. Transmiterea indirectă, prin obiecte proaspăt contaminate, este rar întâlnită. Este posibilă transmiterea transplacentară.

Receptivitatea la varicelă este universală. Copiii, născuți de mame imune, sunt și ei imuni până la vârsta de 4-6 luni. Ambele sexe sunt la fel de receptive. Varicela este predominant o boală a copilăriei (90%), cu cea mai mare incidență între 2-8 ani, cu o prevalare a numărului de cazuri în lunile de toamnă-iarnă. Indicele receptivității este de 90-95%. Copiii, născuți din mame neimunizate anti-varicelă, pot face forme severe de varicelă. Mortalitatea este extrem de rară (0,01-0,05%).

Imunitatea, după varicelă, este durabilă pe toată viața. Reîmbolnăvirile de varicelă sunt excepționale (<3%). Însa virusul varicelo-zosterian poate persista mai mulți ani în stare latentă în celulele nervoase, în special ale ganglionilor spinali, cauzând apariția Herpesului zoster (mai rar la copii, mai frecvent la adulți). Reactivarea virusului varicelo-zosterian cu apariția HZ e similară cu cea din infecția cu virusul herpesului simplu. Astfel, varicela reprezintă primoinfecția cu VVZ, iar HZ apare ca răspuns al unui organism parțial imun. Cazurile de herpes zoster la un copil mic denotă o infecție cu VVZ maternă prenatală.

PATOGENIE ȘI MORFOPATOLOGIE. Poarta de intrare a virusului varicelo-zosterian în organism o constituie mucoasa nazofaringiană și conjunctivală. Virusul se multiplică în tractul respirator, apoi depășind barierele de apărare locală, difuzează în sânge, determinând o primă viremie. Pe cale sangvină, virusul, fiind dermatrop, ajunge la piele și mucoase, unde se multiplică în straturile superficiale, realizând leziuni caracteristice (degenerență balonizantă a celulelor și edemul extracelular) și rezultă formarea veziculelor. Degenerarea balonizantă a celulelor este urmată de formarea celulelor gigante multinucleate cu incluziuni corpusculare intracelulare. În perioada de stare a bolii există mai multe valuri de viremie clinic manifestate prin mai multe pusee eruptive cu

creșterea febrei. Imunitatea celulară nu duce la eradicarea infecției virale și nu împiedică instalarea latenței virale la nivelul ganglionilor nervoși senzitivi. Imunitatea umorală anti-VVZ dobândită poate să prevină doar reinfectare cu VVZ și nu reactivarea virusului. Examinarea post-mortem a rarelor decese de varicelă a relevat leziuni în mai multe organe: arii de necroză focală și incluziuni corpusculare acidofile în mucoasa tractului respirator, digestiv, urogenital, conjunctive, ficat, pancreas, rinichi, suprarenale, SNC, plămâni. În formele generalizate se constată și hemoragii în viscere.

TABLOU CLINIC. Perioada de incubație durează 11-21 zile (în medie două săptămâni). Boala poate începe cu prodrom de scurtă durată (1-2 zile) care se manifestă prin: cefalee, febră moderată, inapetență vărsături, rash scarlatiniform. Însă mai frecvent această **perioadă preeruptivă** rămâne neobservată sau lipsește și varicela începe acut cu febră (37,5-38,5°C) și erupții varicelare – **perioada eruptivă**. Elementele eruptive pe tegumente inițial au forma de macule mici (2-3 mm), rotunde sau ovale, de culoare roșie. În 6-8 ore, maculele se transformă în papule care după alte 6-8 ore devin vezicule înconjurate de un halou eritematos.

Veziculele reprezintă elementele eruptive caracteristice în varicelă. Sunt rotunde sau ovale de 2-3 mm și rar de 10 mm în diametru, sunt situate superficial, au un conținut clar, datorită cărui fapt se aseamănă cu „picătura de rouă”, nu confluează. Vezicula varicelei este uniloculară, se rupe la microtraumatisme și este pruriginoasă. În varicela necomplicată după 12-24 ore lichidul veziculelor devine tulbure (prin flux de leucocite) și prin resorbția sa centrul veziculei se înfundă, conducând la „ombilicarea” elementului eruptiv. În alte 24-48 de ore, vezicula devine plată, se usucă, formând crustă care va cădea după 5-10 zile. Crustele se elimină fără să lase cicatrice, ci numai o depigmentare trecătoare. Veziculele suprainfectate, însă, lasă cicatrice. Unele macule și papule nu ajung în stadiul de veziculă.

Erupția în varicelă apare în 3 și mai multe puseuri, la intervale de 1-2 zile, determinând un polimorfism fals (prezența concomitentă de macule, papule, vezicule și cruste pe aceeași zonă de tegument). Numărul elementelor eruptive ajunge până la zeci și sute. Uneori erupția este foarte bogată, mai ales la adolescenți și adulți, dar și la copii, cu multe pusee eruptive. Concomitent crește temperatura corpului, realizând o curbă ondulantă.

Erupția în varicelă predomină pe trunchi, având un caracter „centripet”, este prezentă, de regulă, și pe partea piloașă a capului, pe față, dar nu apare pe palme și plante. Veziculele apar și pe mucoase: bucală, conjunctivală, anogenitală, mai rar, laringiană, dar sunt efemere, se sparg ușor, transformându-se în eroziuni-ulcerații superficiale.

Starea generală a bolnavului deseori este medie sau afectată. Febra, cefaleea, starea de rău însoțesc fiecare puseu eruptiv în concordanță cu severitatea bolii. În multe cazuri, cel mai supărător simptom este prurita.

Evoluția varicelei deseori este medie sau ușoară, urmată de imunitate durabilă. Probleme dificile prezintă persoanele imunodeprimite cărora li se aplică terapie îndelungată cu corticosteroizi (leucemii, grefe medulare, SIDA), cu unele boli concomitente (astm bronșic, eczeme, diabet zaharat, ciroză hepatică etc.), gravidele, care fac forme severe și complicate ale maladiei.

FORME CLINICE. Se disting forme tipice și atipice, după severitate pot fi ușoare, medii și severe. Formele ușoare sunt tipice și atipice (abortivă sau rudimentară, în care erupția rămâne în stadiul de maculă sau papulă, și frustă).

Criteriile de severitate în varicelă sunt: generale – afectarea SNC (semne de intoxicație generală, vome repetate, halucinații, dereglări de conștiință, convulsii) și locale – numărul elementelor eruptive și mărimea lor, la fel caracterul erupțiilor (hemoragice, gangrenoase, buloase).

Evoluția varicelei poate fi cu complicații și fără.

Forma ușoară este însoțită de febră până la 37,5-38,5°C, semne de intoxicație minime, exantem discret unde multe din elementele eruptive rămân în stadiul de papulă.

În forma medie, febra atinge 39,0°C, semne de intoxicație moderată, erupție multiplă veziculoasă, inclusiv pe mucoase.

Forma severă se caracterizează prin erupție foarte bogată, hipertermie (39,5-40°C), toxemie, stare generală gravă, pneumonie variceloasă primară și apare mai frecvent la adolescenți, adulți și pacienți cu imunosupresie, la care varicela, asemenea altor infecții virale, evoluează, de obicei, mai sever ca la copii.

Formele severe de varicelă țin, în primul rând, de caracteristicile individuale ale macroorganismului și pot fi: hemoragică, gangrenoasă, buloasă, și generalizată (viscerală).

Varicela hemoragică. Apare la copii imunodeprimați (leucemie, terapie îndelungată cu corticosteroizi, SIDA etc.). În aceste cazuri, după 2-3 zile, lichidul veziculelor devine hemoragic, apar hemoragii cutanate, echimoze și peteșii pe mucoase. Evoluează adesea spre deces.

Varicela gangrenoasă. Este caracterizată prin apariția necrozei cu ulceratii profunde cu regenerare de lungă durată, posibilă septicemie. Se marchează la copii slăbiți, cu hiponutriție (prin suprainfecția cu streptococi sau anaerobi).

Forma buloasă apare în infecția cu VVZ, asociată cu Streptococcus sau Stafilococcus aureus. În primele zile ale maladiei, de rând cu vezicule, apar bule mari de 2-4 cm în diametru, superficiale. Unele bule se localizează pe perimetrul veziculelor. Elementele buloase, având pereții subțiri, se sparg ușor, formând eroziuni, cruste, cu regenerare lentă.

Varicela la sugari

Din mame neimune poate evolua cu perioada preeruptivă (semne toxice moderate, subfebrilitate, diaree ușoară). Erupțiile apar în a 2-a – a 5-a zi de boală, abundente, polimorfe, tipice. Evoluția bolii este lentă cu complicații bacteriene frecvente și letalitate sporită.

Suportarea varicelei de către gravidă cu termen de până la 16-30 săptămâni poate fi cauza afectării cutanate la copil (hipoplazie cutanată, leziuni veziculoase, cicatrice), afectării oculare (microftalmie, cataractă congenitală, corioretinită, atrofie de nerv optic), afectării scheletale (hipoplazie/aplazie de membre, contractura articulațiilor), afectării neurologice (encefalită, microcefalie, hidrocefalie, atrofie corticală etc.) și al.

Varicela generalizată (viscerală)

Se pot îmbolnăvi nou-născuții și persoanele imunodeprimăte. Este caracterizată prin: hipertermie, toxemie, stare generală alterată, erupție abundentă, pneumonie variceloasă primară, hepatită, afectări renale etc. și decese frecvente.

Varicela la adolescenți, la adulți și gravide

Se caracterizează printr-o evoluție severă, cu debut acut, hipertermie, erupție bogată, durabilă, evoluție și complicații frecvente.

COMPLICAȚIILE varicelei pot fi determinate de VVZ și prin suprainfecție bacteriană.

A. Complicațiile specifice prin invazia VVZ sunt rare: pneumonia variceloasă primară, laringita, encefalita, meningoencefalita, cerebelita etc.

Pneumonia variceloasă (primară) apare deseori în varicela congenitală la nou născuți, la copii imunodeprimați sau la adulți. Ea se instalează în a 2-a – a 6-a zi a bolii cu tuse, dispnee, febră mare, cefalee. În spută se determină celule gigante cu incluziuni intranucleare. În absența terapiei antivirale specifice și accesului rapid la ventilație mecanică, poate evalua rapid spre deces.

Laringita sau **crupul varicelos** este determinat de localizarea erupțiilor pe mucoasa laringiană. Se caracterizează prin: tuse lătrătoare, voce răgușită, dispnee inspiratorie, insuficiență respiratorie.

Encefalita (meningoencefalita) variceloasă. Encefalita cerebrală Apare în primele zile de erupție, însă mai frecvent în perioada de formare a crustelor (a 7-a – a 10-a zi din debut), independent de gravitatea bolii, mai frecvent la adulți și mai severă la adulți decât la copii [3].

Se caracterizează prin: febră, cefalee progresivă, vărsături, convulsii, tulburări de conștiență, semne de focar cerebral. Majoritatea pacienților cu encefalită prezintă semne clinice și paraclinice de meningită seroasă. Durata bolii

este de minimum două săptămâni. Prognosticul rezervat, sechele posibile. Deces în 5-20% din cazuri.

Encefalita cerebelară (cerebelita). Afectează copii sub 5 ani și tinerii. Apare la a 21-a zi de la debutul bolii, dar mai frecvent în cursul primei săptămâni de la debutul erupției [2, 3]. Se manifestă clinic prin: febră, vertij, vărsături, ataxie, tulburări de vorbire, tremor, etc. Analiza LCR prezintă pleiocitoză limfocitară, hiperalbuminorahie, ADN VVZ (PCR).

Evoluție favorabilă, spre vindecare fără sechele în 2-4 săptămâni.

Alte complicații neurologice mai rare pot fi: mielita, poliradiculonevrita, nevrita optică, sindromul Reye (encefalopatie acută prin distrofie grasă hepatică, apare în cazul administrării de salicilați în timpul evoluției varicelei). Complicațiile rare cu VVZ sunt: keratita ulceroasă, orhita, hepatita, pancreatita, artrita, miocardita, sindromul Lyell (epidermoliza toxică acută), purpura fulminantă (asociată cu gangrene a degetelor membrelor inferioare).

A. Complicații nespecifice prin supurație. Leziunile cutanate suprainfectate cu streptococ beta-hemolitic rezultă: erizipel, scarlatină exstafarîngiană, glomerulonefrită difuză acută, septicemie. Suprainfectarea veziculelor cu stafilococi determină varicela pustuloasă și poate genera furuncule, abcese, flegmon, celulită, pneumonie bacteriană, septicemie etc. Suprainfectarea mucoaselor rezultă: stomatită, conjunctivită, keratită, laringită etc.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul clinic, de regulă, nu este dificil, fiind bazat pe exantemul caracteristic și noțiunea de contact cu un caz de varicelă sau de Herpes zoster. Metodele de laborator – izolarea virusului, detectarea de anticorpi VVZ în seruri perechi sunt necesare în forme atipice. Testele serologice cele mai utilizate sunt testele ELIZA, care pot diferenția între ei anticorpii de tip IgM anti-VVZ de anticorpii de tip IgG anti-VVZ [2,3].

Prezența de IgM anti-VVZ semnifică o primoinfecție recentă cu VVZ, fapt care confirmă diagnosticul de varicelă.

Prezența de IgG anti-VVZ în absența IgM-anti-VVZ sugerează statut de imunizat anterior contra varicelei (prin boală sau vaccinare), fapt care infirmă diagnosticul de varicelă în prezent.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Se face cu următoarele boli și grupe de boli:

- viroze cu erupție veziculară: Herpesul zoster, Herpesul simplex diseminat, stomatita veziculoasă cu exantem (provocată de virusul Cocksackie A);
- bacterioze: impetigo strepto- sau stafilococic, pemfigus, foliculite, piodermie, septicemii cu erupții uneori veziculoase;
- spirohetoze: sifilisul variceliform, îndeosebi secundar;
- boli parazitare: scabia, în care leziunile variate (șanț acarian, vezicule perlate, papulovezicule, leziuni de grataj) predomină pe trunchi;

- boli de etiologie variată: eritemul exudativ polimorf, erupții iritative veziculose (sudamina – vezicule mici, superficiale situate la nivelul orificiilor glandelor sudoripare cu lichid clar pe piele sănătoasă);
- înțepături de insecte (papule pruriginoase), erupții alergice și alte leziuni cutanate, care necesită examen minuțios.

TRATAMENT. Varicela, în majoritatea cazurilor, se tratează la domiciliu, în condiții de izolare. Spitalizarea este indicată în formele severe, pacienților imunodeprimați, în caz de complicații [3]. Tratamentul varicelei este simptomatic, având la bază îngrijirile curente cu respectarea igienei pielii – prelucrarea veziculelor cu soluții de antiseptice ușoare (o dată pe zi cu sol. Albastru de metilen), și a mucoaselor – prin spălături cu infuzii de mușetel (Romazulan). Repausul la pat este obligatoriu 7-10 zile, sau mai mult (conform formei clinice). Baia în cadă nu este permisă până la formarea crustelor. Antibioticele sunt indicate numai în cazul suprainfecțiilor bacteriene. Antipiretice (paracetamol etc.) la febra de peste 38°C. Antihistaminicele pot fi recomandate în cazul pruritului intens.

Tratamentul antiviral (Aciclovir) în varicelă, început în primele 24 ore de la debutul erupției, are efecte benefice: reduce durata și severitatea bolii, incidența complicațiilor și mortalitatea.

Astfel, IHMF (Internațional Herpes Management Forum) recomandă tratamentul obligatoriu cu Aciclovir în următoarele situații:

- la imunodeprimați (leucemii, infecția cu HIV, grefe medulare) i/v, 10 zile;
- forme severe sau complicații specifice de varicelă;
- gravide în trimestrul III de sarcină.

Decizia privind tratamentul varicelei cu Aciclovir va fi luată în fiecare caz aparte.

Corticosteroizii au efect nefavorabil asupra varicelei, determinând generalizarea infecției, mai ales dacă sunt administrați în perioada de viremie. Corticoterapia poate fi utilizată în tratamentul encefalitei și meningoencefalitei variceloase.

PROFILAXIE. E obligatorie declararea nominală. Se recomandă izolarea pacientului cu varicelă la domiciliu sau la spital până la a 6-a zi după apariția ultimei erupții proaspete. Copiii contactați vor fi în carantină și supravegheați 21 de zile din momentul contactului. Profilaxia contactilor cu imunoglobuline umane specifice anti-VVZ este indicată persoanelor cu imunosupresie și gravidelor în primele 96 de ore după contact.

Imunizarea activă (vaccinarea antivariicelă). Primul vaccin anti-VVZ a fost utilizat în a.1974, de către Takahashi în Japonia. Vaccinul antivariicelă este un vaccin monovalent, care conține virus viu atenuat, și este disponibil sub numele de Varilrix sau Varivax. Schema de vaccinare include două doze administrate intramuscular, după vârsta de 1 an (după schemă). Procentul de

seroconversie este de 83-92%, imunitatea postvaccinală durează 10-20 ani la copii vaccinați cu doză unică la vârsta de 12-15 luni. În Republica Moldova, vaccinul anti-varicelă nu este inclus în Calendarul național de vaccinare obligatorii, fiind un vaccin opțional.

Bibliografie

1. Green Robin J. Viral Infections in Children, Volume I, Pretoria, ZA South Africa 2017, pp. 1-220
2. Green Robin J. Viral Infections in Children, Volume II, Pretoria, ZA South Africa 2017, pp. 1-222.
3. Varicela la copil. Protocol clinic național. Chișinău, 2017.

HERPESUL ZOSTER (CIM-10: B02)

Herpesul zoster (HZ) reprezintă o reactivare a infecției cu virusul varicelo-zosterian (o boală a adulților, a adolescenților, dar poate apărea la orice vârstă în condiții de imunodepresie), la copii se întâlnește până la 5%) și este caracterizat printr-un exantem eritemo-vezicular unilateral, localizat pe unul sau mai multe dermatoame, sub formă de cingătoare (de la grec. „*zoster*”) și însoțit de dureri intense. Copiii imunizați prin vaccinare împotriva varicelei nu vor putea face HZ, odată cu înaintarea în vârstă sau în stare de imunosupresie.

Termenii din limba engleză pentru herpesul zoster sunt *shingles*, *zoster* sau *zona*.

TABLOU CLINIC. Incubația nu se cunoaște, așa cum momentul în care se va reactiva VVZ nu poate fi stabilit. Când HZ apare după un factor declanșator evident (traumatism etc.), atunci durează 3-7 zile.

Perioada prodromală durează 2-10 zile și se manifestă prin oboseală, cefalee, febră moderată (inconstant), mialgii difuze. Durerea locală, intensă (ca o arsură) pe traectul pe care apare erupția e însoțită de hiperestezie. Înainte de apariția erupției, se evidențiază adenopatie regională.

Perioada eruptivă este marcată de apariția erupției ce reprezintă macule roșii infiltrate care rapid se transformă în vezicule. Veziculele sunt grupate în „*buchete*”. Conținutul veziculelor inițial e clar, apoi tulbure; acestea se usucă formând cruste care persistă 10-20 de zile, după care se detașează, lăsând o cicatrice neînsemnată albă-sidefie.

Erupția frecvent este unilaterală, formată din buchetele de vezicule pe aria cutanată, ce corespunde unei ramuri nervoase senzitive posterioare sau unui grup de rădăcini, oprindu-se la linia mediană.

Foarte rar erupția este hemoragică, necrotică sau gangrenoasă. *Durerea acută* neuropată are aceeași topografie radiculară ca și erupția, persistă săptămâ-

mâni – luni de zile și este dependentă de vârstă și precocitatea inițierii terapiei antivirale. În raport cu localizarea, Herpesul zoster intercostal sau toracic este cel mai frecvent întâlnit – peste – 50% din cazuri. Alte localizări: cervicală, cervicooccipitală, trigeminală (îndeosebi zona oftalmică, zona auriculară) se înregistrează rareori la copii.

Herpesul zoster evoluează 2-4 săptămâni până la vindecarea leziunilor cutanate. La copii are o evoluție mai ușoară ca la adulți.

Rareori, Herpesul zoster variceliform poate fi diseminat (la persoane imuno-deprimare).

COMPLICAȚII. Complicațiile oculare în HZ oftalmic (keratită, uveită, afectarea ireversibilă a vederii), pneumonie virală, hepatită, mielită, meningo-encefalită, suprainfecție bacieriană cutanată, se întâlnesc rareori.

DIAGNOSTICUL clinic se stabilește după erupția caracteristică și topografia ei, însoțită de nevralgii. Se ia cont și de varicela anterior suportată.

TRATAMENTUL antiviral cu Aciclovir sau Valaciclovir inițiat precoce, timp de 7-14 zile este indicat la toți pacienții în funcție de severitatea bolii. Tratamentul antialgic se face cu analgezice – paracetamol. Se indică și tratament simptomatic.

INFECȚIA CU CYTOMEGALOVIRUS (CIM-10: B.25)

Infecția cu Cytomegalovirus (CMV) se caracterizează prin polimorfism clinic, condiționând forme localizate și generalizate, cu evoluție acută, latentă și subclinică, cu persistență virală și reactivări, cu potential de generalizare direct proporțional gradului de imunosupresie.

CMV uman a fost izolat în anii '50, dar importanța sa ca agent patogen a fost desemnată pe parcursul ultimilor 20 de ani, în perioada în care imunosupresia indusă de către terapia imunosupresivă (la pacienții cu transplant), infecția HIV și SIDA etc. s-au situat pe prim-plan printre problemele medicinei contemporane. Actualmente, infecția cu CMV este considerată ca fiind cea mai frecventă infecție materno-fetală virală [1], ce condiționează repercusiuni grave asupra fătului și a fost inclusă în așa-numitul sindrom de patologie infecțioasă intrauterină (TORCH), din care mai fac parte toxoplasmoza, rubeola, infecția cu virusul Herpes simplex, hepatitele virale etc. Majoritatea infecțiilor congenitale cu CMV sunt asimptomatice la naștere, dar sunt urmate în 5-15% din cazuri de sechele neurosenzoriale severe (surditate, retard psihomotor etc.) [1,2].

ETIOLOGIE. Agentul etiologic CMV are dimensiuni mari și este format din genom, nucleocapsidă, tegument și anvelopă lipidică. CMV are cel mai complex genom dintre toți virusii patogeni pentru om. El este alcătuit dintr-un ADN bicatenar, care conține 230000 de perechi de baze și codifică 230 de

proteine virale (spre deosebire de virusul hepatitei B, care codifică numai 4 proteine). Cele mai importante proteine virale sunt: UL54 (ADN-polimeraza virală – principala țintă a chimioterapicelor anti CMV); UL 44, UL 89, UL 97 etc. Capsida proteică este compusă din 162 de capsomere, înconjoară genomul viral și conține proteina antigenică pp65, care în celulele infectate poate fi ușor detectată prin imunofluorescență sau imunoperoxidare. Anvelopa formată din două straturi fosfolipidice îl face pe CMV fragil, fiind ușor inactivat de numeroși agenți fizico-chimici, fapt care face ca transmiterea CMV să presupună un contact interuman apropiat.

EPIDEMIOLOGIE. Nu se cunoaște exact morbiditatea prin această infecție datorită neobligativității declarării ei și a numeroaselor forme inaparente. Gradul de infectare cu CMV al populației este foarte înalt, atingând 95-100% din populația adultă, cifre similare fiind înregistrate și în Republica Moldova. Seroprevalența (prezența anticorpilor anti-CMV) este foarte variabilă, dependentă de țară, vârstă, statutul socioeconomic, comportamentul sexual și condițiile profesionale; astfel, cu cât nivelul socioeconomic al țării este mai jos, cu atât trecerea prin infecție are loc la o vârstă mai fragedă, iar seropozitivitatea populației la acest virus este mai înaltă. În țările în curs de dezvoltare, majoritatea copiilor contractează infecția în copilăria fragedă, seroprevalența atingând 100% către depășirea vârstei de 17-18 ani. În contrast, în țările economic dezvoltate, la aceeași vârstă seroprevalența constituie doar 50%. Acest fapt este important pentru implicarea CMV în epidemiologia infecției cu CMV congenitale. Seroprevalența CMV este mult mai înaltă la femeile de vârstă fertilă, care au început viața sexuală înaintea vârstei de 15 ani, au avut mulți parteneri sexuali și multe sarcini, variind și în funcție de mediul socioeconomic. Sursa de infecție este exclusiv omul, iar transmiterea CMV impune un contact interuman strâns. Căile de transmitere sunt multiple: respiratorie, sexuală, salivară, prin lapte matern sau urină, transplacentară; prin transfuzii de sânge proaspăt poate realiza în cursul primoinfecției, reactivării sau a reinfecției cu alte tulpini de CMV. Se consideră că 30% dintre gravide excretă CMV prin urină sau secreții sexuale, fapt datorat, posibil, reactivării infecției CMV în timpul sarcinii.

PATOGENIE ȘI MORFOPATOLOGIE. Istoria naturală a infecției cu CMV parcurge mai multe etape [2]:

1. **Primoinfecția**, care are loc în copilărie, fiind în majoritatea cazurilor (90%) inaparentă clinic, provocând leziuni de vasculită obliterantă ischemică și focare inflamatorii în țesuturile glandulare. După primoinfecție, CMV persistă toată viața în stare latentă în unele celule ale organismului.
2. **Latența CMV** – după primoinfecție, CMV persistă indefinit în stare latentă în unele limfocite, celule endoteliale și glandulare, fără a se replica și fără a exprima proteine virale.

3. **Reactivarea infecției cu CMV** apare mai frecvent la persoane cu imunodeficiență de diverse etiologii și în unele condiții speciale (graviditate, prematuritate etc.), mai frecvent este asimptomatică, dar poate fi însoțită de viremii secundare, diseminare hematogenă și transplacentară.
4. **Reinfecțiile cu CMV** (o altă tulpină virală) sunt posibile, dar foarte rare, fiind greu de diferențiat de reactivarea CMV (este necesară analiza moleculară a genomului viral).

Efectul citopatic al CMV este reprezentat de apariția unor celule mari cu incluziuni în formă de ”ochi de bufniță”. Aceste celule „citomegale” sunt detectabile în sedimentul de urină proaspăt și în spălături bronșice, pe frotiurile de secreții cervicale, preparate de țesut pulmonar. Prezența acestor modificări este absolut necesară pentru incriminarea CMV în patologia organului respectiv, deoarece CMV este deseori prezent ca „pasager inofensiv” în diferite organe, fără a fi implicat în patologia acestora.

Mecanismele moleculare responsabile pentru patogenia și efectul citopatic al CMV rămân puțin studiate, în special în cazul infecției congenitale. SNC este considerat drept cea mai importantă țintă a CMV la fătul în dezvoltare. Deoarece CMV are capacitatea de a infecta țesutul endotelial, unii autori consideră că endarteriita virală ar fi responsabilă pentru dereglarea fluxului de sânge în creierul în dezvoltare al fătului, cu rezultarea unui deficit neurologic marcat. În viziunea altor savanți, este posibil efectul teratogen direct al CMV asupra fătului [2, 3].

TABLOU CLINIC. Infecția cu CMV se manifestă prin două aspecte clinice distincte:

1. **Infecția latentă sau inaparentă**, foarte frecventă, cu manifestări clinice sărace sau absente, depistată prin investigarea statutului serologic specific (IgM și IgG) și/sau viremiei, viruriei.
2. **Infecția manifestă clinic**, care poate fi:

I. DOBÂNDITĂ:

- a) la persoane imunocompromise (SIDA, politransfuzii sau grefe) infecția CMV este o infecție oportunistă, frecventă și severă, care poate conduce spre deces;
- b) la adulți tineri sau copii [4].

MANIFESTĂRILE CLINICE ALE INFECȚIEI CU CMV:

– **sindromul de mononucleoză infecțioasă**, cu febră persistentă (3-4 săptămâni), frisoane, astenie, mialgii, cefalee, hepatosplenomegalie discretă. Spre deosebire de primoinfecția cu virusul Epstein-Barr (mononucleoza infecțioasă cu virusul Epstein-Barr), faringita și limfadenopatia cervicală sunt mai puțin pronunțate sau lipsesc; mai rar (la 5% din pacienți) se depistează erupție scarla-

tinifonnă, uneori de tip alergic, pruriginoasă (în cazul administrării ampicilinei, amoxicilinei), icter (5%). Hematologic, se constată leucocitoză discretă sau moderată, cu limfomonocitoză și prezență de limfocite atipice („celule albastre”) în proporție de 10%. Modificările nominalizate persistă circa două săptămâni după debutul febrei. Maladia durează 5-6 săptămâni [4].

– **hepatita CMV** la adulți prezintă o primoinfecție CMV posttransfuzională, se caracterizează prin citoliză hepatică fără icter, cu un prognostic favorabil. Printre copii, hepatita CMV mai frecvent se depistează la sugari cu forma manifestă a infecției congenitale CMV sau ca un sindrom clinic aparte [4] manifestat prin colangită și colestază, cu sau fără ciroză biliară. Tabloul clinic evoluează cu hepatosplenomegalie, hipertransaminazemie (cu predominarea nivelului AST asupra nivelului ALT), hiperbilirubinemie (cu predominarea fracției conjugate), creșterea valorilor fosfatazei alcaline. Uneori, o hepatită CMV cronică poate evolua anicteric, pe parcurs agravându-se cu colangită, colestază obstructivă și insuficiență hepatică acută.

II. CONGENITALĂ:

– **Infecția congenitală** cu CMV la nou-născuți și sugari [1]. Infecția congenitală se realizează prin transmiterea materno-fetală a CMV de la gravide, care nu au suportat infecția cu CMV (în primoinfecție maternă, riscul de infectare a fătului este de 40-50%) sau seropozitive (în reactivare sau reinfecție – riscul de infectare a fătului rămâne a fi incert). În majoritatea cazurilor, fătul este infectat în timpul viremiilor, prin pasajul transplacentar al CMV sau prin contiguitate, pe cale ascendentă, prin secrețiile cervicale. Transmiterea materno-fetală a CMV se poate produce pe parcursul întregii perioade a sarcinii, cu consecințe mai grave în prima jumătate. Viremia fetală urmează peste 2-3 săptămâni după infectare, urmată prin virurie și viramnie.

Infecția fetală se poate manifesta prin anomalii multiple și nespecifice, care pot fi evidențiate în timpul sarcinii prin ecografie și/sau RMN fetal: retard ai creșterii, oiigoamnios, anasarca, dilatație ventriculară, calcificări intracraniene sau hidrocefalie, microcefalie, hepatosplenomegalie, calcificări intrahepatice, care pot duce la moartea in utero a fătului.

Forma simptomatică la naștere, cunoscută sub numele de boală cu incluțiuni citomegalice, este rară (1:10000/1:20000 de nașteri), dar foarte severă, manifestându-se prin prematuritate și hipotrofie, hepatosplenomegalie cu sau fără icter, purpură trombocitopenică, semne de afectare a SNC – convulsii, paralizii, microcefalie, hidrocefalie, pneumonie interstițială, corioretinită etc. Mortalitatea este evaluată la 30%; 80-100% din supraviețuitori vor dezvolta sechele neurosenzoriale importante: surditate progresivă, corioretinită, retard mental, microcefalie, atingere neuromusculară.

În 90-95% din totalul infecțiilor congenitale cu CMV, nou-născutul realizează o **infecție asimptomatică la naștere**, care inițial prezintă în primele 3 săptămâni de viață doar viremie, virurie, IgM și IgG anti- CMV(4). La acești copii sunt indicate examene complementare (sumarele sângelui, urinei, examene biochimice ale sângelui, RMN, tomografie computerizată) pentru evidențierea anemiei, trombocitopeniei, sindromului de citoliză hepatică, anomaliilor cerebrale, oculare. Pe parcurs, 10-15% dintre acești copii vor prezenta un risc major de handicap prin retard psihomotor, surditate, leziuni oculare (corioritinită, hipoplazie sau atrofie a nervului optic, microftalmie, anoftalmie, cataractă, strabism sau nistagm), trombocitopenii și leziuni hepatice.

– **Infecția perinatală** se realizează în timpul nașterii prin secreții cervicale sau postpartum prin intermediul laptelui matern și nu are consecințe negative asupra dezvoltării neuropsihice ulterioare a copiilor (laptele matern conține și IgA specifice), cu excepția prematurilor.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul clinic al infecției CMV la copii impune colectarea minuțioasă a anamnezei bolii și sarcinii, cu elucidarea tuturor momentelor epidemiologice, examenul clinic comun al pediatrului, infecționistului, neurologului, oftalmologului.

Diagnosticul etiologic:

- investigații virusologice – depistarea CMV pe culturi celulare din urină și saliva copilului în primele zile de viață sau boală;
- evidențierea genomului CMV în sânge, urină și LCR prin PCR cantitativ (încărcătura virală peste 10000 de copii/ml în sânge este sugestivă pentru tratamentul cu preparate antivirale – ganciclovir, valganciclovir, etc.) [5];
- teste serologice – aprecierea și evaluarea IgM și IgG anti-CMV în test ELISA, evaluate în complex (la mamă și la copil, cu repetarea lor pe parcurs) cu utilizarea indicelui de aviditate [5];
- examenul citologic va pune în evidență celule gigante cu incluziuni mari intranucleare („ochi de bufnită”) în urină și salivă.

Tehnicile virusologice sunt costisitoare și puțin accesibile, cele molecular-biologice, serologice și citologice sunt disponibile, rapide, au o bună sensibilitate și specificitate și pot fi recomandate pentru confirmarea diagnosticului clinic.

TRATAMENT. Prezența simptomatologiei clinice la naștere este un argument decisiv pentru inițierea tratamentului și prognosticarea multiplelor sechele îndepărtate.

Tratamentul etiologic al infecției CMV reprezintă actualmente o problemă mai puțin rezolvată. Antiviralele avizate de către FDA (Food and Drug Administration) pentru terapia infecției cu CMV sunt: Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet și Cidofovir.

Ganciclovir (Cymevene – flacoane de 500 mg pentru utilizare endovenoasă; Vitrasert – dispozitiv intravitrean – 4,5 mg) este un analog dezoxiguanozinic, foarte activ asupra CMV, acționând prin inhibarea sintezei ADN-ului viral. În infecția congenitală cu CMV este utilizat în doze de 6 mg/kg fiecare 12 ore, endovenos, zilnic, cu o durată a tratamentului de 6 săptămâni. În majoritatea cazurilor, în urma acestui tratament, culturile virale se negativează și evoluția clinică este pozitivă. Ganciclovirul poate induce supresie medulară, granulocitopenie reversibilă (20-40%), trombocitopenie (15-20%) sau anemie (6%). În astfel de cazuri (la <1000 neutrofile/mm³), se recomandă reducerea dozelor; la <500 neutrofile/mm³ – întreruperea tratamentului; administrarea de factor de creștere granulocitară; evitarea asocierilor cu alte medulotoxice (cotrimoxazol, azatioprin). După administrarea perorală, tulburările hematologice sunt mai rar întâlnite. Neurotoxicitatea apare rareori (5-15%) și se manifestă prin cefalee, confuzie, vertij, delir, tulburări de comportament, convulsii sau comă. Insuficiența hepato renală severă apare rar. Rezistența la ganciclovir, sugerată de progresia clinică a bolii și persistența viremiei în pofida terapiei, este estimată la 7-10%.

Valganciclovir (Valcyte 450 mg) – este un ester L-valil al Ganciclovirului, cu administrare orală, cu spectru antiviral și mecanism de acțiune similar Ganciclovirului. Este foarte bine absorbit după administrarea orală și metabolizat rapid în Ganciclovir. În infecția congenitală cu CMV, Valganciclovirul se administrează în doze de 16 mg/kg fiecare 12 ore, per os, pe o durată de 6 săptămâni – 6 luni. Efectele adverse (neutropenie și toxicitate) se înregistrează mult mai rar decât în cazul tratamentului cu Ganciclovir.

Pentru **Foscarnet și Cidofovir**, nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea la pacienți până la 18 ani.

Efecte pozitive au fost menționate în tratamentul cu imunoglobulină specifică anticitomegalovirală **Cytotect** (soluție perfuzabilă, care conține circa 95% din anticorpii anti-CMV, livrată în fiole de 10 ml, 20 ml și de 50 ml). Preparatul se indică în doză de 2 ml/kg/24 de ore, endovenos, în perfuzie, peste o zi, la curs – 3-5 perfuzii.

Interferonii (Viferon, Roferon A, Intron A) pot fi utilizați în tratamentul complex al infecției cu CMV, în cazuri grave – în combinație cu Cytotect sau Ganciclovir.

PROFILAXIE. Actualmente nu există un vaccin eficace anti-CMV. Tratamentul antiviral anti-CMV nu este avizat pentru a fi aplicat la gravide. Pentru gravidele tinere, în special la prima sarcină, se impun măsuri profilactice nespecifice: evitarea contactului apropiat cu copii mici, evitarea contactelor sexuale neprotejate și a partenerilor multipli; evitarea transfuziilor sau utilizarea de sânge testat pentru CMV, efectuarea unei serologii CMV la primul consult prenatal. La diagnosticarea primoinfecției cu CMV materne, gravida poate opta pentru întreruperea sarcinii, dacă se confirmă afectarea severă a fătului.

Bibliografie

1. Center for Disease Control and Prevention Cytomegalovirus (CMV) and Congenital CMV infection. Clinical Diagnosis and Treatment. Last updated: July 28.2010. Available at: <http://www.cdc.gov/cmvm/clinical/diagnosis-treatment.html>.
2. Citomegalovirus. Progrese recente în înțelegerea patogenezei, link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22198913>
3. Complicații diagnostic, management și prevenția infecției cu CMV, link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160050>.
4. Demmler-Harrison GJ, Edwards MS, Weisman LE, Armsby C, Acquired. Citomegalovirus infection in infants, children and adolescents. Last update: Jun 05, 2015. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/acquired-citomegalovirus-infection-in-infants-children-and-adolescents>.
5. Gunkel J., Wolfs TF, Nijman J., et al. Urine is superior to saliva when screening for postnatal CMV in preterm infants. J.Clin Virol. 2014, 61(1).61-4.

INFECȚIA CU VIRUSUL EPSTEIN-BARR (CIM-10: B27) (MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ)

Mononucleoza infecțioasă (MI) este o boală infecțioasă acută, determinată de virusul Epstein-Barr (EBV), caracterizată clinic prin febră, amigdalită, tumefacții ganglionare, spleno-hepatomegalie, prin apariția de limfocite atipice și anticorpi specifici și nespecifici (eterofili) în sângele periferic.

ISTORIC. Primele descrieri ale bolii au fost publicate în a.1885 de savantul rus N.F.Filatov care a numit-o „inflamație ganglionară idiopatică”. În a.1920 savanții americani T.Sprunt și F.Evans au evidențiat modificările hematologice ale maladiei și au denumit-o mononucleoză infecțioasă. În a.1932 Paul și Bunnell au demonstrat prezența anticorpilor eterofili în sângele acestor bolnavi. Savantul britanic Denis Burkitt, studiind datele epidemiologice ale cazurilor de tumori maxilare la copii din Africa de Est, pune baza descoperirii ulterioare a agentului patogen al MI (a.1959). M.Epstein și D.J.Barr în a.1964 au izolat virusul, confirmat ulterior ca agent etiologic al mononucleozei infecțioase.

ETIOLOGIE. Agentul etiologic al mononucleozei infecțioase în 75-90% din cazuri este virusul Epstein-Barr [1].

Virusul Epstein-Barr (VEB) este catalogat ca Herpes Human Virus 4, face parte din subfamilia Gammaherpesvirinae, având ciclul reproductiv asemănător virusurilor Herpes simplex, cu perioade de latență foarte lungi. VEB are formă sferică, un diametru de 180 nm și un miez de acid dezoxiribonucleic (ADN). Acest miez-nucleu are un înveliș proteic cilindric format din 162 subunități sau capsomere. EBV este compus din următorii antigeni specifici-antigenul viral de capsidă VCA, antigenul precoce viral (EA – early antigen),

antigenul nuclear (EBNA) și antigenul de membrană (MA). Însemnătatea lor biologică este diversă. Anticorpii care apar, ca răspuns imunologic față de fiecare antigen, sunt de 4 tipuri și reprezentați sub formă de imunoglobuline M și G. Replicarea virală are loc în mucoasa bucală, epiteliul canalului Stenon și celulele scuamoase orofaringiene.

EBV a fost izolat de la bolnavi cu mononucleoză infecțioasă din celulele epiteliale ale mucoasei bucale și glandele salivare, atât în perioada acută, cât și ulterior mai multe luni.

În țările cu o climă temperată, infecția cu EBV provoacă mononucleoză infecțioasă, în tropice – limfomul Burkitt, în China – cancerul nazofaringian, în țările occidentale – maladia Hodgkin.

EBV este virusul căruia i s-a stabilit pentru prima dată potențialul oncogenic la om.

Limfotrop EBV pătrunde în limfocitele B care sub influența genomului ADN viral încep să prolifereze la infinit. EBV poate să persiste îndelung în nucleul celulelor – țintă, provocând maladii cromosomiale.

O caracteristică importantă a virusurilor herpetice este capacitatea lor de a determina infecții latente care se pot reactiva în condiții de imunodepresie.

EBV este sensibil la acțiunea agenților chimici, solvenți organici, raze ultraviolete. Virusul este distrus rapid în mediul ambiant și la temperaturi înalte.

EPIDEMIOLOGIE. Mononucleoza infecțioasă este răspândită pe întregul glob. S-a dovedit că 80-95% din populație posedă încă din tinerețe anticorpi anti-EBV [3]. În afara formelor manifeste, există forme de infecție inaparentă. La sugari și copiii mici boala este frecvent inaparentă. La adolescenți și adulții tineri este mai frecvent manifestată clinic.

Morbiditatea prin mononucleoză infecțioasă prezintă mari varietăți de la o țară la alta în funcție de declararea bolii care este obligatorie în unele țări. În țara noastră apare sporadic.

Sursa de infecție este omul bolnav cu infecție cu EBV clinic manifestă sau inaparentă și, posibil, purtătorii sănătoși de virus. Convalescenții elimină virusul cu secrețiile nazofaringiene un timp mai îndelungat (până la 1 an).

Modul de transmitere a infecției este aerogen, prin picături din secreția nazofaringiană și, mai frecvent, prin contact interuman apropiat. Copiii se molipsesc prin contact cu obiectele (jucăriile) contaminate, cu saliva celor bolnavi sau a purtătorilor de virusi. Cele mai afectate grupe de vârstă sunt preșcolarii și persoanele între 14 și 25 de ani. Bărbații se îmbolnăvesc mai des. Bolnavii elimină virusul prin salivă, prin săruturi, motiv pentru care MI se mai numește „boala sărutului”.

Căile de transmitere sunt: aeriană, transplacentară, transfuzională (transfuzie de plasmă sau sânge), prin transplant de organe.

Receptivitatea este generală. Incidența maximă a bolii este primavara și toamna.

Imunitatea după mononucleoza infecțioasă cu EBV, este durabilă, dar îmbolnăvirile repetate nu sunt excluse. Anticorpii virus-neutralizanți care circulă în sângele convalescenților timp îndelungat protejează limfocitele B de o nouă contaminare cu EBV. *Morbiditatea redusă la nou-născuți și copii sub un an permite de a presupune prezența imunității transplacentare.*

PATOGENIE. Morfopatologie. EBV posedă tropism către celulele epiteliale oro-nazofaringiene și limfocitele B (LB). Astfel, virusul, ajungând în organism, dezvoltă două cicluri diferite: *ciclul litic* sau productiv și *ciclul latent* sau non-productiv. În ciclul litic, virusul se replică preponderent în celulele epiteliale orofaringiene și elimină virioni noi formați cu saliva (primoinfecția). O parte din virioni traversează mucoasa și afectează limfocitele B din țesutul limfoid faringian. Virusul se leagă de receptorii specifici de pe limfocitele B, stimulează sinteza ADN și induce formarea de noi antigene: antigenul precoce (early antigen, EA) cu 2 subtipuri, antigenul capsidei virale (VCA), antigenul de membrană (MA), antigenul nuclear Epstein-Barr (EBNA), antigenul de membrană a limfocitului (LYDMA).

Limfogen și hematogen virusul diseminează în ganglionii limfatici, în ficat și splină, unde produce hiperplazie (poliadenite, sindromul hepatolienal). EBV, fiind un virus limfotrop, infectează preponderent celulele sistemului imun. Concomitent, virusul induce un răspuns imun specific, direcționat spre limitarea replicării virale și eliminarea celulelor infectate.

Răspunsul **imun umoral** se caracterizează prin creșterea titrului de anticorpi anticapsidă (IgM și IgG anti-VCA) în perioada de incubație și în prodrom. Titrul IgG anti-VCA scade în convalescență, dar rămân detectabili toată viață. La a 2-a – a 3-a săptămână de boală, crește titrul anti-EA care scade în următoarele 2-3 luni. Titrul anticorpilor anti-EBNA crește în perioada tardivă și rămân detectabili toată viață.

Răspunsul imun celular se caracterizează prin proliferarea și activarea limfocitelor T8 care distrug celulele infectate cu EBV. La limitarea proliferării celulelor B virus infectate, un rol important revine celulelor NK (natural killer) și limfocitelor T citotoxice (LTC).

În cursul mononucleozei infecțioase apar și anticorpi eterofili care rezultă dintr-o modificare a țesuturilor-gazdă, sub influența EBV, fiind sintetizați de limfocitele atipice.

La sugari, datorită imaturității imunologice, infecția cu EBV este inaparentă. La adolescenți, infecția ia forma clasică a mononucleozei infecțioase [1]. La adulți și vârstnici, infecția este atipică. Prezența mononuclearelor atipice

în diferite organe conduce la hipertrofia acestora. Splina hipertrofiată devine friabilă și se poate produce ruptura ei. În ficat au loc infiltrația cu mononucleare în ariile portale, reacția inflamatorie, leziuni parenchimatoase.

Amigdalita pseudomembranoasă în infecția cu EBV se explică ca rezultat al asociațiilor viruso-bacteriene.

Principală caracteristică a EBV este capacitatea lui de a rămâne latent în celulele infectate. Particule virale infecțioase (virionii) nu sunt sintetizate cât timp virusul rămâne latent. Din punct de vedere serologic, forma latentă de infecție este cea mai frecventă.

În ciclul litic, genomul (ADN-ul) viral poate fi reactivat sub acțiunea unor factori endogeni sau exogeni, puțin cunoscuți în lumea medicală.

TABLOU CLINIC. Perioada de incubație variază între 7 și 50 de zile, în medie constituie 10-14 zile, în cazuri post-transfuzionale – 42 de zile.

Debutul bolii poate fi brusc sau insidios, cu o durată de 4-5 zile și semne generale ale unei infecții: febră, astenie, anorexie, cefalee, stare de rău general urmate de apariția adenopatiilor și durerii în deglutiție.

Perioada de stare durează în medie 2-3 săptămâni. Tabloul clinic este extrem de variat atât ca durată, cât și severitate. Cele mai importante semne clinice ale perioadei de stare sunt: febra, angina, poliadenopatia, splenomegalia.

Febra. Întâlnită în 80-90% din cazuri, cu oscilații între 37,5-40°C, durează de la 7 până la 28 de zile, în medie două săptămâni. Nu există o curbă termică tipică pentru mononucleoza infecțioasă. Cedarea febrei, de obicei, coincide cu ameliorarea stării generale.

Amigdalita. Reprezintă unul din cele mai importante și frecvente (80-90%) sindroame ale mononucleozei infecțioase. Amigdalele sunt hipertrofiate și hiperemiate și în mai mult de jumătate din cazuri sunt acoperite cu exsudat. Uneori, exsudatul ia aspectul falselor membrane, foarte asemănătoare celor din angina difterică. Angina poate fi eritematoasă sau purulentă – depuneri albicioase în foliculi sau lacune. Mucoasa faringiană este hiperemiată și edemată. În a 3-a – a 7-a zi a bolii apare enantemul, care constă din 15-20 de peteșii la hotarul dintre palatul moale și luetă.

În formele severe, apare riscul de obstrucție a căilor respiratorii superioare din cauza procesului inflamator masiv, cu edem local. Schimbările în nazofaringe, clinic se manifestă prin respirația nazală îngreunată. fără eliminări, cu gura deschisă, voce nazonată, față cu aspect “adenoidal”.

Poliadenopatia constantă în 100% din cazuri, dar variabilă, survine înainte sau concomitent cu angina. Adenomegalia variază între 0,5-3,0 cm în diametru, ganglionii limfatici fiind separați sau în conglomerate, duri, nedureroși, neaderenți și nesupurativi. Cel mai frecvent apare adenopatia laterocervicală și occipitală. Adenopatia poate fi generalizată. Pot fi afectați ganglionii limfatici

axilari, inghinali, mediastinali și mezenterici. Mezadenita poate fi confundată cu apendicita. Limfadenopatia persistă câteva săptămâni.

Splenomegalia apare în 50-75% din cazuri și durează 2-3 săptămâni, mai rar două luni. Este un semn precoce al mononucleozei infecțioase. Foarte rar splenomegalia este majoră și se complică prin ruptură de splină (mai ales după o traumă cât de ușoară). Palparea ei necesită atenție deosebită. Dimensiunile maxime ale splinei se constată în a 4-a – a 10-a zi a bolii.

Febra, angina, adenopatiile, spleno-hepatomegalia și oboseala extremă sunt cele mai caracteristice semne ale mononucleozei infecțioase.

Hepatomegalia, observată în 20-40% din cazuri, durează 2-4 săptămâni. Marginea ficatului devine consistentă, ascuțită, uneori rotunjită, la palpare este ușor dureroasă. În 5-10% din cazuri apare un icter moderat scleral și cutanat, care dispare o dată cu dispariția altor manifestări clinice. Tulburările funcționale ale ficatului în mononucleoza infecțioasă sunt nesemnificative, formele grave de hepatită fiind excepționale. Sindromul de citoliză hepatică (manifestat prin creșterea ALT) este întâlnit în 80% din cazuri.

Eruptia cutanată apare în 10-15% din cazuri sub formă de erupții maculoase sau maculo-papuloase-tip rubeoliform sau rujeoliform, predominant pe brațe și trunchi, caracteristică preponderent pentru copiii mici. Frecvența acestui exantem crește până la 90% în caz de administrare eronată a ampicilinei sau amoxicilinei în debutul bolii.

Simptome rar întâlnite (mai puțin de 1%) sunt:

- meningita, meningoencefalita, cerebelita, nevrita optică; poliradiculonevrita;
- miopericardita (exceptional);
- pneumonii, pleurezii;
- orhita.

Perioada de convalescență se instalează când cedează febra și angina. Adenopatia poate persista un timp mai îndelungat.

FORME CLINICE: Mononucleoza infecțioasă se clasifică conform manifestărilor clinice după tip, severitate și evoluție.

Forma tipică evoluează cu simptomele de reper (limfadenopatie, spleno-hepatomegalie, amigdalită și modificări hematologice).

Forma atipică include formele fruste, latente și viscerale.

Formele tipice pot fi ușoare (la sugari și copii mici), medii și severe. Criteriile de severitate ale bolii sunt intensitatea intoxicației, gradul hipertrofiei ganglionilor limfatici, caracterul afecțiunilor oro- și nazofaringiene, nivelul spleno-hepatomegaliei și hematologice (procentul de mononucleare atipice) [2]. Formele atipice, de regulă, sunt ușoare, excepție fac formele cu afecțiuni viscerale care decurg grav.

EVOLUȚIE. Mononucleoza infecțioasă evoluează ciclic, fără complicații sau cu complicații și recăderi. Uneori, boala ia un caracter persistent cu oboseală, dureri în gambe, slăbiciune, splenomegalie, menținerea modificărilor hematologice și trecerea în formă cronică (latentă sau recidivantă) care durează luni și ani de zile [3]. După infecția primară, virusul EB ca toate virusurile herpetice rămâne în stare latentă cu precădere în leucocite.

COMPLICAȚII.

Complicațiile specifice prin virusul Epstein-Barr nu sunt frecvente: anemie hemolitică, purpura trombocitopenică, agranulocitoză, insuficiență hepatică acută, edem glotic, sindromul hemolitic-uremic, sindrom Reye.

Suprainfecțiile bacteriene: amigdalite stafilococice, otite, sinuzite etc.

Complicațiile neurologice apar în 1-2% din cazuri (MENINGITă seroasă, encefalită, sindromul Guillain-Barre).

Ruptura splinei este o complicație foarte rară [2, 3], fiind datorată friabilității crescute a splinei determinate de infiltrația puternică cu limfocite și monocite. Se manifestă clinic prin dureri considerabile în hipocondrul stâng și stare de șoc.

Alte complicații sunt: orhita, pancreatita.

Mononucleoza infecțioasă la sugari

Se manifestă prin aceleași simptome clinice, ca și la copii mai mari, însă poate avea unele particularități.

În debutul bolii, la sugari în 50% din cazuri se determină rinită și tuse, în primele zile ale bolii respirația poate fi îngreunată, fața, pleoapele și țesutul adipos cervical edemațiate, poliadenopatie. Amigdalita, mai frecvent cu depuneri, apare precoce în primele 3 zile de la debut. La copiii mici sunt mult mai frecvente erupțiile cutanate. În sângele periferic se determină neutrofilie cu deviere spre stânga. Testele serologice la ei sunt rar pozitive și în titre mult mai mici. Evoluția bolii la copii mici este favorabilă spre vindecare completă. Sunt descrise cazuri de mononucleoză infecțioasă la nou-născuți, mamele cărora au suportat boala în timpul gravidității. În sânge la acești nou-născuți se determină mononucleare atipice.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul mononucleozei infecțioase se bazează pe date clinice (febră, amigdalită cu depuneri, adenopatie mai frecvent a ganglionilor limfatici occipitali și laterocervicali, hepato-splenomegalie, astenie marcată, tablou hematologic caracteristic, evidențierea anticorpilor eterofili în titru semnificativ și anticorpilor anti-virus Epstein-Barr.

Tablou hematologic. În mononucleoza infecțioasă sunt caracteristice: leucocitoză ($10-20 \cdot 10^9/l$), la 80% din pacienți – normocitoză sau leucopenie. În leucogramă – limfo-monocitoză până la 60-90% care ating un vârf în săptămâ-

nile 2-3 de boală. Din limfocite, cel puțin 10-15% sunt limfocite atipice (virocite sau imunocite, „celule albastre” sau mononucleare hiperbazofile). Limfocitele atipice au dimensiuni mari cu citoplasma abundentă de culoare albastră-închisă, cu vacuole, cu nucleu rotund sau oval lobulat, și au un aspect limfoblastoid; se întâlnesc în 86% din cazuri, și se mențin mai mult timp.

Pentru diagnostic este importantă și durata prezenței peste 7-10 zile a virocitelor care sunt frecvente în proporție mai mică (sub 10%) și pe perioade mai scurte în alte viroze (rubeolă, rujeolă, varicelă, herpes zoster, adenoviroze, hepatită virală). În general, nu se constată anemie, iar trombocitele sunt în număr normal.

Examenul histologic, biopsia ganglionară indică o hiperplazie simplă, cu proliferare histiocitară și prezență de celule hiperbazofile.

Modificări biochimice apar la 80% din bolnavii de hepatită mononucleozică și se manifestă prin sindromul de citoliză hepatică-creșterea moderată a ALT, AST, fosfatazei alcaline, bilirubiniei serice ș a.

Diagnosticul etiologic:

I. Analiza imunoenzimatică. Anticorpii față de EBV apar în sângele bolnavilor cu mononucleoză infecțioasă și servesc pentru diagnosticul specific al bolii, aprecierea stadiului și formei clinice a maladiei: Anticorpii specifici apar contra principalilor antigeni EBV, dar timpul apariției și semnificația lor sunt diferite:

- anticorpii de tip IgM față de antigenul capsidic (IgM anti-VCA EBV) indică o infecție acută, sunt prezenti la peste 90% dintre pacienți și se determină în primele 2-3 luni de boală după care ei dispar;
- anticorpii față de antigenul precoce ale EBV-EA de tip difuz (IgG anti-EA-D) și de tip restrictiv (IgG anti-EA-R) detectabili la 70% din pacienți în perioada precoce și dispar după câteva luni. Ei pot apărea în timpul reactivărilor EBV.
- anticorpii de tip IgG față de antigenul nuclear al EBV (IgG anti-EBNA) care apar în 1-2 luni de la debutul bolii și persistă de-a lungul întregii vieți. Acești anticorpi pot lipsi la pacienții imunodeprimați.
- anticorpi de tip IgG față de antigenul capsidic (IgG anti-VCA EBV) apar precoce și persistă toată viața. Nivelul maxim de anticorpi se constată în săptămânile a 3-a – a 4-a, de asemenea trebuie de evaluat expunerea anterioară la infecția cu EBV. Un singur test nu este suficient.

Toate aceste teste specifice pot servi numai în cazurile dificile de diagnostic (tabelul 8).

Tabelul 8

Anticorprii specifici și PCR în infecția cu virusul Epstein-Barr

Variante de evoluție a infecției cu EBV	Profilul anticorpilor				Detectarea ADN EBV (PCR)
	IgM anti-VCA	IgG Anti-VCA	IgG anti-EA	IgG anti-EBNA	
Perioada acută	+ sau +/-	- sau +/-	+	-	+++
Perioada de convalescență	-	+/-	+/-	+/-	-
Infecția latentă	-	+	-	+	+
Infecția latentă în reactivare	-/+	+	+	+	+++
Perioada postinfecțioasă:					
- precoce	+	+	+	+	+
- tardivă	-	- sau +	-	+	-
Purtători sănătoși	-	- sau +/-	-	+	-

II. Imunofluorescența indirectă permite determinarea antigenului precoce, se face cu frotiu din cultura de limfocite infectate cu virusul Epstein-Barr + diluție de ser a bolnavului + anticorpi fluorescenți antiglobulină umană. Pentru diagnostic este necesar un titru de peste 1/80 urmărit în dinamică.

III. Concomitent cu determinarea anticorpilor specifici anti-EBV, confirmarea diagnosticului MI este posibilă prin detectarea ADN EBV prin PCR în ser. ADN EBV poate fi decelat și în cazul reactivării infecției latente (tabelul 8).

IV. Anticorprii eterofili (aglutinine) în ser față de hematiile unor animale (testul Paul-Bunnell) apar precoce și persistă câteva săptămâni, titrul maxim fiind pozitiv în peste 80% din cazuri. La copiii în vârstă sub 5 ani în MI, anticorprii eterofili se detectează doar în 40-50% din cazuri. Anticorprii heterofili se detectă uneori în serul sanguin la persoanele sănătoase, apar de asemenea în boala serului survenită după administrarea serului de cal. Testul pentru decelarea anticorpilor heterofili se poate face și pe lamă, simplu și rapid.

V. Alte teste pentru anticorprii specifici: reacția de fixare a complementului (RFC), reacția de precipitare. Seroconversia este semnificativă pentru diagnostic.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Cu toate că aproape în 90% din cazuri sindromul mononucleozic este cauzat de EBV, în 5-10% din cazuri el poate fi provocat de CMV (febră persistentă, frisoane, astenie, mialgii, hepatosplenomegalie discretă). Hematologic se constată leucocitoză discretă sau moderată cu limfomonocitoză și prezența de limfocite atipice „celule albastre”, în proporție de 10%.

În funcție de sindromul dominant, mononucleoza infecțioasă se diferențiază de infecțiile respiratorii acute, amigdalitele bacteriene și virale, difterie, leucemia acută, anemia pronunțată, leucemia limfatică cronică (ganglioni voluminoși, hiperleucocitoză, limfoblaști în sângele periferic și medular), toxoplasmoză (adenopatii, uneori angină cu erupții, absența anticorpilor antiviral, prezența anticorpilor antitoxoplasmici), rubeolă, rujeolă, scarlatină, hepatită virală A,B și C, sindromul mononucleozic în alte boli (adenoviroze, infecția HIV și SIDA etc.) care clinic și hematologic sunt similare mononucleozei infecțioase, dar în care lipsesc anticorpii, atât specifici cât și heterofili.

PROGNOSTIC. În fond este favorabil. Uneori, în cazurile severe, după faza acută a bolii, urmează o lungă perioadă de astenie. Boala evoluează, de obicei, spre vindecare în 2-4 săptămâni, sechelele fiind rare. S-au raportat, extrem de rar, bolnavi cu mononucleoză infecțioasă, care au progresat către o boala limfoproliferativă severă.

TRATAMENT. În mononucleoza infecțioasă, formele tipice și necomplicate se utilizează tratament simptomatic.

Tratament etiologic în mononucleoza infecțioasă nu există. Aciclovirul, cu succes folosit în tratamentul altor infecții herpetice, în mononucleoza infecțioasă nu este eficient. Cu toate acestea, în formele severe de boală, amenințătoare de viață, experții recomandă, terapie antivirală cu Aciclovir (intravenos, 10 mg/kg la fiecare 8 ore) în asociere cu corticoterapie și cu gamaglobuline polivalente de uz intravenos [4].

În faza acută a bolii, repausul la pat este obligatoriu. Eforturile fizice trebuie evitate cât timp persistă febra, splenomegalia și modificările biochimice și hematologice.

Dieta poate fi bogată, dar se menajează ficatul care este foarte frecvent afectat. Pentru igiena corespunzătoare a cavității bucale, se recomandă gargară cu fiertură de mușetel, faringosept.

Tratament patogen și simptomatic se face cu antipiretice (Paracetamolă, Ibuprofen), antihistaminice (Suprastină, Taveghil), Acid ursodezoxicolic și hepatoprotectoare în caz de afectare a ficatului, diuretice, vitamine.

Antibioticele sunt indicate în suprainfecțiile bacteriene. Preferențial se indică macrolide sau cefalosporine în doze de vârstă. De reținut ca **Ampicilina și Amoxicilina sunt contraindicate în mononucleoza infecțioasă**, așa cum în 70% din cazuri provoacă reacții alergice grave (erupții cutanate, sindromul Quinque, dermatită toxicoalergică) [2].

Sunt informații despre eficiența în mononucleoza infecțioasă a interferoanelor. În formele severe ale bolii cu risc de obstrucție a căilor respiratorii superioare prin edem faringotonzilar pronunțat, adenopatii mari, hepatosplenomegalie, complicații nervoase sau anemie hemolitică autoimună, purpură trombocitopenică.

nică se indică corticosteroizi (prednisolon, dexametazon), în doze după prednisolon: 2-2,5 mg/kg/24 ore, 5-7 zile. Ruptura splinei se tratează chirurgical și cu transfuzii de sânge.

PROFILAXIE. Profilaxia specifică a mononucleozei infecțioase nu este încă determinată. Boala face parte din lista bolilor de declarare nominală. Măsurile antiepidemice în focar nu se efectuează. Pacientul în perioada acută a bolii se izolează pentru 10-12 zile. Se practică dezinfecția obiectelor folosite de bolnav.

Bibliografie

1. Fisher Randall G., Boyce Thomas G., Correa Armando G. Moffet's Pediatric Infectious Diseases: A Problem-Oriented Approach. Ed. 5th 2017, pp. 30-34, 42-44, 287- 291.
2. Mononucleoza infecțioasă cu virusul Epstein-Barr la copil. Protocol clinic național. Chișinău, 2017.
3. Ouvrage du Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMT), ECN Pilly 2018: Maladies infectieuses et tropicales, Édition 26, pp. 376-378.
4. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больными инфекционным мононуклеозом. Москва, 2013, 70 стр.

ENTEROVIROZE (CIM-10: B34.1)

INFECȚII ENTEROVIRALE (COXSACKIE, ECHO) NEPOLIOMIELITICE

Enterovirozele reprezintă un grup de boli infecțioase acute determinate de virusii Cocksackie și ECHO, caracterizate prin multiple forme clinice de la ușoare și portaj până la extrem de severe, cum sunt meningoencefalita, miocardita, mialgia, encefalomioocardita la nou-născuți etc.

ISTORIC. Virusii Cocksackie au fost izolați pentru prima dată în a.1948, în localitatea Cocksackie (lângă New York), din masele fecale ale unui copil cu boală paralytică asemănătoare poliomielitei. Virusii ECHO (Enteric Cytopathogenic Human Orphan) au fost izolați de Enders în a.1951. Primele descrieri ale unei erupții de mialgii se marchează în a.1874 în Islanda (Fiuseu), ale meningitei seroase – în Paris (aa.1910-1913) și în Țările Scandinave (aa.1922-1924). Începând cu a.1950, aceste maladii s-au răspândit pe întregul glob, mai ales în Europa și America de Nord. Din a.1957 se descriu erupții de enteroviroze și pe continentul Asiatic, inclusiv în China, unde ultima epidemie a avut loc în a.2008, în care au fost înregistrate 27,5 mii de cazuri la copii, dintre care 39 de cazuri letale. În Republica Moldova, ultima epidemie cu enteroviroze s-a înregistrat în a.1999 cu 3462 de pacienți. Este necesar de a menționa că multe cazuri ale bolii nu se depistează și nu se declară.

ETIOLOGIE. Agenții cauzali ai enterovirozelor fac parte din familia Picornaviridae, genul Enteroviridae, la care se alătură virusii poliomielitici (3 tipuri), virusii Cocksackie (29 de serotipuri: subgrupul A cu 23 de serotipuri și subgrupul B cu 6 serotipuri), virusii ECHO (32 de serotipuri). Enterovirusii au, ca habitat principal și sediu de multiplicare, tubul digestiv, întrucât pot fi izolați din secrețiile faringiene și materiile fecale. Conțin ARN, sunt rezistenți în mediul extern și un timp îndelungat pot fi depistați în ape curgătoare, bazine de apă, lacuri, lapte, pâine, legume și materii fecale. La încălzire și fierbere, se inactivează rapid. De rând cu virusii Cocksackie și ECHO, mai sunt cunoscute încă 5 tipuri de enterovirusi (68-71 și 72). Tipurile 68 și 69 provoacă boli respiratorii și gastrointestinale, 70 – conjunctivită hemoragică, 71 a fost depistat la pacienți cu meningite și meningoencefalite. Enterovirusul 72 este virusul hepatitei virale A. Manifestările clinice frecvent asociate cu serotipurile de enterovirusuri sunt prezentate în tabelul 9.

Tabelul 9

**Manifestări clinice
frecvent asociate cu serotipurile de enterovirusuri**

Manifestări clinice	Coxsackie virus	ECHO virus (E), Enterovirus (Ent)
Meningita aseptică	A2,4,7,9,10; B1-5	E4,6,7,9,11,13,16,18,19,30,33; Ent70,71
Encefalita	A9; B1-5	E3,4,6,9,11,25,30; Ent71
Herpangina	A1-10,16,22; B1-5	E6,9,11,16,17,25; Ent71
Exantemul enteroviral	A4,5,9,10,16; B1,3-5	E4-7,9,11,16-19,25,30; Ent71
Gură, mână, picior	A5,7,9,10,16; B1,2,5	Ent71
Conjunctivita hemorgică acută	A24	E70
Infecția generalizată la nou-născuți	B1-5	E4-6,7,9,11,14,16,18,19
Miocardita, pericardita	A4,9,16; B1-5	E6,9,11,22
Forma paralytică	A4,7,9; B1-5	E2,4,6,9,11,30; Ent70,71
Pleurodinia	A1,2,4,6,9,10,16; B1-6	E1-3,6,7,9,11,12,14, 16,19,24,25,30
Pneumonia	A9,16; B1-5	E6,7,9,11,12,19,20,30; Ent68,71

EPIDEMIOLOGIE. Asemenea altor infecții intestinale, bolile provocate de enterovirusuri sunt mai frecvente vara și toamna. Răspândirea lor în populație este de proporții mari, deoarece enterovirusii pot fi izolați din scaunele multor persoane cu diferite afecțiuni sau a celor sănătoase. Circa 1/3 din copiii sănătoși pot excreta unul din enterovirusuri. Acești virusuri pot habita și în faringe, făcând astfel posibilă transmiterea infecției pe cale aeriană. **Sursa de infecție** o constituie bolnavii cu forme clinice manifeste, fruste, asimptomatice și purtătorii sănătoși de virusuri, incidența cărora atinge 80% din totalul infecțiilor.

Enterovirozele **se transmit** prin contact direct cu bolnavii pe cale digestivă și aeriană, precum și indirect, prin apă, alimente. Nu se exclude transmiterea transplacentară.

Receptivitatea copiilor la enteroviroze este generală, îndeosebi la vârsta de 3-10 ani. Majoritatea copiilor până la 3 luni posedă imunitate transplacentară, dar rareori se pot îmbolnăvi și nou-născuții (miocardite, encefalomiocardite). Adulții se îmbolnăvesc foarte rar, întrucât ei obțin imunitate în urma formelor inaparente ale bolii.

Enterovirozele sunt destul de contagioase și se răspândesc ușor în colectivități de copii, declanșând uneori epidemii. Cercetările privind circulația entero-

virusilor în colectivitățile de copii din Moldova au indicat o frecvență de 13,5-72,2% (în funcție de sezon și vârstă) [3].

Sezonalitatea. Incidența enterovirozelor sporește la începutul verii, atinând nivelul maxim în lunile de toamnă.

Imunitatea postinfecțioasă se consideră durabilă, specifică de tip.

PATOGENIE. Poarta de intrare a virusilor Cocksackie și ECHO este tubul digestiv, precum și căile respiratorii superioare. În celulele epiteliale și formațiunile limfoidale are loc replicarea virusilor. Multiplicarea lor intestinală este enormă [1].

Ulterior se produce viremia primară și virusul difuzează în diferite organe și sisteme în care se multiplică, realizând viremie secundară, provocând meningită seroasă, meningoencefalită, miozită și mialgii acute, miocardită, hepatită etc., cu excepția sistemului respirator, ceea ce permite diferențierea de IRA. În primele zile de boală, virusul se localizează în faringe, iar din materiile fecale poate fi izolat continuu, până la 5-6 săptămâni. În majoritatea cazurilor, are loc afectarea mucoasei orofaringiene, însă destul de frecvent pot fi afectate concomitent multiple organe și sisteme, ca rezultat apar forme asociate ale bolii. S-a demonstrat deja că unul și același virus poate provoca diferite forme clinice ale bolii. Este necesar de a menționa că unele serotipuri de virusi Cocksackie și ECHO prezintă afinitate pentru anumite organe, fapt confirmat prin multiple erupții de infecții enterovirale cu predominarea anumitor forme clinice ale bolii [1] (meningită seroasă sau mialgie, miocardită, conjunctivită etc.).

Actualmente sunt cunoscute nu numai forme acute ale enterovirozelor, dar și cronice, prin persistența virusului în organism (uveită cronică, hepatită cronică, encefalită subacută etc.).

MORFOPATOLOGIE. Modificările morfologice se manifestă în formele severe ale acestor infecții, preponderent cu afectarea sistemului nervos central, miocardului, altor organe și sisteme. Leziunile în SNC produse de diferite serotipuri de enterovirusi sunt identice. În caz de meningită sau encefalită, se constată o congestie difuză a meningelui, infiltrate și leziuni degenerative ale neuronilor cu caracter difuz sau în variate segmente ale SNC (trunchi cerebral, hipotalamus, bulb, măduvă etc.). În miocardită, cordul este mărit în volum, cu infiltrație difuză a miocardului. În formele generalizate: edem și infiltrație celulară a pleurei, leziuni congestive, hemoragii și necroze ale tractului respirator, necroză focală în pancreas și suprarenale, edem și hemoragii ale celulelor seminale în caz de orhită etc.

TABLOU CLINIC. Spectrul clinic al infecțiilor cu virusii ECHO și Cocksackie variază de la infecții inaparente până la boli grave, în funcție de forma clinică a bolii:

Conform manifestărilor clinice:

A) *cu afectarea sistemului nervos:*

- meningită seroasă (aseptică) acută CIM-10: A87.0;
- encefalită, meningoencefalită (CIM-10: A85.0);
- forma paralică (spinală, bulbospinală, pontină);

B) *cu afectarea mucoaselor și a pielii:*

- herpangină;
- exantem enteroviral (CIM-B08.4);
- stomatită veziculoasă (CIM-B08.4);
- boala „gură, mână, picior” (CIM-B08.4);
- conjunctivită acută hemoragică;
- forma cu afectarea sistemului respirator (rinită acută, laringită, laringotraheobronșită, pneumonii).

C) *cu afectarea mușchilor:*

- mialgie epidemică;
- miocardită;
- encefalomiocardita nou-născutului.

D) *alte forme:*

- febră nediferențiată („boală minoră”);
- diaree acută;
- hepatită;
- mezadenită;
- pancreatită;
- orhită, orhoepididimită;
- glomerulonefrită etc.

Conform manifestărilor clinice de bază:

1) *tipice:*

- forme separate;
- forme asociate (două sau mai multe).

2) *atipice:*

- frustă;
- inaparentă;
- hipertoxică.

Conform gradului de severitate a bolii:

- ușoară;
- medie;
- severă.

Conform evoluției bolii:

- abortivă,
- acută;
- trenantă;
- cronică.

TABLOU CLINIC. În pofida multitudinii de manifestări clinice ale acestor infecții, se pot evidenția unele simptome caracteristice tuturor formelor clinice ale bolii.

Perioada de incubație durează 2-10 zile (mai frecvent 2-4 zile). Boala începe acut, uneori brusc, cu febră până la 39-40°C, cefalee, vertij, slăbiciuni, inapetență, tulburări de somn, vome repetate. Pentru toate formele clinice este caracteristică hiperemia tegumentelor, îndeosebi a feței, gâtului, trunchiului, injectarea sclerelor, apariția erupțiilor maculo-papuloase. În faringe se marchează hiperemia mucoaselor, granulație fină pe stâlpii amigdalieni, vălul palatin și peretele posterior al faringelui. Ganglionii limfatici periferici sunt puțin măriți, nedureroși.

Meningita seroasă („aseptică”). Poate fi produsă de virusii Coxsackie A și B, precum și ECHO (serotipurile Coxsackie A7, A9, B2, B5; ECHO 2, 4, 6, 9, 11, 18, 25, 30 etc.). Meningita acută seroasă este unul din cele mai comune sindroame ale acestei infecții. Boala se caracterizează prin debut acut cu febră (39-40°C), cefalee, vome, convulsii, uneori dureri abdominale, mialgii puternice. Se pot asocia faringita acută, exantemul rubeoliform, herpangina. Faciesul bolnavului este hiperemiat, păstos, sclerele injectate. Din primele zile apar semne meningiene: redoarea cefei, simptomele Kernig și Brudzinski, reflexele abdominale abolite. Adesea, sindromul meningian este moderat, incomplet și se menține doar câteva zile. În unele cazuri, în lipsa semnelor meningiene LCR prezintă modificări caracteristice și viceversa – tabloul clinic e manifest, iar LCR nemodificat. În LCR se constată de la câteva zeci până la câteva sute de celule (200-300 /ml), rar mai mult. La început sunt prezente polinucleare, care pot chiar predomina. Ulterior, peste 1-2 zile, ele sunt substituite de mononucleare (limfocite). Astfel, pleiocitoza inițial este neutrofil-limfocitară, ulterior limfocitară. Proteinorahia este ușor crescută, clorurorahia și glucorahia sunt în normă. Manifestările clinice ale meningitei seroase se mențin 3-5 zile, iar LCR se normalizează numai în a 3-a – a 4-a săptămână de la debut [1,2]. Curba temperaturii poate avea 2-3 unde. Sunt posibile recăderi; 2-3 luni persistă astenia și sindromul hipertensiv cu cefalee, vome periodice etc. Incidența meningitei seroase enterovirale se majorează vara și toamna, sunt posibile și epidemii.

Forma paralică cel mai frecvent este realizată de virusul Coxsackie A. Ca formă clinică, se întâlnește rar. Fac această boală copiii mici. Boala începe acut, cu febră, catar respirator, apoi apar paralizii flasce. Paraliziiile se instalează brusc, pe neașteptate, starea generală fiind nemodificată. Se dereglează mersul, apar slăbiciuni în extremitățile inferioare, rar superioare. Tonusul muscular în extremitatea afectată și reflexele osteotendinoase sunt diminuate. LCR – fără schimbări. Uneori pot interveni paralizii faciale, ale altor nervi cranieni și paralizii de tip periferic. Enteroviroza, forma paralică, are aspectul poliomielitei tipice, însă, spre deosebire de poliomielită, evoluează ușor fără sechele importante.

Encefalita. Boala începe acut, cu febră 39-40°C, frisoane, vome, apoi apar dereglări de conștiință, convulsii, semne de focar cerebral. Pot fi și manifestări bulbare (disfagie, insuficiență respiratorie și cardiovasculară). În LCR se atestă pleiocitoză minimă, însă proteinorahia poate atinge cifre majore. De cele mai multe ori, evoluția este benignă, fără sechele, însă în unele cazuri la copii până la 3 ani pot fi mono- și hemipareze restante. În ultimii ani au fost dovedite și forme cronice de meningoencefalită provocată de virusii ECHO (serotipul II), mai rar Cocksackie A și B la pacienții cu agamaglobulinemie.

Herpangina este provocată mai frecvent de virusul Cocksackie A, rareori de virusii Cocksackie B și ECHO. Se îmbolnăvesc copii de diferite vârste. Debutul este brusc, cu febră mare, dureri în gât, slăbiciuni, cefalee, vome, dureri abdominale, mialgii. Pe amigdale, peretele posterior al faringelui, stâlpii amigdalieni și vâlul palatin apar vezicule mici cu arie de hiperemie în jur. Ele ulcerează rapid, formând eroziuni superficiale, care se vindecă complet în 5-7 zile. Ganglionii limfatici cervicali sunt puțin măriți, indolori. Deseori se asociază cu exantemul enteroviral și diaree.

Exantemul enteroviral (Febra de Boston) este mai frecvent provocat de variate tipuri ale virusului ECHO, dar poate fi realizat și de virusii Cocksackie. Debutul este acut, cu febră, cefalee, vome, mialgii, dureri abdominale, sclerită, catar respirator, iar la copii mici – cu diaree. Pe față, torace, rar pe extremități simultan apar erupții la a 2-a – a 3-a zi de boală. Caracterul erupțiilor poate fi scarlatiniform, rubeoliform, pot fi și elemente hemoragice, fără prurit, menținându-se câteva ore sau 1-2 zile și dispar fără urme. Această formă adesea este asociată cu herpangina, mialgia, meningita seroasă și cu alte forme clinice. Unul din variantele exantemului enteroviral este sindromul „Gură, mână, picior” (Mouth-Hand-Foot Disease), (Hand-Fuss-Mund-Krankheit), mai frecvent este provocat de virusul Cocksackie A16 sau enterovirusul 71. Acest sindrom poate fi asociat cu alte forme clinice caracteristice enterovirozei și se întâlnește mai frecvent în ultimul deceniu.

Simptomatologia este variată: febra între 38-39°C în primele zile de boală, iritabilitatea, starea de rau, lipsa poftei de mâncare, uneori și vărsături, disfagie. La nivelul mucoasei bucale, apar macule roșii care se transformă în vezicule cu un halou roșu care apoi ulcerează. Erupția pe corp apare treptat sub formă de macule roșii, nepruriginoase, dar pot fi și vezicule. Localizarea tipică a erupțiilor în boala „gură, mână, picior” este: mucoasa bucală (limba, gingiile, palatul dur, palatul moale), palme și plante, la fel și la nivelul genunchilor, coatelor sau genitalelor. Vindecarea are loc în 7-10 zile. Complicații rareori sunt posibile prin suprainfecții bacteriene la nivelul pielii și mucoaselor bucale, fiind zone de elecție pentru bacterii. În cazul infecției cauzate de Enterovirusul 71 și Cocksackie, pot apărea foarte rar complicații neurologice de tip encefalită, meningoencefalită, sindromul Guillain-Barré.

Conjunctivita acută hemoragică este cauzată mai frecvent de enterovirusul-70 și se manifestă prin debut acut, uneori brutal cu dureri spontane, pronunțate în globii oculari, fotofobie, lacrimare, hiperemie și edem palpebral, hemoragii în conjunctive și sclere. Din ochi se observă secreții inițial seroase, apoi mucopurulente. Se atestă keratită epitelială, superficială, frecventă. Apare limfadenită regională (paraauriculară). Uveita posibilă la sugarii cu un premorbid nefavorabil, se presupune, că ar fi cauzată de ECHO – enterovirusi.

Forma cu afectarea sistemului respirator are aspectul unei rinofaringite, laringite, uneori apare sindromul de crup, bronșite, pneumonii. Evoluția bolii este ușoară în cazuri singulare.

Mialgia epidemică (pleurodinia epidemică, sau boala Bornholm) este provocată mai frecvent de virusii Cocksackie B. Debutul este brusc, cu febră înaltă (38-40°C), frisoane, vome, cefalee, mialgii toracice și abdominale puternice, care își fac apariția, de asemenea, pe neașteptate.

Din cauza durerilor violente, respirația este îngreunată, superficială. Uneori durerea poate fi difuză, mușchii abdominali se contractă, însă semnele de iritare peritoneală lipsesc. Criza de durere durează de la 30-40 sec. până la câteva minute. Pe parcursul zilei, crizele se pot repeta.

Uneori boala are o evoluție ondulantă. După 1-3 zile de temperatură normală și stare generală satisfăcătoare pot apărea noi crize de mialgie cu febră și alte semne de intoxicație. Boala durează 3-10 zile. Mialgia epidemică poate fi însoțită de meningită seroasă, herpangină și alte sindroame ale acestei infecții. Herpangina, exantemul enteroviral (sindromul „mână, picior, gură”), mialgia epidemică sunt considerate markerii clinici ai infecției enterovirale.

Miocardita și encefalomiocardita nou-născutului, de cele mai multe ori, sunt provocate de virusii Cocksackie B (diverse serotipuri). Sunt răspândite la nou-născuți și copii în primele luni de viață. Copiii se pot molipsi după naștere de la mamă, personalul medical, cel mai frecvent pe cale aeriană. Transmiterea infecției poate fi și transplacentară. Miocardita cu virusul Cocksackie la nou-născut este foarte gravă, copilul prezentând: febră, tahicardie, zgomote cardiace asurzite, dispnee, cianoză, colaps și deces rapid. Sindromul de deces subit la copii în primele luni de viață poate fi determinat de această infecție. În cazurile neletale, evoluția este de lungă durată, cu recuperare lentă.

În cazul în care miocardita este asociată cu encefalita, apar convulsii, fontanela anterioară este bombată, iar analiza LCR prezintă pleiocitoză mixtă sau limfocitară. Evoluția bolii e severă, adesea survine decesul.

Febra enterovirală (boală minoră; febră de 3 zile) este cea mai frecventă formă a infecției enterovirale și poate fi produsă de diverse serotipuri ale virusilor Cocksackie și ECHO. Se caracterizează prin debut acut cu febră, cefalee, semne catarale moderate. Fațesul este hiperemiat, sclerele injectate, ganglionii

limfatici periferici ușor tumefiați. Maladia durează 2-4 zile, rareori mai mult, cu unde febrile. Diagnosticul clinic este imposibil.

Diareea acută e caracteristică preponderent pentru sugari. Debutul este acut cu febră, catar respirator (nas înfundat, tuse, hiperemia mucoasei orofaringelui). Concomitent cu semnele catarale, la copii apar scaune diareice (5-10 ori pe zi), apoase nedigerate, rareori cu puține mucozități. Se pot asocia vome, meteorism, simptome de deshidratare. Colita nu este caracteristică. Boala durează 1-2 săptămâni.

În infecția cu virusii Cocksackie și ECHO, se pot realiza și alte forme clinice: mezadenita, pancreatita, hepatita, parotidita, orhita etc., însă tabloul clinic nu posedă ceva specific acestei infecții. Diagnosticul poate fi stabilit numai în cazuri asociate cu cele mai frecvente forme tipice (herpangina, meningita seroasă, mialgia etc.) și confirmat prin investigații specifice.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul enterovirozei poate fi suspectat în baza datelor epidemiologice și tabloului clinic în cazuri în care boala evoluează cu meningită seroasă, herpangină, mialgii etc.

Etiologia se precizează prin examene virusologice (LCR, materii fecale, secreții orofaringiene) sau prin PCR (determinarea genomului viral). Izolarea virusilor Cocksackie și ECHO din materiile fecale și orofaringe nu confirmă diagnosticul, deoarece la copii este foarte răspândit portajul acestor virusi. Din aceste considerente, este necesar ca prin reacții serologice (reacția de neutralizare, reacția de hemaglutinoinhibare, reacția de fixare a complementului) să se constate o creștere (în seruri perechi) a titrului anticorpilor specifici (de 4 ori și mai mult). Anticorpii ating titrul maxim peste 2-3 săptămâni și se mențin cel puțin 3 ani. Reacțiile serologice sunt posibile doar cu cultura de virus izolat din materiile fecale.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Se face cu meningite acute, boli eruptive, poliomielită, paralizii acute fiasce, boli abdominale acute, colecistită, pancreatită, boli diareice etc.

TRATAMENT. În majoritatea cazurilor, pacienții cu boli enterovirale se tratează la domiciliu. Se spitalizează numai bolnavii cu forme severe ale bolii: meningită seroasă, meningoencefaliită, encefalomiocardită la nou-născuți, miocardită etc.[3].

Tratamentul etiologic nu e cunoscut până în prezent [4]. Tratamentul simptomatic și patogenic constă în: analgezice, antipiretice, antiinflamatoare, antihistaminice. Formele paralitice se tratează ca poliomielita. În meningită și meningoencefalită se indică diuretice, anticonvulsive la necesitate; în encefalită, encefalomiocardită la nou-născuți, miocardită se indică corticosteroizi, glicozide cardiace, cardiotrofice. În mialgia epidemică – antiinflamatoare nesteroidiene, analgezice. La necesitate se efectuează terapia de dezintoxicare. Antibioterapia se prescrie numai în cazurile cu suprainfecții bacteriene (pneumonii, otită etc.).

PROFILAXIE. Profilaxia specifică nu este elaborată. Profilaxia nespecifică se reduce la diagnosticul precoce, la izolarea bolnavilor pentru 10 zile și efectuarea tuturor măsurilor antiepidemice nespecifice.

Bibliografie

1. Boli infecțioase: curs pentru studenți și medici rezidenți/ sub red.: Streinu-Cercel Adrian, Aramă Victoria, Calistru Petre Iacob. București: Editura Universitară „Carol Davila”, 2019, Vol.1, 296 pag.
2. Boli infecțioase: diagnostic și tratament. Carmen Mihaela Dorobăț, Mihaela Cătălina Luca, Egidia Gabriela Miftode. Iași: Editura Gr.T.Popa, 2012.
3. Infecția enterovirală la copil. Protocol clinic național. Chișinău, 2017.
4. Ешмолов С.Н., Ситников И.Г., Мельникова И.М. Этиотропная терапия энтеровирусных менингитов у детей. Медицина и экология, 2015.

POLIOMIELITA (CIM-10: A80.1-A80.2) (PARALIZIA INFANTILĂ, BOALA HEINE-MEDIN)

Poliomielita (din lat. Polio – gri, mielon – măduva spinării) este o boală virală acută, transmisibilă, preponderentă la copii, ce realizează mai frecvent sindromul pseudogripal sau gastrointestinal și mai rar paralizii flasce acute, atrofie musculară și sechele motorii. Cunoscută fiind din antichitate, poliomiela a fost descrisă abia în a.1840, de savantul german J.Heine, apoi în a.1887, de savantul suedez O.Medin. În a.1908, K.Landsteiner și E.Poper au izolat virusul polio din măduva spinării a unui bolnav decedat în urma poliomielitei, demonstrând etiologia virală a acestei boli. În a.1949, Enders, Weller și Robbins (Premiul Nobel) au izolat virusul pe culturi de țesuturi, creând condiții favorabile pentru obținerea vaccinului antipoliomielitic aplicat ulterior pe scară largă în populația infantilă, ceea ce a condus la eliminarea bolii în zonele respective. Primul vaccin antipoliomielitic a fost vaccinul polio inactivat descoperit de Jonas Salk (a.1955), al doilea a fost cel cu virus viu atenuat descoperit de Albert Sabin (a.1961). În prezent, prin aplicarea unui program global de imunizare, OMS speră să se obțină eradicarea globală a poliomielitei [4]. Recent numai două țări de pe glob mai rămân endemice pe poliomiela (Afganistan și Pakistan). În Republica Moldova ultimul caz de poliomiela cu virusul polio sălbatic a fost înregistrat în a.1991, iar în a.2000 OMS a certificat țara ca liberă de poliomiela.

ETIOLOGIE. Virusul poliomielitic face parte din familia Picornaviridae (pic. -mic, rna – acid ribonucleic), genul Enterovirus. Sunt 3 tipuri de virus poliomielitic: tipul I (Brunhilde), deosebit de patogen, cauzează peste 75% din formele paralitice; tipul II (Lansing) – 20% din cazuri, determinând forme sublinice și tipul III (Leon) – 3-5%.

Virusul poliomieltic se cultivă pe celule de rinichi de maimuță, pe celule amniotice umane și celule tumorale, în care produce modificări citopatice caracteristice ce pot fi neutralizate prin seruri specifice. Este rezistent la mediu, persistă în apă 100 de zile, în materii fecale – circa 6 luni, dar degradează sub acțiunea razelor ultraviolete, dezinfectantelor, la fierbere.

EPIDEMIOLOGIE. Poliovirusii infectează numai omul și nu există rezervor animal.

Sursa de infecție o constituie bolnavii de poliomieltă, forme paralitice sau aparalitice, cu infecții inaparente și purtătorii de virus (sănătoși și convalescenți).

Bolnavii de poliomieltă elimină virusul prin secreții nazofaringiene cu 4-5 zile înainte și 5-10 zile după debutul bolii. Virusul poliomieltic este prezent în materiile fecale în prima săptămână a bolii, când bolnavul prezintă cea mai mare contagiozitate, continuând încă câteva săptămâni sau chiar luni de zile. În secrețiile rinofaringiene, virusul este prezent în primele 1-2 săptămâni, mai ales în primele 3-5 zile.

Contagiozitatea poliomielitei este foarte mare, fiind comparată cu rujeola, deosebindu-se prin faptul că la rujeolă apar totdeauna forme tipice, iar în poliomieltă 95% din infecții rămân inaparente. Contagiozitatea maximă se situează în ultimele zile de incubație și în prima săptămână de boală, bolnavul rămânând contagios circa 8 săptămâni.

Purtătorii sănătoși elimină virusul poliomieltic prin materiile fecale câteva săptămâni. Nu se cunosc purtători cronici de poliovirus.

Căile de transmitere sunt: fecal-orală, aerogenă prin picături, hidrică și de contact. Transmiterea se realizează prin contact direct interuman între sursele de infecție și persoanele receptive. Este posibilă și transmiterea indirectă a virusului polio prin obiecte, apă și alimente contaminate.

Receptivitatea față de poliomieltă ca infecție este generală, însă foarte puțini din cei infectați fac boala paralică. Mai frecvent sunt afectați de poliomieltă copiii până la vârsta de 5 ani. Copiii născuți de mame imune posedă o imunitate pasivă care dispare în 3-4 luni. Se pot îmbolnăvi adolescenții și adulții.

Imunitatea postinfecțioasă este specifică de tip și durează toată viața. Nu există imunitate încrucișată între cele 3 tipuri de poliovirus. Reîmbolnăvirile sunt provocate de alt tip de virus poliomieltic. Aplicarea corectă a vaccinării antipoliomieltice conduce la reducerea rapidă a morbidității prin poliomieltă.

În prezent, majoritatea țărilor nu mai raportează cazuri de poliomieltă. În unele țări se înregistrează cazuri sporadice fără caracter sezonier. Însă orice gol în vaccinarea antipoliomieltică determină reapariția de epidemii (a.1996, Albania -138 de cazuri, Jugoslavia – 24 de cazuri; a.1997, Turcia – peste 12 cazuri; a.2010, Tadjikistan – 458 de cazuri). Cazurile de poliomieltă, care mai apar în țările cu populație vaccinată antipoliomieltic, pot fi:

- a) poliomielită cu virus polio-sălbatic la copii rămași nevaccinați;
- b) poliomielită vaccin-asociată, prin virusul poliomieltic din vaccin.

Eradicarea globală a poliomielitei (eliminarea bolii clinice și excluderea virusului polio sălbatic din natură) e posibilă prin acoperirea vaccinală a peste 90% din copii în vârstă de până la 7 ani și prin reimunizări conform calendarului național de imunizare (4).

PATOGENIE. Virusul poliomieltic pătrunde în organism pe căile digestivă și aeriană. Maladia decurge în 3 stadii:

a) *stadiul digestiv*: virusul se multiplică în celulele epiteliale din faringe și intestin și în tesutul lor limfatic (amigdale, ganglioni limfatici, plăci Peyer).

Majoritatea cazurilor de boală rămân în acest stadiu subclinic, dar imunizant, datorită puterii invazive reduse a virusului sau rezistenței organismului. Uneori, în acest stadiu apar semne respiratorii sau digestive. Stadiul digestiv coincide cu perioada de incubație.

b) *stadiul de viremie* survine când virusul depășește apărarea locală, pătrunde în ganglionii limfatici regionali unde se multiplică, apoi în sânge. Cu torentul sangvin virusul pătrunde în organe, unde continuă multiplicarea. Viremia apare la sfârșitul incubației și durează câteva zile, sfârșind prin:

- neutralizarea virușilor de către anticorpii circulanți;
- neutralizarea virușilor de către imunoglobulinele administrate;
- invazia sistemului nervos central.

Viremia se află la baza perioadei prodromale a poliomielitei care mai e cunoscută sub denumirea „boală minoră”.

c) *stadiul de invazie* a sistemului nervos central se produce doar la 1-10 din 1000 (0,1-1%) de persoane susceptibile infectate cu poliovirus prin traversarea barierei hematoencefalice și mai rar prin propagarea virusului pe calea cilindraxoanelor spre măduva spinării sau creier.

Pătrunderea virusului în nevrax este favorizată de: insolăție, eforturi fizice, surmenaj, subnutritie, antecedente personale, puterea patogenă a virusului etc.

Virusul se multiplică în special în neuronii motorii *din coarneau anterioare ale măduvei spinării* (mai ales din tumescența lombară și cervicală), apoi în neuronii din trunchiul cerebral și în analizatorii motorii din cortex. Virusul dereglează metabolismul celulei nervoase, inclusiv sinteza proteică, și celula degradează.

Lezarea a 1/3 din neuronii unui grup muscular determină pareze, a 1/2 sau 3/4 din neuroni – paralizia. Pot fi lezați și neuroni din tractul intermediolateral din măduvă, rezultând paloare, răcire și dureri în zonele afectate: în formele severe au loc creșterea permeabilității vasculare, edem, hipoxia celulelor nervoase. Procesele inflamator-degenerative în țesutul nervos se termină către a 6-a – a 8-a zi a bolii. Urmează perioada îndelungată de recuperare cu formarea de cicatrice [1,2].

MORFOPATOLOGIE. Macroscopic, măduva spinării este intens hiperemiată cu sufuziuni hemoragice, mai ales la nivelul tumescenței cervicale și lombare, predominând în substanța cenușie.

Microscopic se evidențiază leziuni inflamatorii difuze de intensități diferite în nevrx: hiperemie, edem, infiltrație celulară cu polinucleare, limfocite și plasmocite; celula nervoasă e tumefiată cu modificări structurale. În locul celulelor nervoase distruse, care dispar printr-un proces de neuronofagie, se formează un nodul cicatriceal glial, urmat de degenerescența cilindraxonilor și atrofia fasciculelor musculare.

Neuronofagia apare și în trunchiul cerebral, nucleii motorii ai nervilor cranieni, cerebel și cortexul cerebral. Meningele sunt hiperemiate, edemate cu infiltrație celulară.

Se constată: leziuni de miocard, edem pulmonar, eroziuni ale mucoasei digestive.

TABLOU CLINIC. Incubația variază între 5 și 35 de zile (în medie 7-12 zile).

Perioada prodromală sau „boala minoră”, cu o durată de 1-5 zile, este caracterizată prin febră (prima „cocoașă” febrilă), intoxicație (cefalee, mialgie, vomă, anorexie, tulburări de somn), catar respirator (rinită, faringită, traheită), dureri abdominale, diaree. Apar dureri spontane spinale și în membre, spasme musculare, nevralgii. De obicei, boala se oprește în acest stadiu (forma abortivă).

Perioada de latență este o pauză de 2-4 zile de sănătate aparentă cu normalizarea temperaturii.

Perioada de stare sau „boala majoră” durează 1-2 săptămâni și începe brusc cu febră înaltă, realizând curba temperaturii cu două cocoșe (ascensiuni) – „dromader” (prima cocoșă în „boala minoră”, a doua – în „boala majoră”).

Boala majoră evoluează în două stadii:

A. *Stadiul preparalitic* (câteva ore – două săptămâni, în medie 2-5 zile), începe cu revenirea febrei, apar fenomene nervoase (anxietate, cefalee), mialgii, artralgii, hiperestezie cutanată, sindrom meningian și hipotonie musculară cu pareza mușchilor cefei și ai celor abdominali (ombilicul migrează spre partea sănătoasă).

Uneori în acest stadiu se manifestă: spasme musculare, transpirație, apatie. Reflexele osteotendinoase inițial exagerate diminuează, cele cutanate la fel. Conștiința se păstrează. LCR e clar, cu pleiocitoză limfocitară moderată ($10-200 \text{ cel/mm}^3$) și albuminorahie ușor crescută (disociere citoalbuminoasă).

B. *Stadiul paralitic:* după 2-5 zile de la reluarea febrei, apar brusc paralizările care maxim se instalează în primele 48 de ore. Niciodată paralizările polio- nu progresează după 5 zile de la debut.

Paralizările în poliomielită sunt: flasce, hipotone, asimetrice, cu caracter mozaic, proximale, respectă antagoniștii. Reflexele osteotendinoase sunt abolite, la

mușchii afectați absente. Nu afectează sensoriul. Se recuperează ulterior în mare măsură, iar cele nerecuperate determină sechele durabile.

Cei mai afectați mușchi sunt: deltoidul, spinalii, cvadricepsul, tibialii anteriori și posteriori, fesierii, mușchii șanțurilor vertebrale, abdominali.

Apar **tulburări neurovegetative**, cum ar fi răcirea extremităților, transpirații abundente, pareză vezicală cu retenție de urină. Se menține sindromul meningian.

LCR indică pleiocitoza minimă sau absentă, albuminorahie sporită (disociere albuminocitologică).

Tulburări din partea organelor bazinului nu sunt caracteristice.

Perioada de retrocedare a paralizii (de recuperare) demarează după 1-2 săptămâni de la debutul bolii majore și poate dura câteva săptămâni, luni și chiar 2 ani. Paralizii retrocedează în ordinea inversă a apariției (> 3 luni – 50%, un an – 75%, în următorii 2 ani – 25%).

Perioada de sechele (după 2 ani) se caracterizează prin faptul ca 10-15% dintre bolnavi rămân cu sechele: paralizii definitive, atrofi musculare [1]. Deformații picior valgus equin, bazinului, valgus, plat, recurvatum, cifoze, lordoze, scolioză, tulburări trofice, stopări în dezvoltarea scheletului, reduceri ale membrului paralizat.

FORME CLINICE

A. *Forme aparalitice:*

1. Infecția inaparentă, asimptomatică (90-95% din cazuri) – se diagnostică serologic, oferă imunitate.
2. Forma abortivă (infecția rămâne la „boala minoră”).
3. Forma meningiană cu LCR clar, fără paralizii. Examenul fizic evidențiază redoarea cefei. LCR e clar sau opalescent. Pleiocitoză (25-200-500 cel/ml, rar 1500), inițial predomină polinuclearele, apoi limfocitele. Albuminorahia inițial în normă crește brusc după două săptămâni. Glucorahia în normă.

B. *Forme paralitice:*

1. Spinală (60% din formele paralitice).
2. Bulbară (2-25%).
3. Encefalitică
4. Mixte: bulbospinală, bulboencefalică, bulbopontospinală.

Forma spinală poate fi:

- a) joasă (lombară) cu pareze (paralizii) ale membrilor inferioare, de intensitate variată (monoplegie, hemiplegie, triplegie, tetraplegie);
- b) medie (toracică) cu paralizii ale trunchiului (mm. abdominali, dorso-lombari, diafragmali) și insuficiență respiratorie;
- c) înaltă (cervicală) – paralizia gâtului.

Forma bulbară cu:

- a) leziuni de nervi cranieni, neuroni motorii;
- b) lezarea centrului respirator și circulator.

Apar insuficiența respiratorie severă, dificultăți de deglutiție și masticație, tahicardie, hipotensiune arterială, cianoza feței, transpirație, hipertermie, euforie, stare confuzională, șoc.

Forma encefalitică (mai frecventă la copii) poate fi:

- a) difuză;
- b) de focar;
- c) cerebeloasă.

Nu poate fi deosebită de alte encefalite virale.

Forma pontină apare rar, cu lezarea gangliilor n. facialis (VII), evoluează ușor. Perioada preparalitică este absentă. La copii mici se pot evidenția: lagofthalm (ochiul nu se închide), colțul gurii lăsat în jos, mimica unilateral absentă, lipsa durerilor, sensibilitate normală, lacrimare absentă.

Poliomielita la sugari

Este permanent severă cu afectarea difuză a nevrxului. Formele bulbară și encefalitică apar frecvent. În formele spinale, recuperarea este dificilă și incompletă. Lasă sechele definitive, severe, invalidante.

Poliomielita la adolescenți

Este caracterizată prin: debut atipic, perioada prodromală absentă. Perioada preparalitică mai lungă. Sindroamele algic și meningian sunt mai pronunțate decât la copii, formele bulbare – mai frecvente.

COMPLICAȚIILE poliomielitei pot fi clasate în:

- 1) pulmonare: edem pulmonar acut, atelectazie, pneumonii bacteriene;
- 2) cardiovasculare: miocardită, hipertensiune arterială malignă;
- 3) digestive: atonie gastrică, ileus paralytic, hemoragii;
- 4) renale: infecții urinare;
- 5) escare de decubit.

DIAGNOSTIC. În perioada preparalitică se bazează pe date anamnestice (copil nevaccinat antipoliomielitic sau vaccinat incomplet), epidemiologice și clinice selectate cu minuțiozitate, ținând cont de semnele suspecte neurologice, meningiene și de modificările lichidului cefalorahidian. Apariția paralizilor flasce, caracterul bifazic al febrei susțin diagnosticul clinic.

Diagnosticul poliomielitei poate fi confirmat prin [1, 2, 5]:

- a) izolarea virusului poliomielitic pe culturi celulare din materiile fecale, spălăturile rinofaringiene, sânge, lichidul cefalorahidian și din țesutul nervos (la necropsie); în practică se efectuează examenul virusologic al

materiilor fecale în primele două săptămâni ale bolii (două probe la interval de 24-48 de ore). Virusul izolat necesită clasificarea: este virus sălbatic sau vaccinal;

- b) determinarea ARN-ului virusului polio prin PCR în diverse materiale biologice;
- c) se utilizează analiza imunoenzimatică pentru determinarea anticorpilor specifici clasei IgM și IgG.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. În perioada de boală minoră este foarte dificil de a diferenția poliomiелita de gripă, adenoviroze, alte enteroviroze (ECHO, Cocksackie), diarei acute. În forma paralizantă, diagnosticul diferențial se face cu: enteroviroze Cocksackie A și B, ECHO, cu enterovirusurile 70 și 71 cu tablou clinic asemănător, sindromul Guillain-Barre (tabelul 10), nevrite periferice virale, difterice, mielite și encefalomyelite postinfecțioase (în rujeolă, rujeolă, varicelă), mielita transversă, nevrita traumatică, miastenia gravis, miopatia, polinevrite toxice, pareze metabolice (în hipopotasiemie), osteomyelită, artrite etc.

Tabelul 10

**Criterii pentru diagnosticul diferențial în poliomyelită
Sindromul Guillain-Barré, nevrita traumatică și mielita transversă**

Simptome	Poliomyelita	S.Guillain-Barre	Nevrita traumatică	Mielita transversă
Instalarea paraliziiilor	În 24-48 de ore debutează toate paraliziiile	Între câteva ore și 10 zile	Între câteva ore și 4 zile	Între câteva ore și 4 zile
Febra	Permanent prezentă la debutul paraliziei flasce, cade a doua zi. "Curba de dromader"	De regulă absentă	Prezentă înaintea, în timpul și după instalarea paraliziei flasce	Rareori prezentă
Paralizie flască acută	Acută, asimetrică, proximală	În general acută, simetrică, distală	Asimetrică, acută, afectând doar un membru	Acută, asimetrică, afectează membrele inferioare
Tonusul muscular	Redus/absent la membrul afectat	Hipotonie globală	Redus/absent la membrul afectat	Hipotonie a membrelor inferioare
Reflexele osteotendinoase	Diminuate, sau absente	Areflexie globală	Diminuate, sau absente	Absente la membrele inferioare

Sensibilitatea	Nemodificată, mialgii severe, dureri spinale	Hipostezie în palme și plante, crampe, furnicăături	Dureri gluteale, hipotermie locală	Anestezie a membrelor inferioare, simptome sensoriale
Afectarea nervilor cranieni	Numai în formele bulbare	Adesea prezentă la VII, IX, X, XI, XII	Absentă	Absentă
Afectarea respirației	Numai în formele bulbare	În cazurile severe, cauzată de pneumonii	Absentă	Frecvent toracală cu simptome senzoriale
Semne/simptome autonome	Disfuncții vegetative	Rare	Fluctuații de TA și temperatură, transpirații etc.	Hipotermie la membrul afectat
Lichidul cefalorahidian	Semne de meningita seroasă	Disociație albumino-citologică	Normal	Normal sau discret modificat
Disfuncție vezicală	Absentă	Rareori prezentă	Tranzitorie	Absentă
Conducerea nervoasă în săptămâna a 3-a	Anormală: lezați neuronii coaranelor anterioare spinale	Anormală: conducerea încetinită, se reduce amplitudinea motorie	Anormală: leziune pe axon	Normală/anormală fără valoare în diagnostic
ENMG la 3 săptămâni	Anormală	Normală	Normală	Normală
Sechele după trei luni	Severe, atrofie asimetrică, deformări scheletale	Atrofie simetrică moderată a musculaturii distale	Atrofie moderată numai în membrul afectat	Diplegie flască atrofică după ani

În forma meningiană, diagnosticul diferențial se efectuează cu meningitele seroase (virale, tuberculoasă etc.); în forma bulbară – cu botulismul, paraliziiile postdifterice; în forma encefalitică – *cu alte* encefalite virale. În prezent, virusii polio nu reprezintă unica etiologie a paraliziei acute flasce.

Rareori, poliomiелita este cauzată de poliovirusii atenuați din vaccinul polio oral administrat cu 6-30 de zile înainte de debutul paraliziei. Această formă survine și la persoanele de contact receptivi (neimuni) cu copii vaccinați (în ziua 1-a – 2-a a vaccinării) după 4-60 de zile. Poliomiелita cu virus vaccinal poate să apară la recipienți (1 caz la 1,4 mln de doze vaccinale administrate) sau la contactii acestora (1 caz la 1,6 mln).

Diagnosticul poliomiелitei asociate cu vaccinarea se bazează pe date clinice: debut afebril, paralizie flască, monopareză frecvent inferioară, reflexe osteoten-

dinoase abolite, absența altor semne clinice; pe date de laborator: excluderea tulpinilor sălbatice de virus polio, teste cu markeri genetici pentru decelarea de virus polio de vaccin; pe evoluția ei cu recuperare totală după 2-4 săptămâni (ra-reori cu o ușoară hipotrofie musculară). Depistarea în materiile fecale a virusului polio-vaccinal confirmă diagnosticul.

PROGNOSTIC. Rata fatalității în poliomielită este mică. Decesul apare cel mai frecvent prin insuficiență respiratorie. În formele paralitice, letalitatea constituie 4-5%, în cele bulbare – 25-75%. Paraliziile musculare se recuperează complet în 50-55% din cazuri; 2-3% din bolnavi rămân cu paralizii ușoare, iar 10-15% – cu paralizii severe și incapacitate de muncă. Cu mare probabilitate, paraliziile musculare prezente la 6 săptămâni după debut nu se mai recuperează.

TRATAMENT. Nu există terapie specifică, etiologică, antivirală [3,6]. Imunoglobulinele nu s-au dovedit a fi eficiente, întrucât bolnavii se internează numai la apariția paralizilor.

În formele paralitice se recomandă [5]:

- repaus strict la pat în primele 10-14 zile din momentul instalării paralizilor. Bolnavul este culcat pe un pat cu suprafața netedă, dură, așternut cu o saltea subțire, fără pernă. Se evită efortul fizic, injecțiile, traumatismele. Membrele se fixează în poziția fiziologică;
- administrarea analgezicelor, vasodilatatoarelor, sedativelor.

După 14 zile de la instalarea paralizilor, se purcede la realizarea unui program complex de recuperare și reeducare musculară prin împachetări umede calde (6-8 dimineața și după-amiază) și kinetoterapie.

Căldura umedă diminuează durerile provocate de spasmul mușchilor antagoniști celor paralizați. O persoană special instruită (kinetoterapeutul) efectuează niște mișcări pasive, atente. Pe măsura recuperării, mobilizarea pasivă se înlocuiește cu gimnastica activă. Se folosesc diatermia, aplicații cu parafină și ozocherită, ionoforeză cu complamină, lidază, eufilină etc. Sunt recomandabile vitamine din complexul B, anabolizante de sinteză pentru combaterea tulburărilor trofice și osteoporozei.

În continuare tratamentul se completează cu mijloace și aparate ortopedice, fizioterapie în condiții de stațiuni balneare (băi, masaje), la necesitate – intervenții chirurgicale.

În formele aparalitice, terapia include repausul la pat (7-10 zile), administrarea antipireticelor, analgezicelor. În cazul meningitei se aplică terapia de deshidratare. În formele bulbare, bulbo-spinale se apelează la terapia intensivă, intubație oro-traheală, ventilație mecanică, aspirația secretelor, deshidratare.

PROFILAXIE. Profilaxia specifică constă în imunizarea antipoliomielitică pe scară largă conform Calendarului vaccinărilor obligatorii în Republica Moldova cu vaccinul viu atenuat oral (VPO):

- 2 luni- VPO₁;
- 4 luni-VPO₂;
- 6 luni VPO₃;
- 22-24 luni-VPO₄;
- 6-7 ani- VPO₅.

În perspectivă se prevede utilizarea vaccinului polio inactivat (VPI).

Măsurile de aplicare în focar sunt următoarele:

- depistarea precoce și izolarea obligatorie a bolnavului în secții de boli infecțioase pentru 40-42 de zile;
- declararea nominală obligatorie;
- izolarea persoanelor de contact, instalarea carantinei în instituții de copii tip închis pentru 21 de zile din momentul izolării ultimului pacient;
- vaccinări și revaccinări ale persoanelor de contact cu o doză de VPO;
- supravegherea clinico-epidemiologică a contactilor;
- dezinfecție terminală.

Supravegherea epidemiologică, clinică, virusologică, investigarea tuturor cazurilor de paralizie acută flască etc. constituie acțiunile strict necesare care pot realiza eradicarea poliomielitei.

Bibliografie

1. Acute Poliomyelitis Author: Cristine L Munson <https://emedicine.medscape.com/article/306440-overview>.
2. G.Rusu, L.Serbușca, P.Popovici, A.Melnic. Particularitățile poliomielitei la copii în epidemia din 1982 în Republica Moldova.
3. Henry W.Frauenthal A Manual of infantile paralysis 260-351.
4. Heymann D (2006), „Global polioeradication initiative” Bull. Word/Health Organ 84(8)595.
5. Management of Poliomyelitis, https://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0011/275798/Management-of-Poliomyelitis_Eng.LLV.pdf ua=1
6. Poliomyelitis Treatment o Management. Author: Ashish S Ranade <https://emedicine.medscape.com/article/1259213-treatment>.

INFECȚIA CU PARVOVIRUS B19 (CIM-10: B08.3)

Infecția cu parvovirus B19 (IPV B19) este o boală larg răspândită, cauzată de parvovirusul B19. Manifestările clinice ale IPV B19, sub denumirea de „boala a cincea”, „față palmuită”, au fost descrise cu mult înainte de descoperirea agentului cauzal.

ISTORIC. Boala a fost descrisă pentru prima dată în a.1889 de Tschamer, în urma unui focar epidemic, apărut printre copii sub denumirea „rubeola locală”, „eritema infecțiosă Tschamer”. Au urmat mai multe epidemii îndeosebi în Europa centrală. Investigațiile virusologice efectuate nu aveau rezultate concludente. A fost considerată ca o boală infecțioasă virală benignă. Parvovirusul B19 (B19V) a fost descoperit în Anglia de către virusologul britanic Y.Cossart și colab. (aa.1974-1975). În a.1995, parvovirusul uman a fost clasificat ca fiind genul Erythrovirus, datorită afinității sale ridicate pentru celulele progenitoare ale eritrocitelor și redenumit „B19V”. În ultimii ani, în legătură cu apariția metodelor noi de identificare a antigenilor specifici și posibilității de determinare a genotipului, spectrul patologiei cu parvovirus a luat o vârstă amplexoare. În prezent IPV B19 este privită nu numai ca o componentă a TORCH – complex, dar și o problemă pentru persoanele imunocompromise și pentru pacienții cu dereglări de hematopoeză. Este mai frecventă la copii decât la adulți [1].

ETIOLOGIE. Agentul cauzal al infecției cu parvovirus, parvovirusul uman B19 (PV B19, din latină Parvo – mic), a fost detectat în plasma sangvină a unui donator sănătos. Aparține familiei Parvoviridae, subfamilia Parvovirinae, genul Erythroparvovirus. Virionul are o greutate moleculară de aproximativ $5,6 \times 10^6$. Este o capsidă fără înveliș, care conține 60 de capsomere icosaedrice cu diametrul de 22-25 nm cu ADN în interior. ADN PV B19 non-capsid este instabil. În total, sunt cunoscute trei genotipuri de parvovirus uman, care diferă la nivel de nucleotide cu 10-15%. În ciuda diferențelor genetice dintre tulpinile de parvovirus B19, un singur serotip al acestui agent patogen este izolat. PV B19 este foarte rezistent la solvenți organici (cloroform, eter, alcool etc.), modificări ale pH-ului, metode fizice de inactivare. Virusul păstrează activitatea infecțioasă după încălzire la temperatura 56°C timp de 1 oră, scăderea pH-ului la 3,0; expunerea la formalină la o concentrație de 0,1%. Este sensibil la fierbere (este inactivat instantaneu) și la un număr limitat de dezinfectanți obișnuiți (hipoclorură, formaldehidă etc.).

EPIDEMIOLOGIE. Infecția cu PV B19 este prezenă la nivel mondial. PV B19 nu afectează animalele. Semnificația epidemiologică a PV B19 este determinată de posibilitatea unei distribuții ample, de apariția unor focare epidemice, în special în colectivități de copii.

Sursa de infecție este persoana bolnavă cu diferite manifestări clinice.

Calea de transmitere este aerogenă prin secreții nazofaringiene în condiții de contact apropiat și la distanță, parenteral prin transfuzii de sânge și produse de sânge și transplacentară.

Receptivitatea este universală. Pot fi afectate toate grupele de vârstă, dar majoritatea se îmbolnăvesc copiii și adulții tineri (80% din cazuri sub 15 ani). Cel mai frecvent boală apare la copiii cu vârsta cuprinsă între 4 și 10 ani [1]. Sugarii fac boala foarte rar, datorită imunității transplacentare.

Sezonalitatea. Incidența crescută a IPV B19 este la sfârșitul iernii, primăvara. Cazurile sporadice ale bolii sunt înregistrate pe tot parcursul anului.

Imunitatea postinfecțioasă este durabilă, fiind exprimată prin prezența de anticorpi specifici (IgG). În același timp, sunt publicate cazuri de reinfecție a persoanelor cu imunodeficiență.

Periodicitatea. La fiecare 3-5 ani se observă o creștere a incidenței infecției cu parvovirus B19, fiind caracterizat prin vibrații ciclice. În colectivitățile preșcolare și școlare, sunt înregistrate focare epidemice, în care de la 40% la 60% dintre copii sunt afectați.

Indicele de contagiozitate este de la 15% la 30%. Pacienții sunt contagioși la sfârșitul perioadei de incubație și până la apariția erupției cutanate.

PATOGENIE. Un rol important în patogenia bolii îl joacă tropismul PV B19 la antigenul-P. Poarta de intrare este mucoasa rinofaringiană. Virusul pătrunde și se multiplică la poarta de intrare, apoi pătrunde în sânge, în măduva osoasă, unde afectează celulele progenitoare ale globulelor roșii. Afectarea selectivă a acestor celule de virus se datorează prezenței receptorului lor (antigenul-P) la virus și factori de transcriere care facilitează replicarea agentului patogen. Antigenul-P este de asemenea prezent pe megakariocite, celule endoteliale. Mecanismul de afectare a celulelor hepatice de parvovirus în hepatita acută nu este bine cunoscut. Persoanele care au lipsă genetică de antigenul-P de pe suprafața celulelor (eritrocite) nu sunt sensibile la PV B19. Efectul teratogen al PV B19 este asociat cu capacitatea sa de a infecta celulele placentare, întrucât antigenul P este localizat pe suprafața trofoblastului, celulele vilozelor corionice. Placentalita poate duce la disfuncție placentară și la un rezultat nefavorabil al sarcinii, chiar și în absența unei infecții a fătului. Cauza morții fetale în acest caz este insuficiența placentară, însoțită de dezvoltarea anemiei. Este demonstrat că PV B19 este capabil să se reproducă în țesuturile hepatice embrionare, splină, celulele intestinale și cardiomiocitele fetale. Datorită inhibării eritropoiezei fetale, se observă anemie, până la o criză aplastică și hipoxie, care duce la disfuncția diferitelor organe ale fătului. Dezvoltarea miocarditei virale a fătului duce la dereglarea ritmului cardiac, până la stop cardiac. Principala manifestare clinică a infecției cu parvovirus congenitală la un nou-născut este hidropsul fetal neimun [1].

FORME CLINICE

A. Infecție cu parvovirus B19 dobândită

Conform manifestărilor clinice:

I. În funcție de tipul bolii:

- 1) tipice (eritem infecțios);
- 2) atipice:
 - asimptomatice;
 - artralgice;
 - hepatite.

II. Conform severității bolii:

- ușoară;
- medie;
- severă.

III. Conform evoluției bolii:

- acută (până la o lună);
- trenantă (până la 3 luni);
- cronică (mai mult de 3 luni), continuă, recidivantă;
- fără complicații;
- cu complicații.

B. Infecție cu parvovirus B19 congenitală:

- hidrops fetal;
- anemie cronică congenitală;
- sindrom de moarte subită a sugarului.

TABLOU CLINIC. Eritemul infecțios. Tabloul clinic al IPV B19 se manifestă clinic sub formă de eritem infecțios și apare mai frecvent la copii.

Perioada de incubatie durează de la 4 la 14 zile, maximă 20 de zile.

Perioada prodromală, în majoritatea cazurilor, este absentă sau se exprimă prin subfebrilitate (la 15-30% dintre copii), stare de rău, cefalee, mialgie, uneori catar respirator, greață și mai rar vomă.

Perioada eruptivă este întârziată și începe la 20-22 de zile de la infectare [3]. Inițial, erupțiile apar pe față sub formă de macule mici, simetrice cu o tendință de confluare rapidă, formând un eritem strălucitor pe obraji, ceea ce oferă pacientului aspect de „față palmuită”. Elementele eruptive sunt ușor reliefate cu un caracter edematos. În termen de 1-4 zile, erupția maculopapuloasă se răspândește pe membrele superioare cu localizare pe suprafețele extensoare, pe fese, coapse și gambe. Pe trunchi erupția este morbiliformă și discretă. Nu apare erupție pe palme și tălpi. Elementele eruptive, la început au o culoare roșie apoi roșie – violacee. Erupția începe să pălească în centru, lăsând o periferie bine conturată, astfel, dobândind un aspect de „dantelă” sau variate figuri. În 70% din cazuri, erupția este însoțită de prurit ale pielii. Erupția cutanată dispare treptat în

decurs de 10 zile (uneori până la 3 săptămâni, prin apariția unor valuri eruptive repetate), fără a se exfolia. Uneori are un caracter hemoragic, peteșial sau papulo-vezicular. La unii pacienți (aproximativ 20%), după expunerea la diverși factori fizici ai mediului extern (radiații solare, baie fierbinte, frig etc.), erupția se accentuează. La examinarea cavității bucale se observă macule mici de culoare roșie-închisă pe mucoasa vălului palatin, luetă, faringe. Nu se constată modificări organice. Evoluția bolii este ușoară cu vindecare completă.

Artropatia în IPV B19. Afectarea articulațiilor mai frecvent se întâlnește la adulți, mai rar la copii [2]. La unii pacienți (aproximativ 10% din cazuri), afectarea articulațiilor apare pe fondalul erupției cutanate (în 32% din cazuri de infecție) sau după dispariție. Tablou clinic separat se înregistrează în 16% din cazuri de infecție. Boala are un debut brutal cu artralgie migratorie, care afectează articulațiile mici și mari. Leziunea este simetrică, preponderent afectând articulațiile genunchiului, glezna, metacarpialul și articulațiile falangeale. Palparea articulațiilor afectate determină edeme, hipertermie locală și durere. Artropatiile sunt însoțite uneori de incapacitatea funcțională de până la 1-2 săptămâni, mai rar luni. Nu este exclus faptul, că unele artropatii cronice juvenile să fie asociate cu o infecție cu parvovirus B19. Se presupune că manifestările articulare apar în rezultatul formării complexelor imune sedimentate la nivel sinovial (fapt care pledează pentru apariția mai tardivă a acestora).

Infecția cu parvovirus B19 la gravide

Manifestările clinice nu au caracteristici distinctive. Până la 50% dintre femeile gravide infectate boala evoluează atipic sau asimptomatic [2]. Simptomele tipice ale infecției cu parvovirus, cum ar fi și erupțiile cutanate, artralgia sunt relativ rare. Manifestările clinice dovedite, legate de parvovirusul B19, la gravide includ avort spontan, moarte fetală, anemie și hidrops fetal non-imun. Infecția cu PVB19 are consecințe embriofetale severe. Riscul de transmitere la făt este, în medie, de 17–33%. Mai mult, probabilitatea de afectare fetală este cea mai mare în perioada cuprinsă între 10 și 28 de săptămâni de gestație, când are dezvoltarea și formarea sistemului hematopoietic. La făt apare o anemie hemolitică, urmată de edem generalizat (hydrops fetalis) cu moartea fătului și avort spontan. Prin urmare, riscul maxim de deces în timpul infecției intrauterine este posibil în primul trimestru de sarcină. Hidropsul fetal în 80% din cazuri se dezvoltă tocmai în al doilea trimestru de sarcină (17–28 săptămâni de gestație). Rata de complicații relativ scăzută a fătului în timpul infecției intrauterine este în al treilea trimestru de sarcină. Probabil este asociat cu o scădere a necesității fetale de globule roșii în această perioadă și o creștere a duratei de viață a acestor celule. Consecințele infecției intrauterine cu B19V în perioada neonatală includ insuficiență hepatică, miocardită, anemie post-transfuzională (dacă s-a

utilizat hemotransfuzie intrauterină), întârziere în dezvoltarea psihomotorie și patologia SNC. Se sugerează că parvovirusul ca atare nu provoacă consecințe neurologice pe termen lung, dar în cazul dat poate fi argumentat cu anemia severă asociată cu B19V, care ar fi cauza tulburărilor neurologice în nou-născut. Potrivit experților Organizației Mondiale a Sănătății, un rezultat nefavorabil al sarcinii atunci când o femeie este infectată cu parvovirus în primele 12 săptămâni, la o perioadă de 13 până la 20 de săptămâni și după a 20-a săptămână este de 19, 15% și 6%, respectiv. La necropsia fătului, se observă edem generalizat, depozit de fier în ficat (rezultat al hemolizei intense). În organele interne ale fătului și în placentă, se determină ADN viral, la gravidă anticorpi specifici clasa IgM.

Hepatita în IPV B19 este rar întâlnită. Evoluează sub formă de hepatită acută, manifestată printr-o creștere moderată a dimensiunilor ficatului, simptome ușoare de intoxicație, icter ușor sau absența acestuia, o creștere moderată a ALT și AST cu vindecare în 3 săptămâni.

Forma asimptomatică a infecției cu PV B19 se dezvoltă în 20-50% din cazuri, în special la adulți [1]. Deoarece este însoțită de excreția de virus și viremie în absența manifestărilor clinice ale bolii, contribuie la răspândirea virusului în populație, reprezentând cel mai mare pericol epidemic.

Pentru pacienții cu imunodeficiență congenitală sau dobândită este caracteristică dezvoltarea unei infecții cronice datorită incapacității sistemului imun de a produce o cantitate suficientă de anticorpi neutralizanți. La acești pacienți persistă o viremie constantă și ADN viral în celulele măduvei osoase.

Complicațiile se întâlnesc rar cu o evoluție de obicei ușoară. Există cazuri când boala poate cauza complicații severe, precum anemie cronică, care necesită tratament. Persoanele cu risc crescut de complicații sunt cele imunocompromise ca urmare a leucemiei, cancerului, transplantului de organ sau a infecției HIV. Pacienții cu anemie hemolitică (talasemie, anemie aplastică, anemie autoimună) sau alte condiții, însoțite de o distrugere masivă sau o scădere a producției de eritrocite, pot dezvolta o criză aplastică.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul pozitiv este bazat pe date epidemiologice, clinice și de laborator. Infecția dată poate fi numai suspectată clinic și epidemiologic în caz de epidemii ale eritemului infecțios la copii și tineri. Diagnosticul se confirmă prin investigații de laborator specifice.

Date de laborator. La copiii cu imunitate normală, infectați cu PV B19, în analiza generală de sânge există o ușoară scădere a eritrocitelor, un conținut redus de reticulocite, rareori apare neutropenie și trombocitopenie, VSH-ul accelerat. Perioada de convalescență este însoțită de normalizarea parametrilor de laborator.

La pacienții cu crize aplastice, în analiza generală de sânge se observă o scădere semnificativă a conținutului de hemoglobină, reticulocitopenie severă, leucopenie ușoară, neutropenie, trombocitopenie.

Diagnosticul serologic. Detectarea anticorpilor serici specifici (IgM) prin analiza imuno-enzimatică (AIE) este testul de diagnostic preferat pentru eritemul infecțios. Anticorpii serici IgG apar aproximativ în ziua a 2-a de erupție și persistă pe viață. Metoda optimă pentru detectarea unei crize aplastice tranzitorii sau a unei infecții cronice la pacientul imunocompromis este demonstrarea unui titru ridicat de ADN viral prin reacție de polimerizare în lanț (PCR). Deoarece ADN parvovirus B19 poate fi detectat la niveluri scăzute prin test PCR în ser timp de luni și chiar ani după faza viremică acută, detectarea nu indică neapărat o infecție acută [1].

Parvovirusul B19 nu a fost cultivat pe cultura celulară standard, dar a fost cultivat pe cultura celulară experimentală.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Infecția cu parvovirus necesită diferențiere de rujeolă, rubeolă, infecție cu enterovirus, eritemul polimorf, pseudotuberculoză, alte boli cu exantem și dermatite alergice [3].

PROGNOSTICUL este benign, în cazul copiilor cu premorbid favorabil, este rezervat la persoanele cu anemie, persoanele cu imunodeficiențe, femeile gravide, deoarece pot dezvolta complicații grave.

TRATAMENTUL este simptomatic și igienico-dietetic. Nu există un tratament etiologic specific.

PROFILAXIE specifică nu există. **Profilaxia nespecifică** constă în izolarea pacientului la domiciliu și supravegherea de către medicul de familie. Spitalizarea se va face după severitatea bolii și prezența complicațiilor. Respectarea normelor sanitare generale.

Bibliografie

1. Boli infecțioase: curs pentru studenți și medici rezidenți/ sub red.: Streinu-Cercel Adrian, Aramă Victoria, Calistru Petre Iacob. București: Editura Universitară „Carol Davila”, 2019, Vol.1, 296 pag.
2. Журнал инфектологии. том 3, № 4, 2011. Парвовирусная (b19v) инфекция у беременных и детей раннего возраста.
3. Журнал инфектологии, том 11, № 3, 2019. Маркеры парвовирусной инфекции у лиц с экзантемными заболеваниями и в группах риска.

BOLI INFECȚIOASE GASTROINTESTINALE (BOLI DIAREICE ACUTE)

BOALA DIAREICĂ ACUTĂ (BDA) – sindrom produs de multipli agenți infecțioși (tabelul 11) – este cauza principală a morbidității și mortalității copiilor în țările în curs de dezvoltare. Fiecare copil în vârstă de până la 5 ani face circa 10 diarei anual. Conform datelor OMS, BDA provoacă anual 4-5 milioane de decese la copii, 80% din cazurile letale se înregistrează la copii în vârstă de până la 2 ani, 6% din nou-născuții din țările în curs de dezvoltare mor prin BDA. Cauzele deceselor sunt deshidratarea severă și tulburările de nutriție (cașexia) care survin [2].

Boala diareică acută durează de la câteva zile până la două săptămâni. În 5% din cazuri BD depășește 14 zile și se numește boală diareică persistentă (BDP). 25% din cazurile letale în BD sunt legate de BDP, care reprezintă și una din cauzele cele mai frecvente ale subnutriției copiilor de vârstă fragedă.

Factorii care favorizează declanșarea BD:

- 1) alimentația artificială;
- 2) subalimentația copilului;
- 3) malabsorbția lactozei;
- 4) intoleranța pentru proteinele din lapte;
- 5) infecțiile intestinale mixte persistente;
- 6) imunodepresia.

Factorii care se opun BD sunt:

- 1) igiena personală;
- 2) alimentația naturală;
- 3) aciditatea gastrică normală (este bactericidă pentru enterobacterii, dar nu și pentru viruși);
- 4) microflora intestinală normală;
- 5) apărarea locală intestinală: celulară (fagocite în lamina proprie) și IgA secretorie și umorală, coproanticorpi proveniți din sânge (IgG și IgM);
- 6) motilitatea intestinală;
- 7) secreția de mucus.

Etiologia bolilor diareice acute este prezentată în tabelul 11.

În practică, etiologia BDA este confirmată etiologic doar în 30-40% din cazuri [4].

Conform mecanismului de declanșare, BDA pot fi repartizate în 3 grupe (categorii): diareea secretorie, diareea invazivă, diareea osmotică.

Diareea secretorie. Microorganismele (v.holeric, ETEC, stafilococul) nu pătrund în mucoasa intestinală, dar, multiplicându-se în lumenul intestinal, produc enterotoxină care stimulează adenilatciclaza, rezultând creșterea în enterocit de adenozinmonofosfat ciclic (AMFc) și hipersecreția de apă și electroliți. Diareea este apoasă și fără polinucleare, mucoasa intestinală este morfologic normală. Se întâlnește frecvent și în rotaviroze, dar cu alt mecanism de declanșare.

Tabelul 11

Etiologia bolilor diareice acute

Bacterii	Virusi	Paraziți
Shigella	Roravirus	Cryptosporidium
Salmonella	Adenovirus	Giardia lamblia
Escherichia coli diareegenă	Enterovirus	Entamoeba histolytica
Clostridium difficile	Coronavirus	Isospora belli
Bacillus cereus	Calicivirus	Microsporidium
Campylobacter (coli, jejuni)	Cytomegalovirus	
Klebsiella	Astrovirus	
Staphylococcus aureus	Norovirus	
Yersinia enterocolitica		
Vibrio cholerae		

Diareea invazivă. Patogenii (*shigella*, *EIEC*, *yersinia enterocolitica*, *campilobacter*, unele *salmonelle*) afectează secțiunea distală a intestinului subțire și intestinul gros, pătrunzând în celulele epiteliale. Multiplicarea lor distruge celulele și ulcerează mucoasa, rezultând o diaree cu mucus, puroi și sânge.

Diareea osmotică – diaree „apoasă” cu flatulență, în care au loc tulburări de digestie în urma afectării de către microorganisme a enterocitelor și deficitului de enzime pancreatice. Se instalează insuficiența de dizaharidaze, în special de lactază. Este caracteristică diareilor virale (cu rotavirus, norovirus, corona-, adeno-, reovirusi).

Nou-născuții și sugarii pot suporta infecții generalizate (bacteriemie, septicemie) cu *salmonelle*, *yersinia enterocolitica*, stafilococi, *kiebsiella*, *EPEC*, *campilobacterii*. La sugari sunt frecvente (15-20%) infecțiile intestinale acute mixte (bacteriene, bacterio-virale). Acestea influențează nefavorabil prognosticul.

DIAGNOSTICUL BDA se stabilește în două etape. La etapa I se stabilește diagnosticul preliminar. Datele clinice și epidemiologice permit diferențierea BDA de origine infecțioasă de cele neinfecțioase. Importante sunt datele epidemiologice (situația epidemiologică în zonă, colectivitate, sezonabilitatea, vârsta copiilor) și clinice (semnele clinice specifice, termenul de apariție și manifestare maximă, durata lor).

Caracterul și localizarea procesului patologic în tractul digestiv prezintă interes, deoarece în infecțiile intestinale gradul și nivelul de afectare a stomacului, intestinului subțire și a colonului sunt diferite, iar diagnosticul preliminar poate fi sindromal.

Gastrita. Se manifestă prin dureri și presiune în epigastru, grețuri, vome repetate.

Enterita acută. Este caracterizată prin garguisme, dureri abdominale moderate difuze, care apar periodic, scaune diareice apoase, spumoase, abundente, cu miros fetid. Enterita este frecvent asociată cu gastrita și apare în salmoneloze, escherichioze cu escherichii enteropatogene și enterotoxigene, în rotaviroze și toxiinfecții alimentare cu enterobacterii condiționat patogene.

Colita distală. Se manifestă prin dureri spastice în zona infraombilicală stângă, tenesme, spasm sigmoidian, anus beant (sau rezilent) la sugari, scaune afecaloide în cantități mici cu mucus și striuri de sânge. Acest sindrom este caracteristic shigeleozei la copii mari și adulți. La copiii mici și sugari, mult mai frecvent apare sindromul enterocolitic care se înregistrează în salmonelloze, shigelloză, campilobacterioză, în diareea acută cu stafilococi. Apar scaune apoase voluminoase cu mucus și striuri de sânge.

Gastroenterocolita. Se întâlnește în shigelloză, salmonelloză, iersinioză, toxiinfecții alimentare în caz de infectare prin alimente contaminate.

În cadrul examinării primare a bolnavului cu BDA, medicul apreciază caracterul diareii: infecțios sau neinfecțios. Se exclude diareile neinfecțioase în maladiile digestive acute, cronice în acutizare sau congenitale, diareea în caz de intoleranță a unor alimente și medicamente, în intoxicații cu toxice vegetale și industriale, în enzimopatii (primare și secundare), maladii chirurgicale acute etc. Diareea infecțioasă diferă de cele neinfecțioase prin debut acut, febră, scaune cu mucus și uneori cu striuri de sânge.

La etapa a II-a se stabilește diagnosticul etiologic confirmat. Drept bază a acestuia, servesc datele investigațiilor specifice (izolarea agentului cauzal și decelarea anticorpilor specifici) și tabloul clinic în dinamica bolii.

SHIGELLOZA (CIM 10: A03.0-A03.9) (DIZENTERIA BACTERIANĂ)

Shigelloza este o boală infecțioasă, contagioasă, endemo-epidemică, provocată de bacterii de genul *Shigella* și caracterizată clinic prin sindrom toxic și colitic.

ETIOLOGIE. Shigellele fac parte din familia Enterobacteriaceae, genul *Shigella*, care cuprinde 4 grupe: A,B,C,D (conform structurii antigenice și proprietăților biochimice). Grupa A – *Sh. dysenteriae* include 10 serotipuri (tip *Sh. Grigoriev-Shigae*, *Sh. Schmitzii*, *Sh. Large-Sachs*); grupa B – *Sh. flexneri* – 6 serotipuri; grupa C – *Sh. boydii* – 15 serotipuri; grupa D – *Sh. sonnei* – 1 serotip, însă cu 68 de tipuri fagice și 15 tipuri colicină. Shigellele eliberează endotoxină – factorul esențial în patogenia bolii. *Sh. Grigoriev-Shigae* produce și exotoxină cu acțiune neurotoxică. Shigellele sunt bacili gram-negativi, aerobi, nesporulați, imobili, slab rezistenți în mediul extern: sunt sensibili la raze ultraviolete (se distrug la temperatura peste 30°C); la temperatura 58-60°C se distrug peste 10-30 de minute. În apă, lapte, alimente, la tem-

peratura camerei sunt rezistente 2-14 zile. În materii fecale, supraviețuiesc câteva ore, însă la temperaturi joase persistă 2-5 luni. Majoritatea îmbolnăvirilor prin shigeloză la copii în RM sunt cauzate de Sh.sonnei, mai rar de Sh.flexneri, iar Sh.Grigoriev-Shigae nu se depistează.

EPIDEMIOLOGIE. Shigelloza este o boală diareică acută cu mecanism de transmitere fecal-oral, mai răspândită printre copii cu morbiditatea maximă (70%) la vârsta de 2-7 ani. Copiii în primele 6 luni de viață sunt protejați prin anticorpii materni, transmiși transplacentar și transmamar. Copiii în vârstă până la un an fac boală foarte rar.

Sursa și rezervorul de shigelle este exclusiv omul, care elimină shigelle în timpul bolii (acute, cronice) sau ca purtător convalescent, mai rar ca purtător sănătos. Bolnavul este contagios din primele zile ale bolii, eliminând shigelle cu materii fecale sau vomisme. Măinile murdare sau contactul cu obiecte contaminate constituie căile principale **de transmitere**; pentru Sh.sonnei – alimentară, pentru Sh.flexneri – hidrică; pentru Sh.dysenteriae (Grigoriev-Shigae) cea mai frecventă cale de transmitere este cea de contact. Dacă contaminarea are loc prin contact, apar cazuri sporadice de boală sub formă de lanț, iar calea hidrică se caracterizează prin apariția de erupții sau epidemii. Actualmente shigelloza se răspândește frecvent pe cale alimentară. Nu poate fi neglijată nici acțiunea muștelor. **Imunitatea postinfecțioasă** este specifică de tip și de scurtă durată (5-12 luni). Shigelloza se înregistrează pe parcursul anului, dar mai frecvent vara și toamna.

PATOGENIE ȘI MORFOPATOLOGIE. Shigellele pătrund în stomac pe cale orală, odată cu alimentele contaminate. Doza infectabilă determină perioada de incubație și severitatea bolii. Este importantă de asemenea starea de apărare a macroorganismului (imunitatea locală și generală). O parte de shigelle sunt distruse în stomac prin aciditatea gastrică, eliminându-se endotoxina, care difuzează în sânge și induce semne toxice. O altă parte de shigelle cu alimentele pătrund în ileon, apoi în colon, unde se multiplică, se distrug, stimulând inflamația. Nu este caracteristică bacteriemia. Endotoxina are o acțiune generală cu predilecție asupra sistemului nervos vegetativ, provocând o stare toxică și tulburări metabolice. Sporește activitatea adenilatciclazei, ce contribuie la sinteza de AMF-ciclic responsabil de secreția de lichide și electroliți a enterocitelor.

La sugari până și în forme ușoare pot interveni tulburări metabolice cu deshidratare inițial izotonă, apoi hipotonă.

Dismicrobismul intestinal instalat în shigeloză la copii mici favorizează imunosupresia și apariția infecțiilor secundare virale, bacteriene, care agravează evoluția bolii și pot fi cauza deceselor. Declanșarea formelor toxice se explică prin prezența alergiei specifice la bolnavii cu antecedente personale și boli concomitente.

În shigelloză la copiii mici, tubul digestiv este afectat totalmente. Leziunile morfologice în shigelloză sunt situate cu predilecție la nivelul rectosigmoidului și se caracterizează prin:

1) **inflamație eritematoasă** acută cu hiperemia mucoasei, edem, infiltrație leucocitară, secreții serosangvinolente cu descuamarea epiteliului intestinal și glandular, uneori eroziuni mici. La copii, foliculii limfatici și plăcile Peyer sunt infiltrate cu zona de hiperemie la periferie;

2) **inflamație fibrinoidă** – se caracterizează prin apariția unui exsudat fibrinos la nivelul zonelor de inflamație sau necroze de culoare gri-gălbuie, infiltrat cu leucocite. Ganglionii mezenterici sunt tumefiați cu focare hemoragice și de hiperplazie a celulelor reticuloendoteliale;

3) **inflamație difterică** – se manifestă prin faptul că mucoasa colonului este acoperită cu depozit fibrinos ușor aderent;

4) **inflamație ulcerooasă** – un simptom al shigellozei flexner la copii mici – prin detașarea zonelor fibrinoido-necrotice, apar ulceratii superficiale și profunde în stratul submucos și muscular. La copii, aceste leziuni pot constitui porți de intrare pentru infecții secundare, septicemii cu focare metastazice.

Mucoasa intestinală regenerează prin epitelizare mult mai lent decât se instalează însănătoșirea clinică (5 săptămâni – 2-3 luni).

FORME CLINICE

I. Conform manifestărilor clinice:

A. Forme tipice

B. Forme atipice:

- asimptomatică (inaparentă);
- frustă;
- tip toxiinfecție alimentară;
- dispeptică (la sugari);
- hipertoxică.

II. Conform severității bolii:

- 1) ușoară;
- 2) medie;
- 3) severă:
 - cu predominarea sindromului toxic;
 - cu predominarea colitei;
 - mixtă.

III. Conform evoluției bolii:

- 1) abortivă (două zile);
- 2) acută (o lună);
- 3) trenantă (două-trei luni);
- 4) cronică (mai mult de trei luni):

- continuă;
- recidivantă.

Criteriile de evaluare a gradului de severitate:

Generale:

- sindromul neurotoxic;
- dereglări metabolice;
- dereglări cardiovasculare;
- gradul de deshidratare.

Locale:

- aspectul scaunelor (afecaloide, cu mucus și striuri de sânge);
- dureri abdominale permanente, colici abdominale;
- prolaps rectal, anus beant, anus rezilent;
- frecvența scaunelor:
- forma ușoară – 5-10/zi;
- forma medie – 10-20/zi;
- forma severă – peste 20/zi.

TABLOU CLINIC. Perioada de incubație este de 1-7 zile (mai frecvent 2-3 zile). În majoritatea cazurilor, debutul este brusc, cu febră (38-39°C) neregulată, poate lipsi în formele ușoare. Tulburările digestive se manifestă prin vome unice, mai rar repetate, dureri abdominale, grețuri, scaune diareice cu mucus, uneori cu striuri de sânge.

Perioada de stare se manifestă prin sindroamele toxic și diareic.

Sindromul toxic se caracterizează prin: febră, slăbiciune, scăderea poftei de mâncare. În formele severe se declanșează neurotoxicoza: hipertermie, cefalee, astenie, adinamie, somnolentă, pierderea conștienței, convulsii, semne meningeene pozitive, dereglări cardiovasculare (hipotensiune, tahicardie). La copii de vârstă fragedă cu enterocolită se asociază semne de deshidratare (pielea uscată, limba saburală, ochii înfundați, plica cutanată ce se reface mai încet) și tulburări metabolice (hipopotasemie, acidoză metabolică, azotemie).

Sindromul diareic se manifestă prin colici abdominale, aspectul scaunelor frecvente. Colicile abdominale apar în crize, inițial sunt difuze, apoi localizate în fosa iliacă stângă. Abdomenul, inițial meteorizat, în formele severe poate să devină excavat. Apar tenesme, „chemări false” (senzația imperioasă de defecare fiind ineficientă). Tenesmele pot favoriza apariția prolapsului rectal. La examenul obiectiv al abdomenului se determină spasmul sigmoidian. Scaunele în shigelloză în debut sunt fecaloide, apoi devin sărace, afecaloide, conțin mucozități și striuri de sânge, rareori puroi; în formele severe scaunele sunt sangvinolente. La copii mici se înregistrează anus beant, anus rezilent.

Forma ușoară este cea mai frecventă (50-80%) la copii [4] și se caracterizează prin:

- subfebrilitate (37,5-38,0°C) de scurtă durată (2-3 zile);
- vome unice (sau absente);
- dureri și garguismenți pe traiectul intestinului gros, spasm sigmoidian (în unele cazuri), tenesme absente;
- scaune de 5-10 ori pe zi, fecaloide cu mucus tulbure în cantități mici, rareori cu striuri de sânge;
- uneori la copii colita se asociază cu enterită, scaunele fiind voluminoase, lichide, nedigerate, fecaloide cu mucus, durerile abdominale sunt localizate în zona periombilică;
- tulburări cardiovasculare, neurologice, semne de deshidratare absente.

Forma medie (20-40 %) se manifestă prin:

- febră (38-39°C) cu durată de 2-4 zile;
- vome repetate, apetit scăzut;
- tegumente și mucoase palide;
- limbă uscată, saburală;
- colici abdominale, tenesme, chemări false;
- garguismenți, spasm sigmoidian pronunțat, anus beant, anus rezilient;
- scaune de 10-20 de ori în zi, sărace, cu mucus și striuri de sânge;
- zgomote cardiace frecvente, asurzite;
- semne de deshidratare moderată la copii de vârstă fragedă.

Forma severă se caracterizează prin:

- debut acut, brutal, febră (39-40°C), frison;
- vome repetate;
- convulsii, somnolență, astenie, adinamie sau hiperexcitabilitate psihomotorie, cefalee, vertij, semne de iritație meningiană;
- tensiune arterială scăzută (posibil colaps);
- respirație aritmică, tahipnee;
- colici abdominale difuze, tenesme, spasm sigmoidian;
- hepatomegalie;
- scaune foarte frecvente, în debut fecaloide, fetide, apoi sărace, sangvinolente;
- anus beant, anus rezilient;
- semne de deshidratare moderată sau severă;
- complicații frecvente;
- mai frecvent apare la copii în vârstă de 1-4 ani.

Forme atipice:

Forma asimptomatică (inaparentă) – semne clinice absente, în materii fecale se izolează shigelle. Diagnosticul se stabilește în baza datelor serologice în reacția de hemaglutinare indirectă – titrul de anticorpi crește de 4 ori și mai mult.

Forma frustă – semne de intoxicație absente, temperatura corpului normală, scaune 1-2 în 24 de ore, lichide sau sub formă de terci cu mucozități, dureri abdominale moderate, colonul sigmoid sensibil la palpare. Diagnosticul se bazează pe examenele bacteriologice și serologice.

Forma disepptică se întâlnește numai la copiii în primul an de viață și se caracterizează prin:

- debut treptat, lent;
- temperatura corpului normală;
- stare generală nealterată;
- scaune disepptice, apoase, nedigerate, fără mucozități și striuri de sânge;
- vome absente.

Diagnosticul se stabilește prin coproculturi pozitive.

Forma clinică tip toxiinfecție alimentară este caracteristică shigellozei sonnei:

- se declanșează în caz de infectare prin alimente contaminate;
- incubția durează 8 ore – două zile;
- debut acut cu semne de intoxicație progresive;
- apar frisoane, paliditatea sau cianoza tegumentelor, convulsii, vome repetate;
- dureri abdominale difuze;
- scaune lichide, abundente, apoase;
- insuficiență cardiovasculară până la stare de colaps.

Diagnosticul se stabilește prin izolarea shigellelor din vomismente și materii fecale.

Forma hipertoxică. Din debut se instalează neurotoxicoza gravă sau șocul toxiinfecțios. Uneori decesul survine preventiv diareii. Această formă clinică e excepțională.

EVOLUȚIE. Actualmente, shigelloza acută evoluează favorabil, convalescența se instalează între a 5-a și a 10-a zi de boală prin cedarea febrei, dispariția colicilor, tenesmelor, semnelor de deshidratare, scaunul devine fecaloid, fără sânge, mucozitățile dispar mai târziu [4]. Evoluția shigellozei e în funcție de vârsta copilului, antecedentele personale, bolile concomitente, eficacitatea terapiei.

Shigelloza, forma prelungită trenantă, se marchează la copii slăbiți în caz de tratament tardiv și, îndeosebi, în infecțiile mixte. Reparația mucoasei intestinelor gros durează un timp mai îndelungat. Sunt posibile acutizări. Copilul devine excitabil, doarme prost, obosește repede, pofta de mâncare scade, nu adaugă în greutate. Diareea mucosangvinolentă (sau fără incluziuni patologice) durează 1-3 luni. Din materiile fecale periodic se izolează shigelle.

Shigelloza cronică la copii se înregistrează rar (în 1-2% din cazuri la copii mari) și posedă o evoluție continuă sau recidivantă.

Pentru shigelloza, *forma continuă*, sunt caracteristice scaune de 2-3 ori în zi lichide sau terciiforme cu mucozități, puroi, uneori cu striuri de sânge, dureri abdominale, inapetență, scădere ponderală.

Forma cronică recidivantă se manifestă prin recăderi, repetarea semnelor clinice ale shigellozei acute și depistarea aceluiași tip de shigelle. Mai frecvent recaderile țin de însăși infecție, dar uneori sunt provocate de erori alimentare, suprainfecții virale și bacteriene, dismicrobism intestinal etc.

În prezent shigelloza cronică se diagnostică dificil și foarte rar, mai ales la copii, motivul fiind evoluția sa asimptomatică, depistarea ocazională prin eliminarea intermitentă de germeni. Shigelloza cronică asimptomatică diferă de starea de portaj de shigelle prin prezența în primul caz de anticorpi specifici în titre mari și absența lor la purtătorii sănătoși de shigelle [3, 4].

Particularitățile shigellozei la sugari și copii mici [1]:

- manifestările generale nu corespund sindromului colitic; sindromul neurotoxic nu este caracteristic (apare la copii mari, adolescenți);
- sindromul colitic este nepronunțat (cu excepția shigellozei flexneri); debutul bolii este acut, dar mai frecvent treptat, scaunele rămân fecaloide, enterocolitice cu mucozități și striuri de sânge. Diareea survine mai târziu, în a 3-a – a 4-a zi de la debutul bolii;
- tenesmele sunt substituite prin echivalentele lor: neliniște, țipăt, hipermia feței în timpul defecației, anus beant, anus rezilent;
- spasmul sigmoidian se înregistrează numai în 1/3 din cazuri;
- evoluția bolii mai îndelungată; complicațiile specifice și nespecifice sunt mai frecvente decât la adulți;
- frecvent se asociază cu infecții virale, bacteriene (salmonelloză, infecție stafilococică, rotaviroză etc.);
- sunt posibile decese;
- modificările morfologice – predomină inflamația tip eritematos-folicular.

Shigelloza la copii la etapa actuală [4]:

- predomină formele ușoare (80-90%), inclusiv fruste și inaparente, care nu întotdeauna se înregistrează; boala durează 2-5 zile;
- complicațiile sunt excepționale, fiind posibile doar la sugari în caz de infecții mixte sau suprainfecții.

COMPLICAȚIILE s-au redus ca incidență și severitate. Pot apărea complicații specifice corelate cu etiopatogenia bolii (prolaps rectal, invaginație intestinală, pancreatită reactivă, dismicrobism intestinal, apendicită acută), precum și complicații prin suprainfecții: otită medie, pneumonie, infecția căilor urinare, stomatită etc.

DIAGNOSTIC. Cazurile tipice cu febră, sindrom toxic și hemocolitic bazate pe debut brusc, prezența tenesmelor și scaunelor caracteristice în condiții endemo-epidemice nu prezintă dificultăți de diagnostic. Având în vedere existența formelor ușoare, atipice și a diareilor invazive cauzate de alți germeni, pentru diagnosticul de certitudine este indispensabil examenul bacteriologic al materiilor fecale. Coprocultura nu este pozitivă decât la 25-30% din bolnavii cu

shigelloză. Pentru obținerea unui indice sporit de pozitivitate, recoltarea produsului patologic se face în anumite condiții:

- precoce, în debutul bolii, când este mai mare concentrația shigellelor, cu recoltarea zonelor patologice (mucus, puroi);
- preventiv administrării tratamentului antibacterian;
- însămânțarea urgentă pe medii de îmbogățire și selective. Dacă însămânțarea imediată nu este posibilă după recoltare, produsul se păstrează la temperatura de +3 +5°C.

Pentru stabilirea diagnosticului recent se aplică PCR cu rezultatul în 2-3 ore.

DIAGNOSTICUL SEROLOGIC se efectuează în cazuri cu coproculturi negative și se realizează prin cercetarea anticorpilor specifici în reacția de hemaglutinare indirectă. Titrul pozitiv de diagnostic la copii se înregistrează în shigelloza sonnei 1:100, în shigelloza flexneri – 1:200 și apare la a 5-a – 6-a zi de la debutul bolii, crescând în dinamică de 4 ori și mai mult.

Date utile se obțin prin **examenul microscopic** al materiilor fecale: prezența de leucocite polinucleare, hematii, epitelii, mucus, ce confirmă procesul inflamator în colon sau și în ileon.

Modificări hematologice: leucocitoză, neutrofilie cu deviere spre stânga și VSH accelerată. Rectosigmoidoscopia la copii este indicată numai în scop de diagnostic diferențial cu maladii chirurgicale. În cazuri tipice cu hemocolită, diagnosticul shigellozei acute poate fi stabilit în baza datelor clinico-epidemiologice.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL se va face cu:

- diarei bacteriene cauzate de gemeni patogeni (*Salmonella*, *Esch.coli* patogenă, *Vibrio cholerae*) sau condiționat patogeni (*Proteus*, *Klebsiella*, *Campylobacter*) cu scaune lichide, abundente, fecaloide cu mucus și uneori cu sânge. În holeră apar scaune de tip „zeamă de orez”, abundente și nefetide. Enterocolita stafilococică poate fi primară și secundară, frecventă în vârstă de până la 6 luni și se caracterizează prin diaree persistentă, febră îndelungată, regurgități. Scaunul este fecaloid, cu mucozități, puroi, uneori cu striuri de sânge. Toxiinfecțiile alimentare survin în izbucniri epidemice după consumul aceluiași aliment, fiind însoțite de vomă numeroase;
- diarei virale cu rota-, noro-; entero- și adenovirusi: apar în sezonul rece, scaunele sunt, de regulă, apoase, albicioase, fără mucus, însoțite de fenomene respiratorii sau exanteme;
- invaginația intestinală cu debutul brusc, acut, la temperatură normală, colici abdominale, cantitatea scaunelor treptat se reduce până la zero, e prezentă rectoragia; la examinare se palpează invaginatul, tușeul rectal indică sânge;
- apendicita acută, însoțită de dureri în regiunea iliacă dreaptă, de scaune apoase cu mucozități;

- rectocolita ulceroasă nespecifică cu evoluție trenantă, mucozități și sânge în scaunul format;
- diareea din helmintiaze fecaloidă, cu prezența paraziților, ce se confirmă prin examen coproparazitologic;
- dispepsia sugarului și a copilului mic, produsă de multiple cauze (sindrom de malabsorbție, dismicrobism intestinal, malabsorbția lactozei, erori alimentare cantitative sau calitative), evoluează acut sau cronic, cu diaree fără sânge și febră;
- gripa, enteroviroze, meningoencefalita – în primele 8-16 ore de la debut e necesar de a le diferenția de shigelloză, forma toxică.

TRATAMENTUL shigellozei se efectuează la domiciliu sau în staționar. Spitalizarea copiilor este indicată în [1]:

- forme grave cu febră, vome repetate, scaune sangvinolente;
- cazuri tratate la domiciliu fără ameliorare timp de două zile;
- diaree persistentă;
- boli concomitente care necesită tratamentul în condiții de staționar;
- copii din familii asociale, colectivități de copii tip închis etc.

Tratamentul shigellozei la domiciliu constă din:

- rehidratarea orală,
- continuarea alimentării.

Adresarea la medic e necesară în caz că:

- starea copilului se agravează;
- nu poate bea sau să se alimenteze;
- vome repetate;
- febră;
- scaune cu striuri de sânge persistente.

Terapia de rehidratare poate fi orală (la domiciliu sau staționar) și perfuzională (în staționar). Pentru rehidratare orală se utilizează: laptele mamei, SRO, fiertură de orez, fiertură din legume, iaurt, apă fiartă.

Alimentație la sân a copilului se recomandă să fie mai frecventă. În caz de alimentație artificială, copilului în vârstă până la 6 luni i se vor administra amestecuri adaptate, de preferință cu activitatea lactozei scăzută; copilului mai mare de 6 luni – pireuri, supă din legume, terciuri, carne fiartă tocată, pește, adăugând ulei vegetal, jeleuri din mere coapte, chefir. Copilul nu trebuie să fie limitat în alimentare; frecvența alimentării minimum 6 ori în zi. Se propun numai alimente proaspăt pregătite, suc de mere sau banane, cu conținut mărit de potasiu.

Copiii mai mari se alimentează conform dietei 4.

Terapia antibacteriană:

În caz de scaune cu striuri de sânge este indicat tratamentul antibacterian [3]. Durata tratamentului – 5 zile:

- **Nifuroxazid** – capsule sau suspensie pentru copiii sub 2 ani – 200 mg de două ori pe zi, pentru copiii peste 2 ani – 200 mg de 3 ori pe zi, pentru adulți – 200 mg de 4 ori pe zi, per os, *sau*
- **Co-trimoxazol** – după trimetoprim 5mg/kg/zi, în două prize la 12 ore.

Ca tratament antibacterian alternativ, – **Amoxicilină** – 30-60 mg/kg/zi la frecare 8 ore, per os.

Tratamentul cu antibiotice este indicat numai în formele severe cu hemocolită și la copiii cu premorbidul nefavorabil.

În caz de coprocultură pozitivă, după finisarea tratamentului administrarea repetată a tratamentului antibacterian nu se recomandă. În aceste cazuri se recomandă tratamentul cu bacteriofag – 5-7 zile, terapie de stimulare, eubiotice, vitamine. Dacă hemocolita persistă și după tratament, se recomandă ca bolnavul să fie examinat la amibiază, giardiază și tratat în continuare cu Metronidazol sau Emigil (doze de vârstă).

Tratamentul simptomatic se aplică la necesitate și include: anticonvulsivante (Diazepam), antipiretice (Paracetamol), spasmolitice (Papaverină, Drotaverină), enterosorbenți (Enterogel, Polifepan, Filtrum, Lactofiltrum), enzime (în perioada de retrocedare a bolii, din a 3-a – a 4-a zi), eubiotice (Lacidofil, Lactacid, Lactobacterină, Bifidumbacterină, Bificol, Subtil, Iogurt), antiflatulente (Simeiconă), vitamine, antihistamine.

PROFILAXIE. Profilaxia specifică nu se aplică.

Profilaxia nespecifică include[2]:

- depistarea cât mai precoce a bolnavilor, izolarea lor la domiciliu sau în spital de boli infecțioase, dezinfecția continuă a scaunelor;
- notificarea cazului către Centrul de Sănătate Publică teritorial;
- supravegherea clinică zilnică a contactilor 7 zile, începând de la ultimul contact presupus infectat, precum și examinarea bacteriologică (coprocultura) a acestora;
- convalescenților se recomandă efectuarea coproculturilor de control;
- ținerea la evidență a purtătorilor de shigelle, supunerea lor unui tratament respectiv.

Bibliografie

1. Boala diareică acută la copil. Protocol clinic național. Chișinău, 2017.
2. Boala diareică acută, (BDA) și holera. pdf. Metodologia de supraveghere a bolii diareice acute și holerei. Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile. DSP Cluj. România.
3. Practice Guidelines Infectious Diarrhea IDSA Updates Guidelines for Diagnosis and Management. American Family Physician. May 15, 2018. Volume 97. Number 10.
4. Царегородцев А.Д., Анохин В.А., Халиуллина С.В. Острые инфекционные диареи у детей. Современные особенности эпидемиологии и клинической картины заболеваний. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 4, 2015.

SALMONELOZA (CIM-10: A02.0-A02.9)

Salmonelozele reprezintă boli infecțioase produse de salmonele – peste 2200 de serovariante identificate în prezent cu tablou clinic variat, preponderent al sistemului digestiv uman și animal. Câteva salmonele s-au adaptat la organismul uman, producând febrele tifoidă și paratifoide A,B,C, entități clinice bine conturate și specifice omului.

ISTORIC. În a.1886, Salmon și Smith (medici veterinari din S.U.A.) au izolat *S.cholerae* suis, în a.1888 Gärtner (Germania) – *S.enteritidis* de la animale și bolnavi contaminați cu produsele lor, în a.1802 Leffler a depistat *s. thyphimurium*. Termenul de salmonelă i-a fost atribuit genului în a.1900. Întrucât salmonelele afectează omul și animalele, salmoneloza a devenit o importantă problemă de sănătate și economie în toate țările lumii.

ETIOLOGIE. Salmonelele fac parte din familia Enterobacteriaceae genul *Salmonella*. Morfologic, aceștia sunt bacili care se clasează că: gramnegativi, aerobi, nesporulați și mobili datorită unor cili peritrichi, cu dimensiuni de 1-3 și 0,5-0,8 nm. Se cultivă ușor pe medii nutritive uzuale sau speciale – Muler-Kauffman, medii cu selenit, bilă etc. Conțin antigene somatice-O, antigene flagelare-H, unele din ele și antigene de înveliș-Vi.

Antigenul somatic O este termostabil, posedă particularități de grup, este comun pentru mai multe serogrupuri, este localizat pe suprafața celulei bacteriene, deține rolul important în patogenitatea salmonelelor, reprezentând endotoxina microbiană.

La salmonele sunt identificate endo- și exotoxine (enterotoxine). Rolul principal îi revine endotoxinei. În ultimii ani se consideră că enterotoxina este responsabilă de hipersecreția lichidului în lumenul intestinal. Însă aceste particularități se referă la careva serotipuri „tulpini de spital” și nu sunt caracteristice tuturor salmonelelor. Cele mai importante particularități biologice ale endotoxinei sunt: propriu intoxicația, pirogenia, agregarea trombocitelor, indirect inhibă sinteza glicocorticoizilor, activează sistemul complementar, accelerează secreția lichidelor prin activarea sistemului prostoglandine-AMF-c, produce dereglări hemodinamice.

Antigenul flagelar-H posedă specificitate de tip, este important în identificarea salmonelelor. Salmonelele sunt sensibile la căldură, însă la temperatura uzuală supraviețuiesc 100-200 de zile, cel mai mult persistă în pulbere de ouă – 400 de zile, la frig și în gheață – câteva luni, în lapte – 30-35 de zile, sunt distruse de dezinfectante în 1-2 ore și sensibile la unele antibiotice cu excepția tulpinilor spitalicești.

Clasificare. Există clasificarea salmonelelor după Kauffman-White bazată pe structura antigenică – antigenele O sunt determinante de grupă (A, B, C, D etc.) (tabelul 12). În RM la oameni se depistează circa 15-25 serovariante de salmonele.

Clasificarea salmonelelor după Kauffman-White

Tabelul 12

Serovariante:	O-antigen
Grupa A	
S. paratyphi A	1,2,12
Grupa B	
S. paratyphi B	1, 4, (5), 12
S. java	1, 4, (5), 12
S. canada	4, 12
S. abony	1, 4, (5), 12, 27
S. abortusbovis	1, 4, 12, 27
S. wagenia	1, 4, 12, 27
S. shleissheim	4, 12, 27
S. derby	1, 4, (5), 12
S. essen	4, 12
S. typhimurium	1, 4, (5), 12
S. heidelberg	1, 4, (5), 12
S. uppsala	4, 12, 27
Grupa C₁	
S. dinburg	6, 7
S. paratyphi C	6, 7 (vi)
S. choleraesuis	6, 7
S. oranienburg	6, 7
S. III arisonae	6, 7
S. potsdam	6, 7
S. virchov	6, 7
S. infantis	6, 7
Grupa C₂	
S. muenchen	6, 8
S. newport	6, 8
S. tshiongwe	6, 8
S. bovismorbificans	6, 8
Grupa C₃	
S. virginia	8
S. albany	8, 20
S. shipley	8, 20
Grupa C₄	
S. kaduna	6, 7, 14
S. eimsbuettel	6, 7, 14
Grupa D₁	
S. sendai	1, 9, 12
S. alabama	9, 12
S. typhi	9, 12 (vi)
S. enteritidis	1, 9, 12
S. blegdam	1, 9, 12
S. angola	1, 9, 12
S. dublin	1, 9, 12 (vi)
S. moscow	9, 12
S. panama	1, 9, 12
Grupa E₁	
S. oxford	3, 10
S. anatum	3, 10
S. amsterdam	3, 10
S. london	3, 10

EPIDEMIOLOGIE. Rezervorul de infecție, în cea mai mare măsură, îl constituie animalele: bovinele, porcinele, păsările, pisicile, găinile etc. Un mare pericol prezintă produsele de proveniență animală: carnea, ouăle, laptele etc.

Rezervorul uman, prin urmare bolnavii și, îndeosebi, purtătorii sănătoși, în condiții de neglijare a igienei, pot contamina produsele alimentare, precum și nemijlocit persoanele sănătoase, mai ales copiii. Omul, posibil, reprezintă o sursă de infecție mult mai frecventă decât se înregistrează.

În transmiterea salmonellozelor, cel mai important factor îl constituie biberonele, vesela, jucăriile, diverse obiecte de uz. Salmonellele se determină și în praf (în unele cazuri la debutul bolii se sesizează simptome respiratorii).

Condițiile care favorizează izbucniri spitalicești de salmoneloze sunt:

- lipsa de saloane boxate;
- transferarea neargumentată a bolnavilor din salon în salon;
- lipsa unui examen de laborator bacteriologic la internarea copiilor în spital;
- izolarea neoportună a bolnavilor cu o disfuncție intestinală;
- spălarea lenjeriei bolnavilor împreună cu a copiilor fără disfuncție intestinală,
- nerespectarea regimului sanitar;
- aglomerarea permanentă cu bolnavi a saloanelor.

Copiii de vârstă fragedă mult mai frecvent se molipsesc de salmoneloze prin contact, motivele fiind următoarele:

1. Un rol important îl joacă particularitățile organismului lor. Cele mai mici doze de infect provoacă la ei forme grave, manifeste, generalizate.
2. Sugarii sunt cei mai activi eliminatori de salmonele (1 gram de materii fecale conține circa 1000 de salmonele).
3. Sugarii urmează să elimine germenii o perioadă mult mai îndelungată (luni sau chiar ani întregi).
4. Utilizarea intensivă, uneori neargumentată, a antibioticelor în tratamentul sugarilor.

La copiii în vârstă de peste 1-2 ani, salmoneloza are o evoluție mai ușoară, de scurtă durată, deseori fără complicații, sunt frecvente formele fruste și inaparente.

PATOGENIE. Salmonellele pătrund în organismul omului pe cale digestivă. În produsele contaminate deseori se conțin salmonele, precum și toxinele lor. E cunoscut faptul că pătrunderea numai a toxinei nu conduce la boală. În cavitatea bucală, o parte din salmonele pătrund în țesutul limfatic, în limfă, în sânge și se răspândesc prin tot organismul – bacteriemie primară, altă parte din salmonele ajung în stomac, se deplasează în intestin, unde la fel rapid penetrează peretele intestinal și prin limfă difuzează în sânge. S-a demonstrat că bacteremia este caracteristică atât formelor grave și generalizate, cât și celor ușoare. Salmonellele rămase în lumenul intestinal sunt lezate de enzime, de anticorpi și alți factori sau se elimină cu fecalele. În peretele intestinal are loc multiplicarea salmonelelor, în forme generalizate și în nodulii limfatici mezenterici, ficat, splină

și alte organe. Salmonелеle se păstrează și se multiplică în macrofagi. Endotoxina favorizează invazia organelor interne. Urmează bacteriemia secundară, lezarea salmonelilor în torentul sanguin, creșterea intoxicației, debutul clinic. Local apar modificări nespecifice: enterită, colită, enterocolită. Reacția generală a organismului – febră, dereglări cardiovasculare, neurologice, endocrine – este cauzată nemijlocit de toxină, precum și de produsele metabolice. Mecanismul diareei apoase este studiat experimental. Endotoxina și enterotoxina activează sistemul prostoglandine-AMF-c, activitatea cărora sporește de 10 ori în debutul bolii, normalizându-se către a 7-10-a zi. Concomitent, sporește permeabilitatea membranelor celulare ce favorizează secreția lichidelor în lumenul intestinal urmată de diaree, deshidratare, hipopotasemie, descrește volumul circulant, scade tensiunea arterială, apar hipoxia, acidoza etc.

În determinarea unui anumit tip de îmbolnăvire cu variate salmonelle, intervin factori multipli care țin de microorganismul patogen, organismul gazdă, de vârstă, precum și de alți factori favorizanți: starea de rezistență și receptivitatea copilului, dismicrobismul intestinal etc.

În urma salmonelozei, la copii se produce o imunitate specifică de tip slabă și de scurtă durată.

MORFOPATOLOGIE. În forme gastrointestinale, macroscopic se depistează modificări în tractul digestiv (ileon și colon): edem, hiperemie, hemoragii, eroziuni, ulcerații. Microscopic are loc infiltrația peretelui intestinal cu limfocite, celule plasmatică, macrofagi, neutrofilii. Infiltrația tunicii proprii cu macrofagi se consideră specifică salmonelozei. Se depistează descuamarea epitelului, staze intravasculare, tromboze, hemoragii, hiperplazia țesutului limfatic, degenerescența organelor interne, edem cerebral, edem pulmonar, hemoragii în suprarenale.

În formele septice, modificările în tractul digestiv sunt mai puțin evidente. Se constată focare distructiv-necrotice în organele interne afectate (pneumonie, pleurezie, osteomielită, meningită etc., hiperplazia splinei).

FORME CLINICE

Tipice:

- **Forme gastrointestinale:**

- gastritică;
- gastroenteritică;
- gastroenterocolitică.

- **Forme generalizate:**

- forma septică;
- forma tifoidică.

- **Purtători de salmonelle:**

- Convalescenți: a) temporari; b) cronici.
- Sănătoși.

Atipice:

- fruste;
- inaparente.

Conform severității bolii: a) ușoară; b) medie; c) severă.

Conform evoluției: a) abortivă (7 zile); b) acută (1-1,5 luni); c) trenantă (1,5-3 luni); d) cronică (portaj).

TABLOU CLINIC. Perioada de incubație durează două ore – două zile până la opt zile.

Forma gastritică se manifestă prin debut acut, vomitări, dureri în epigastru, anorexie, limbă saburală, temperatură subfebrilă sau normală, simptome de intoxicare și deshidratare moderate. Această formă clinică e caracteristică pentru copiii de vârstă mai mare – după 3 ani, rareori la sugari (1-3%).

Forma gastroenteritică. La simptomele formei gastritice se alătură diareea cu scaune lichide, abundente, spumoase de culoare verzuie, adesea cu mucozități. Copiii acuză dureri abdominale difuze. Abdomenul este balonat, cu gurgisme. În funcție de gravitate, sunt pronunțate simptomele de intoxicare și deshidratare. Această formă clinică este cea mai frecventă (50-60% din cazuri, inclusiv la copii mici).

Forma gastroenterocolitică este caracteristică pentru copiii mici – până la 1 an în 25-35% din cazuri. Debutul este însoțit de sindrom gastroenteritic, însă în a 2-a a 3-a zi a bolii sau chiar peste o săptămână apar simptome caracteristice colitei: dureri spastice abdominale și scaune sărace, cu mult mucus verzui, iar la 15-20% din copii și cu striuri de sânge. Semnele de intoxicație, febra se mențin 1-2 săptămâni. Dereglările digestive la fel se mențin un timp îndelungat.

La copiii mai mari, forma gastroenterocolitică evoluează mai ușor, durează mai puțin timp, temperatura corpului se normalizează în 2-3 zile, scaunele colitice apar din prima zi și se normalizează peste 3-5 zile. Abdomenul poate fi balonat sau excavat; se palpează colonul spasmă, dureros, anus beant. Adesea se înregistrează hepatosplenomegalie.

Conform simptomelor locale și generale, formele gastrointestinale pot fi: ușoare, medii, severe.

Forma ușoară: simptomele de intoxicație lipsesc sau sunt neevidente, temperatura se ridică peste la 38°C timp de 1-2 zile, voma lipsește sau se produce de 1-2 ori, frecvența scaunelor lichide e de 3-10 ori nocturnal.

Forma medie: intoxicație evidentă cu febră de 38-39,5°C, adinamie, cefalee, mialgii, paliditatea tegumentelor, anorexie, insomnie, simptome de deshidratare evidente cu pierderea în greutate de 5-7%. Voma se repetă 2-3 zile. Scaunele sunt lichide cu mucus, frecvența lor e de 10-20 ori; dureri abdominale periodice, moderate.

Forma severă: sunt prezente simptome de neurotoxicoză – dereglări de conștiință, hipertermie, halucinații, convulsii, vertij, sincope. Tegumentele și mucoasele sunt palide, cianotice. Tensiunea arterială descrește până la 30-40 mm Hg, pulsul e frecvent, filiform, zgomotele cardiace sunt asurzite, limitele cordului crescute, suflu sistolic la apex.

Pot fi depistate de asemenea modificări caracteristice miocarditei toxice, pe ECG crește intervalul QRS, amplitudinea undei descrește, inversarea undei T, se marchează depresia segmentului ST, se mărește perioada sistolei. Deshidratarea conduce la sporirea densității sângelui, la acidoză metabolică. Astfel de formă clinică apare în toxiinfecția alimentară cu salmonelle. Febra înaltă, voma incoercibilă, diareea au ca rezultat dereglări ale echilibrului hidroelectrolitic, uneori cu sindrom de hipopotasemie. Acest sindrom mai frecvent și mai devreme apare la copil de la 1-3 ani. În formele gastrointestinale ale salmonelozei se pot manifesta și simptome caracteristice apendicitei, pancreatitei, colecistitei. Debut acut cu febră, dureri abdominale (din partea dreaptă), defanse mucusular, simptomul Șceotkin-Blumberg pozitiv, vomă, diaree nepronunțată s-au înregistrat la 1-2% din copii. Ei necesită consultația medicului chirurg. Aceste simptome în majoritatea cazurilor dispar peste 2-3 zile.

Forma tifoidică. Mai frecvent se întâlnește în salmoneloza de grup C și B. Incidența atinge 0,5-1%, e mai frecventă la copii în vârstă de peste 3 ani, elevi. Se caracterizează prin debut acut cu febră, intoxicație (cefalee, adinamie, inapetență, insomnie). Pielea este palidă, cianotică, uscată, abdomenul puțin balonat, ficatul mărit din primele zile, iar splina – din a 4-a a 6-a zi la majoritatea bolnavilor. În 20-25% din cazuri la a 5-a a 9-a zi a bolii apar erupții unice rozeoloase care dispar peste 1-3 zile. În plămâni nu parvin modificări. Tahicardia trece în bradicardie, zgomotele cardiace sunt atenuate, tensiunea arterială scăzută. Dereglările intestinale sunt moderate sau lipsesc. Durata bolii este de 7-12 zile, poate fi și 2-3 săptămâni. Rareori apar recidive. Adesea se stabilește portaj convalescent de salmonelle.

Forma septică. De regulă, e frecventă în cazurile de contaminare cu sero-variante spitalicești. Tabloul clinic este similar septicemiilor de altă etiologie. Focare purulent-distructive se pot instala în plămâni, pleură, pericard, encefal, meninge, oase, ficat, rinichi și alte organe. Simptomele gastrointestinale lipsesc sau apar pe parcursul bolii.

Sunt descrise și cazuri izolate cu afectarea meningelor-meningite purulente cu salmonelle, cu evoluție severă, recidivantă și letalitate sporită. Rareori poate fi afectat ficatul – hepatită parenchimatousă toxică (la 1%), mai frecvent – la copii mici cu salmoneloza typhimurium. Sunt posibile afectarea toxică a rinichilor, declanșarea SCID.

Modificările hematologice corelează cu forma clinică: leucocitoză, neutrofilie, VSH sporită, anemie. În coprocitogramă – mult mucus, leucocite, eritrocite.

Formele inaparente și fruste se înregistrează la 1-5% din copii mici, 20-30% din copii după 3 ani. Portaj sănătos – la 1-2% din copii.

Particularități clinice ale salmonelozelor la sugari:

- dintre formele gastrointestinale predomină gastroenterocolita;
- febra este mai îndelungată – până la 1-2 săptămâni, ondulantă;
- sindromul gastroenterocolitic se menține un timp îndelungat la fel ondulant;
- la majoritatea copiilor se depistează abdomen balonat, hepatosplenomegalie;
- scaune cu o cantitate enormă de mucus la 60%, cu sânge la 40% (uneori cu o cantitate mare de sânge ca și în hemoragii intestinale);
- generalizarea procesului la 3-5% din copii în formă septică însoțită de sindroamele toxico-septic și toxico-distrofic;
- recidive tardive în perioada de convalescență, cu agravarea stării generale, febră, dereglări gastrointestinale;
- portaj de salmonele un timp îndelungat: la 25% din copii peste 1 lună; la 8-10% – 3 luni și mai mult;
- complicații frecvente – pneumonii, otite, anemie, dismicrobism intestinal;
- serodiagnosticul imposibil;
- diagnosticul diferențial e mai dificil, deoarece infecțiile intestinale la copii au mult comun. Gastroenterocolita mai poate fi cu stafilococi, shigelle, klebsiele, campilobacterii, infecții mixte etc.;
- letalitatea majoră – 2-6%.

EVOLUȚIE. Salmonelozele la copii au o evoluție mai îndelungată, comparativ cu maturii, în funcție de vârsta copilului, gravitatea bolii și bolile intercurrente. Salmonelozele deseori se combină cu alte boli intestinale infecțioase care apar concomitent sau pe parcurs. Formele mixte se observă la 5-31% din copii de vârstă fragedă și decurg sub forme severe, generalizate, adesea cu letalitate. La 10-30% din copiii bolnavi au loc recidive, acutizări ce de asemenea favorizează generalizarea salmonellozei. La nou-născuți, salmonelozele decurg într-o formă toxico-septică cu consecințe nefavorabile. Eliminarea salmonelelor de către copiii bolnavi se încheie peste 1-3 luni, unii din ei rămân purtători convalescenți acuti sau cronici.

COMPLICAȚIILE în salmoneloză pot fi de două tipuri: specifice (hemoragii intestinale, perforație a intestinului cu peritonită, prolaps al anusului, dismicrobism intestinal) și nespecifice, provocate de suprainfecție (otite, pneumonie, piodermie, pielonefrită, miocardită, pancreatită, colecistită etc.).

DIAGNOSTIC. Diagnosticul salmonellozei se stabilește în baza datelor clinice, epidemiologice, decisive fiind cele de laborator. **Metodele bacteriologice** sunt cele mai indicate, prin izolarea salmonelei respective. De la bolnav se colectează: materiile fecale, urina, sângele, bila, masele vomitive, puroi din focare. Incidența rezultatelor pozitive va spori prin recoltarea pe medii nutritive selecti-

ve (medii cu selenită, chlormagniu, mediul Muler ș.a.). Se recomandă efectuarea a câtorva (2-3) probe în debutul bolii.

Anticorpii se depistează în serul bolnavilor prin **reacția de hemaglutinare** indirectă cu diagnosticul de salmonele de grup O. Titrul minim diagnostic la copii pînă la 1 an este 1:100, la copii după 1 an – 1:200. Rezultatele sunt adesea negative. Numai în cazul creșterii semnificative (de 4 ori și mai mult) a titrului de anticorpi în dinamică, reacția poate confirma diagnosticul.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Variabilitatea formelor clinice în funcție de vîrstă necesită diferențiere cu multiple maladii. În cazuri sporadice, salmoneloza poate avea simptome comune cu alte boli intestinale, precum sunt toxinfecțiile alimentare de altă etiologie, shigelloza, escherichioza, rotaviroza, la fel și cu boli chirurgicale abdominale. E preferabilă de asemenea excluderea maladiilor neinfecțioase ale tractului digestiv, intoxicațiilor cu toxice industriale și vegetale, reacțiilor alergice. Formele generalizate necesită diferențiere cu febrele tifoidă și paratifoidă, septicemii de altă etiologie, meningite.

PROGNOSTIC. În formele gastrointestinale, letalitatea este de 1-2%, în forma septică letalitatea crește mult.

TRATAMENT. Tratamentul antibacterian nu este eficace, salmonelele fiind rezistente la multe antibiotice, de aceea în formele localizate ușoare și medii se recomandă numai tratament patogenic și simptomatic. Cu excepția pacienților în vîrstă pînă la 2 ani, cărora li se vor administra antibiotice și în formele localizate de gravitate medie. Au importanță terapia de rehidratare și detoxifiere, eliminarea rapidă a agentului patogen și a toxinelor (lavaj gastric, rehidratare orală și perfuzională corespunzător pierderilor de lichide și dereglărilor hidroelectrolitice), utilizarea enterosorbenților, și alimentația dietetică, enzimoterapia.

Principiile de tratament ale formelor generalizate sunt similare celor în septicemii de alte etiologii. Pe prim-plan se va clasa tratamentul antibacterian conform sensibilității salmonelelor depistate, e bine venit și tratamentul de detoxifiere, menținerea funcțiilor vitale, imunostimularea, plasma. Sunt eficace următoarele antibiotice: cefalosporine, ampicilină, amoxicilină, aminoglicozide; nitrofurane; oxichinolne. Asanarea convalescenților și purtătorilor de salmonele se obține cu bacteriofagi specifici.

PROFILAXIE. Acțiunile de combatere a salmonelozelor sunt comune bolilor intestinale infecțioase și sunt orientate asupra localizării și inactivării rezervorului de infecție. La acestea se referă, în primul rînd, măsurile veterinar-sanitare și sanitar-igienice în instituțiile medicale. O importanță majoră prezintă depistarea, izolarea și asanarea persoanelor cu salmoneloză, evidența convalescenților, cercetarea epidemiologică a focarelor, controlul permanent asupra respectării regulilor sanitar-igienice în prepararea, păstrarea și transportarea produselor alimentare în scopul combaterii salmonelozei în instituții medicale

de copii și în alimentarea publică. Se efectuează investigații de laborator asupra persoanelor din sectorul alimentar, mamelor ce îngrijesc copii bolnavi, tuturor copiilor de vârstă fragedă ce se internează în spitale.

Bolnavii care au suportat salmoneloza sunt externați cu însănătoșire clinică și rezultate negative a unei probe ale fecalelor, materiile fiind însămânțate peste 2 zile după sistarea tratamentului antibacterian. Se efectuează evidența copiilor de vârstă preșcolară și a adulților din categoria persoanelor ce funcționează în instituțiile de alimentare publice. Durata supravegherii e de 3 luni, lunar se vor însămânța fecalele, cei cu rezultatele negative vor fi scoși de la evidență. Persoanele de contact sunt la evidență 7 zile, se efectuează însămânțarea fecalelor, nu sunt supuși izolării. Deosebit de importantă în acest context e educația sanitară a populației, deoarece protecția masei receptive poate fi realizată numai prin respectarea măsurilor sanitar-igienice. Protecția prin vaccinuri este practic nerealizabilă.

Profilaxia salmonelozii intraspitalicești constă în respectarea regimului sanitar în secțiile pentru copii (somatice, chirurgicale, pentru nou-născuți): dezinfecția veselei, lenjeriei, fecalelor; controlul clinic și bacteriologic al personalului medical și mamelor, precum și al copiilor mai mici de 2 ani la internare; repartizarea bolnavilor în secțiile de boli infecțioase intestinale corespunzător diagnosticului; controlul bacteriologic al copiilor internați la apariția disfuncției intestinale și al interiorului secțiilor; izolarea bolnavilor cu salmoneloză; evidență timp de 7 zile și examenul bacteriologic al persoanelor de contact, dezinfecția continuă și terminală în secție; este interzisă transferarea bolnavilor dintr-un salon în altul, precum și aglomerarea bolnavilor cu boli intestinale atunci când diagnosticul etiologic încă nu este apreciat.

ESCHERICHIOZA (CIM-10: A04.0-A04.4)

Escherichiozele sunt boli infecțioase acute provocate de escherichii diareigene ce evoluează cu semne toxice și manifestări clinice de gastroenterită sau enterocolită. Sunt rare formele generalizate septice și cele cu localizări extraintestinale (meningită, pielonefrită, colecistită, pneumonie etc.). Escherichiozele dețin un loc important în patologia sugarului și a copilului mic.

ISTORIC. Escherichia coli a fost descoperită de T.Escherich, în a.1885. În a.1894, G.Gabricevski a confirmat în mod experimental rolul Esch.coli în diarei acute. Mai târziu, în a.1922, A.Adam a menționat prezența tulpinilor patogene de Esch.coli, însă tocmai în aa.1942-1945 F.Kaufman a elaborat metode de serotipare a lor, care au fost puse în baza clasificării contemporane a escherichiiilor. Datele istorice relevă despre mari epidemii ce au afectat sute de nou-născuți și sugari de o mare severitate a bolii cu mortalitate majoră (aa.1945-1950).

ETIOLOGIE. Conform recomandărilor OMS, escherichiile patogene se mai numesc diareigene și, în funcție de patogenitatea și toxigenitatea lor, se repartizează în 5 categorii: escherichii enterotoxigene (ETEC), enteroinvazive (EIEC), enteropatogene (EPEC), enterohemoragice (EHEC) și enteroagregative (EAEC).

Escherichia coli este un bacil gram-negativ, anaerob facultativ ce face parte din flora normală intestinală, unde îndeplinește o funcție importantă în menținerea condițiilor fiziologice normale. Însă unele tulpini manifestă caractere evidente de patogenitate prin astfel de factori de agresivitate ca enterotoxinele, hemolizinele, colicinele etc. Conțin antigenii O, H, K. Antigenul O-somatic de natură glucido-lipopeptidică, termostabil a permis clasificarea escherichiilor în circa 170 de serogrupuri. Antigenul H-flagelar termolabil conține aminoacizi, datorită cărui fapt a fost posibilă diferențierea a 52 de serotipuri de Esch. coli. Antigenul K este un antigen de suprafață, cu trei componente antigenice (L, A și B) importante pentru virulența bacteriilor. Sunt cunoscuți circa 103 antigeni K. În baza distribuției acestor antigeni este stabilită schema antigenică integrală a Esch.coli (Kaufman și colab.), fiecare tulpină fiind denumită cu inițialele O,H,K, urmate de o cifră arabă ce specifică serogrupa și serotipul. Cele mai frecvente serotipuri de escherichii patogene diareigene sunt prezentate în tabelul 13 [4].

Tabelul 13

Categoria escherichiilor	Serotipuri
Enteropatogene (EPEC) Afectează copiii de vârstă fragedă.	– O55; O86; O111; O119; O125; O126; O127; O128ab, O142 – O18; O44; O112; O114 (total 30 serotipuri)
Enteroinvazive (EIEC) Produc diareea dizenteriformă la copii mai mari de 3 ani și la adulți	O32; O124 ; O129; O135; O136; O139; O143; O144; O151; O164; O167 (total 13 serotipuri).
Enterotoxigene (ETEC) Se înregistrează la copiii sub 2 ani când se oprește alimentarea la sân	O1; O6; O7; O8; O9; O15; O20; O25; O27; O63; O78; O80; O85; O115; O139; O148; O159 (total 48 serotipuri).
Enterohemoragice (EHEC) Produc colită hemoragică severă cu sindrom hemolítico-uremic	O157; H7; O103; O111; O145; O26
Enteroagregative (EAEC) Produc diareea persistentă la sugari	O78:H2; O156

Majoritatea tulpinilor patogene posedă capacitățile de adeziune și producere a enterotoxinei. Au fost izolate două enterotoxine: **termolabilă** cu mecanism de acțiune similar enterotoxinei holerice, determinând forme severe de diaree apoasă, și **termostabilă**, produsă de escherichiile enterotoxigene. Unele tulpini de *Esch.coli* cu capacități invazive produc o toxină similară cu cea produsă de *Sh.dysenteriae* tip Shiga (verotoxina). În a.1997 au fost descrise două citotoxine (distincte de enterotoxine), in vivo, fiind asociate cu colita hemoragică și sindromul hemolitic-uremic Gaser [2]. Multe tulpini de escherichii au devenit rezistente la antibiotice.

EPIDEMIOLOGIE. Rezervorul de infecție este omul bolnav și purtătorii de germeni, însă la aceștia se pot alătura și unele animale (vitei, porci, găini). Sugarii mai frecvent se molipsesc de la mamă.

Modul de transmitere: prin mâini contaminate, obiecte, veselă, mai ales în secțiile pentru nou-născuți și creșe, unde se pot realiza epidemii explozive cu evoluție gravă, mortalitate sporită. La copii mari, *Esch. coli* patogenă nu joacă un rol deosebit în etiologia infecțiilor intestinale acute. Deoarece sursa de infecție sunt animalele, contaminate pot fi, de asemenea, carnea și laptele.

Receptivitatea este mare la copii mici și nou-născuți.

În imunitate, un rol important îi revine imunității locale la nivelul mucoasei intestinale prin anticorpii secretorii din clasa IgA. Contactul repetat cu *Esch.coli* enteropatogene și enterotoxigene asigură o protecție îndelungată, rolul important în imunizare îi revine enterotoxinei și antigenilor de suprafață K față de care se produc anticorpi.

PATOCENIE. Mecanismul de declanșare al escherichiozelor la copii se află în funcție de categoria escherichiilor. Mecanismul enteropatogenic se realizează preponderent la copii până la 2 ani. Cele mai grave forme clinice fac copiii alimentați artificial, după 6 luni de viață, când pierd imunitatea maternă.

Escherichiile din categoria EPEC sunt mai rezistente la sucul gastric. Endotoxinele, fiind lipopolizaharide, ușor difuzează în sânge și pătrund practic în toate organele interne. Lezează endoteliul vascular, modificând permeabilitatea, tonusul vascular. Concomitent, din intestine se absorb produsele digestiei dereglate care sumar sporesc intoxicația. În intestinul subțire se produce o inflamație preponderent eritematoasă cu hipersecreția lichidelor și a electroliților, reabsorbția fiind redusă. Copilul astfel pierde apă și electroliți prin vome repetate și scaune lichide. Survine deshidratarea care adesea progresează. Apar tulburări cardiovasculare, descrește volumul de sânge circulant, crește densitatea lui. Se instalează hipoxemia și acidoza metabolică, oliguria, sporește acumularea produselor toxice în organism. Deshidratarea cel mai frecvent (90-95% din cazuri) este de tip izotonic, însă poate fi și hiper- sau hipotonă. Deshidratarea hipotonă este cea mai severă și dificilă în corectare, mai ales când apare hipopotasemia.

Se reduc valorile de potasiu în plasmă și mai ales în celule, în care se acumulează sodiu, calciu, clor. Apare edemul celular. Sinteza glicocorticoizilor scade, iar sinteza mineralocorticoizilor se menține.

Patogenia escherichiozelor cu *Esch.coli enteroinvazivă* este similară shigellozei. Are loc invazia prin escherichii enteroinvazive a epitelioциților ileonului și colonului, declanșarea inflamației eroziv-ulceroase, intoxicarea. Deshidratarea nu este caracteristică.

În escherichioza cu *Esch.coli enterotoxigenă*, toxicoza este cauzată de exotoxină, care acționează asemănător toxinei holerice. Enterotoxina stimulează producerea de adenilatciclază în celulele epiteliale ale mucoasei intestinale. Aceasta provoacă o sporire a producției de adenozinmonofosfat ciclic (AMP-ciclic), care, la rândul său, stimulează secreția de apă, sodiu, cloruri, potasiu, bicarbonat de sodiu în lumenul intestinal. Lichidele se elimină din organism cu masele vomitante și scaunele apoase, iar, ca urmare, survine deshidratarea frecvent izotonă și gravă. Sindromul toxic este mai puțin pronunțat.

În escherichioza cu *Esch. coli enterohemoragică* are loc adeziunea microbilor pe peretele colonului distal, toxina afectează mult vasele și organele interne (rinichii, ficatul etc.), poate conduce la stare de soc toxiinfecțios, insuficiență poliorganică, uneori chiar la deces. Pot interveni fenomene caracteristice sindromului de coagulare intravasculară diseminată sau ale sindromului hemolitic-uremic Gaser [2, 3].

MORFOPATOLOGIE. Inflamația în intestinul subțire poate fi eritematoasă, hemoragică și chiar necrotică. Se constată distrofia enterocitelor, hiperplazia foliculilor, necrozarea lor, invazia stromei cu leucocite. În stratul submucos, uneori se acumulează bule cu aer (pneumatoză intestinală), în organele interne au loc dereglări circulatorii și degenerescență, în escherichioza cu EPEC și EHEC mucoasa colonului posedă zone de eroziuni și ulcerații. Cauza deceselor pot fi: neurotoxicoza, deshidratarea severă, bolile asociate cu complicațiile lor.

FORME CLINICE:

I. Conform sindromului clinic:

- gastrointestinală (gastroenterită, gastroenterocolită, enterocolită);
- generalizată (septică, tifoidică, meningită, pielonefrită, pneumonie).

II. Conform severității bolii: ușoară, medie, severă.

Criterii de severitate:

- generale (encefalopatie toxiinfecțioasă, dereglări metabolice, cardiovasculare, deshidratare severă, forme generalizate);
- locale: a) frecvența scaunelor în 24 de ore: 5-10 – forma ușoară; 10-20 – medie; > 20 – severă; b) caracterul scaunelor (cu mucus, sânge, apoase), pneumatoză intestinală;
- dureri abdominale permanente.

III. Conform evoluției:

- fără complicații;
- cu complicații;
- cu acutizări.

TABLOU CLINIC. La sugari, *escherichioza cu Esch.coli enteropatogenă* se caracterizează prin două sindroame clinice de bază: toxic și de deshidratare.

În formele tipice, de gravitate medie, debutul este acut, la 30% – mai lent, după o perioadă de incubație de 3-8 zile. Febra progresează în 2-3 zile, voma repetată este persistentă, dar nu frecventă anorexie, adinamie, alte semne de intoxicație. Scaunele devin lichide, apoase, voluminoase, de culoare galbenă intensă (pată pe scutece), fără incluziuni patologice sau cu puțin mucus transparent. Abdomenul este balonat, dureros, garguismențe. Tahipnee, tahicardie, simptome de deshidratare moderată.

În formele severe: febră (38-39°C) de durată, vomă frecventă, uneori cu aspect „zaț de cafea”, deshidratare severă progresivă, apar semne clinice de hipopotasemie: adinamie, hiporeflexie, hipotonie musculară ce conduce la ileus paraltic, hipotensiune arterială, modificări din partea cordului – zgomote asurzite, suflu sistolic, limite extinse, pe ECG – intervalul Q-T se mărește, voltaj diminuat, se reduce unda T, ea poate fi sub linie, apare o undă suplimentară U. Valorile de potasiu în plasmă se micșorează brusc și considerabil (sub 3 mmol/l). Sunt posibile forme severe cu predominarea sindromului toxic (șoc toxiinfecțios) la copii cu deshidratare moderată.

Rareori la sugari se declanșează *forma generalizată* – septică, cu focare diseminate distructiv-purulente (pleurezie, meningoencefalită, pielonefrită, peritonită etc.).

Formele severe se înregistrează în 4-6% din cazuri, iar formele ușoare – în 40-80% din cazuri.

Escherichioza cu Esch.coli enteroinvazivă (dizenteriformă)

Este o formă ce evoluează rapid, cu simptome similare dizenteriei bacteriene. Incubația durează 1-3 zile. Debutul e acut, cu febră (38-39°C), frison, intoxicație evidentă (adinamie, cefalee, inapetență, tulburări de somn etc.), dureri abdominale spastice, crampe, chemări false, tenesme. Scaune lichide de 5-10 ori în zi, cu mucus și striuri de sânge. Abdomenul e suplu, sigmoidul spasmă, dureros. Maladia durează 5-7 zile, în formele severe – un timp mai îndelungat.

Escherichioza cu Esch. coli enterotoxigenă (holeriformă)

Perioada de incubație nu depășește 1-3 zile, debutul e acut, cu grețuri, vome repetate, dureri în epigastru, scaune lichide, apoase, frecvente până la 10-15 ori în 24 de ore, cu aspect de fiertură de orez. Apar semne clinice de deshidratare moderată, rareori severă. de regulă, izotonă. Durata bolii e de 3-5 zile. Febra nu este caracteristică.

Escherichioza cu Esch. coli enterohemoragică

Perioada de incubație cuprinde 1-7 zile. Mai bine a fost studiată escherichioza cu Esch. coli 0157. Debutul ei e acut, bolnavul acuză dureri în abdomen, grețuri, vome repetate, scaune lichide, frecvente. Starea se agravează mult către a 2-a – a 4-a zi, durerile abdominale se intensifică, apar scaune sangvinolente (sânge lichid) cu puține materii fecale, febră, grețuri, voma poate să nu revină. Se pot alătura socul toxiinfecțios, sindromul de coagulare intravasculară diseminată, dereglări neurologice – convulsii, pareze, comă, **sindromul hemolitic-uremic Gasser**, exprimat prin anemie hemolitică, insuficiență renală acută, icter, tulburări neurologice, sindrom hemoragic cu letalitate frecventă. Date de laborator: anemie, trombocitopenie, bilirubinemie pe contul fracțiunii neconjugate, în sânge se marchează concentrația crescută a creatininei și ureei, apar hematuria, proteinuria. Triada semnelor descrise pentru prima dată de Gasser (a.1955): anemie hemolitică, trombocitopenie, insuficiență renală acută [1, 2, 3].

Boala însă poate evolua și în forme ușoare și medii sau sub formă de portaj de Esch.coli enterohemoragică.

DIAGNOSTICUL se bazează pe date clinice, epidemiologice, însă necesită confirmare prin metode de laborator bacteriologice și serologice. Este necesară determinarea serogrupei și serotipului escherichiilor izolate din materiile fecale, masele vomitive, spăăturile gastrice, sânge, urină, din focare secundare. Un diagnostic exact oferă determinarea enterotoxinei, însă tehnica respectivă este dificilă (inoculări pe șoarece-sugar, inocularea toxinei în culturi de țesuturi). Pentru diagnosticul serologic se efectuează RHAI [1]. Creșterea titrului de anticorpi se determină în 60-70% din cazuri. Valoare de diagnostic are titrul 1:80 – 1:160, la sugari anticorpii se depistează mai rar și în titre mici. La etapa actuală se recomandă PCR.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Escherichiozele se vor diferenția de infecții intestinale acute de alte etiologii: salmonelloză, shigelloză, rotaviroză, holeră, diarei acute cu stafilococi sau cu bacterii condiționat patogene, campilobacterioză.

EVOLUTIE. Escherichiozele evoluează acut, cu simptome clinice ce durează de la câteva zile până la 1 lună. Unde repetate sau acutizări ale bolii, de regulă, sunt cauzate de suprainfecții bacteriene sau virale. În caz de dismicrobism intestinal, evoluția escherichiozelor poate fi mai îndelungată [4].

COMPLICAȚIILE sunt cauzate de asocierea cu infecții respiratorii virale acute, activarea florei endogene condiționat patogene. Pot fi otite, pneumonii, pielonefrite, piodermii etc.

PROGNOSTICUL este rezervat la nou-născuți și sugari. Diagnosticul și tratamentul precoce pot preveni cazurile de deces.

TRATAMENT. Tratamentul patogenic al escherichiozelor cu diarei secretorii este comun, constă în rehidratarea cu soluții de electroliți pe cale orală în

formele ușoare și medii și perfuzională în formele severe. Antibioticele vor fi indicate în forme severe în caz de diaree tip invaziv și hemoragic și în forma septică. Pot fi utilizate: Ampicilină, Amoxicilină Co-trimoxazol, nitrofurane, fluorochinolone. Concomitent se recomandă probiotice. Pentru tratamentul formelor generalizate ale escherichiozelor se recomandă cefalosporine din generația II-III cu fluorochinolone. În perioada de reparație, se recomandă enzime, probiotice, terapia locală.

PROFILAXIE. Măsurile de profilaxie sunt identice cu cele aplicate în infecțiile intestinale de altă etiologie. Ele includ igiena personală și alimentară, mai ales la îngrijirea nou-născuților, sugarilor, copiilor mici, respectarea integrală a asepticii, regimului de dezinfecție în staționare. Izolarea copiilor cu diaree se face cel puțin pentru 6 zile în saloane separate. În focare se efectuează dezinfecția terminală. Măsurile antiepidemice constau în protecția apei și alimentelor de contaminare, în folosirea apei fierte și a alimentelor preparate termic.

Bibliografie

1. Dr.Maria Daniela Tănăsescu, dr.Dprin Dragos et al. Evoluția și tratamentul în sindromul hemolitic-uremic la copil. Revista Română de Pediatrie, vol. LVII, № 4, 2008.
2. Jacquinet S, K.de Rau, D.Pierard et. al. Haemolytic uremic syndrome surveillance in children less than 15 yers in Belgium, 2009-2015. Iacquinet et al. Archives of Publc Health 2018;76:41.
3. Judith Sebestyen, Tarac Srivastana et al. Risc Factors for Short-and Long-Term Outcomes in Children With STEC-HUS/D+HUS. A Single-Center Experience. Global Pediatric Healt. 2018.vol.5:1-7.
4. Аникеева Т.К., Ющук Н.Д., Кожевникова Т.М., „Эшерихиозы”. Лечащий врач, ноябрь 2007, № 9, с. 36-41.

DIAREEA ACUTĂ CU STAFILOCOCI (CIM-10: A05.0)

Bolile în cauză au atras atenția medicilor pediatri prin severitatea lor și posibilitatea de a produce variate afecțiuni la copiii de vârstă fragedă.

La începutul secolului al XX-lea au fost publicate descrierile unor epidemii de toxinfecții alimentare provocate de statilococi enterotoxici (enterotoxina stafilococică nu se distruge prin fierberea alimentelor).

Sursa de infecție pentru statilococi sunt oamenii și animalele:

- bolnavii cu infecții statilococice cutanate, mai ales ale mâinilor (panariții, furunculi, abcese etc.);
- purtătorii nazali, faringieni, de stafilococ patogen. Aceștia pot contamina orice aliment, îndeosebi laptele și produsele lactate;
- bovinele (mastita vacilor) care furnizează lapte infectat.

Transmiterea pe cale digestivă survine în cazul folosirii unor alimente contaminate cu stafilococ enterotoxic (produse lactate, creme, prăjituri), determinând toxiinfecții alimentare, uneori grave.

După anii '50 ai sec. al XX-lea au apărut publicații privind enterocolita cu stafilococi pe fundalul tratamentului unor maladii cu unul sau mai multe antibiotice pe cale orală (enterocolită stafilococică postantibiotică).

Incidența infecțiilor stafilococice se explică prin larga și abuziva utilizare terapeutică sau profilactică a antibioticelor, ceea ce a condus la selectarea de stafilococi rezistenți la antibiotice.

Apoi în a.1960 au fost marcate enterocolite stafilococice primare, fără administrarea antibioticelor, mai ales la sugari și copii mai mici de 2 ani.

Diagnosticul enterocolitei stafilococice este mult mai complicat dat fiind faptul că:

- stafilococii sunt foarte răspândiți în mediul extern;
- stafilococii se determină la copii sănătoși în 1,9-26,4% din cazuri;
- paralel cu stafilococii, enterocolitele pot fi provocate de bacterii obligatoriu patogene (schigella, salmonella, escherichia coli diareeigena). Deci, numai izolarea stafilococilor în materiile fecale ale bolnavului nu va confirma diagnosticul etiologic, cu atât mai mult că stafilococii de origine intestinală nu diferă prea mult de alți stafilococi, deși sunt mai agresivi, toxigeni și rezistenți la antibiotice.

FORME CLINICE

I. Toxiinfecții alimentare cu stafilococi

II. Enterocolite stafilococice:

- 1) primare;
- 2) secundare:
 - a) sindrom al septicemiei cu stafilococi;
 - b) dismicrobismul intestinal.

TABLOU CLINIC. Toxiinfecția alimentară cu stafilococi prezintă o gastroenterită acută cu incubatie scurtă (3-6 ore) și fenomene toxice grave. Apare mai frecvent la copii mai mari de un an, la elevi.

Debutul bolii este brusc, apar dureri în epigastriu, vome repetate abundente, diaree apoasă. Temperatura corpului crește brusc sau treptat, atingând 39-40°C. Apar semne de encefalopatie toxiinfecțioasă: convulsii, prostrare, somn, cianoză, acrocianoză. Zgomotele cordului sunt asurzite, pulsul frecvent, slab, hipotensiune arterială sau stare de colaps, lipotimie. Uneori apare erupție hemoragică. Scaunele devin frecvente, lichide, apoase, cu mucozități și mult mai rar cu striuri de sânge.

Tratamentul urgent administrat favorizează rapid starea bolnavului, stopând vomele, febra și intoxicația după 2-3 zile. Scaunul va deveni normal numai după 7-10 zile. Complicații apar rar.

DIAGNOSTIC. Se iau în considerare:

- 1) tabloul clinic al unei gastroenterite acute, uneori severe;
- 2) progresarea rapidă a intoxicației și a deshidratării;
- 3) gravitatea deosebită;
- 4) eficacitatea terapiei precoce;
- 5) datele epidemiologice.

Enterocolita stafilococică primară e caracteristică, în fond, pentru sugarii mai mici de 6 luni (73,5%), slăbiți de alte boli. Factorii care țin de macroorganism sunt:

- vârsta (sugarii sunt extrem de receptivi);
- scăderea puterii de apărare a organismului (denutriție, rahitism, anemie, avitaminoză, alimentația artificială, boli ale sângelui, iradierea la soare, tratamentul îndelungat cu corticosteroizi, maladiile virale repetate (viroze respiratorii, rujeolă), stări alergice, imunodeficiența).

Enterocolita stafilococică primară prezintă tablouri clinice variate de enterocolită obișnuită. Debut lent, subfebrilitate, vomă sau regurgitație, scaune nedigerate cu mucus, rareori cu striuri de sânge. Scăderea ponderală se înregistrează rar. Deseori evoluează lent, subacut, scaunul se normalizează numai la a 3-a – a 4-a săptămână de boală, în unele cazuri mai târziu. Bacteriemia se menține un timp îndelungat, din materiile fecale se izolează stafilococi.

Enterocolita stafilococică secundară în septicemie. Se întâlnește în aproximativ 20% din cazuri. Diareea apare în procesul bolii. Are o evoluție lentă, îndelungată, ondulantă (uneori luni întregi) și dispare odată cu tratamentul altor focare de infecție. Este una din cele mai grave forme ale infecției intestinale stafilococice la sugari. Tablou morfopatologic indică lezarea ulceroasă a mucoasei intestinale (enterocolită ulceroasă sau ulcero-necrotică). Sunt posibile complicații: perforația intestinală și peritonita.

Dismicrobismul stafilococic. Această complicație destul de frecventă a terapiei antimicrobiene poate varia de la aspecte ușoare de dismicrobism fără manifestări clinice la tabloul clinic grav de enterocolită membranoasă. Apare în a 3-a – a 6-a zi a tratamentului cu antibiotice și se manifestă prin: febră nu prea înaltă, vomități, diaree, paliditate, astenie, anorexie, sete, scădere ponderală, imunosupresie. Examenul bacteriologic confirmă suprimarea sau dispariția completă a florei normale intestinale și înlocuirea acesteia cu stafilococul enterotoxic. În cazuri grave de dismicrobism intestinal decompensat, apare enterocolita pseudomembranoasă, însoțită de o intoxicație gravă. Prognosticul este rezervat.

Diagnosticul BDA cu stafilococi:

1. Examenul bacteriologic al materiilor fecale, maselor vomitive, sângelui, secretelor din focare secundare la stafilococ (frecvența – 2-3 ori). Aprecierea toxicității stafilococului depistat și sensibilității la antibiotice. Au importanță

izolarea stafilococului în cantități mari și în variate probe de scaune în masele vomitive, spălăturile gastrice, sângele, puroiul (din focarele purulente în caz de septicemie), lichidul cefalorahidian, sputa etc.

2. Examenul serologic (reacția de aglutinare cu stafilococul izolat (autocultura) sau reacția de aglutinare cu tulpina de stafilococ de muzeu).

3. Bolnavii se supun examenelor bacteriologic și serologic, în scopul excluderii shigelozei, salmonelozei, escherichiozei.

DIAREEA ACUTĂ CU ENTEROBACTERII CONDIȚIONAT PATOGENE (CIM-10: A04.8)

Rolul patogenic al germenilor din familia Enterobacteriaceae, și anume a celor condiționat patogeni (*Klebsiella*, *Proteus* etc.) gram-negativi în apariția BDA, a devenit mai bine cunoscut abia în ultimele decenii ale sec. al XX-lea.

Conform capacităților biochimice, germenii din această familie au mult comun. De exemplu, germenii patogeni și cei condiționat patogeni: *Citrobacter* și *Salmonella*, *Hafnia* și *Shigella*, *Klebsiella*, *Enterobacter* și *Escherichia*, *Salmonella* și *Shigella*. Asemănarea lor în unele cazuri provoacă erori de diagnostic.

Germenii condiționat patogeni au devenit mai bine cunoscuți în etiologia bacteriemii și septicemiilor, otitelor, infecțiilor urinare și șocului toxiinfecțios. *Klebsiella* se prezintă și sub variate aspecte clinice din partea aparatului respirator (pneumonie severă, bronșită), prin meningită etc., apărând uneori ca infecție nosocomială.

Rolul germenilor condiționat patogeni în apariția BDA a fost apreciat de următoarele momente:

- a) izolarea germenilor condiționat patogeni din materiile fecale la pacienți cu BDA în 40% din cazuri, iar la copiii sănătoși numai în 7-8% din cazuri;
- b) izolarea germenilor condiționat patogeni din materiile fecale ale pacienților în caz de îmbolnăviri în grup, izbucniri de toxiinfecții alimentare, colonizarea masivă a intestinului cu unul și același germeni din cei condiționat patogeni;
- c) apariția acestor germeni în perioada acută a bolii și dispariția lor în convalescență;
- d) apariția anticorpilor specifici în titre mari și creșterea lor pe parcursul bolii.

EPIDEMIOLOGIE. Rezervorul de infecție al BDA cu enterobacterii condiționat patogene (ECP) se consideră:

- omul bolnav (ECP au fost izolate din tubul digestiv, căile respiratorii, căile urinare);
- animalele, în klebsielloză (ECP sunt prezente în produse lactate etc.).

Modul de transmitere:

- 1) prin contact direct și indirect pe cale fecal-orală;
- 2) prin apă și alimente contaminate, mai ales lapte, produse lactate (*Klebsiella* dispune de rezistență la temperaturi minime, în frigider). ECP pot fi izolate din apă, de pe diferite obiecte și instrumente de spital (catetere, aparate de respirație asistată, chiar și din soluții injectabile contaminate);
- 3) pe cale parenterală (excepțional). A fost descrisă o erupție de klebsielloză declanșată la nou-născuți în maternitate. Variate forme clinice ale bolii (septicemie, meningită, enterită, gastroenterită) au afectat nou-născuții. Au fost înregistrate și cazuri letale. Secțiunile de reanimare și terapie intensivă și cele pentru nou-născuți treptat se pot transforma în focare de klebsielloză.

Utilizarea nerațională a antibioticelor a sporit importanța patologiei infecțioase cu germeni gram-negativi (rezistenți la antibiotice). Enterobacteriile condiționat patogene au devenit un factor mai frecvent și în infecțiile nosocomiale.

PATOGENIE. Germenii condiționat patogeni sunt permanent prezenți în intestinele omului sănătos și în condiții normale nu provoacă un proces patologic. Condițiile favorabile pentru activizarea lor (aparitia bolii) includ: starea de rezistență scăzută la copii mici, prematuri, copii cu anemie, rahitism și tratamentul cu antibiotice abuziv.

Efectul patologic al enterobacteriilor condiționat patogene în organism se manifestă în mod variat:

- a) boală diareică acută (gastroenterită, enterocolită, enterită). Unele din ele, de exemplu, toxiinfecția alimentară are incubatia scurtă (2-3 ore). Cu atât mai mult că aceste cazuri sunt în strânsă corelare cu consumarea de către bolnav a unor produse alimentare potențial contaminate. Diagnosticul va fi asigurat prin izolarea de ECP din alimente, spălături gastrice, mase vomitive, fecale, sânge, urină;
- b) septicemie (la copii de vârstă fragedă);
- c) dismicrobism intestinal.

TABLOU CLINIC. Infecțiile cu ECP pot realiza variate îmbolnăviri, însă sindromul gastrointestinal provocat de ele nu se va deosebi. Astfel, diferențierea clinică a acestor boli nu este posibilă.

DIAGNOSTICUL se bazează pe:

1. Tabloul clinic cu manifestări gastrointestinale (enterită, gastroenterită, enterocolită).
2. Date epidemiologice: contactul cu bolnavii asemănători la domiciliu, în instituții medicale, în colectivități; contagiozitatea bolnavului pentru cei din jur; îmbolnăvirea unui grup de copii care au consumat aceleași alimente, nerespectarea regulilor de păstrare a alimentelor ușor alterabile (lapte, produse lactate, carne, ouă etc.).

3. Izolarea de ECP în cantități mari (peste 10^5 /l gr materii fecale) din materiile fecale în lipsa germenilor obligatoriu patogeni, în debut și dispariția lor spre sfârșitul bolii; izolarea de ECP din urină, sânge, focare purulente.

4. Creșterea titrului de anticorpi specifici spre a 6-a – a 8-a zi a bolii și apoi scăderea lor bruscă.

Diagnosticul dismicrobismului intestinal cu ECP se bazează pe:

1) izolarea de ECP din masele fecale pe parcursul tratamentului cu antibiotice și spre sfârșitul lui;

2) manifestări de dismicrobism clinice și paraclinice (scăderea numărului de tulpini de Esch.coli, de bifido- și lactobacterii, apariția escherichiilor hemolizante și escherichiilor lactozonegative, a stafilococilor, bacililor sporulați);

3) agravarea lui, prin urmare a antibioterapiei, și ameliorarea la acțiunea eubiotice (bifidumbacterină, lactobacterină, linex, bactisubtil, yogunorm etc.).

Prognosticul BDA cu ECP este sever, mai ales în caz de septicemii, meningite, pneumonii, forme mixte. La agravarea acestor cazuri, de asemenea contribuie rezistența ECP la antibiotice.

CAMPILOBACTERIOZA (CIM-10: A04.5)

Campilobacterioza este o boală infecțioasă acută, produsă de *C. jejuni* și *C. coli*, care se transmit pe cale digestivă și se manifestă clinic prin gastroenterite sau enterocolite acute și, mult mai rar, prin septicemii sau afecțiuni extraintestinale.

Primul caz de boală la om a fost descris de către R.Vinzent în a.1947. În a.1973, aceste bacterii au fost reunite în genul *Campilobacter*. Din a.1977 s-a introdus un mediu selectiv pentru izolarea lor, ceea ce a permis confirmarea diagnosticului unei „noi boli” în cadrul bolii diareice acute.

ETIOLOGIE. Campilobacteriile fac parte din familia *Spirillaceae* ce cuprinde specii patogene pentru om și animale și specii nepatogene. Speciile patogene pentru om sunt: *C.jejuni*, *C.coli*, *C.fetus*, *C.pylori*, *C.cinaedi* și *C.fennelliae*, boala diareică acută fiind produsă de două din ele: *C.jejuni* și *C.coli*, care sunt gram-negative, flagelate, cu aspect de bastonaș încovoiat, necesită medii de cultură speciale și produc enterotoxină-citotoxină. Sunt sensibile la căldură, congelare, substanțe dezinfectante. Pasteurizarea ($t - 82^{\circ}\text{C} - 30 \text{ min.}$) este eficientă. Tulpinile de *C. jejuni* și *C.coli* sunt foarte sensibile (100%) la cloramfenicol, aminoglicozide, acid nalidixic și furazolidonă, sensibile la eritromicină, ampicilină, tetraciclină, lincomicină și rezistente la penicilină, cefalosporine, cotrimoxazol, rifampicină. S-a constatat că campilobacteriile sunt responsabile de un procent important al cazurilor de boală diareică acută.

EPIDEMIOLOGIE. Campilobacterioza este o antropozoonoză, rezervorul de infecție al căreia sunt animalele domestice și sălbatice (păsări, porcine, ovine, rozătoare, găini, pisici). Omul bolnav, convalescent sau purtător sănătos, constituie sursa de infecție.

Modul de transmitere este fecal-oral, prin utilizarea de alimente sau apă contaminate. Transmiterea interumană este posibilă. **Receptivitatea** este generală, cei mai afectați fiind copiii în vârstă de până la 2 ani (70%) imuno-deprimați. Există posibilitatea de transmitere a infecției materne (intrauterin sau intranatal).

Cazurile sporadice se înregistrează vara și toamna. Sunt posibile și erupții epidemice. Campilobacterioza se întâlnește sub formă de mixt-infecție (8-9%) și boală nosocomială în maternități, secții pentru copii mici.

PATOGENIE. Poarta de intrare este tubul digestiv. Colonizarea și procesul inflamator se produce pe tot parcursul intestinului (enterocolită), realizând o diaree invazivă cu scaune cu sânge. Histopatologic se determină enterocolită exsudativă, edematoasă, difuză cu abcese în cripte, necroze, hemoragii, ulceratii (colită ulceroasă). *C.jejuni* și *C.coli* rareori depășesc bariera intestinală prin invazia ganglionilor limfatici mezenterici și bacteriemie.

TABLOU CLINIC. Perioada de incubație durează 2-5 zile (maxim 10 zile). Campilobacterioza cel mai frecvent se manifestă prin enterocolită acută. Boala începe cu febră, frisoane, cefalee, mialgie, artralgie. Aceasta e **perioada prodromală**, care durează de la câteva ore până la 1-2 zile. În **perioada de stare** apar dureri abdominale, febra atinge 39-40°C, scaunele devin apoase, abundente, cu mucus și sânge, foarte frecvente. În 1/3 din cazuri se observă vome repetate (2-3 ori/zi), la sugari apar semne de deshidratare. Uneori boala evoluează cu subfebrilitate sau afebrilitate. Perioada de stare durează 2-10 zile, apoi bolnavul intră în convalescență, în care mai persistă durerile abdominale și o astenie ușoară care durează până la 3 săptămâni.

La copii mari, campilobacterioza evoluează sub formă de toxiinfecție cu debut acut, febră, vome repetate, intoxicație, tulburări hemodinamice, dureri acute abdominale periombilicale și în zona iliacă dreaptă, scaune enteritice, mai rar enterocolitice.

La 1/3 din copiii mari, boala se manifestă cu febră moderată, semne de intoxicație slabe, dar cu dureri abdominale puternice și scaune frecvente (aproximativ de 20 ori/zi), apoase cu mucus și sânge. În cazuri grave se înregistrează și simptome extraintestinale: hepatită (19,6%), dispancreatism, erupții cutanate (3%) etc. Uneori, singura manifestare clinică a campilobacteriozei este febra. Femeile gravide infectate suportă: bacteriemie, febra persistentă; la ele apare necroza placentei. Sarcina se poate termina cu avort spontan (40% din 100 de nașteri), naștere a unui copil mort), sau se nasc copii prematuri (60%). Campilobacterioza la nou-născut se manifestă în 12-20 de ore după naștere: febră, vărsături, diaree, sindrom de detresă respiratorie, meningită, meningoencefalită. Morfologic: degenerare chistică și necroză cerebrală. Pot fi forme generalizate cu afecțiuni sistemice.

EVOLUȚIE. Există 3 forme clinice de campilobacterioză: ușoară, medie și severă.

Criteriile de severitate sunt: gradul manifestărilor intestinale și prezența simptomelor extraintestinale.

Durata bolii, de regulă, nu depășește 7 zile. Temperatura se normalizează în a 2-a zi a bolii, scaunele – în a 3-a – a 4-a zi sau după 2-3 săptămâni. Sunt posibile recăderi în a 10-a – a 15-a zi a bolii, precum și forme cronice.

COMPLICAȚII: manifestări alergice (artrită reactivă, erupții cutanate), meningită, meningoencefalită, invaginație intestinală, apendicită acută, peritonită sunt rare.

DIAGNOSTIC. Manifestările clinice ale infecției cu *C.jejuni* și *C.coli* nu sunt specifice, diagnosticul bazându-se pe izolarea campilobacteriilor în materiile fecale, hemoculturi. Reacțiile serologice (reacțiile de hemaglutinare indirectă, de fixare a complementului și imunofluorescența sunt utilizate rar), AIE .

Diagnosticul diferențial se face cu: maladiile acute abdominale (apendicita acută, invaginația intestinală), cu shigelloza, boala Crohn.

PROGNOSTICUL este frecvent favorabil, întrucât formele extraintestinale (cu posibil sfârșit letal) nu se întâlnesc.

TRATAMENTUL, în formele ușoare și medii, nu necesită utilizarea antibioticelor și se face conform regulilor generale de tratament al bolilor diareice acute (dietă, reechilibrare hidroelectrolitică, uneori spasmolitice). În formele severe sau persistente se apelează la tratament antimicrobian, luând în considerare sensibilitatea campilobacteriilor la antibiotice. Antibioticul de elecție este Eritromicina (30-50 mg/kg/24 de ore) timp de 4-7 zile, alternativă – Ciprofloxacina; în caz de bacteriemie: Ceftriaxon sau Tienam timp de 3-4 săptămâni. Preparatele antidiareice sunt contraindicate.

PROFILAXIA se bazează pe cunoașterea rezervorului de infecție animal și întreruperea transmiterii la om, precum și de la om la om, îndeosebi în colectivități și secții de spital pentru copii, maternități, respectarea igienei personale și alimentării cu carne de pui.

ENTEROCOLITA ACUTĂ CU CLOSTRIDIUM DIFFICILE (CIM-10: A04.7) (CLOSTRIDIOZA DIFFICILE)

DEFINIȚIE. Enterocolita acută cu *Clostridium difficile* este o inflamație severă a mucoasei intestinului gros, însoțită de distrugerea epiteliocitelor, ce se instalează în procesul de tratament cu antibiotice. Se mai numește diaree post-antibiotică.

ISTORIC. *Clostridium difficile* (CD) a fost izolat pentru prima dată în a.1935 din fecalele unui nou-născut. S-a demonstrat a fi factor etiologic în colite și

enterocolite în anii '70. În a. 1979 s-a inițiat tratamentul cu vancomicină și cu metronidazol. În ultimii ani ai sec. al XX-lea, s-a stabilit că CD este agentul cauzal al colitelor și enterocolitelor pseudomembranoase în 90-100% din cazuri.

ETIOLOGIE. CD este un bacil gram-pozitiv, anaerob, sporulat, care se găsește în flora intestinală la 3-5% din populație, inclusiv la nou-născuți și sugari (2-10%). CD produce enterotoxină (toxina A) și citotoxină (toxina B), care sunt responsabile de apariția inflamației, leziunilor intestinale și secreției de lichide. CD este sensibil la mertonidazol și vancomicină, la fel și la unele dezinfectante. În forme de spori, CD rezistă în medie 110-180 de zile, iar în intestin – la concentrații maxime de ampicilină, cefalosporine, clindamicină etc.

EPIDEMIOLOGIE. Clostridioza difficile apare sporadic, dar și în grup la copii spitalizați (infecție nosocomială).

Sursă de infecție: bolnavii cu enterocolită și purtătorii sănătoși de CD.

Transmiterea se face prin contact cu suprafețele sau obiectele contaminate și mâinile murdare ale personalului de îngrijire.

Clostridioza difficile se întâlnește la toate vârstele, dar mai frecvent la nou-născuți și copii de vârstă fragedă, la care se termină letal în 40-50% din cazuri.

PATOGENIE. Mai frecvent, clostridioza difficile se declanșează la pacienții care au consumat ampicilină, amoxicilină, cefalosporine, mai rar macrolide, fluorchinolone, rifampicină [2]. Riscul crește în caz de imunosupresie.

Clostridioza difficile survine în urma multiplicării masive a CD, în caz de diminuare a florei intestinale normale sau prin infectarea exogenă.

Colonizarea intestinală cu tulpini toxigene de CD în peste 20% din cazuri nu se realizează cu manifestări clinice, persoanele devenind purtători de CD.

Manifestările clinice apar nu numai în cursul antibioterapiei sau după suspendarea ei, dar și după 1-2 luni, devenind boală cronică.

MORFOPATOLOGIE. Enterocolita acută cu CD este o inflamație severă a mucoasei intestinului gros, însoțită de distrugerea epiteliocitelor și formarea de placcarde exsudative alb-gălbui sau pseudomembrane atașate de mucoasa inflamată, dar care macroscopic pot lipsi și atunci modificările se evidențiază numai microscopic prin biopsie.

În cazuri rare, apare inflamație ulceronecrotică cu risc de perforație intestinală și peritonită.

TABLOU CLINIC. Se disting două forme clinice:

- colită pseudomembranoasă;
- enterită.

Colita pseudomembranoasă se declanșează după 7-10 zile de antibioterapie [1].

Debutul este brusc, cu febră, vome (regurgități) repetate, dureri abdominale, diaree, flatulență. Copilul refuză hrana. Scaunele devin apoase, prost digerate, cu mucus, adeseori cu sânge. În formele grave, la nou-născuți se atestă diaree profuză, deshidratare, tulburări hemodinamice, colaps, hiperleucocitoză, hipoproteinemie. Formarea de ulcere riscă perforația intestinului și peritonita.

Enterita cu CD postantibiotică evoluează ca o formă mai ușoară a bolii, manifestându-se după 1-4,9 zile de la inițierea antibioterapiei, cu diaree apoasă, fetidă, cu colici abdominale moderate intermitente, subfebrilitate. Diareea este secretorie autolimitantă.

DIAGNOSTIC. Date anamnestice: tratament cu antibiotice.

Date clinice: febră, dureri abdominale difuze, diaree apoasă profuză, uneori cu sânge.

Date de laborator:

- zolarea CD prin coprocultură și precizarea cantitativă pe gram de materii fecale (10^4 - 10^6 /g);
- evidențierea toxinelor bacteriene («standard de aur») în materiile fecale ale pacienților (prin AIE și RPL);

Colonoscopie: placarde exsudative alb-gălbui sau pseudomembrane pe mucoasa colonului inflammat. În lipsa lor, examenul histologic poate fi decisiv.

Tomografia computerizată pentru precizarea localizării leziunilor.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL se face cu:

- alte boli diareice acute;
- colita nespecifică ulceroasă;
- boala Crohn;
- neoplasme de colon.

COMPLICAȚII:

- Perforație intestinală, peritonită.
- Hemoragie intestinală.

TRATAMENT.

- Tratamentul etiologic se utilizează în formele clinice severe: Vancomicina (40 mg/kg/zi în 3 prize, timp de 7-10 zile și/sau Metronidazol în doze de vârstă (peroral sau intravenos) [1, 2, 3].
- Reechilibrarea hidroelectrolitică și acidobazică.
- Refacerea florei intestinale-probiotice, prebiotice – după finisarea antibioterapiei.
- În formele severe – corticosteroizi, 2-3 zile.
- Tratament chirurgical la necesitate.

***Notă.** Sunt containdicate medicamentele antispastice și antiperistaltice. Deși se recomandă sistarea antibioterapiei, aceasta nu întotdeauna este posibilă.

Evoluția ciclică sau recidivantă necesită reluarea tratamentului [1].

PROFILAXIE.

- Utilizarea corectă, argumentată a antibioticelor (în special a celor cu risc crescut de clostridioză) [1, 3].
- Profilaxia și tratamentul dismicrobismului intestinal.
- Respectarea regulilor de igienă personală și instituțională.
- Dezinfecția.

Bibliografie

1. Ghid de diagnostic, tratament și prevenire a infecțiilor determinate de *Clostridium difficile* (ediția a 2-a), București, 2016.
2. Clin Microbiol infect.2014 Mar; 20 suppl 2:1-26.doi: 10.1111/1469-0691.12418. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: urbate of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J.European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.
3. Surawicz C M,Brandt L I, Binion DG et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol 2013; 108:478-98.

DIAREI VIRALE

Diareea determinată de virusuri a devenit în prezent o realitate și reprezintă cea mai frecventă diaree infecțioasă la sugari și copii mici. Faptul că virușii provoacă gastroenterită s-a confirmat prin exemple în ultimii 20-30 de ani. Cei mai incriminați agenți sunt rotavirușii și parvovirușii. Un rol mai puțin însemnat le revine adenovirușilor, enterovirușilor, coronavirușilor, astrovirușilor. Acești agenți, în special rotavirușii, s-au dovedit a fi foarte importanți în etiologia bolii diareice infantile.

Conform experienței mondiale din ultimii ani, se disting două forme clinico-epidemiologice ale gastroenteritelor virale:

- a) prima formă este caracterizată epidemiologic prin apariția sporadică și uneori epidemică, afectând predominant sugarii și copiii mici, iar clinic printr-o diaree severă cu deshidratare. Acest tip de gastroenterită virală este determinat îndeosebi de rotaviruși;
- b) a doua formă este caracterizată prin apariția epidemică, afectând copii mici, precum și elevi, adolescenți (focare familiale și în colectivități), iar clinic printr-o diaree explozivă cu durată de 1-2 zile, însoțită de simptome generale (cefalee, stare de rău, mialgii) și crampe abdominale. Mai poartă numele și de diaree virală epidemică.

INFECȚIA CU ROTAVIRUSURI (CIM-10: A08.0)

Printre diareile virale, infecția rotavirală (IRV) ocupă un loc de frunte, înregistrându-se cel mai frecvent la copiii de vârstă fragedă și reprezintă una din cele

mai răspândite cauze ale gastroenteritelor severe și deshidratării la copii atât în țările dezvoltate cât și în cele în curs de dezvoltare [2, 5].

În țările în curs de dezvoltare, indicatorul mortalității în infecția cu rotavirus constituie aproximativ 2,5% în rândul copiilor spitalizați. Conform datelor calculate, în a.2013 infecția cu rotavirus a cauzat 215.000 de decese la nivel mondial (OMS).

ETIOLOGIE. Rotavirusul – cel mai frecvent agent etiologic al diareei acute la sugar și copil – face parte din familia Reoviridae, conține ARN, este alcătuit din 11 segmente, care se pot recombina în cazul circulației concomitente a unor tulpini virale diferite, ceea ce explică varietatea în timp a tulpinilor virale circulante. Capsida are structura icosaedrică, fiind alcătuită din proteinele interne și proteinele capsidei externe. Proteinele interne se află în interiorul capsidei și sunt asociate cu genomul viral, alcătuind particula core (proteinele virale 1, 2 și 3) și proteinele capsidei interne (proteina virală 6). Proteinele capsidei externe sunt reprezentate de proteina virală 4 (proteina P) și proteina virală 7 (proteina G), ambele având specificitate de serotip. În dependență de proteina virală 6, rotavirusurile se împart în 7 grupe, denumite A,B,C,D,E,F,G. Majoritatea rotavirusurilor umane aparțin grupei A, dar și virusurile din grupa B și C pot cauza îmbolnăviri la om. Proteinele capsidei externe, proteina virală 4 (proteina P) și proteina virală 7 (proteina G) determină specificitatea de serotip și stau la baza clasificării binare a rotavirusurilor în serotipurile P și G. Sunt definite 14 serotipuri G (din care 10 apar la oameni) și 8 serotipuri P umane. În structura etiologică a infecției rotavirale predomină 4 tipuri: P(8)G1, P(8)G3, P(8)G4 și P(4)G2. Prevalența unei tulpini variază considerabil de la o regiune geografică la alta, unele tipuri, spre exemplu P(6)G9, predomină în țările în curs de dezvoltare.

Rotavirușii sunt foarte rezistenți în mediul ambiant, inclusiv la dezinfectante. Clorinarea apei potabile de rutină nu distruge virionii. În cazul circulației IRV în bazinele acvatice deschise (în locurile de colectare apelor), nu se exclude prezența RV în apa potabilă, ceea ce cere consumarea apei fierte, mai ales pentru copii.

Virionii se păstrează în mediul ambiant 10-30 de zile (în dependență de T°C și umiditate), în masele fecale – de la câteva săptămâni până la 7 luni, pe fructe – 5-30 zile, pe țesături, haine – 12-45 de zile, pe suprafețe – până la 16 zile.

EPIDEMIOLOGIE. Sursa și rezervorul de infecție o reprezintă omul bolnav cu forma manifestă sau asimptomatică de boală, care poate excreta cantități mari de virus, mai ales în zilele 3-4 de boală, cu persistență până la 7-8 zile sau chiar 2-3 săptămâni. O durată mai mare de excreție a RV se observă la copiii cu IRV, asociată cu alte infecții intestinale bacteriene, la nou-născuți și la copii cu imunodeficiență [1].

Concentrația maximală a agentului în masele fecale (până la 10^{11} - 10^{12} virioni/ml fecale) se atestă în primele 3-5 zile de boală.

În cazurile sporadice de infecție rotavirală în rândul copiilor neinstituționalizați de vârstă fragedă, sursă de infecție servesc adulții sau adolescenții, care manifestă forme clinice ușoare ale infecției. În colectivități pentru copii și adolescenți, apariția izbucnirilor (focarelor multiple) se datorează contactului cu copii bolnavi cu forme clinice fruste.

Doza de infectare pentru copii de vârstă fragedă constituie numai 10^1 – 10^2 de virioni; la dezvoltarea bolii la adulți e necesar numărul de 10^3 – 10^5 virioni.

Mecanismul și căile de transmitere. Mecanismul de transmitere a IRV este fecalo-oral și se realizează prin căi habituale, hidrice, alimentare și mai rar, pe cale respiratorie. Sunt descrise epidemii hidrice, izbucniri cu transmitere preponderent pe cale habituală, prin consumarea produselor alimentare contaminate cu rotavirushi. Sunt posibile infecții cu RV nosocomiale. În calitate de factori de transmitere predomină jucăriile, alte obiecte contaminate. În Republica Moldova, în rezultatul anchetei epidemiologice și investigațiilor specifice, în 90% din izbucnirile epidemice de IRV a fost stabilită calea habituală de transmitere [1].

Susceptibilitatea față de IRV este generală, boala mai des înregistrându-se la copii până la 2 ani. Studiile multiple asupra imunității specifice a populației sănătoase demonstrează că anticorpii antirotavirali se depistează la 90% copii sănătoși la vârsta de 3 ani. În structura de vârstă a morbidității prin IRV predomină copiii. Indiferent de nivelul de dezvoltare socioeconomică, inclusiv sanitaro-igienică a țării, 95% din copii până la vârsta de 5 ani fac infecții rotavirale, uneori repetate [2]. Primoinfecția cu RV evoluează cel mai grav. În focare familiare, la copii cu vârsta 0-2 ani, de regulă, boala decurge cu semnele clinice manifeste, iar la adolescenți și adulți boala are o evoluție subclinică. După 3 ani de viață, majoritatea copiilor devin imuni. Anticorpii trec de la mamă la copil prin placentă, de aceea copiii până la 2-3 luni sunt imuni. Un rol protector poate avea și laptele matern.

PATOGENIE. Rotavirusurile pătrund preponderent în epiteliociții intestinului subțire, provocând distrugerea și detașarea lor, ceea ce duce la dezvoltarea unei insuficiențe de dizaharidaze (lactază, fosfatază alcalină, sucrază etc.) și, respectiv, la diaree și deshidratare. Diareea este consecința acțiunii directe a virusului, alterării celulelor epiteliale și înlocuirea lor cu celule nediferențiate cu o capacitate insuficientă de producere a fermentilor, în special al dizaharidazelor. Se dezvoltă o insuficiență de dizaharidaze; în lumenul ileonului se acumulează dizaharide nedisociate, care cauzează migrarea apei și a electroliților în intestin. Crește permeabilitatea intestinală pentru macromolecule și se modifică concentrația electroliților în materiile fecale. Procesul patologic, de obicei, nu depășește limita mucoasei intestinale, în pofida faptului depistării RV în nodulii limfatici regionali, unde multiplicarea virusurilor conform opiniei unor autori poate avea loc doar la persoane cu imunodeficiențe. Implicarea în proces a intestinului

gros se reduce la o colită catarală acută superficială. În IRV are loc virusemia, este posibilă alterarea altor organe și sisteme.

TABLOU CLINIC. Perioada de incubație durează de la 10 ore până la 7 zile, mai frecvent 12-48 de ore. Durata perioadei de incubație depinde de mai mulți factori: vârsta bolnavului; doza de infectare; prezența comorbidităților; starea imunității, inclusiv celei specifice, etc.

Manifestările clinice ale infecției rotavirale sunt variate și, în mare măsură, asemănătoare cu cele ale altor infecții intestinale acute de diversă etiologie, fapt ce face dificil diagnosticul precoce al acestei maladii.

Simptomele caracteristice includ febra, voma și diareea apoasă, însoțite de dureri abdominale și inapetență. Scaunele nu conțin sânge sau alte elemente patologice. Ca urmare a vărsăturilor și scaunelor repetate, apare deshidratarea de diferit grad, de la ușoară până la severă. De remarcat că la sugari sindroamele toxicoinfecțioase și diareice sunt mai pronunțate, ceea ce determină severitatea bolii, motiv pentru care sugarii adesea necesită asistență medicală în secțiile de terapie intensivă.

Însă IRV are unele particularități de evoluție, ce permit diagnosticarea ei precoce, aplicarea unui tratament corect și realizarea măsurilor profilactice respective în termenii decretați.

Mono-infecție rotavirală (mono-IRV)

Boala are un debut acut, cu febră (37,5°C, mai rar 39-40°C), vome, frecvent repetate, precedate de grețuri, inapetență. Copiii mari acuză dureri abdominale periombilicale, de obicei moderate, permanente. Diareea apare în primele ore de boală, mai rar a doua zi. Scaunele devin frecvente, de 10-15 ori nocturnal, apoase, spumoase, nedigerate, de culoare galben-aurie, în unele cazuri devin albicioase asemănătoare celorla în holeră, nu conțin mucus sau sânge. Rareori se observă puțin mucus, care dispare în primele trei zile ale bolii. În debut poate fi prezentă o tuse seacă ușoară care, de obicei, regresează în 3-4 zile. La examenul obiectiv se depistează o hiperemie faringiană ușoară. Abdomenul este ușor balonat, se percep gurguisme. Colonul sigmoid nu este spasmă. Ficatul și splina nu sunt modificate.

Frecvent boala evoluează cu gastroenterită sau enterită, gastrită, afectarea intestinului gros lipsind sau înregistrându-se doar ca excepție la unii copii de vârstă fragedă cu un premorbid nefavorabil. Boala evoluează frecvent în forme ușoare și medii. În cazurile grave, cu diaree profuză, apar semne de deshidratare și chiar șoc hipovolemic (scădere ponderală, turgor diminuat, fontanelă anterioară deprimată, globii oculari hipotoni, enoftalmie, obnubilare), asocierea florei enteropatoogene, dezvoltarea dismicrobismului intestinal.

În hemoleucogramă inițial se înregistrează leucocitoză cu neutrofilie moderată, pe parcurs apare leucopenie, limfocitoză, VSH mai frecvent micșorat.

Evoluția monoinfecției rotavirale este ciclică, benignă. La majoritatea copiilor, febra și starea de rău durează 3-4 zile, scaunul se normalizează în 5-7 zile; după o evoluție de 7-10 zile se remit chiar și formele severe. În unele cazuri pot apărea complicații: asociere de infecții intercurrente, dezvoltarea unui imunodeficit parțial, dismicrobism intestinal.

Mixt-infecție rotavirală (mixt-IRV)

Infecția rotavirală la copii mici poate evolua în asociație cu shigelloza, salmoneloza, escherichioza (ECEP, ECET, ECEI), cât și în asociație cu enterobacterii condiționat patogene. Mixt-IRV se înregistrează mai frecvent decât mono-IRV la sugarii cu premorbidul nefavorabil; cazuri sporadice pot fi înregistrate pe parcursul anului, păstrându-se o incidență maximă în lunile de iarnă. În pofida diversității asociațiilor rotavirus-bacteriene, tabloul clinic are multe trăsături comune. În mixt-IRV, debutul bolii nu diferă de cel în mono-IRV. Pe parcurs evoluția mixt-IRV capătă trăsături caracteristice ambelor infecții – virale și bacteriene: febra atinge cifre mai mari și are o durată mai îndelungată, vomele sunt persistente și durabile, mai frecvent se dezvoltă sindromul de deshidratare. Este semnificativă diareea, care în mixt-IRV se manifestă prin scaune lichide, apoase, cu mucus, verdeată și chiar striuri de sânge, reprezentând sindromul enterocolitic. Diareea este persistentă și regresează greu. În comparație cu mono-IRV, în mixt-IRV sunt mai frecvente formele grave și medii, se înregistrează complicații (infecții intercurrente, dismicrobism intestinal, etc).

DIAGNOSTIC. Diagnosticul poate fi **argumentat** prin tabloul clinic caracteristic, datele epidemiologice (sezonul rece, contagiozitatea deosebit de mare, contactul cu bolnavi asemănători, excluderea infecțiilor intestinale bacteriene), prin examene virusologice.

Diagnosticul infecției rotavirale este **confirmat** prin teste de laborator. Virusul poate fi evidențiat în probele recoltate din scaun, cel mai frecvent prin metode imunoenzimatic de tip ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), latex-aglutinare sau imunocromatografice. Confirmarea infecției cu rotavirus se face la detecția antigenului rotavirus în materiile fecale [1]. Pentru studierea genotipurilor circulante ale rotavirusurilor sunt utilizate tehnicile de biologie moleculară (PCR) și/sau secvențiere de acizi nucleici care permit detectarea unor markeri epidemiologici de interes (virulență, patogenitate, antigenitate, etc.) și ajută la evaluarea eficacității măsurilor de prevenire (imunizare) sau tratament.

Actualmente, metoda de referință de diagnostic este considerată reacția imunoenzimatică (ELISA) pentru detectarea antigenului rotaviral (preponderent Grupa A) prin utilizarea anticorpilor monoclonali sau policlonali specifici [1, 4].

La momentul actual, IRV se notifică cu diagnosticul primar de „gastroenterită acută” sau „enterită acută”. Diagnosticul primar de IRV se stabilește clinico-

epidemiologic numai în caz cînd bolnavul este dintr-un focar, unde este atestată legătura epidemiologică cu cazuri de IRV confirmate prin metode de laborator.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Diagnosticul diferențial al BDA determinată de rotavirus se face cu BDA provocată de alte virusuri enteropatogene (norovirus, astrovirusuri, adenovirusuri, coronavirusuri), BDA de etiologie bacteriană (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E.coli*, *Campylobacter*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*, *Bacillus cereus* etc.) sau parazitară (*Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*), precum și cu afecțiuni chirurgicale ca apendicita, invaginația sau ocluzia intestinală.

Diagnosticul diferențial al mono-IRV se va face cu un șir de boli diareice acute cu sindrom de gastroenterită. De menționat faptul că în gastroenterite lipsesc semne patognomonice, legate de un anumit factor etiologic a sindromului în cauză, iar manifestările clinice în mare măsură țin de gravitatea bolii.

Reieșind din cele expuse, diagnosticul diferențial, îndeosebi în cazurile sporadice ușoare și fruste, prezintă anumite dificultăți și cuvîntul decisiv îi revine diagnosticului de laborator.

În izbucnirile epidemice cu IRV se evidențiază mai clar caracterul sezonier ("diareea de iarnă"), fenomenele de contagiozitate înaltă și răspîndire rapidă a procesului epidemic, ceea ce sporește considerabil posibilitatea aprecierii corecte a simptomelor depistate și a diagnosticului diferențial.

TRATAMENT. Tratamentul IRV forme ușoare se va efectua la domiciliu, forme medii și severe – în condiții de spital. Tratamentul include: prevenirea deshidratării; alimentația corectă; administrarea preparatelor enzimatice; preparate biologice cu conținut sporit de lacto-, bifidobacterii, imuno- și lactoglobuline specifice; enterosorbenți; antiflatulente, antipiretice [3,4]. Terapia antibacteriană se aplică exclusiv în infecția rotavirală asociată cu infecții bacteriene.

PROFILAXIE. Profilaxia specifică (1,5). Două vaccinuri contra rotavirus se folosesc la nivel internațional: monovalent Rotarix® și pentavalent Rota-Tek®. În India, după un studiu larg clinic efectuat s-a demonstrat eficacitatea unui alt vaccin oral viu monovalent Rotavak®, care a fost licențiat în țară.

În Republica Moldova, pentru vaccinare se folosește vaccinul viu atenuat, Rotarix®, precalificat de Organizația Mondială a Sănătății. Cursul integral standard de vaccinare constă din administrarea orală (picături) a două doze de vaccin la vîrstele de 2 și 4 luni. Vaccinul împotriva infecției cu rotavirus poate fi administrat concomitent cu alte vaccinuri. În caz de abatere de la schema standard, medicul de familie consultă și propune o schemă individuală de vaccinare. Este important ca prima doză de vaccin să fie administrată copilului pînă la vîrsta de 3,5 luni, iar vaccinarea să fie finalizată pînă la vîrsta de 7 luni.

Profilaxia nespecifică include măsurile profilactice la bolile diareice acute.

Bibliografie

1. Juravliov Tatiana, Bîrca Ludmila, Rusu Galina și coautorii. Infecția rotavirală la copii – etiologie, epidemiologie, tablou clinic, diagnostic, tratament, profilaxie. Recomandări metodice. Chișinău, 2014.
2. Lazăr Ștefan, Ceaușu Emanoil, Tetrarov Simona. Infecția cu rotavirusuri. Oc-tombrie, 2011.
3. Бабаян М.Л. Современные принципы терапии острой ротавирусной инфек-ции у детей. Pediatrics. Consilium Medicum 2018, № 1.
4. Бехтерева М.К., Комарова А.М., Усков А.Н. Ротавирусная инфекция у детей в РФ: проблемы диагностики и тактики терапии в современных условиях. Медицинский совет. № 4, 2017.
5. Ротавирусная инфекция. Стандарты эпиднадзора за управляемыми инфек-циями. ВОЗ. (последнее)

INFECȚIA CU NOROVIRUSURI (CIM-10: A08.1)

Infecția acută cu norovirus (gastroenteropatia acută prin agentul Norwalk) – este o boală infecțioasă acută, extrem de contagioasă cu mecanism de trans-mitere fecal-oral, cauzată de norovirusuri, caracterizată clinic prin dezvoltarea gastritei, gastroenteritei și sindromului de deshidratare. Sinonime străine: „gripa stomacului” – în Marea Britanie; „gripă intestinală” – în Franța, deși boala nu are legătură cu virusul gripal.

ISTORIC. Pentru prima dată, infecția cu virusul Norwalk a fost descoperită în noiembrie a.1968, când a fost înregistrat un focar de gastroenterită acută în-tre elevi de gimnaziu. În a.1972, prin metoda de microscopie imunoelectronică a probelor de fecale infectate, a fost detectat un virus, care a primit denumi-rea de virus Norwalk. Numele său, „virus Norwalk”, l-a primit după localitatea Norwalk, Ogaio. Numele de gen Norovirus a fost aprobat de Comitetul interna-țional pentru taxonomia virușilor în a.2002.

ETIOLOGIE. Norovirus – ARN-monocatenar, virus mic, rotund (small round structured virus), aparține familiei Caliciviridae, genul Calicivirus. Norovirusurile includ peste 40 de diferite tulpini care sunt împărțite în 7 grupe de gene (GI, GII, GIII, GIV, GV, GVI, GVII). Genomul norovirusului cu ușurință suferă mutații care determină schimbarea și recombinația antigenică, ceea ce, la rândul său, duce la apariția tulpinilor noi. Virușii care fac parte din grupele de gene I, II, IV, pro-voacă boală la om. Norovirusurile din grupa II, genotipul 4 (GII4), cauzează până la 90% de izbucniri de BDA și 11,9-30% de cazuri sporadice (inclusiv 16,8% în monoinfecție și 13,1% în asociere cu alți agenți patogeni).

Studiile au demonstrat că aproximativ 5% din norovirusurile GII.4 evolu-ează în fiecare an în noi variante genice și se crede că au un mecanism care permite virusului să influențeze sistemul imunitar. Schimbarea genotipurilor norovirusului, de regulă, duce la o creștere a morbidității sporadice și în grup.

Norovirusurile sunt foarte rezistente la factorii fizici și chimici, pot păstra proprietăți infecțioase pentru o lungă perioadă de timp (până la 28 de zile sau mai mult) pe diverse tipuri de suprafețe, în apa de agrement și potabilă, precum și în diverse produse alimentare, fructe și legume. Virusul este rezistent la o gamă largă de temperaturi (de la congelare până la +60°C) și la dezinfectante.

EPIDEMIOLOGIE. Sursă de infecție este persoana bolnavă sau purtatorul de norovirus. A fost dovedită o înaltă contagiozitate a norovirusului, mai puțin de 10 particule virale în tractul gastrointestinal sunt suficiente pentru a provoca boală. Fiecare pacient cu gastroenterită acută cu norovirus infectează în medie 14 persoane, dar după punerea în aplicare a măsurilor stricte sanitaro-igienice – numai două persoane. Eliminarea maximă a norovirusurilor se înregistrează în perioada acută a bolii (10⁶ copii virale per 1 g de fecale) urmată de o lungă (până la 7 săptămâni) excreție a lor. Pe termen lung (până la 19-380 de zile), norovirusul se izolează la pacienții imunocompromiși fără simptome clinice de gastroenterită acută.

Mecanismul și căile de transmitere. Mecanismul principal de transmitere a virusului este fecal-oral. Căile de transmitere sunt: prin contact, alimente, apă. O doză infectantă scăzută (de la aproximativ 18 la 1000 de particule de virus) permite virusului să se răspândească prin picături, contact individual și prin poluarea mediului. E posibilă transmiterea virusului prin sistemul de ventilație. Norovirusurile se găsesc în numeroase produse alimentare – produse de mare, fructe și legume proaspete, carne, produse de panificație, gheață (folosite în scopuri alimentare), în alimente congelate (zmeură, varză etc.) și cauzează focare din întreaga lume.

Receptivitatea. Copiii până la 5 ani și vârstnicii, călătorii, personalul militar, pacienții cu imunodeficiență și după transplant de organ posedă risc major de infectare cu norovirus. Datorită numeroaselor varietăți de tulpini de norovirus și a lipsei unei protecții încrucișate complete, precum și a lipsei imunității pe termen lung, pot apărea infecții repetate de-a lungul vieții.

Focare de infecție cu norovirus apar adesea în locuri aglomerate, cum ar fi: tabere pentru copii, case de îngrijire medicală, spitale, nave de croaziere, restaurante, hoteluri.

Norovirusurile sunt o cauză frecventă a infecțiilor nosocomiale (38-56%) între pacienții instituțiilor medicale și personalul medical. Odată cu apariția unor focare în instituțiile medicale, infecția este transmisă în principal prin mijloace de contact.

Unul dintre factorii care contribuie la răspândirea infecției este formarea unui aerosol fin de vărsături, care contaminează obiecte de îngrijire, pătrunde în tractul respirator superior și este înghițit împreună cu saliva.

Infecția cu norovirus se înregistrează pe parcursul anului, dar toamna-iarna-primăvara apar izbucniri alimentare și hidrice.

PATOGENIE. Poarta de intrare pentru norovirus este tubul digestiv, cu afectarea, în special, a epitelului intestinului subțire. Virusul invadează celule vilozitate diferențiate. Ca urmare a replicării virale, are loc distrugerea enterocitelor, urmată de înlocuirea lor cu celule funcțional imature. Digestia parietală este perturbată odată cu acumularea unei cantități mari de carbohidrați (lactază și alte) în lumenul intestinului subțire, cu dezvoltarea deficitului de lactază secundară, ca urmare apare diareea osmotică. Carbohidrații sunt supuși ulterior unei fermentații microbiene în colon, care este însoțită de o creștere a presiunii osmotice și de o reabsorbție insuficientă a apei și electroliților, creșterea formării gazelor și a dezvoltării clinice a diareei apoase pe fundalul flatulenței. Afectarea tractului gastrointestinal se desfășoară întotdeauna fără inflamația mucoasei intestinale [4]. La pacienții infectați cu HIV, apare enteropatie severă, cu atrofia epitelului intestinal vilos și malabsorbție.

Imunitatea. Infecția cu norovirusuri determină apariția anticorpilor serici specifici (IgM, IgG), precum și o creștere a sintezei de IgA secretorie în intestinul subțire, care blochează legarea particulelor virale de receptori și împiedică reinfectarea. Un răspuns imun poate fi pe termen scurt (6-14 săptămâni) și pe termen lung (9-15 luni), dar durata imunității nu depășește 42 de luni. Din cauza varietății de tulpini imunitatea nu oferă protecție încrucișată. În ultimii ani, s-a dovedit existența unei infecții cronice cu norovirus care durează de la câteva luni la câțiva ani, în special la pacienții cu imunodeficiență.

TABLOU CLINIC. Perioada de incubație în infecția cu norovirus variază între 1-72 de ore, mai frecvent 12-24 de ore.

Debutul bolii poate fi: **acut** (aproximativ 95% din pacienți), când toate simptomele apar în prima zi a bolii și **subacut**, când inițial apar dureri abdominale și **vărsături, iar febra și diareea** – la a 2-a – a 3-a zi a bolii.

Principalele sindroame ale infecției cu norovirus sunt toxiinfecțios și digestiv. Sindromul toxiinfecțios se manifestă prin febră, slăbiciune generală, anorexie, la copiii mici – anxietate.

Sindromul digestiv se manifestă mai frecvent sub formă de gastrită, gastroenterită, mai rar – gastroenterocolită. Cele mai caracteristice simptome sunt: grețuri, vome repetate, dureri abdominale (în epigastriu și mezogastriu), care durează 1-4 zile, diareea. În prima zi, scaunul poate fi oformat, apoi devine terciform sau lichid, de culoare galbenă sau verzuie, fără incluziuni patologice, într-un număr de 4-8 ori/zi, cu durata diareei până 4-5 zile. La o jumătate dintre pacienți, sindromul diareic este absent sau minim. La o 1/3 dintre pacienți, în materiile fecale sunt posibile mucus sau/și striuri de sânge.

FORME CLINICE

I. Conform manifestărilor clinice:

A. Tipice

B. Atipice:

- frustă;
- asimptomatică;
- portaj de norovirus.

II. Conform severității bolii:

- ușoară;
- medie;
- severă.

III. Conform evoluției bolii:

- acută (până la 1 lună);
- trenantă (până la 3 luni);
- cronică (mai mult de 3 luni).

Criteriile de severitate:

- severitatea simptomelor infecțioase generale;
- gradul de afectare a tractului gastrointestinal;
- prezența complicațiilor.

Formă ușoară (50-60%) este caracterizată printr-o febră de până la 38,0°C, simptome minime de intoxicație, sindrom abdominal slab manifest, vărsături repetate de până la 3-5 ori/zi și scaunul nemodificat sau terciiform 1-3 ori/zi. Însănătoșirea survine în 1-3 zile.

Forma medie (20-40%) – simptome de intoxicație accentuate: slăbiciune generală, cefalee, amețeli, mialgie, febră până la 39°C, pofta de mâncare scăzută, precum și dureri abdominale, posibil crampe (câteva ore sau zile) și vărsături repetate de până la 10-15 ori/zi. La palparea abdomenului, se observă o durere difuză. Scaunul poate fi nemodificat, terciiform sau lichid, apos, voluminos. Durata bolii este de 2-5 zile.

Formă severă (1-5%). Debutul bolii este brusc, brutal, febra atinge 40°C, sau depășește, apar frisoane. Semnele de intoxicație predomină. Afectarea tractului gastrointestinal include vărsături repetate, durere abdominală difuză, constantă, scaune lichide, apoase, frecvente cu instalarea semnelor de deshidratare severă.

Simptomele gastrointestinale tipice ale infecției cu norovirus la copii pot fi însoțite de afecțiuni poliorganice. Uneori apar și semne de catar respirator.

Formele atipice sunt diagnosticate în focare epidemice:

- **forma frustă** cu simptome ușoare și tranzitorii;
- **forma asimptomatică** apare în absența simptomelor clinice ale bolii, cu o creștere a titrului de anticorpi specifici în sânge;

- **portaj de norovirus:** poate fi convalescent (după gastroenterita acută cu norovirus), tranzitoriu (detectat la persoanele sănătoase în focare de diaree infecțioasă) și cronic (mai mult de 3 luni).

Excreția asimptomatică a norovirusurilor are atât o semnificație epidemiologică (sursă de infecție), cât și ca o consecință diagnostică: diareea cauzată de o altă infecție virală sau bacteriană (rotavirus, adenovirus, salmonella, shigella) la purtători de norovirus, poate fi diagnosticată în mod eronat ca gastroenterită cu norovirus.

Infecție cu norovirus la sugari și copii mici

Infecția cu norovirus la copiii mici are unele particularități. Debutul bolii este de obicei gradual, sindromul enteritic predomină în comparație cu copiii mai mari, sindromul de deshidratare se instalează și progresează rapid. Severitatea stării copilului se datorează microcirculației afectate, dereglărilor hidro-electrolitice (hipopotasemie). Forma severă și decesele sunt înregistrate la copii cu infecții asociate, cu comorbidități mai frecvente și la persoane imunocompromise.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul de infecție cu norovirus se bazează pe date epidemiologice, clinice și de laborator.

Date de laborator:

- Hemoleucograma – limfocitoză cu un număr normal de leucocite; în forme severe-leucocitoză neutrofilie, VSH accelerată.
- Coprograma poate prezenta fibre nedigerate, grăsimi neutre, boabe de amidon, leucocite (rareori eritrocite).
- Analiza biochimică a sângelui (ureea, creatinina, ALT, AST, glucoza, echilibrul acidobazic, ionograma).
- Coprocultura (pentru a exclude sau a confirma o asociere viruso-bacteriană).
- PCR a materilor fecale pentru detectarea ARN norovirusului [2, 4, 5].
- Latex-aglutinare – identificarea Ag norovirus într-o probă de materii fecale.
- ELISA – detectarea antigenilor virali în materiile fecale [2, 5].

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Gastroenterita cu norovirus trebuie diferențiată de toxiinfecții alimentare bacteriene, de infecții intestinale acute cauzate de alți agenți patogeni (rotavirus, adenovirus, astrovirus, enterovirus, salmonella, campylobacter, escherichii, etc.), de apendicită acută, invaginație intestinală, yersinioze (în prezența durerilor abdominale severe). Diagnosticul diferențial al BDA de etiologie virală este prezentat în tabelul 14.

Tabelul 14

Diagnosticul diferențial al BDA de etiologie virală

Semnele de bază	Infecția cu norovirus	Infecția cu rotavirus	Infecția cu adenovirus serotip 40 și 41	Infecția cu astrovirus	Infecția enterovirală
Vârsta	Toate vârstele	6 luni-3 ani	Preponderent copiii 6 luni - 3 ani	Toate vârstele	3 luni - 2 ani
Sezonalitatea	Toamna-iarna, posibil primăvara	Iarna-primăvara	Iarna-primăvara	Toamna-iarna	Primăvara-vara
Căile de transmitere	Prin contact, posibil calea alimentară, hidrică	Prin contact, posibil calea alimentară, hidrică	Aerogenă, calea alimentară, hidrică, prin contact	Prin contact, calea alimentară, hidrică	Aerogenă, calea alimentară, hidrică, prin contact
Debutul bolii	Acut sau subacut	Acut	Subacut	Acut	Acut
Semne clinice în 1 zi de boală	Febră, vome repetate	Febră, vome, diaree	Diaree	Febră, diaree	Diferite forme clinice
Localizarea procesului infecțios în tractul digestiv	Gastrită, gastroenterită	Gastroenterită, enterită	Gastroenterită enterită, enterocolită	Enterită	Enterită
Severitatea bolii	Ușoară și medie	Mai frecvent ușoară și medie	Ușoară și medie	Ușoară	Mai frecvent ușoară și medie
Febra (nivel maxim și durata)	Normală sau subfebrilitate mai rar febrilă, din prima zi, cu cedarea către 2-3 zi	Febrilă sau subfebrilă, din prima zi cu creșterea către 2-3 zi	Subfebrilitate, mai rar febrilă, din prima zi, 2-3 zile	Normală sau subfebrilitate, din prima zi, cu cedarea către a 2-3 zi	Febrilă, în dependență de forme clinice, 3-5 zile
Sindromul cataral	Absent	Rinofaringită ușoară	Rinofaringită, laringotraheită, conjunctivită	Absent	Faringită, conjunctivită
Voma (frecvența, intensitatea, timpul, apariției, durata)	Vome frecvente, incoercibile, din 1 zi, 3-4 zile	Frecvent vome repetate din 1 zi, 2-7 zile	Unice, mai rar repetate, din a 2-a zi, 1-2 zile	Absentă	Repetate, posibil 7-10 zile
Dureri abdominale (caracter, intensitatea, localizarea)	Moderate, în abdomenul superior	Moderate, în zona epigastrică sau/și periombilicală	Frecvente, cu diferită intensitate, în abdomenul superior, periombilicale	Absente	Difuze, în crize, în abdomenul superior
Meteorism	Frecvent	Posibil la 1/3 din pacienți	Posibil	Posibil	Posibil din 1/2 de pacienți
Caracterul scaunului	Lichid, apos, fără incluziuni patologice	Lichid, apos, spumos, riziform, fără incluziuni patologice	Lichid, apos, fără incluziuni patologice	Lichid sau terciiform, fără incluziuni patologice	Lichid, apos, fără incluziuni patologice, mai rar prezent mucus transparent

Frecvența scaunelor	3-5 ori/zi	6-10 ori/zi și mai mult	4-6 paz ori/zi	Până la 5 ori/zi	5-10 ori/zi
Ziua apariției și dinamica diareei	Din prima zi de boală cu scădere ulterioară la a 3-a-4-a zi	Din prima zi de boală cu creștere ulterioară	Din prima zi, cu scădere ulterioară la a 3-a-4-a zi	Din prima zi	Din prima zi de boală cu creștere ulterioară
Durata diareei	3-4 zile	2-7 zile	5-7 zile	Până la 10-14 zile	Până la 10-14 zile
Hepatospleno-megalie	-	-	Frecvent	Posibilă	Posibilă
Exantem	-	-	-	-	Macule, macule-papule

TRATAMENT. Nu există tratament specific pentru infecția cu norovirus. Terapia include: rehidratare orală cu SRO cu osmolaritate redusă (**Hidrovit, Humana Elektrolyt, ORS-200**, etc.) și/sau perfuzională, regim alimentar, dieta (amestec și/sau terci) cu alimente fără lactoză (**Nestle NAN, ALSOY, AL 110, ALFARE, Nutrilac, Nutrilon**); enterosorbenți (**Lactofiltrum, Enterosgel, Phosphalugel, Polisorb MP, Polyphepan, Filtrum-STI**); fermenți în baza pancreatinei *din prima zi a bolii*; probiotice (**Lactobacillus rhamnosus GG, Saccharomyces boulardii**); remedii simptomatice (antipiretice, antispastice, antiflatulente). În caz de asociere a infecției cu norovirus cu infecții bacteriene se indică antibiotic [1].

PROFILAXIE. Nu există până în prezent un vaccin disponibil pentru prevenirea infecției cu norovirus. Măsurile de profilaxie sunt identice cu cele aplicate în infecții intestinale de altă etiologie.

Bibliografie

1. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. Alfredo Guarino (Coordinator), Shai Ashkenazi, Dominique Gendrel, Andrea Lo Vecchio, Raanan Shamir, and Hania Szajewska. JPGN Volume 59, Number 1, July 2014. <https://www.universfarmaceutic.ro/farmacie/infectii-ale-tractului-gastrointestinal>
2. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больными норовирусной инфекцией. Санкт-петербург, 2015.
3. Попова Р. В., Руженцова Т. А. Особенности течения и подходы к терапии норовирусной инфекции у детей. <https://www.lvrach.ru/2018/11/15437130/>
4. Усенко Д.В., Горелова Е.А. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у детей: возможности диагностики и терапии. Медицинский совет, № 9, 2017.
5. Хохлова Н.И., Капустин Д.В., Краснова Е.И., Извекова И.Я. Норовирусная инфекция (обзор литературы). Журнал инфектологии, Том 10, № 1, 2018.

INFECȚII GASTROINTESTINALE DE ETIOLOGIE MIXTĂ

Au fost constatate astfel de asociații:

- 1) salmoneloză + shigelloză;
- 2) salmoneloză + infecție stafilococică;
- 3) salmoneloză + shigelloză + escherichioză;
- 4) escherichioză + infecție stafilococică;
- 5) salmoneloză + rotaviroză etc.

Diagnosticul acestor infecții mixte la copii este extrem de dificil și necesită eforturi mari: un examen de laborator virusologic, bacteriologic și serologic detaliat.

Izolarea unui grup de germeni din masele fecale de la bolnav nu e suficientă pentru determinarea diagnosticului etiologic. Creșterea titrului anticorpilor specifici pentru fiecare din germenii izolați va favoriza diagnosticul confirmat.

Infecțiile intestinale mixte sunt frecvente la nou-născuți, prematuri, copii mici slăbiți de alte boli și se evidențiază prin evoluția lor mai severă, comparativ cu monoinfecția. Sunt mai pronunțate atât manifestările de intoxicație, cât și cele gastrointestinale. Frecvent are loc generalizarea infecției – septicemia. Sunt mai frecvente variate complicații. Mixt-infecțiile au de asemenea o evoluție trenantă cu recăderi. Morfologic, ele se caracterizează printr-un proces ulceros al mucoasei tractului digestiv. Mortalitatea în formele mixte este cu mult mai înaltă decât în infecțiile intestinale separate și se află între 4 și 6,6%.

PROFILAXIA infecțiilor intestinale mixte se bazează pe izolarea strictă a bolnavilor în secțiile de boli gastrointestinale, pe toate măsurile preconizate în profilaxia infecțiilor nosocomiale.

TRATAMENTUL BOLILOR INFECȚIOASE GASTROINTESTINALE LA COPII (BOLILOR DIAREICE ACUTE)

Tratamentul bolilor infecțioase gastrointestinale la copii este complex și individualizat conform etiologiei bolii, formei clinice și vârstei copilului. Se efectuează la domiciliu și în staționar, în condiții de izolare și dezinfecție continuă și terminală.

Indicațiile de spitalizare sunt [4]:

- diareea acută cu semne de deshidratare severă;
- diareea sangvinolentă;
- vărsături incoercibile;
- diareea persistentă cu semne de deshidratare la copii în vârstă de până la 6 luni;

- diareea acută sau persistentă la copii cu tulburări de nutriție severe;
- formele generalizate (septice);
- boli asociate.

Pericolul principal al bolilor diareice la copiii mici constă în faptul că acestea pot conduce la deces sau tulburări de nutriție. Cauzele deceselor pot fi:

- deshidratarea severă;
- bolile diareice severe cu hemocolită;
- formele generalizate (septice);
- denutriția și imunodeficiența secundară.

Sindromul de deshidratare acută este un sindrom fiziopatologic, determinat de pierderea bruscă a unei cantități de apă și electroliți (sodiu, clor, potasiu, hidrocarbonat) care conduce la un dezechilibru hidroelectrolitic și acido-bazic. Deshidratarea apare în cazul în care aceste pierderi nu au fost imediat restituite prin administrarea de lichide timpurie.

În funcție de cantitatea de lichide pierdute, există 3 situații (tabelul 15) [4,5].

- a) absenta semnelor clinice de deshidratare „Deshidratare negativ”- deficit ponderal de 3-5%;
- b) deshidratare moderată – deficit ponderal de 5-10%;
- c) deshidratare severă – deficit ponderal de 10-15%.

Componentele principale ale tratamentului BDA sunt:

- prevenirea deshidratării;
- tratamentul eficient și rapid al deshidratării în cazul apariției semnelor clinice respective;
- continuarea alimentării pacientului;
- terapia cu antibiotice conform indicațiilor speciale.

Prevenirea deshidratării se face la apariția scaunelor diareice prin administrarea de lichide peroral: lichide în baza produselor alimentare sărate după gust, ceaiuri, apă fiartă, soluție pentru rehidratare orală (SRO), în cantități mai mari, ca de obicei, fracționat. Actualmente sunt recomandabile SRO cu osmolaritate redusă [7] și suplimentarea cu zinc (OMS).

Există 3 reguli de tratament al diareei la domiciliu:

- 1) administrarea lichidelor în cantități mai mari ca de obicei;
- 2) continuarea alimentării copilului;
- 3) apelarea la asistență medicală, dacă starea copilului nu se ameliorează în decursul a două zile sau în cazul apariției următoarelor simptome:
 - scaune lichide frecvente;
 - vome repetate;
 - sete pronunțată;
 - refuz de hrană și lichide;
 - scaune cu sânge;
 - febră.

Tabelul 15

Intensitatea deshidratării copiilor cu boală diareică acută

Semne clinice	Deshidratare negativ	Deshidratare moderată	Deshidratare severă
Pierdere de greutate a copilului	Până la 5%	5-10%	10-15 %
Vome în 24 de ore	1-2 ori	5-7 ori	Peste 7 ori
Scaune în 24 de ore	Până la 5	Până la 10	Peste 10
Stare general	Medie	Gravă	Foarte gravă
Conștiența	Clară	Agitație, sau somnolență	Obnubilat, sau inconștient
Setea	Moderată, absentă	Însetat	Nu poate bea
Temperatura	Norma, sau crescută	Hipertermie	Hipotermie
Cianoza	Abs	Moderată	Pronunțată, acrocianoză
Elasticitatea pielii (pliul cutanat)	Elastic (revine imediat)	Lenes (până la 2 sec mai persistă)	Persistent (peste 2 sec mai persistă)
Timp de recolorare a pielii	Norma	2-3 sec	> 3 sec
Ochii	Normă	Infundați	Infundați
Mucoasele	Umede	Uscate	Foarte uscate
Semne vitale:			
• Frecvența respirației	Norma	↑	↑↑
• Frecvența contracturilor cardiace	Norma	↑	↑↑
• Zgomotele cardiace	Clare	Ușor atenuate	Atenuate
• Tensiunea arterială	Norma	N, ↓	N, ↓
Presiunea venoasă centrală	5-12 (2-7) cm H ₂ O	5 (2) cm H ₂ O	Negativă
Diureza	Redusă	Oligoanurie	Anurie
Densitatea urinei	1020	1030	1035
SCID	Abs	Hipercoagulare (faza I)	Hipocoagulare (faza II-III)

***Remară:** Presiunea Venoasă Centrală la copii – norma - 2-7 cm H₂O

Cantitatea de soluție pentru rehidratare orală (SRO), administrată copilului cu diaree acută în scop de prevenire a deshidratării este de: 50-100 ml pentru copilul în vârstă de până la 2 ani, 100-200 ml pentru copilul de 2-10 ani, după fiecare scaun lichid. Copiii mai mari de 10 ani pot consuma, după dorință, lichide (planul A de tratament, recomandările OMS) [4]. Lichidul se administrează câte 1-2 lingurițe la fiecare 1-2 minute sau din ceașcă prin înghituri. Zincul indicat de OMS pentru țările în curs de dezvoltare, nu se utilizează în alte țări.

TERAPIA DE REHIDRATARE. În cazul apariției semnelor de deshidratare (excitabilitate, sete, ochi înfundati, mucoasele bucale uscate, plica cutanată revine încet la poziția inițială), cea mai bună metodă de tratament o constituie terapia de rehidratare orală cu soluție de SRO, care s-a dovedit a fi eficientă în 95% din cazuri (planul B de tratament, recomandările OMS). Tratamentul este realizat în punctele de rehidratare orală în instituții medicale, în staționare de zi sau la domiciliu. Cantitatea aproximativă de soluție SRO pentru administrarea în primele 4 ore este prezentată în tabelul 16 [4].

Tabelul 16

**Tratamentul deshidratării moderate cu ajutorul SRO (Planul B, rec. OMS)
Determinarea cantității de SRO care trebuie administrată în 4 ore**

Vârsta	<4 luni	4-12 luni	12 luni – 2 ani	2-5 ani
Masa corpului	<6 kg	6<10 kg	10-12 kg	12-19 kg
SRO, ml	200-400	400-700	700-900	900-1400

* **Notă:** Se va utiliza vârsta copilului doar atunci, când nu este cunoscută masa corpului lui. Cantitatea aproximativă de SRO (în ml) mai poate fi calculată prin înmulțirea masei copilului (kg) la 75.

Dacă copilul dorește să bea mai multă SRO decât este indicat în tabel, se va da. Copiilor mai mici de 6 luni, care nu se află la alimentație naturală, se va da 100-200 ml de apă curată pentru aceeași perioadă de timp (4 ore).

După 4 ore, lucrătorul medical apreciază starea bolnavului și alege planul de tratament corespunzător. În caz de dispariție a semnelor de deshidratare, se trece la planul de tratament A, ce va continua până la stoparea diareii. Dacă semnele de deshidratare persistă, tratamentul conform planului B se repetă în următoarele 4 ore. Iar dacă au apărut semne de deshidratare severă (apatie, inconștientă, refuz de hrană și lichide, plica cutanată revine la poziția inițială foarte încet), copilul trebuie urgent spitalizat pentru terapia de rehidratare perfuzională (planul C de tratament, OMS) [4]. Se aplică perfuzii intravenoase cu soluție Ringer lăctat (în lipsa lui – soluție salină izotonică), soluție de glucoză de 5-10% în raport 1:1 sau 2:1. Volumul total de soluții, conținând sodiu, nu trebuie să depășească 100 ml/kg/24 de ore. În soluția de glucoză se dizolvă clorură de potasiu de 4% (2-3 mmol/kg/24 de ore), încât concentrația ei finală să nu depășească 1%. Această soluție se administrează fracționat (în 2-3 porțiuni) cu un ritm scăzut și numai în caz de diureză orară adecvată.

În cas de hipopotasemie pronunțată (vome repetate, diaree apoasă, meteorism pronunțat, hipotonie musculară, hiporeflexie, modificări de ECG s.a.), se recurge la administrarea preparatelor de potasiu conform datelor ionogramei serice.

Cantitatea de lichide pentru terapia perfuzională este prezentată în tabelul 17 [4].

Tabelul 17

**Cantitatea de lichide pentru terapia perfuzională în deshidratarea severă
(Planul C, rec. OMS)**

Vârstă/Doză	Inițial 30 ml/kg	Apoi 70 ml/kg
Copil în vârstă până la 12 luni	1 oră	5 ore
Copil mai mare de 12 luni	30 min.	2,5 ore

Dacă după doza inițială pulsul radial este slab sau nu se determină, acestea se repetă în următoarele 1 oră sau 30 min. respectiv și numai apoi se trece la doza de 70 ml/kg/5 ore la sugar și 70 ml/kg/2,5 oră la copil mai mare de un an.

Pe parcursul terapiei perfuzionale, îndată ce copilul poate bea (de obicei, peste 2-3 ore) i se administrează soluție SRO peroral în doză de 5 ml/kg/oră. După 3-6 ore, se apreciază starea bolnavului și se alege planul de tratament potrivit.

Deci rehidratarea organismului poate fi realizată pe două căi: perorală și perfuzională endovenoasă [2,3,4]. Rehidratarea pe cale orală este mai avantajoasă, ieftină și se aplică la domiciliu de către mame. Însă rehidratarea orală nu este eficientă și nu se indică în caz de.

- scaune voluminoase (>15 ml/kg/oră), când copilul nu este în stare să bea o cantitate adecvată de lichide;
- vomă incoercibilă sau repetată (de 3 ori pe oră sau mai mult);
- deshidratare severă (pierderi $> 10\%$ scădere ponderală);
- șoc toxiinfecțios;
- ileus paralytic (pareză intestinală);
- copilul refuză să bea sau nu poate bea;
- SRO este preparată sau/și administrată incorect.

Alimentația. Bolile infecțioase gastrointestinale cu diaree acută sau persistentă la copiii mai mici de 2 ani provoacă tulburări de nutriție sau le agravează pe cele preexistente, deoarece:

- organismul pierde substanțe nutritive;
- substanțele nutritive sunt folosite în mare parte pentru regenerarea țesuturilor lezate și mai puțin pentru creșterea copilului;
- copilul nu are poftă de mâncare;
- mamele încetează nemotivat alimentarea copilului.

Pentru preîntâmpinarea tulburărilor de nutriție, este necesar de a continua alimentarea mai frecventă a copilului pe parcursul diareei (o dată în plus în cantități tolerabile). În cazuri grave, se recomandă a trece la alimentare îndată ce copilul va putea să mănânce. Copiii alimentați la sân trebuie alăptați mai des. Cei alimentați artificial e necesar să primească unul din preparatele adaptate: NAN 1,2, NAN fără lactoză, NAN supreme, NAN HA, în caz de malabsorbție – Alfare. Copiii mai mari de 6 luni vor primi suplimentul potrivit (legume, carne, pește), adăugând în hrană ulei vegetal. Rația copiilor trebuie să includă mere,

banane, sucuri proaspete (sursă de potasiu). Copilul va fi hrănit pe zi o dată în plus încă două săptămâni după vindecare în diareea acută și o lună în diareea persistentă. Pentru copiii mai mari e recomandabilă dieta nr.4, se evită dulciurile, sosurile, alimentele bogate în celuloză, condimentele.

TERAPIA ANTIBACTERIANĂ. Terapia cu antibiotice în bolile infecțioase la copii a realizat o scădere considerabilă a letalității.

Antibioticele mulți ani în șir se utilizau în tratamentul shigellozei, salmonelozei etc., indiferent de severitatea bolii și mecanismul diareii. Studiile speciale din ultimii ani au demonstrat că antibioticele în infecțiile intestinale acute nu micșorează durata bolii, nu influențează eliberarea rapidă a organismului de microbi; se remarcă o sporire a rezistenței enterobacteriilor la antibiotice și a frecvenței dismicrobismului intestinal. Din aceste considerente au fost revăzute indicațiile pentru terapia cu antibiotice, mai ales la copii de vârstă fragedă [1,3,4].

Terapia cu antibiotice este indicată în:

- shigelloză și alte BDA în cazul scaunelor cu sânge [1, 4].
- în salmoneloza și alte infecții intestinale acute forme generalizate (septice) la nou-născuți și sugari;
- în campilobacterioză;
- în holeră;
- în infecțiile intestinale acute asociate cu alte infecții bacteriene (meningite, pneumonii etc.).

Antibioticele de elecție în shigelloză și alte diarei sangvinolente sunt: Ampicilina, Amoxicilina, precum și nitrofuranele: Furazolidona, Nifuroxazidul ce se administrează în doze de vârstă 5 zile. De regulă, tratamentul inițial la copil se face cu Nifuroxazid peroral. Dacă după două zile mai persistă sânge în scaune, se administrează un antibiotic peroral (de preferință conform antibiogramei) pentru următoarele 5 zile). Persistă sensibilitatea salmonelilor la azitromicina (83,3%) [1]. Persistența scaunelor sangvinolente ulterior impune un examen special la amibiază și giardiază și tratamentul ulterior cu metronidazol. În formele septice ale salmonellozei, klebsiellozei etc. nou-născuților și sugarilor li se administrează antibiotice i.v. Sunt utilizate asocieri: cefalosporine și aminoglicozide, Ampicilină și Amicacină. Per os se administrează Nifuroxazid. Durata antibioterapiei în formele septice poate fi 8-10 zile, în cure repetate, luând în considerare sensibilitatea agentului cauzal la antibiotice.

În campilobacterioză, antibioticele de elecție sunt: Eritromicina, ca alternativă Ciprofloxacina. Se mai poate folosi Ampicilina, cefalosporine gen III (doze de vârstă, 8-10 zile). În Klebsielloza septică – carbapeneme [7].

În cazul infecțiilor intestinale acute, asociate cu pneumonia, meningita sau alte infecții bacteriene, se selectează antibioticele care pot acoperi fiecare din aceste infecții.

Copiiilor cu dereglări de digestie și malabsorbție se indică preparate enzimice: kreon, mezim-forte, pancreatină etc. Fermenții pot fi indicați din ziua a 2-a – a 3-a a bolii.

În infecțiile intestinale acute, însoțite de febră înaltă (39°C și mai mult), copiii mai mari de două luni li se administrează antipiretice (paracetamol etc.). Copiii în vârstă de până la două luni cu febră (38°C și mai mare) se spitalizează.

Nu se recomandă: cărbune activat, smecta, antidiareice (imodium, loperamid), neomicină (neurotoxicitate), antivomitice, spasmolitice.

TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR. În infecțiile intestinale acute la sugari, tratate cu antibiotice, deseori diareea devine persistentă, unul din motive fiind declanșarea *dismicrobismului intestinal*.

Tratamentul dismicrobismului intestinal include: probiotice (bifidumbacterină, lactobacterină, bactisubtil, linex, yogunorm, enterol etc.), multivitamine, enzimoterapie, fitoterapie. În cazul dismicrobismului intestinal decompensat – antibiotice, în funcție de rezultatul antibiogrammei, și imunoterapie.

O complicație care apare frecvent în *salmoneloza severă la sugari* (de regulă cu tulpini de spital), fiind observată și în shigelloza cu Sh.Flexner la sugari, este sindromul toxicodistrofic. Acest sindrom include următoarele stări:

- diaree persistentă;
- subnutriție, denutriție;
- malabsorbție;
- deshidratare severă;
- anemie;
- enzimopatie secundară;
- dismicrobism intestinal;
- imunodeficiență secundară.

Sindromul toxicodistrofic se manifestă clinic prin:

- anorexie;
- vomă persistentă;
- adinamie;
- hipotonie musculară;
- hiporeflexie;
- scădere ponderală progresivă;
- scaune frecvente (6-8 ori pe zi), lichide sau moi, nedigerate, de culoare galbenă, uneori verzuie cu mucus (poate fi și sânge);
- flatulență;
- subfebrilitate;
- hepato-, splenomegalie moderată.

Date paraclinice:

- a) leucocitoză, neutrofilie cu deviere spre stânga, VSH accelerată,
- b) acidoză metabolică moderată (BE-8-11),
- c) alcaloză respiratorie compensată (pCO_2 – 26-30, pH – 7,3-7,36),

- d) hipopotasemie ($K < 3,5 \text{ mmol/l}$),
- e) hipoproteinemie, disproteinemie.

Conduita corectă în acest caz include:

- 1) corectarea tulburărilor metabolice și a deshidratării în 2-3 zile (soluțiile ce conțin sodiu constituie 40% din volumul total de lichide administrate i.v.);
- 2) imunoterapia (crioplasma, 15-20 ml/kg, imunoglobulină de uz intravenos – 3-4 ml/kg, 1-3 ori);
- 3) corectarea anemiei (masă eritrocitară);
- 4) alimentația parenterală;
- 5) enzimoterapia (mezim forte, kreon, etc.);
- 6) probiotice;
- 7) terapia cu antibiotice în cazul dismicrobismului intestinal decompensat, în infecții asociate, în septicemie și în suprainfecții. Acești copii vor fi tratați în spital în condiții de izolare corectă și dezinfecție curentă în salon.

În perioada de convalescență, unii pacienți continuă să elimine enterobacterii, uneori un timp îndelungat (o lună și mai mult). Aceasta s-a observat în salmonelloză și shigelloză la sugari, în shigelloza cu *Sh.sonnei* la copii mai mari de 1 an. Scaunele pot fi diareice sau normale. Acestor copii li se indică bacteriofagi specifici (bacteriofag coli-proteic, klebsiello, salmonello, intestibacteriofag etc.).

În convalescență, după shigelloză sau salmonelloză cu hemocolită, sunt indicate pentru reparația mucoasei intestinale cleistere cu uleiuri din catină albă, din măcieș cu fiertură de romaniță.

Întrucât infecțiile intestinale acute la etapa actuală la copii mai mari de 1 an evoluează frecvent în forme ușoare și medii, tratamentul este minimal: rehidratarea orală cu SRO și alte lichide preparate în condiții casnice, nifuroxazid timp de 5 zile.

În cazul toxiinfecției alimentare cu enterobacterii patogene și condiționat patogene, inițial se poate efectua lavajul gastric.

Bibliografie

- 1. Ciofu Eugen, Esențialul în pediatrie (a patru ediție), p. 387. București, Amaltea, 2017.
- 2. Craiu Mihai conf.dr., Ion Gheorghina prof.dr. Tratatamentul deshidratării acute la copilul cu gastroenterită. Revista Română de Pediatrie. Volumul LXII, Nr.1, 2013.
- 3. Protocoale de diagnostic și tratament în pediatrie. Coord.dr.Mircea Nănuțescu. Editura medicală Amaltea, 2017.
- 4. Protocol clinic național. Boala diareică acută la copil. Chișinău, 2017.
- 5. Ryan K.Shields, M.Hong Nguyen et al.Ceftazidime-Avibactam is Superior to Other Treatment. Regimens against Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Bacteremia Copyright, 2017 American Society for Microbiology.
- 6. Steiner M.J., Dewalt D.A., Byerley J.S.-Is-this child dehydrated. IAMA, 2004, 291(22) 2746
- 7. В. Ф.Учайкин, .И Нисевич, О.В.Шамшева. Инфекционные болезни у детей. Учебник. ГЭОТАР, 2011.

HEPATITE VIRALE ACUTE (PRIMARE) LA COPII

Hepatita virală acută este o maladie infecțioasă specifică omului, o infecție primară a ficatului, produsă de mai multe virusuri hepatotrope (A,E,B,C,D,F,-G;TTV), manifestată clinic prin semne de infecție generală, fenomene digestive și hepatice, asociate sau nu cu icter.

Hepatitele virale acute reprezintă o problemă importantă de sănătate publică din următoarele motive:

- morbiditate crescută și persistentă, implicând copii în 55-65% din cazuri;
- potențial important de cronicizare, îndeosebi HVC, HVD, HVB.

Clasificarea hepatitelor virale acute la copii:

I. Conform etiologiei: A, E, B, C, D, F,G,TTV.

II. În funcție de tip: 1) tipice (icterice); 2) atipice (anicterice, fruste, inaparente);

III. În funcție de severitate: 1) ușoară; 2) medie, 3) severă, 4) malignă;

IV. În funcție de durata maladiei:

- 1) acută (3 luni);
- 2) trenantă (3-6 luni);
- 3) cronică (peste 6 luni).

V. În funcție de evoluție:

- 1) benignă, ciclică;
- 2) cu complicații: hepatobiliare, maladii intercurrente;
- 3) cu acutizări și recidive.

HEPATITA VIRALĂ A (CIM-10: B15)

Hepatita virală A (HVA) este o boală acută, contagioasă, cu mecanism de transmitere fecal-orală, caracterizată prin afectarea ficatului, cu evoluție ciclică, benignă, ce se manifestă clinic prin intoxicație de scurtă durată, dereglări digestive, îndeosebi ale funcției ficatului, cu sau fără icter și restituire rapidă a funcției hepatice.

ETIOLOGIE. Virusul hepatitei A (VHA) a fost identificat în a.1973 (Feinston S.). Este un virus neanvelopat de 27 nm, posedă ARN simplu-spiralat, și aparține genului Heparnavirus din familia Picornaviridae. Există un singur serotip viral și un determinant antigenic unic (AgVHA). Recent au fost identificate 7 genotipuri virale, cu mici diferențe între ele (10-25%), dar cu importanță în elaborarea vaccinurilor. VHA este rezistent la căldură, poate persista zile, luni în apa contaminată, este distrus prin fierbere la 100°C în 5 minute, prin autoclavare – într-un minut.

Virusul apare în scaunele persoanelor infectate cu 1-2 săptămâni înainte de debutul clinic al bolii și persistă în primele 10-12 zile după apariția icterului.

Excreția de virioni în masele fecale poate fi mai îndelungată la copii cu imunitatea compromisă (până la 4-5 luni).

EPIDEMIOLOGIE. Hepatita virală A este cea mai răspândită formă etiologică (>60%) a hepatitelor virale. HVA domină la vârsta copilăriei, unde este responsabilă de 70-75% din totalul cazurilor.

Sursa de infecție este omul bolnav cu HVA manifestată clinic și cu forme atipice ușoare. Virusul este eliminat din organismul bolnavului cu materiile fecale, începând cu ultima săptămână a perioadei de incubație, perioada preicterică și primele 12 zile ale perioadei icterice.

Transmiterea infecției are loc pe cale fecal-orală: prin contact direct, prin ingestie de apă sau alimente contaminate, dar și indirect prin folosirea obiectelor recent contaminate. Transmiterea infecției pe cale parenterală este posibilă, dar nu a putut fi dovedită.

Receptivitatea față de HVA este generală. Maladia poate avea un caracter endemic și/sau epidemic cu sezonabilitate de toamnă-iarnă. Cel mai înalt grad de morbiditate se înregistrează la elevi și preșcolari. La copilul mic predomină infecțiile inaparente sau hepatitele anicterice nediagnosticate. Astfel, anticorpii protectori au fost depistați la circa 92% din persoanele trecute de 50 de ani. Prevalența HVA e mai redusă în țările industrializate. Frecvența ei este însă mare, fiind legată de condițiile de igienă și mediul socioeconomic.

Periodicitatea are loc la fiecare 5-10 ani, în funcție de acumularea masei receptive.

Imunitatea specifică după boală durează mai toată viață, iar cea postvaccinală până la 10 ani și mai mult. Anticorpii anti-VHA IgM apar precoce în cursul infecției și dispar peste 3-4 luni din debut, iar anti-VHA IgG persistă toată viața.

PATOGENIE. Hepatocitele reprezintă celulele-țintă pentru VHA. După pătrunderea în organism pe cale digestivă, VHA poate fi evidențiat în nazofaringe și intestin, unde se produc o serie de modificări histomorfologice datorate multiplicării lui în celulele epiteliale de la nivelul criptelor intestinului subșire. De la acest nivel, prin intermediul venei portae invadează ficatul, unde are loc replicarea. Se marchează leziuni ale hepatocitelor (degenerescență, necroză), printr-un efect citopatic direct și infiltrație inflamatorie a stromei hepatice. Afectarea hepatică poate evolua clinic sau subclinic. Formele inaparente (subclinice) sunt întâlnite în proporție de 10:1 față de cele clinic manifestate.

În rezultatul leziunii directe a hepatocitelor, are loc scăderea în sânge a substanțelor sintetizate de ficat (albumină, factori de coagulare), se reduce funcția de detoxifiere a ficatului. Lezarea celulelor hepatice (citoliza) se exprimă prin creșterea unor enzime în sânge (ALT, AST, aldolaza și a). În HVA focarele de necroză ale hepatocitelor sunt limitate preponderent periportal; de regulă, nu se ajunge la insuficiență hepatică acută.

Hepatita virală A se caracterizează prin tendință de vindecare rapidă și completă în câteva săptămâni. Acest fapt se datorează procesului imun intens în HVA cu seroconversie rapidă chiar în debutul maladiei, care stopează procesele de citoliză și necrobioză hepatică.

TABLOU CLINIC. Incubația durează 15-50 de zile (în medie 25-30 de zile).

Perioada prodromală (preicterică) la copii este de 3-8 zile, cu variații între 1-10 zile. În aproximativ 5% din cazuri, această perioadă poate lipsi. Debutul este acut cu febră 38-39°C (50-80% din cazuri), cefalee, astenie, inapetență, greață, vomitări. Deseori apar dureri epigastrice, dureri în hipocondrul drept (prin destinderea capsulei ficatului). La unii copii, durerile pot iradia în abdomenul inferior drept, sau spre zona renală. Se marchează meteorism, constipații, rareori diaree. Cu 1-2 zile înaintea apariției icterului, se sesizează hiperchromia urinară, scaune acolice. Sindromul digestiv se produce la peste 70 % din copii. Sindromul „pseudogripal” cu alterarea stării generale, febră, manifestări respiratorii discrete, coriză, hiperemie faringiană se observă în 2-4% din cazuri.

Examenul obiectiv determină hepatomegalie dureroasă, sensibilă, mai frecventă la copii decât la adulți, mai rar – splenomegalie. Examenul de laborator indică: testele de citoliză hepatică (ALT, AST, LDH) mult crescute peste valorile normale. Testul la timol este crescut din primele zile de boală. Deși bilirubina totală rămâne în normă, deseori apare fracția conjugată. Uneori HVA poate debuta cu tablou clinic de abdomen acut, simulând apendicita acută, sau de toxinfecție alimentară.

Perioada de stare (icterică). Icterul apare, de obicei, în ziua a 3-a – a 5-a a bolii. Concomitent, odată cu apariția icterului, febra scade, starea bolnavului se ameliorează, dispar manifestările toxice din perioada prodromală. Apetitul revine și copilul se simte mai bine. Icterul este mai evident, progresează. Depresia, bradicardia și pruritul, frecvent observate la adult, sunt mai puțin obișnuite pentru copil. În câteva zile (2-3), icterul se intensifică de la subicter la icter franc și intens. La copii mici, în majoritatea cazurilor, icterul este moderat sau discret.

Urina în perioada icterică se închide și mai mult la culoare („bere neagră”). Scaunele devin acolice. Durata icterului este variabilă – de la câteva zile până la 1 lună, în medie 7-14 zile (mai mică ca la adulți), este scurtă în formele ușoare și se poate prelungi mai mult de o lună în formele severe și colestatice. Există o corelație între intensitatea icterului și severitatea hepatitei, dar nu întotdeauna icterul constituie un indicator exact al gradului de severitate.

Hepatomegalia se înregistrează în 96-100% din cazuri, la copii mai accentuat decât la adulți. Ficatul e consistent și sensibil la palpare. Hepatomegalia se menține și după perioada acută a bolii, lobul stâng hepatic e mărit și sensibil, persistând mai mult timp. Splina este palpabilă rareori, fiind mai frecventă la copii decât la adulți.

Nu există corelație între gradul de hepatosplenomegalie și intensitatea icterului, la fel și gravitatea maladiei. Afectarea căilor biliare, pancreasului este puțin frecventă la copiii mici.

Sistemul cardiovascular. Bradicardia, hipotensiunea arterială, miocardita, rar sunt observate la copii în HVA. Rinichii rareori sunt afectați (oligurie, albuminurie, hematurie și leucociturie discrete).

Perioada **de convalescență** la copii cu HVA se caracterizează prin dispariția icterului, normalizarea urinei și scaunelor, menținându-se o moderată hepatomegalie. Testele hepatice se normalizează sau se apropie de valorile normale. Normalizarea clinică o precedă pe cea biochimică și histologică. Durata acestei perioade e de 2-3 luni, rareori 4-6 luni de la începutul bolii.

FORME CLINICE. Hepatita virală A se distinge conform tabloului clinic (tipic-icteric sau atipic), severității maladiei, evoluției, duratei și caracterului bolii.

Gradul de severitate a HVA se determină în perioada de stare dar și cu aprecierea semnelor clinice în perioada preicterică.

Criteriile de severitate în HVA:

Clinice:

- intensitatea intoxicației generale – tulburări neuropsihice și neurovegetative;
- manifestări digestive (greață, inapetență, vome repetate);
- manifestări hemoragice;
- intensitatea icterului și progresarea rapidă a lui;
- nivelul hepatomegaliei, durerea la palpare, consistența și dinamica acestor simptome.

Paraclinice:

- nivelul bilirubinemiei creșterea ei rapidă, raportul fracțiilor bilirubinei în dinamică;
- nivelul de scădere a fibrinogenului, indicelui protrombinic, testului cu sublimat, nivelul β -lipoproteidelor.

Forma ușoară. Se înregistrează până la 60% din bolnavi și se manifestă prin febră moderată sau subfebrilitate de scurtă durată, sindroamele toxic și digestiv slab pronunțate, hepatomegalie moderată. Bilirubina comună serică nu depășește 85 $\mu\text{mol/l}$, fracția neconjugată < 25 $\mu\text{mol/l}$, indicele protrombinic, beta-lipoproteidele în normă, ALT, AST crescute față de valorile normale.

Evoluția maladiei este ciclică, benignă. Durata perioadei icterice – 7-10 zile. Dimensiunile ficatului revin la normă în 25-35 zile. În 5% din cazuri poate fi forma trenantă.

Forma medie. Se înregistrează în aproximativ 30% din cazuri și se manifestă prin semne de intoxicație generală evidente. Icterul este de la moderat, până la pronunțat. Ficatul dureros moderat, dur-elastic, cu 2-5 cm sub rebordul costal. Splina deseori palpabilă. Sindromul hemoragic absent.

Bilirubina comună serică variază între 85-200 mkmol/l, fracția neconjugată până la 50 mkmol/l. Indicile protrombinic scăzut (până la 60-70%). Activitatea ALT, AST crescută de 10-15 ori față de normă. Evoluția maladiei benignă. Semnele de intoxicație se mențin 10-14 zile, icterul 2-3 săptămâni, funcția ficatului se reface în 1,5-2 luni. Forma trenantă se înregistrează în 3% din cazuri.

Forma gravă în HVA se întâlnește rareori (1-3%). Semne de intoxicație generală, sindromul digestiv sunt pronunțate. Cu apariția icterului sindromul toxic poate să progreseze. Se observă apatie, anorexie, vomă repetată, hemoragii nazale, echimoze pe piele etc.

Hepatomegalia foarte pronunțată (uneori se asociază cu splenomegalia) dură, dureroasă. Bilirubina comună serică mai mare de 170-200 mkmol/l, fracția neconjugată mai mult de 50 mkmol/l, indicile protrombinic scăzut până la 50-60% și mai jos. Activitatea ALT, AST (crescută de 10-30 ori față de normă).

La copii în HVA, **forme tipice** cu icter se înregistrează numai în 5-10% din cazuri, iar formele atipice (anicterice, fruste, inaparente) – în 90-95% din cazuri.

Forma anicterică trece adesea neobservată. La copii se înregistrează în peste 20% din cazuri. Tabloul clinic este similar cu simptomatologia perioadei preicterice a formei comune: debut acut, febră moderată, tulburări digestive, hepatomegalie dureroasă, astenie, hipercromie urinară, discretă etc. Durata acestei forme e de 1-2 săptămâni, de regulă cu evoluție ușoară, benignă.

Forma frustă se caracterizează prin semne clinice discrete, icter slab, de scurtă durată. Perioada de prodrom cu simptome nepronunțate ce dispar în câteva zile, hepatomegalie moderată. Se marchează hipercromie urinară și acolie în debut.

Forma inaparentă (asimptomatică) se înregistrează practic numai în focare de HVA.

Diagnosticul acestor forme atipice se precizează prin prezența markerilor HVA, valorilor crescute ale ALT, AST.

Forma colestatică poate fi atestată și în hepatitele virale de altă etiologie, mai frecvent la adolescenți. Semnul de bază **în HVA cu sindromul de coleastăz este icterul intens cu durata de 30-40 de zile și mai mult realizat printr-un mecanism incomplet elucidat de coleastăz intrahepatică, pruritul. Semnele de intoxicație sunt slab pronunțate sau moderate, hepatomegalia moderată, urina hipercromă, scaune acolice. Bilirubina generală crescută considerabil, preponderent pe contul fracției conjugate, ALT, AST moderat crescute. Coles-terolul, fosfataza alcalină, β -lipoproteidele prezintă valori crescute. Evoluția acestei forme este benignă.**

DIAGNOSTIC. Diagnosticul clinic este doar prezumtiv, sugerat de vârsta copilului, absența în antecedente a HVA, date despre contact sau de focar, debutul digestiv și evoluția benignă a bolii.

Exame de laborator:

A. Specifice, permit un diagnostic cert:

- evidențierea anticorpilor IgM anti-HVA care apar odată cu primele semne clinice, menținându-se până la 3 luni (rareori 6 luni); Aceștia sunt prezenți la 99% dintre pacienți cu semne clinice evidente, detecția lor reprezintă “standardul de aur” pentru diagnosticul infecției cu VHA.
- evidențierea ARN a virusului hepatitic A în sânge prin PCR este laborioasă și scumpă, nu este de rutină.

B. Teste funcționale hepatice:

- sindromul de citoliză este constant cu creșterea marcată (de 10-20 ori) a transaminazelor;
- sindromul colestatic cu creșterea bilirubinei totale cu predominanța fracției conjugate. Mai apar și alte dereglări metabolice;
- testul cu timol în HVA are valori crescute.

Evoluția HVA poate fi acută și trenantă, cu caracter ciclic, cu acutizări și recidive, cu complicații și cu maladii intercurrente.

În majoritatea cazurilor (95%), HVA la copii se caracterizează printr-o evoluție acută cică (forme ușoare sau medii, autolimitante) cu însănătoșire clinică și normalizarea funcției hepatice în 2-3 luni.

Evoluția trenantă este însoțită de semne clinice, biochimice și morfologice caracteristice hepatitei acute cu durata de 3-6 luni. În perioada de convalescență se menține hepatomegalia, uneori splenomegalia. Activitatea ALT, AST nu tinde spre normalizare. Se rezolvă cu vindecare completă.

Conform caracterului evoluției, HVA poate evolua cu acutizarea semnelor clinice și biochimice pe fundalul procesului patologic în ficat. Recrudescența maladiei cu reapariția semnelor clinice (hepatomegalie, icter, febra etc.) și creșterea activității ALT, AST la copii, de obicei, se confirmă prin asocierea HVB, HVC etc.

Complicațiile hepatobiliare (colecistită, colangită, dischinezia căilor biliare) în HVA apar în urma activării florei microbiene endogene, deseori pe fundal de anomalii ale căilor biliare. Foarte rar apar trombocitopenie, agranulocitoză.

HEPATITA VIRALĂ B (CIM: B.16)

Hepatita virală B (HVB) reprezintă una din cele mai importante maladii infecțioase pe glob. Conform unor publicații de specialitate, se estimează că 40% din populația globului a fost infectată cu virusul hepatitic B, iar 350 mln sunt bolnavi cu hepatită cronică virală B. Această maladie are o răspândire semnificativă medico-socială, ținând cont de gravitatea bolii, de procentul de cronicizare, invalidizare și dezvoltare primară a cancerului hepatic.

În ultimele decenii s-au înregistrat succese remarcabile în combaterea acestei maladii. Prin introducerea vaccinării anti HVB și a instrumentarului medical

de unică folosință, numărul cazurilor de HVB acută s-a redus simțitor. Vaccinarea nou-născuților pe parcursul a 26 de ani în RM a contribuit la reducerea morbidității copiilor în vârstă de 7-14 ani de la 62-58⁰/₀₀₀₀ (în ultimii anii ai perioadei prevaccinale) până la 0,12-0,017⁰/₀₀₀₀ (cazuri unice) în ultimii ani a perioadei vaccinale.

ETIOLOGIE. Virusul HVB face parte din familia Hepadnaviridae, genul Orthohepadnavirus, este hepatotrop. Are formă sferică și este format din nucleocapsidă și un înveliș sau capsidă – AgHBs. Nucleocapsida, compusă din ADN polimerază și genom viral ARN, prezintă antigenul central al virusului – AgHBc. În capsida virionului este prezent și antigenul „e” – AgHB_e. Virusul e patogen numai pentru om. Seroconversia se exprimă prin producerea anticorpilor anti-AgHBs, anti-AgHB_e și anti-AgHBc IgM și IgG.

AgHBs e cel mai mult cercetat marker. Anticorpilor anti-AgHBs, formați în majoritate din IgG, apar după dispariția AgHBs și semnalează vindecarea pacientului.

AgHBc (capsidal) se găsește doar în hepatocite. Anticorpilor IgM anti-HBc apar în sângele bolnavilor la o săptămână de la debutul bolii și persistă atât cât durează replicarea VHB în hepatocite. Ei dispar odată cu vindecarea.

AgHB_e este considerat un component al AgHBc și se depistează numai în prezența AgHBs, fiind un martor de viremie, replicare masivă și infecțiozitate. Anti-AgHB_e sunt depistați la bolnavi de obicei în primele 2-3 săptămâni de boală. Seroconversia AgHB_e-anticorpi anti-AgHB_e marchează micșorarea procesului infecțios.

Actualmente este posibilă detecția polimerazei ADN virale care, fiind prezentă în primele zile de boală la bolnavi cu HVB, dispare rapid (2 săptămâni) în formele cu evoluție benignă și persistă îndelungat în formele progrediente. Depistarea ADN-HVB indică replicarea virusului, prognosticul maladiei și servește pentru aprecierea eficacității terapiei antivirale.

Virusul HB este relativ rezistent în mediu. În formă uscată la temperatura camerei, se păstrează 3-6 luni, congelat – până la 20 de ani; se distruge prin fierbere, sau autoclavare. Este sensibil la eter, fenol, soluții hipoclorite.

EPIDEMIOLOGIE. Sursa de infecție o constituie bolnavii cu diferite forme ale hepatitei B acută și cronică, bolnavii cu ciroză posthepatitică virală B, cu cancer primitiv hepatic cu AgHBs prezent și purtătorii de AgHBs.

Produsele umane care pot conține virusul B sunt: sângele și derivatele de sânge, sângele menstrual, saliva, secrețiile nasofaringiene, bila, sperma, secreția vaginală, laptele matern, urina (inconstant).

Căile de transmitere a HVB:

a) naturale:

- materno-fetală: intrauterină (în cazul eventualei HVB acute (AgHBs și AgHB_e-pozitive) în ultimele 3 luni ale sarcinii sau prezenței hepatitei

cronice active virale la gravidă) sau intranatală – la nou-născuți. Transmiterea VHB de la mama infectată copilului în aproximativ 95% din cazuri are loc în travaliu și doar 5-10% din nou-născuți se infectează antenatal. Prezența de AgHBe la femeile gravide constituie un factor favorizant al transmiterii materno-fetale;

- transmiterea postnatală a VHB prin laptele matern este problematică. Infecția cu VHB de la mamă la sugar poate fi transmisă prin sângele din fisurile mamelonare, dacă copilul are leziuni ale mucoasei bucale. Riscul transmiterii infecției de la mamă la copil este legat de rata replicării VHB la mamă;
- prin contact habitual cu persoane infectate, prin obiecte de uz, veselă.

b) artificiale:

- prin sânge și derivate de sânge;
- prin intervenții parenterale și chirurgicale cu instrumentar nesterilizat;
- prin manevre nemedicale (manichiură, tatuaj etc.).

Receptivitatea la infecția cu VHB este totală. Imunitatea e omologă, solidă. Anticorpii anti-HBs indică imunitatea specifică după HVB și sunt protectori. Ei apar după două săptămâni – două luni de la dispariția AgHBs. HVB nu are sezonabilitate, nici periodicitate. Pot fi focare familiale și de colectivitate.

Patogeni E HVB este determinată de patogenitatea virusului hepatitic B și răspunsul imun al macroorganismului. Virusul B nu determină direct citoliza hepatică, ci prin intermediul reacțiilor imune variate. Reacția gazdei la infecție explică polimorfismul HVB. Procesele imunologice au rolul esențial: imunitatea umorală cu complexe imune (antigen + anticorp) sau uneori procese acute imune, determină manifestările inflamatorii, citoliza hepatică. Natura și intensitatea acestui răspuns imun sunt determinate genetic. Pot fi 4 tipuri de reacție gazda/virus:

- reacția imună a gazdei adecvată, intensă, prin eliminarea virusului circulant și a hepatocitelor infectate. Are loc stoparea procesului infecțios, fapt evident în formele tipice ale hepatitei acute B cu evoluție favorabilă;
- reacția imună supraacută cu producerea excesivă și precoce de anticorpi în îmbinare cu necroza hepatocelulară constituie forma fulminantă;
- reacția imună a gazdei slabă, dar adecvată. Infecția rămâne asimptomatică și evoluează spre vindecare;
- reacția imună slabă și neadecvată. Se instalează o situație coexistentă a virusului cu gazda, replicarea VHB (AgHBs persistent) se asociază cu distructia ușoară a țesutului hepatic și se poate prelungi luni sau ani (cronicizare, ciroză posthepatitică).

MORFOPATOLOGIE. Macroscopic se determină ficatul mărit în volum. Microscopic se disting 3 tipuri de leziuni:

- leziuni hepatocelulare cu diverse grade de degenerescență;
- modificări reactive cu leziuni inflamatorii interstițiale;

- modificări ale arhitecturii lobului hepatic discrete în forma tipică, evidente în formele severe.

În majoritatea cazurilor, la copii are loc vindecarea completă cu regenerarea celulelor hepatice în 3-6 luni. În unele cazuri, la copii tabloul de hepatită virală B regresează mult mai lent, vindecarea histologică, biochimică și clinică, realizându-se în 6-12 luni, chiar în 24 luni, fără sechele și cronicizare.

Modificările morfologice în ficat la copii nu totdeauna corespund tabloului clinic al HV. La copii mici cu hiponutriție, anemie, rahitism etc. și cu particularități anatomofiziologice de vârstă (metabolism labil, insuficiența proceselor de protecție), până și în cazuri cu modificări morfologice minime în ficat, poate surveni insuficiența hepatică acută cu deces. Pe când în alte cazuri cu necroză acută masivă, nu se dezvoltă tabloul clinic de insuficiență hepatică, motivul fiind procesele de regenerare pronunțate, care la copii sunt mai intense ca la adulți.

TABLOU CLINIC. Incubația HVB variază între 45-180 de zile, în medie 2-4 luni. În această perioadă pacientul este contagios, deoarece virusul este prezent în sânge la puțin timp (7 zile) după infectarea parenterală.

În formele icterice, după perioada de incubație urmează **perioada preicterică (prodromală)**. Durata ei poate ajunge la copii până la două săptămâni. Debutul maladiei este lent cu pierderea poftei de mâncare, greață, vomă 1-2 ori pe zi (sindromul dispeptic). Mai frecvent se întâlnesc astenia, indispoziția, slăbiciunea progresivă, cefaleea. În unele cazuri (14-20%) apar manifestări alergice (artralgii, erupții cutanate). Hipercromia urinară și acolia pot fi observate cu 1-2 zile înainte de apariția icterului. La examinarea bolnavului în 100% din cazuri se determină mărirea ficatului în volum, care este dur, elastic și sensibil.

La sugari perioada prodromală este scurtă (3-5 zile) sau lipsește. Deseori rămâne neobservată de către părinți. Au loc tulburări digestive, scaune lichide 3-4 ori pe zi ce imită o boală diareică acută. Un debut mai acut cu febră, anorexie, vome repetate are loc în formele severe, maligne.

Perioada de stare (icterică). Concomitent cu apariția icterului, semnele de intoxicație progresează. Icterul se instalează lent, în 5-7 zile, uneori două săptămâni, durează 3-4 săptămâni și mai mult. Dimensiunile ficatului ating niveluri maxime. De regulă, se determină splenomegalia. Apar manifestări hemoragice.

Rareori în HVB se observă erupții cutanate maculo-papuloase, de culoare roz, cu diametru 2 mm cu descuamare ulterioară, sunt situate simetric pe membre, fese, trunchi. Acest sindrom în HVB a fost descris de savanții italieni Gianotti-Crosti.

La sugari, culoarea pielii și a mucoaselor la început nu corespunde nivelului hiperbilirubinemiei, așa cum conținutul de lichid extracelular este mai mare decât la adulți. Chiar și în formele severe și maligne, bilirubinemia rareori atinge cifre mari. Deci icterul nu poate fi criteriu sigur de severitate a bolii. Hepatomegalia este mai pronunțată decât la adulți.

Manifestările extrahepatice sunt determinate de gravitatea maladiei. Astfel, se pot constata: manifestări cardiace discrete, pancreatită, nefrită interstițială, manifestări neurologice, tulburări psihice etc.

Perioada de convalescență se caracterizează prin ameliorarea stării generale, icterul dispare, revine pofta de mâncare, funcția ficatului se ameliorează, însă la copii hepatomegalia persistă mai mult timp (2-4 – 6 luni) decât la adulți.

FORME CLINICE. Hepatita B, la fel ca hepatita A, se clasifică conform tipului, severității, evoluției. Se disting forme ușoare, medii, severe, și maligne.

Criteriile clinice majore de severitate ale HVB sunt: dereglările neuropsihice (cefalee, insomnie, tulburări de conștiință, somnolență, slăbiciune generală, astenie); manifestările digestive (greață, inapetență, vome repetate); intensitatea icterului; sindromul hemoragic (epistaxis, purpura cutanată etc.).

Criteriile paraclinice de severitate a maladiei sunt: valoarea testelor de coagulare (factorii II, V, VII, IX, X), a protrombinei care scade cu 50% și mai mult, bilirubinemia serică crescută, în special a fracției neconjugate, tulburările echilibrului acidobazic, hidroelectrolitic, metabolismului proteinelor etc., la fel și evoluția markerilor infecției cu VHB în cursul maladiei.

Hepatita virală B malignă (encefalopatia hepatică acută, necroza masivă acută a ficatului)

Forma malignă se observă exclusiv în hepatitele virale B și D.

Factorii favorizanți sunt antecedentele personale. Evoluția hepatitei maligne poate fi: fulminantă (fulgerătoare), acută, subacută și cronică. Ultima la copii nu se înregistrează. În forma fulminantă la copii, coma hepatică se instalează foarte rapid cu deces în primele 3-4 zile de boală; în forma acută, semnele de encefalopatie hepatică se instalează în primele zile de boală, coma poate să apară în a 5-a a 8-a zi de icter; în forma subacută, boala evoluează mai lent și coma hepatică se dezvoltă în a 3-a a 5-a săptămână a bolii. La copii e mai frecventă forma acută.

Histomorfologic, hepatita virală B malignă este caracterizată printr-o necroză masivă hepatică, deseori incompatibilă cu viața, când parenchimul restant scade până la 20%.

Este extrem de importantă evidența primelor semne în care terapia mai poate fi eficace. **Simptomatologia inițială („de alarmă”)** a encefalopatiei hepatice se manifestă prin simptome neuropsihice, uneori discrete: neliniște, agitație, somnolență, somn inversat, astenie, adinamie, tulburări de memorie și vorbire la copii mari, tremor fin al degetelor de la mâini. În această perioadă, icterul progresează, febra atinge 38-40°C, apar vome repetate, este prezent sindromul hemoragic, ficatul e moale, dureros, cu dimensiuni mici (sau cu micșorare pe parcurs). Durata acestei perioade este de la câteva ore până la 2-3 zile.

Maladia progresează, se instalează coma hepatică care se caracterizează prin pierderea conștienței, reflexelor osteotendinoase, sensibilității și conservarea funcțiilor vitale. Coma hepatică poate fi de gradul I, II, III. Datele paraclinice în această formă sunt: bilirubinemie progresivă, transaminazemie în regresie, hipoprotrombinemie până la 20% și B-lipoproteide în descendență, hipoalbuminemie, leucocitoză.

Letalitatea în forma malignă este majoră. Evoluția formei maligne poate fi și favorabilă, însă recuperarea nu este completă, cu cronicizare. E posibilă ciroza hepatică precoce.

EVOLUȚIE. HVB la copii evoluează frecvent sever, vindecarea producându-se numai în 80-85% din cazuri. Cronicizarea se petrece la 10-15% din copii, uneori se instalează portaj cronic de AgHBs. Mortalitatea, în urma HVB la copii în perioada prevaccinală, atingea circa 1% di cazuri.

Hepatita virală B la sugari

Maladia are deseori debut acut cu febră 38-39°C. Perioada de prodrom e scurtă (3-5 zile), manifestată prin tulburări digestive (refuz de hrană, vome, regurgități, scaune lichide). Perioada icterică este de lungă durată (până la 3-6 săptămâni și mai mult). Hepatosplenomegalia e mai pronunțată comparativ cu copiii mari și persistă un timp îndelungat. Formele severe și de gravitate medie constituie 2/3 din cazuri. Evoluție spre cronicizare, ciroză hepatică mai frecventă. Suprainfecțiile bacteriene și virale sunt frecvente și influențează negativ evoluția HVB.

Hepatita virală B congenitală

Se determină prin dereglări hepatocelulare cu sau fără icter, care sunt prezente la nou-nascuți în primele zile, săptămâni după naștere (până la 2-3 luni de zile). HVB fetală deseori începe cu icter din primele zile de viață, progresează ușor, durează 2-3 săptămâni-2 luni. Din debut hiperchromia urinei, scaune acolice. Ficatul e mărit considerabil (4-5 cm). Semnele de intoxicație sunt moderate. Date paraclinice: bilirubinemie moderată cu predominarea fracției neconjugate, transaminazemie moderată, colesterolul și fosfataza alcalină mărite. Formele severe sunt frecvente, cu evoluție spre cronicizare, letalitate crescută. Diagnosticul pozitiv se stabilește prin prezență markerilor HVB la copii și la mamă.

Diagnosticul hepatitei virale B, de rând cu tabloul clinic, datele epidemiologice, testele biochimice, va fi confirmat prin determinarea markerilor HVB: AgHBs, AgHBe, anticorpii anti-HBc IgM și IgG, anti-HBe, ADN a virusului hepatic B.

COMPLICAȚII. În hepatita virală B pot fi complicații prin acțiunea virusurilor hepatice: anemii hemolitice și aplastice, neurologice (polinevrite, nevrite, mielite), periarterita nodoasă etc. Staza biliară favorizează infecțiile cu bacili gram negativi, determinând colecistita, angiocolita.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Diferențierea hepatitei acute virale B acute de alte boli hepatice este deseori dificilă și ține de vârsta copilului. În primul rând, este necesară diferențierea hepatitelor virale acute tip A,E,B,C,D,G între ele. **La nou-născuți și copii în primele trei luni** de viață, hepatitele virale B, D, C necesită diferențierea de hepatitele congenitale de altă etiologie (citomegalia, rubeola, infecția cu virusul herpetic, toxoplasmoza, listerioza etc.); atrezia biliară parțială și totală; boala hemolitică a nou-nascutului; icterul fiziologic; icterul prin laptele matern; septicemie; galactozemie congenitală și alte anomalii de metabolism.

La copii mai mari, diagnosticul diferențial se efectuează:

- în perioada preicterică (și în formele anticterice) cu: infecții respiratorii acute, apendicita acută, colecistita, helmintoze, toxiiinfecții alimentare, gastrita, pancreatita, cu boli eruptive (rujeola, rubeola, scarlatina), erupții alergice, reumatism etc.
- **în perioada icterică** cu:
 - hepatite virale secundare (în mononucleoza infecțioasă, enteroviroze, infecții herpetice);
 - hepatite bacteriene (în leptospiroză, iersinioză, salmonelloză);
 - hepatite cu paraziți (toxoplasmoză, giardiază);
 - hepatite satelite infecției căilor biliare (în colecistită și angiocolită);
 - hepatite toxice, inclusiv medicamentoase;
 - ictere mecanice (litiaza biliară, obstrucția căilor biliare cu ascaride, anomalii de căi biliare);
 - ictere hemolitice prin enzimopatii eritrocitare, prin crize de hemoliză;
 - ictere congenitale (sindromul Jilbert, s.Crigler-Najjjar,și Rotor etc.).

Diagnosticul diferențial al hepatitelor virale acute este prezentat în tabelul 18.

Tabelul 18

Diagnosticul diferențial al hepatitelor virale acute

Semne diagnostice	Hepatita virală				
	HVA	HVB	HVC	HVE	HVD
Vârsta bolnavilor	Mai mari de 1 an	Toate grupurile de vârstă	Toate grupurile de vârstă	Mai mari de 1 an	Toate grupurile de vârstă
Perioada de incubație	15-45 zile	2-6 luni	2 săpt.-3 luni	15-45 zile	2 săpt.-6 luni
Debutul maladiei	Acut	Lent	Lent	Acut	Acut
Semne de intoxicație în perioada prodromală	Pronunțate	Moderate	Moderate	Pronunțate	Moderate

Semne de intoxicație în perioada icterică	Moderate	Pronunțate	Absente sau slab pronunțate	Pronunțate	Pronunțate
Erupții alergice	Absente	Posibile	Posibile	Absente	Posibile
Gravitatea maladiei	Forme ușoare și medii	Forme grave și medii	Forme ușoare și anicterice	Forme ușoare	Forme grave și maligne
Durata medie a perioadei icterice	1-1,5 săpt.	3-5 săpt.	≈2 săpt.	1-2 săpt.	2-8 săpt.
Forme cronice	Absente	Deseori, hepatita cronică primară	Frecvente, în 40-70% din cazuri	Absente	Frecvente
Testul cu timol	Crescut	Scăzut, sau în normă	Crescut moderat	Crescut	Crescut moderat
Markerii serici	anti-HVA IgM, ARN VHA	AgHBs, AgHBe, Anti HBc IgM și IgG, ADN VHB	anti-HVC su- mar, anti-HVC IgM, ARN VHC	anti-HVE IgM, ARN VHE	AgHBs, anti-HBc IgM și IgG, AgHD, anti-HVD IgM și IgG, ADN VHB, ARN VHD

HEPATITA VIRALĂ D (DELTA) (CIM-10: B16.1)

ETIOLOGIE. Virusul hepatitei D (VHD) este un virus defectiv cu ARN, de formă sferică format din înveliș și nucleocapsidă. Învelișul derivă din virusul hepatitei B (AgHBs) și asigură protecția exterioară a VHD, astfel AgHBs al VHB este utilizat pentru încapsularea genomului VHD. E simbiotic cu un alt virus hepatotrop. HVD reprezintă o infecție asociată (HVB+ HVD) realizată ca coinfecție sau suprainfecție. Ambele forme pot fi manifeste și atipice. Perioada de incubație este ca și în HVB.

Hepatita virală D – coinfecție (simultană cu VHB) se înregistrează la sugari mult mai frecvent decât la copii mai mari. În HVD – coinfecție formele severe și maligne sunt mai frecvente, cu letalitate sporită. Uneori (25%), evoluția maladiei este bifazică (cu acutizare clinică și biochimică). Prezintă risc major (de 10-20 de ori mai mare) de hepatită malignă în raport cu hepatita acută determinată numai de VHB.

Perioada de convalescență durează mai mult ca în HVB, cu cronicizare din debut.

Hepatita virală D – suprainfecție la infecția preexistentă cu HVB (hepatită cronică B, portaj de AgHBs) apare mai frecvent la copii mai mari. Uneori, își face apariția în hepatita virală B acută, cu antigenemie persistentă în convalescență. Suprainfecția D la copii este marcată prin declanșarea formelor grave, maligne, evoluție ondulantă, risc major de cronicizare și ciroză hepatică, deseori cu ascită.

Diagnosticul HVD se confirmă prin prezența markerilor HVB și HVD (anti-HDV IgM, anti-HDV IgG, ARN-VHD, ADN-VHB).

HEPATITA VIRALĂ C (CIM-10: B17.1)

Hepatita virală C (HVC) se înregistrează la copii de diverse vârste. Este cea mai frecventă hepatită virală posttransfuzională.

ETIOLOGIE. Virusul HVC este membru al familiei Flaviviridae, conține ARN și are cel puțin 6 genotipuri și peste 50 de subtipuri. Virusul HVC este responsabil de aproximativ 20 % din hepatitele acute, 60-70% din hepatitele cronice și aproape 30% din ciroze și cancerul hepatic.

Transmiterea verticală este posibilă rareori (1-5%), mai frecventă de la gravide cu HVC și infecția cu HIV și SIDA (~22%).

EPIDEMIOLOGIA este comună cu cea în HVB. Infecția cu VHC este transmisă, în primul rând, prin contactul cu sânge sau produse de sânge infectat. În prezent, consumul de droguri intravenoase este cel mai comun factor de risc pentru contractarea infecției.

Manifestările clinice: Procesul infecțios determinat de VHC poate evolua în forme icterice, anicterice, subclinice. HVC acută, forma icterică, se înregistrează mai puțin frecvent (3-17% din cazuri). În RM, unde predomină genotipul I b, la pacienți cu HVC acută formă icterică, perioada de incubatie este scurtă – 7-50 de zile (în medie 31 de zile). HVC diferă de alte hepatite virale printr-o evoluție ondulantă, adesea mai ușoară ca în HVB, însă cu component colestatic. Unii pacienți dezvoltă rash, urticărie și artralгии care dispar odată cu apariția icterului. O particularitate a HVC este producerea de manifestări clinice extrahepatice, cele mai importante fiind glomerulonefrite, crioglobulinemie, sialadenită ș.a.

Diagnosticul pozitiv se stabilește prin detectarea de IgM anti-VHC (seroconversia se petrece târziu peste 10-18 săptămâni, chiar 12 luni din debut), de aceea diagnosticul timpuriu al infecției la nou-născut necesită testare la ARN VHC (care poate fi depistat din debutul maladiei).

HEPATITA VIRALĂ G (HVG)

Virusul hepatic G a fost descoperit în anul 1995 și structural este apropiat de VHC (25% secvențe omologe), tip ARN. Are epidemiologie comună cu VHC. Este des depistat la pacienți care primesc hemotransfuzii, sau suptuși hemodializei. Tabloul clinic este asemănător cu HVC, dar sunt mai frecvente formele fulminante. În monoinfecție cu VHG tabloul clinic se manifestă prin debut acut, cu febră moderată, sindrom astenic, dispeptic, hepato- și splenomegalie, hipertransaminazemie, cu valori normale de bilirubină serică. Formele trenante, cronice nu se deosebesc de cele în HVC. Sunt frecvent întâlnite coinfecția și suprainfecția cu VHB (5-15%), sau VHC (10-16%).

Diagnosticul HVG se confirmă prin depistarea ARN viral și anticorpilor anti-HGV.

HEPATITA VIRALĂ E (CIM-10: B17.2)

Hepatita virală E (HVE) este o boală infecțioasă și contagioasă, produsă de virusul hepatitic E (VHE), cu tablou clinic și histologic asemănător cu hepatita virală A cu evoluție autolimitantă, fără cronicizare.

ETIOLOGIE. Virusul HVE este încadrat în familia Caliciviridae, genul Hepavirus (virusuri hepatice E-like) al acestei familii. Virusul HVE este un virus neanvelopat, conține ARN monocatenar, incongurat de o capsidă care conține două proteine, dintre care una este ARN-polimeraza. Există un singur serotip de VHE cu 4 genotipuri majore, cu distribuție geografică diferită. Virusul se conține în masele fecale, salivă și secrețiile nazale ale bolnavilor; este rezistent la acțiunea acizilor, bazelor alcaline, la t 4-8 grade C.

Sursa de infecție este omul bolnav și animalele infectate. **Transmiterea** infecției are loc prin utilizarea apei potabile și alimentelor contaminate, pe cale fecal-orală. Transmiterea verticală a infecției este, de asemenea, posibilă, existând studii ce dovedesc prezența viremiei ARN VHE la nou-născutul din mamă cu HVE în ultimul trimestru de sarcină. Este posibilă și transmiterea prin contact cu animalele infectate, VHE a fost depistat la porcine (1987) și la alte animale (mai târziu).

TABLOU CLINIC. Hepatita virală E se înregistrează mai frecvent la copii mari și adulți (15-30 ani) în zonele endemice tropicale și subtropicale. Copiii constituie 30% din cazurile de HVE.

Perioada de incubație variază între 2-8 săptămâni (în medie 4-6 zile).

Perioada de prodrom (preicterică) durează de la 1 până la 7 zile și este însoțită de astenie, de febră inconstantă, de manifestări digestive nespecifice (grețuri, vărsături, inapetență, dureri abdominale, diaree) Pot fi acolie, colurie.

Perioada icterică durează 2-3 săptămâni, fiind caracterizată prin sindrom icteric, dispeptic, astenoadinamic și hemoragic în formele severe. Se marchează

ză hepatomegalie permanentă, mai rar splenomegalie. Icterul se instalează fără ameliorare a stării generale în comparație cu HVA.

Perioada de convalescență durează până la 2-3 luni.

La adulți, femeii gravide HVE se distinge prin frecvența crescută a formelor maligne (1-5%-15%) cu insuficiență hepatică, aceasta apărând la 2-3 săptămâni de la debut. Letalitatea e majoră (10-20% din cazuri), mai ales la femeile gravide (VHE sensibilizează organismul față de endotoxine și apare SCID).

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe date clinice și epidemiologice (călătorie recentă în zone de risc), date clinice și paraclinice și prin prezența în sânge a anticorpilor IgM anti-VHE care apar în ziua a 12-a – 30-a a bolii și prin ARN-VHE prin PCR și hibridizarea din materiile fecale și ser.

TRATAMENTUL HEPATITELOR VIRALE ACUTE

Include, în primul rând, repaus la pat în primele 2-4 săptămâni de boală și regim dietetic. Dieta trebuie adaptată la stadiul bolii, gravitatea ei și vârsta copilului. Se recomandă asigurarea unui aport de lichide suficient. În HV forme ușoare, tratamentul este doar igienodietetic și simptomatic. În formele medii și severe, în caz de intoleranță gastrică, lichidele se administrează endovenos (perfuzii lente cu soluție glucoză de 5-10%, sol.Ringer lactat.

Tratamentul medicamentos nu este indicat, cu excepția vitaminelor din complexul B (B₁, B₂, B₆), precum și C,E,K.

În lipsa terapiei etiotrope eficace, tratamentul este patogenic, de susținere, simptomatic.

Terapia antivirală este indicată în HVB cu risc de cronicizare: persistența markerilor de replicare virală și a hipertransaminazemiei.

În forma malignă sau la apariția semnelor „de alarmă”, se recomandă:

- 1) corticoterapie (Prednisolon în doză de 5-10-15 mg/kg/24 ore, 4-6 ori pe zi i/v, cură scurtă);
- 2) terapia de detoxifiere cu volum nictemeral egal cu necesarul fiziologic de lichide, per oral și i/v. Endovenos se va administra sol. Glucoză de 5-10%, sol.Clorură de sodiu 0,9%, sol.Ringer lactat, sol.Albumină 10-15%;
- 3) terapia cu antibiotice per oral în scopul prevenirii suprainfecției endogene;
- 4) antiproteaze (Aprotinină), Ac.aminocapronic de 5%); tratamentul edemului cerebral diuretice, controlul sindromului hemoragic, corectarea dezechilibrelor acidobazice și hidroelectrolitice, suprainfecțiilor bacteriene etc.

PROFILAXIE. Prevenția în HVA și HVE constituie măsurile obișnuite de igienă din infecțiile cu transmitere fecal-orală (igiena individuală și colectivă, asigurarea unor cantități suficiente de apă potabilă și clorinarea acestora conform normelor). Măsurile preventive în hepatitele virale B, C, D, G constau în: prevenirea infectărilor prin inoculare (sterilizarea corectă a instrumentelor medicale și nemedicale), testarea donatorilor de sânge și grefelor medulare la marcherii HV.

Profilaxia specifică a HVA se face cu vaccinul Havrix de la vârsta de 2 ani în instituții închise pentru copii sau individual. Profilaxia specifică a HVB și HVD include administrarea vaccinului recombinant cu AgHBs copiilor la naștere (în primele 24 ore de viață), la 2-4-6 luni. Revaccinările pot fi efectuate la fiecare 5-10 ani. De menționat că vaccinul contra VHB este indicat copiilor prematuri cu masa corporală >2 kg. Dacă greutatea nou-născutului este mai mică de 2 kg, vaccinul se va administra peste 1 lună. În caz că mama este HBs-pozitivă și masa corporală a nou-născutului este mai mare de 2 kg vaccinul contra hepatitei B se va administra odată cu imunoglobulina anti-HVB în primele 12 ore după naștere. Revaccinarea – la vârsta de 1 și 6 luni. Dacă masa corporală a nou-născutului este mai mică de 2 kg, vaccinul contra HBV se indică în primele 12 ore după naștere. Revaccinarea – la vârsta de 1, 2 și 6 luni. În caz că imunoglobulina contra hepatitei B nu este accesibilă, se face vaccinul contra hepatitei B la vârsta de 0, 1 și 2 luni. Doza suplimentară – între 9 și 12 luni.

Bibliografie

1. Pîtea Victor. Hepatite virale acute și cronice (etiologie, epidemiologie, patogenie, tablou clinic, diagnostic, tratament, profilaxie). Chișinău, 2014.
2. Protocol clinic național. Hepatita virală A. Chișinău, 2017.

CONSECINȚELE HEPATITELOR VIRALE LA COPII

Intrarea în convalescență nu marchează vindecarea completă a pacientului, ci numai dispariția unor manifestări clinice: dispare icterul, se normalizează urina și scaunul, menținându-se cel mai frecvent o moderată hepatomegalie. Testele hepatice se normalizează sau tind să se apropie de valorile normale în momentul externării din spital. Normalizarea clinică o precede, de regulă, pe cea biologică și întotdeauna pe cea histologică.

Retrocedarea completă a modificărilor histopatologice hepatice se produce într-un interval de 2-3 luni, uneori 6 luni. Din acest motiv trebuie continuată supravegherea medicală prin control clinic și de laborator.

În hepatita virală A (HVA), vindecarea completă este o regularitate. HVA nu evoluează niciodată spre cronicizare (0,9-2,0%, după unii autori). Evoluția spre insuficiență hepatică acută, comă și exitus constituie o eventualitate cu totul excepțională.

În hepatita virală B (HVB), evoluția este deseori severă, vindecarea producându-se numai în 80-85% din cazuri, 1-15% din bolnavi evoluând spre cronicizare, 20% din foștii bolnavi de HVB rămân purtători cronici de virus.

În hepatita virală C (HVC), evoluția se apropie mai mult de HVB prin severitate și durată. 75% din totalitatea hepatitelor cronice la copii sunt de etiologie

virală (B-60%, D-27%). La 31,5% din copii cu hepatită cronică sau ciroză hepatică, spitalizați în secția gastrologie, se depistează anti HVC, iar la 3,5% din bolnavi – prezența concomitentă a trei virusi hepatici: B,D,C [3].

Au fost stabilite două variante de convalescență a hepatitelor virale acute, și anume:

- 1) convalescență normală cu hipertransaminazemie moderată până la 45 de zile;
- 2) convalescență prelungită cu hipertransaminazemie moderată până la 2-3 luni (în HVA – 7,2%, HVB – 12%).

Hipertransaminazemia e constantă sau ondulantă cu fluctuații biochimice și clinice prezentate uneori de suprainfecțiile cu hepatită virală B, D etc. Hipertransaminazemia nu întotdeauna este însoțită de semne clinice.

Consecințele HV cu convalescență prelungită sunt:

- vindecare completă (HVA – 94,6%);
- forme prelungite de hepatită virală (>3 luni) cu evoluție frecvent spre cronicizare (HVB, HVC, HVD).

Convalescența prelungită e necesar să fie diferențiată de stările posthepatitice benigne, fără modificări histopatologice hepatice:

- Hepatomegalia posthepatitică se caracterizează prin următoarele semne: ficat puțin crescut, moale, nedureros, uneori sensibil la palpare, neted. Valorile biochimice, inclusiv ale transaminazelor, sunt normale. Nu evoluează spre cronicizare, dar dispare peste 3-6 luni. Este considerată ca vindecare cu mic defect morfologic”.
- Hiperbilirubinemia posthepatitică prezintă dereglări de conjugare a bilirubinei, asemănătoare cu hepatozele benigne ereditare. Sunt caracteristice: icterul slab, unele semne dispeptice, dimensiunile ficatului nemodificate, nivelul puțin crescut al bilirubinei comune din contul celei neconjugate, valorile transaminazelor normale, hemoliza absentă (hematiile, hemoglobina normale). Nu evoluează spre cronicizare.
- Tulburări funcționale biliare (dischinezie biliară). Prezintă: dureri moderate, senzație de greutate în hipocondrul drept, grețuri, gust amar, lipsesc semnele de inflamație (febră, leucocitoză), VSH în normă, valorile transaminazelor sunt normale.
- Tulburări neurovegetative.
- Dispancreatism. Prezintă tulburări funcționale pancreatice: dureri în hipocondrul stâng, sindrom dispeptic (flatulență, scaune neregulate, uneori diareice), amilazemia în normă.

Forme prelungite (3-6 luni)

1. Hepatita virală prelungită simplă cu o regresie mai lentă a icterului și normalizare mai lentă a testelor biochimice.

2. Hepatita virală prelungită persistentă caracterizată prin prezența unui tablou clinic și histopatologic de hepatită acută ce se menține 3-6 luni – 1 an, fără aspecte de cronicizare și cu evoluție favorabilă.
3. Hepatita virală cu recăderi multiple (ondulantă sau recidivantă ce evoluează cu repetate intensificări și regresii clinice și biochimice la intervale variate de timp (de la 3 luni până la 1-1,5 ani). Cauzele acestor recăderi multiple sunt: reluarea precoce a activității școlare, eforturile fizice, abaterile alimentare, suprainfecțiile bacteriene și virale survenite în perioadele de declin și convalescență a hepatitei virale acute, corticoterapia aplicată în stadiul acut, cauze neprecizate, probabil imunopatologice etc. Hepatita virală cu recăderi multiple se consideră o formă severă a bolii care necesită supraveghere durabilă. Hepatita virală cu recăderi multiple e necesar să fie diferențiată de hepatita de reinfecție cu alt tip de virus.
4. Hepatita virală prelungită cu potențial de cronicizare (Sorinson – hepatită virală prelungită activă). Se remarcă prin: semne clinice de hepatită, teste biochimice persistent modificate, teste imunologice (prezența autoanticorpilor, creșterea valorilor IgG), aspecte histomorfologice caracteristice. După Sorinson, există încă o formă clinică de hepatită virală prelungită, și anume hepatita prelungită colestatică cu potențial de cronicizare.

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ (CIM-10: B19)

Hepatita cronică (HC) la copii, prin frecvența și gravitatea sa, prezintă o patologie hepatică care reține în mod deosebit atenția medicilor din toate țările, constituie o problemă medico-socială primordială. În a. 2016, OMS a elaborat Strategia globală de luptă cu hepatitele virale, scopul căreia este lichidarea hepatitelor virale către a. 2030. Direcțiile principale: reducerea numărului de cazuri noi de hepatite virale cu 90%; reducerea letalității în urma hepatitelor virale cu 65%; asigurarea tratamentului la 80% bolnavi cu hepatită cronică virală B și C etc.

Hepatita cronică este o inflamație hepatică, predominant interstițială, de etiologie variată care durează mai mult de 6 luni, cu manifestări clinice și biochimice variate de insuficiență hepatică, uneori cu lungi perioade asimptomatice, alături cu localizări extrahepatice. În ordinea frecvenței, în etiologia hepatitelor cronice intervin:

- virușii B, C, D...;
- alți factori epidemici (bacterieni, parazitari, micotici);
- factorii toxici (toxice industriale, toxice vegetale, toxice medicamentoase). În structura afecțiunilor hepatice la copii, HCC ocupă 58,5%, HBC – 12,3% din 725 de cazuri.

În Republica Moldova, hepatitele cronice la copii sunt determinate în majoritatea cazurilor de virusii hepatici [6].

Sugarii dezvoltă o hepatită cronică virală latentă, cu o antigenemie persistentă ce prezintă așa-numita hepatită cronică „primară”. Unii dintre ei pot face forma clinică severă de hepatită cronică activă.

În cazul în care HC apare la un interval mare de la hepatita virală acută, se poate considera că ea (HC) este produsă de alți agenți hepatotropi. Însă nici în asemenea cazuri nu se poate face abstracție de la factorul viral inițial. Bolnavii, care suportă hepatită virală acută, pot să rămână cu mici leziuni inflamatorii neevolutive, la care a survenit o nouă infecție virală, sau alți factori hepatotoxici care au agravat procesul inflamator în ficat.

Procentul cronicizării se mărește și în cazul hepatitei virale produse de doi sau mai mulți virusi hepatici [1]. Astfel, în hepatita virală B, suprainfecția cu virusul D sporește posibilitatea cronicizării până la 70%.

Suprainfecția cu VHD (Delta) poate converti cazuri de hepatită cronică cu VHB asimptomatice sau ușoare în hepatite cronice active, cu evoluție severă spre ciroză hepatică. S-a relevat că prezența unei infecții cu virusul D la purtătorii cronici de AgHBs constituie un risc de cronicizare de 4 ori mai mare în raport cu ceilalți purtători de AgHBs [1].

Factorii favorizanți ai cronicizării hepatitelor virale acute pot fi clasificați în funcție de momentul intervenției lor în [10]:

1. Factori care intervin anterior hepatitei acute:

- boli infecțioase;
- boli parazitare;
- boli gastrointestinale;
- malformații congenitale ale căilor biliare, inflamația lor
- contactul cu variate toxice (industriale, vegetale, medicamente);
- factorii genetici: la anumite tipuri de histocompatibilitate, și anume HLA – BWSS și HLA-CW4, hepatita se cronicizează mai frecvent și cu manifestări autoimune.

2. Factori care intervin în cursul evoluției hepatitei acute:

- diagnostic și tratament tardiv;
- nerespectarea regimului zilei și dietetic;
- infecții intercurrente (virale sau bacteriene);
- externare prematură.

S-a constatat, de asemenea, că hepatita cronică se formează frecvent în urma hepatitei virale fruste sau inaparente.

3. Factori care intervin după hepatita virală acută (în convalescență sau mai târziu):

- reluarea prematură a activității (școală, joc, sport);
- abateri dietetice;

- tulburări digestive cronice (colite, inflamații ale căilor biliare);
- boli intercurrente și contagioase;
- parazitoze intestinale;
- factori toxici etc.

Cronologia bolii constituie unul dintre elementele esențiale ale diagnosticului de hepatită cronică. El se admite la un caz de boală cu evoluție clinică și hipertransaminazemie nu mai mică de 6 luni de la debutul hepatitei virale acute.

Se estimează că hepatita virală acută, survenită pe ficat sănătos, nu devine cronică mai devreme de 6 luni, pe ficatul anterior lezat poate evolua spre cronicizare la un interval mai scurt de timp.

S-a constatat că, la copii, formele acute durează 2-3 luni, formele prelungite – 3-6 luni, iar persistența după 6 luni a semnelor clinice și modificărilor biochimice conferă hepatitei caracter de boală cronică [7].

Factorii cu valoare predictivă pentru cronicizare sunt:

- persistența AgHBs (antigenemiei) peste 6-8 săptămâni de la debutul bolii, în special titruri reduse de AgHBs;
- niveluri crescute și persistente de ALT după 4-8 săptămâni de boală;
- forma clinică severă în boala acută;
- persistența hiperbilirubinemiei după 4-8 săptămâni.

Există un număr mare de copii bolnavi (inclusiv sugari) cu hepatită virală cronică, constatată prin manifestări clinice și biologice, precum și prin AgHBs determinat, la care nu s-a observat dacă au făcut anterior hepatită virală acută, aceasta, posibil, evoluând lent în forme anicterice sau inaparente. E vorba despre așa-numita hepatită cronică „primară”, care, după cum s-a relatat, este posibilă la sugari (molipsirea antenatală).

Clasificarea hepatitelor cronice

Principiile de bază ale clasificării hepatitelor cronice, elaborate de Asociația Europeană a Hepatologilor (a.1968) și susținute de Congresul hepatologilor din Europa și USA (Mexico, 1974), erau cele morfologice. Au fost adaptate două forme:

- A) hepatita cronică persistentă (sin. inflamativă, benignă);
- B) hepatita cronică activă (sin. agresivă, distructivă).

Bliuger și alții au propus încă două forme:

- C) hepatita cronică lobulară;
- D) hepatita cronică colestatică.

O nouă clasificare a hepatitelor cronice a fost elaborată și aprobată de Congresul de gastroenterologie la Los-Angeles, SUA în a.1994. Conform acestei clasificări, hepatitele cronice se divizează după: etiopatogenia lor, gradul de activitate, faza procesului viral, modificările morfologice.

Clasificarea hepatitelor cronice (a.1994)

I. Conform criteriilor etiopatogenice:

- Hepatitele cronice virale B, C, D, asocieri (B și C, B, C și D) etc.
- Hepatită cronică virală neprecizată.
- Hepatită cronică criptogenă.
- Hepatită cronică autoimună.
- Hepatită cronică drogindusă (medicamentoasă).

II. Conform gradului de activitate:

- Minimă (gradul I).
- Moderată (gr. II).
- Maximă (gr.III).

Poate fi și neactivă.

III. Conform modificărilor morfologice:

- 0 – fără fibroză.
- 1 – fibroză periportală minimă.
- 2 – fibroză moderată cu septuri portoportale.
- 3 – fibroză accentuată cu septuri portocentrale.
- 4 – ciroză hepatică.

IV. Conform fazei procesului viral:

- faza replicativă;
- faza integrativă.

Hepatita cronică virală, în fazele integrativă și replicativă, gr. 1 de activitate, corespunde hepatitei cronice virale persistente, iar hepatita cronică virală, în faza replicativă gr. II și III de activitate, – hepatitei cronice virale active.

Clasificarea internațională a hepatitei cronice, revizia X (CIM-10):

B18 Hepatita virală cronică.

B18.0 Hepatita virală B cu antigenul Delta cronică.

B18.1 Hepatita virală B fără antigenul Delta cronică.

B18.2 Hepatita virală C cronică.

B18.8 Hepatita virală de altă geneză cronică.

B18.9 Hepatita virală, de geneză neprecizată, cronică.

Sindroamele clinice ale HC și semnele lor caracteristice

1. Sindromul asteno-vegetativ: slăbiciune, fatigabilitate, iritabilitate, insomnie.

2. Sindromul dispeptic: inapetență, intoleranță alimentară față de grăsimi și alte alimente greu digerabile, grețuri, constipații.

3. Sindromul algic: dureri surde în hipocondrul drept, intense, sâcăitoare cu intensificare la efort fizic și în caz de nerespectare a regimului dietetic. Senzați de greutate, plenitudine în rebordul costal drept.

4. Sindromul hemoragic: epistaxis, gingivoragii, echimoze etc.

5. Sindromul colestatic: icter, prurit, urină hipercromă, materii fecale acolice.

Hepatomegalia este prezentă în toate formele clinice ale HC, splenomegalia – doar în HC activă. Ficatul este consistent, ușor dureros la palpare, are suprafața netedă (mai rar neregulată), marginea inferioară ascuțită. În formele active se determină semne extrahepatice (stelute vasculare, eritem palmar și plantar, rețea venoasă dilatăată).

În plan biologic sunt caracteristice 4 sindroame:

1. Citolitic, care se manifestă prin creșterea valorilor ALT, AST, LDG etc. Gradul de activitate a procesului inflamator în ficat se apreciază prin nivelul de creștere a activității transaminazelor:

- Activitate minimă – ALT și/sau AST – până la două norme.
- Activitate moderată – ALT și /sau AST – de la două până la cinci norme.
- Activitate maximă – ALT și /sau AST – peste cinci norme.

2. Mezenchimal (imunoinflamator), pentru care sunt caracteristice hipergamaglobulinemia, hiperimunoglobulinemia (în special a IgG), VSH accelerată; testul cu timol majorat sau redus, limfocitele T și subpopulațiile lor, limfocitele B modificate, prezența anticorpilor antimitocondriali și la musculatura netedă etc.

3. Colestatic, cu următoarele semne: hiperbilirubinemie din contul fracției conjugate, valorile fosfatazei alcaline, colesterolului și a B-lipoproteidelor majorate.

4. Hepatodepresiv (hepatopriv), care se caracterizează prin: hipoalbuminemie, hipoprotrombinemie, scaderea B-lipoproteidelor. În insuficiența hepatică scade ureea și fibrinogenul.

Hepatita cronică neactivă sau cu activitate minimă

Morfologic, prezintă infiltrație inflamatorie difuză portală cu arhitectura lobulară păstrată, cu fibroză discretă sau absentă, fără tendință de evoluție cirogenă.

Tabloul histopatologic al maladiei este următorul: infiltrație limfocitară a spațiului portal care, fiind lărgit, nu se deformează, fibroză discretă sau absentă, necroza hepatocitară lipsește sau este puțin intensă, cu rare punți între lobuli, arhitectura lobulară păstrată. Leziunile numite pot fi observate pe parcursul anilor, fără tendință de progresare și evoluție cirogenă.

Unii autori presupun transformarea hepatitei cronice persistente în hepatită cronică activă cu evoluție cirogenă (frecventă la hepatita cronică activă cu lipsa de AgHBs).

TABLOU CLINIC. Hepatita cronică neactivă sau cu activitate minimă prezintă simptomatologie clinică discretă, evoluție predominant latentă, benignă cu acutizări rare, mai frecvent enzimatice; hepatomegalie frecventă, dar puțin pronunțată, ficatul cu 2-3 cm sub rebordul costal, e dur-elastic, neted, nedureros sau puțin sensibil la palpare. Uneori se înregistrează splenomegalie. Simptomele asteno-vegetativ și dispeptic sunt slab pronunțate. Sindromul hemoragic (epistaxis etc.), stelutele vasculare lipsesc.

Date biochimice: valorile ALT mărite de 2-3 ori; hipoalbuminemie, hiper-globulinemie, teste de coagulare cu valori normale, bilirubinemie crescută în recrudescență.

Ambele bilirubine sunt crescute, dar predomină în general fracția conjugată.

Tabloul imunologic se caracterizează prin: T-limfocite ușor scăzute, titrul de anticorpi către lipoproteida hepatică mărit de 2-3 ori, imunoglobulinele A și M ușor crescute, hipersupresie moderată, sensibilizarea limfocitelor T către lipoproteida hepatică, citotoxicitatea celulelor K sporită (35%, valori normale – 25%).

Hepatita cronică activă (HCA)

HCA este o variantă aparte a hepatitei cronice cu tendința spre progresare și de evoluție cirogenă. HCA poate apărea la orice vârstă. Durata intervalului după hepatita virală acută și instalarea hepatitei cronice, practic, variază între 6-9-12 luni. Hepatita virală D la purtători cronici de AgHBs, de obicei, trece în formă cronică într-un termen mai scurt. Morfologic, HCA prezintă infiltrație inflamatorie difuză periportală.

Tabloul histopatologic:

- extinderea infiltratului inflamator (cu un număr considerabil de celule plasmatice) prin debordarea spațiului portal, erodarea membranei limitante a lobului și pătrunderea între hepatocite, formând septuri intralobulare;
- producerea de focare de necroză hepatocitară parcellară periportală. În subforma moderată, necroza este mai puțin intensă, cu rare punți între lobuli, pe când în subforma severă, progresivă leziunile sunt maxime;
- fibroză de diferit grad, punctul de plecare al căreia fiind țesutul mezenchimal din spațiul portal;
- arhitectura hepatică este dezorganizată;
- paralel cu progresarea necrozei și fibrozei hepatice apar focare de regenerare nodulară caracteristice cirozei hepatice.

Sistemul METAVIR de apreciere a gradului de fibroză hepatică:

- absența fibrozei;
- F1 – fibroză portală fără septuri;
- F2 – câteva septuri din spațiul portal în parenhim;
- F3 – septuri porto-portale și porto-centrale fără ciroză;
- F4 – ciroză.

TABLOUL CLINIC. Sunt caracteristice următoarele semne:

- bolnavul apare evident afectat, pierde în greutate;
- indispoziție, slăbiciune, oboseală;
- sindromul dispeptic este pronunțat la 60-80% din bolnavi;
- inapetență, flatulență, scaune neregulate, hepatalgii, senzație de presiune și plenitudine în hipocondrul drept și în epigastriu. grețuri, diaree, vărsături biliare;

- icter de diverse grade;
- hepatomegalie (99%) (ficatul dur, sensibil la palpare, neted);
- splenomegalie dură (1/2 din cazuri);
- steluțe vasculare, pigmentare cutanată în focare, eritem palmar, mai bine pronunțate în stadiile tardive de boală;
- dereglări de coagulare sangvină (hemoragii cutanate, hemoragii nazale, gingivoragii etc.);
- artralгии (2%), rareori – exantem, vasculite, glomerulonefrită;
- anemie frecvent normocromă.

Hepatita cronică activă poate fi AgHBs pozitivă și AgHBs negativă. Formele clinice fără AgHBs posedă un tablou clinic mai manifestat și evoluție progresivă spre ciroză hepatică, iar cele cu AgHBs clinic sunt mai puțin manifeste.

Date biochimice: vitorile ALT sunt crescute considerabil (de 5-10 ori); disproteinemie – scăderea albuminelor, majorarea substanțială a gamaglobulinelor (care se accentuează prin creșterea marcată de IgG); bilirubinemie comună crescută (predomină bilirubina conjugată); teste de coagulare modificate; testul cu timol înregistrează cifre de 20 U/ml sau mai mult; VSH moderat accelerată.

Tabloul imunologic:

- activitatea slabă a imunității celulare;
- complexe imune, responsabile de leziuni celulare (citoliză) care determină leziuni tisulare extrahepatice:
 - a) vasculare (vasculite, periarterită nodoasă);
 - b) renale (glomerulonefrită);
 - c) cutanate (acrodermatită papuloasă infantilă – boala Gianotti);
 - d) limfocitele T scăzute;
 - e) coeficientul T-helper/T-supresor subunitar;
 - f) citotoxicitatea celulelor K crescută (45%, norma fiind 25%);
 - g) hiperimunoglobulinemie G, A și M;
 - h) titrul de anticorpi către lipoproteida hepatică atinge un nivel înalt (1: 11000 și mai mare), marcând procesul autoimun;
 - i) sensibilizarea majoră a limfocitelor T către lipoproteida hepatică.

EVOLUȚIE. Hepatitele cronice virale B și D la copii evoluează în 3 faze: de replicare (A), seroconversie (B) și integrare (C) (tabelul 19).

În faza replicativă se înregistrează: AgHBs +, ADN VHB +, AgHBe + și un răspuns imun insuficient (anti-HBe), ALT e în normă. Modificările morfologice sunt moderate (activitate de gr. II). Durează mai mulți ani, bolnavul fiind deosebit de contagios.

Faza a doua, seroconversia, este marcată prin diminuarea replicării virale în urma răspunsului imun (anti-Hbe +). Sporește activitatea procesului în ficat, se înregistrează hipertransaminazemie.

Tabelul 19

Evoluția hepatitei cronice virale B

Faze			
A	B	C	D
Replicarea virală	Seroconversia	De integrare	Reactivarea
AgHBs +		AgHBs +	Ag HBs +
HVB ADN +		HVB ADN –	HVB ADN +
AgHBe +	AgHBe→anti-Hbe +		AgHBe +
anti-Hbe -	anti-Hbe +	anti-HBe +	anti-HBe +
ALT normală	ALT↑	ALT normală	ALT↑

În faza a treia, de integrare, răspunsul imun este deplin, iar replicarea virusului este slabă sau absentă. Profilul serologic: AgHBs este permanent prezent, AgHBe și ADN VHB (markeri ai replicării virale) – absenți. Este prezent anti-HBe. ALT prezintă valorile normale sau ușor crescute. Histomorfologic, în această fază HC se prezintă inactivă. Bolnavul nu este contagios. Pe parcursul fazei a treia, pot surveni două situații:

- AgHBs dispăre și apare anti – HBs, ceea ce se întâmplă foarte rar;
- reactivarea infecției – reapariția AgHBe și ADN VHB și a hipertransaminazemiei, bolnavul devenind iarăși contagios.

Confirmând diagnosticul HC, este necesar de a indica faza replicativă sau integrativă și prezența markerilor replicării virale (AgHBe și ADN VHB), la fel și anti-HBe, anti-VHD IgM, anti-VHC IgM.

Gradul de activitate a hepatitei cronice, cu predominarea sindromului citolitic, poate fi apreciat după indicii din tabelul 20, iar, cu predominarea sindromului colestatic, după cei din tabelul 21.

Tabelul 20

Gradul de activitate a hepatitei cronice cu predominarea sindromului citolitic

Gradul de activitate a HC	Encefalopatie hepatică	ALAT depășește valorile normale	Coeficientul albumino-globulinic (N-3,0)	Indicele protrombinei serice
I	Abs	De 2 ori	2,5	60
II	+	De 3-4 ori	2,4-2,0	60-50
III	++	De 5 ori	2,0	50

Tabelul 21

Gradul de activitate a HC cu sindrom colestatic predominant

Gradul de activitate	Prurita	Bilirubina (N-20 mkm/l)	GTP (glutamat-transpeptidaza)	Fosfataza alcalină	ALT depășește norma (N-40 UI/l)
I	+	< 100	< 100	< 15	de 2 ori
II	++	100-200	100-200	15-30	de 3-5 ori
III	+++	>200	>200	>30	5 ori

DIAGNOSTIC. Diagnosticul hepatitei cronice se bazează pe:

I. Date anamnestice. Se precizează durata și evoluția bolii, caracterul perioadei acute (manifestări clinice, hepatomegalie, investigații pe parcurs), tratamentul etc.

II. Date epidemiologice (în antecedente: hepatită virală acută, transfuzii de sânge și derivați, intervenții parenterale, chirurgicale și stomatologice, cazuri de hepatită virală sau purtători de AgHBs în familie; la adolescenți – toxicomanie, perversiuni sexuale, etc.) [8].

DATE CLINICE. Examen paraclinice:

- hemoleucograma, trombocite;
- ALT, AST, bilirubina serică și fracțiile ei, timp de protrombină, albumina, proteinograma, GGTP;
- B-lipoproteidele, colesterolul, fosfataza alcalină, ureea, coagulograma, ionograma.

Valorile transaminazelor au importanță:

- la stabilirea diagnosticului pozitiv;
- la aprecierea stadiului bolii;
- la aprecierea eficienței tratamentului sau recăderii;
- la suprapunerea noilor factori de agresiune (virali, toxici etc.).

III. Examenul imunologic (imunoglobuline G, M, A, limfocite T și subpopulațiile, limfocite B, CIC).

IV. Examenul virusologic (PCR – ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD).

V. Examenul serologic (markerii virali) (tabelele 22, 23).

Tabelul 22

Markerii serici ai HVB în infecția acută și infecția cronică virală B (virus non-mutant)

Markerii	Infecția acută	Infecția cronică faza replicativă	Infecția cronică faza integrativă
AgHBs	+	+	+
Anti-HBc IgM	+	-	-
AgHBe		+	-
Anti-HBe		-	+
HVB ADN		+	-

Notă: Cercetarea AgHBe, anti-HBe și HVB ADN este inutilă în caz de infecție acută.

Tabelul 23

**Markerii serici ai HVB și HVD în coinfecție acută,
suprainfecție acută și infecție cronică virală B – D**

Markerii	Coinfecție acută	Suprainfecție acută	Infecție cronică B-D
AgHBs	+	+	+
AgHBe	+	Abs	Abs
Anti-HBc IgM	+	Abs	Abs
Anti-HBe		+	+
HVB ADN		-	Abs
Anti-HVD IgM	+	+	+
Anti-HVD total	+/-	+/-	+
HVD ARN	+	+	+

Notă: Cercetarea AgHBe și anti-HBe, HVB ADN este inutilă în caz de infecție acută.

Diagnosticul hepatitei cronice virale C în faza integrativă se stabilește în bază de: hepatomegalie neînsemnată (până la 2 cm sub rebordul costal), transaminaze valori normale, anti-VHC pozitiv și ARN viral negativ; în fază replicativă în bază de: date clinice și paraclinice, hipertransaminazemie, prezența de anti-VHC și ARN viral. Anti-VHC IgM indică replicarea virală.

VIII. Examenul instrumental (ecografia abdominală, scintigrafia hepato-splenică, elastografia ficatului, fibroscanarea ficatului etc.).

Formulând diagnosticul hepatitei cronice virale, este necesar de a indica agentul (agenții) cauzal, faza (integrativă sau replicativă) a procesului și gradul de activitate (tabelul 24).

Hepatita cronică virală în faza integrativă este o hepatită inactivă, cu o evoluție benignă și simptome clinice minime, transaminaze – în limita valorilor normale. Hepatita cronică virală în faza replicativă se stabilește în baza datelor clinice și paraclinice, hipertransaminazemiei sporite, markerilor replicării virale.

Hepatita cronică virală de activitate moderată (gr. II) va trece în fază integrativă sau va evolua în HC replicativă de activitate maximă (gr. III și ciroză hepatică).

Progresarea și reactivarea procesului inflamator apar spontan sau sub influența unor factori favorizanți (intervenții chirurgicale, suprainfecții cu viruși hepatotropi, contactul cu toxice industriale, medicamente etc.).

TRATAMENT

I. Principii de bază:

Diferențierea și individualizarea tratamentului pentru fiecare copil, bolnav în funcție de etiologia bolii, de faza bolii, de gradul de activitate și antecedentele hepatice ale acestuia [4, 10].

Tabelul 24

Diagnosticul hepatitei cronice virale, conform gradului de activitate

Date clinice și paraclinice	HC de activitate minimă	HC de activitate moderată	HC de activitate maximă
Sindroame clinice	Astenovegetativ și dispeptic minimal pronunțate	Astenovegetativ, dispeptic, dolor și hemoragic (epistaxis)	Asteno-neurotic (oboseală, cefalee), asteno-vegetativ (crize vegetative), dispeptic, algic, hemoragic (epistaxis, echimoze)
Hepatomegalie	+3 cm	+4 cm	>4 cm
Splenomegalie	Abs	Rareori +2-3 cm	Frecventă
Semne extrahepatice	Abs.	Rareori	Frecvente
Encefalopatie hepatică	Abs.	Abs.	Schimbare de comportament
Icter scleral și cutanat	Abs.	Abs.	Rareori
Anemie, trombocitopenie	Abs.	Abs.	Ușoară
Transaminazemie (depășesc norma)	De 2 ori	De 3-4 ori	>5 ori
Coeficientul albumin/gamma-globulină (N=3,0)	2,5	2,4-2,0	2,0
Indicele protrombinic (N- 80-100%)	N	N	N sau puțin scăzut (60-70%)
Statusul imun: - complexe imunocirculante (N – 74 U)	N N	Ușor dereglat N	Dereglat Ușor majorate
- IgG	N	Ușor crescute	Crescute
- T-helperi	N	Scădere	Scădere
- T-supresori	N	Sporire	Creștere considerabilă
- B limfocite active	N	N	Valori crescute
USG	Schimbări difuze ale ficatului	Schimbări difuze ale ficatului, vasele hepatice de regulă nu sunt dilatate și îngroșate	Schimbări difuze ale ficatului, vasele posibil puțin dilatate
Scanografia ficatului, splinei	-	-	Splina captează Tc 99 moderat
Morfologic	Fibroză periportală neînsemnată	Fibroză moderată cu septuri porto-portale	Fibroză exprimată cu septuri portocentrale

În HC inactivă sau de activitate minimă, fără tendință evolutivă, se recomandă tratament la domiciliu sub supravegherea medicului de familie, cu consultul infecționistului, care indică și verifică regimul de viață și activitate al copilului, alimentația și medicația ușoară.

Toate acțiunile terapeutice în HC virală includ:

- terapia antivirală [2, 3, 7];
- protejarea ficatului de acțiuni hepatotrope suplimentare;
- sprijinirea regenerării celulelor hepatice;
- corectarea reacțiilor inflamatorii intense;
- corectarea icterului intens;
- corectarea altor dezechilibre funcționale.

II. Terapia antivirală întrerupe replicarea virală, diminuând procesul inflamator hepatic și trecând HC în faza integrativă sau în forma neactivă [1].

Criterii de tratament antiviral al copiilor cu hepatită cronică:

- tratamentul inițiat precoce în copilărie are șanse mari de succes și este bine tolerat;
- exclude riscul consecințelor grave (ciroză hepatică și carcinom hepatocelular);
- previne afecțiunile extrahepatice, inclusiv procesele autoimune și maladiile limfoproliferative (HVC);
- previne răspândirea infecției printre adolescenți în perioada de început a relațiilor sexuale;
- elimină povara psihologică a bolii cronice pentru pacient și familie; reduce pierderile economice pentru tratamentul HC în stadiul avansat al bolii;
- toți copiii cu HC, cu viremie detectabilă trebuie tratați antiviral [8, 9].

Tratamentul antiviral la copii crește șansa de succes, având în vedere durata mică a bolii. În acest scop, inițial au fost larg utilizate preparatele de interferon (din a.1976 pentru hepatita B și din a.1986 pentru hepatita C). La început se utiliza interferonul leucocitar uman care conținea toate 3 subtipuri (a,b,y) ale interferonului. Apoi s-au folosit interferonii recombinanți (reaferon, intron, infergen, viferon și a.). Interferonii posedă proprietăți antivirale, antiinflamatoare, antifibroze, antitumorale și imunomodulatoare. În ultimii ani, în tratamentul HC virale se utilizează interferon pegilat – Peginterferon alfa-2a (Pegasis) la copii de la vârsta de 5 ani (OMS, a.2014) și Peginterferon alfa-2b (Pegintron) la copii de la vârsta de 3 ani în asociere cu ribavirină în HCC sau lamivudină în HCB.

Răspunsul pozitiv la interferon este transformarea HC tipul replicativ în tipul integrativ (dispariția AgHBe cu seroconversie la anti-HBe, dispariția ADN-ului viral și a AgHBs (răspunsul este incomplet, dacă AgHBs mai persistă). Se ame-

liorează starea bolnavului, tabloul morfologic, ALT. Conform datelor din literatura mondială, rezultate pozitive la terapia cu interferon a HC au fost obținute în 20-40% din cazuri. În caz de reactivare a procesului infecțios, apare necesitatea de a se indica cure repetate cu interferon (doze mai mari și pentru un timp mai îndelungat). În tratamentul cu interferon se înregistrează un șir de reacții adverse: cefalee, mialgie, depresie, anorexie, diaree, reacție locală la administrarea preparatului etc.

Actualmente, preparatele de interferon sunt excluse din recomandările internaționale privind tratamentul copiilor cu HCC (AASLD, EASL). În mai multe țări au devenit accesibile preparate antivirale – analogi nucleozidici și nucleotidici (Tenofovir, Entecavir, Adefovir, Emtricitabin și a.). Există studii europene în desfășurare pentru tratamentul HCC, referitoare la propunerea de utilizare a Grazoprevirului (inhibitor de N53/4A protează). Acesta nu este autorizat de Uniunea Europeană, este indicat pentru tipurile 1, 4, 6, existând studii propuse pentru tratamentul antiviral la copii cu vârsta între 3 și 18 ani în combinație cu Elbasavir.

La începutul a.2019, în Rusia a devenit accesibilă terapia „fără interferon” la copii cu HCC. Avantajul terapiei „fără interferon” a hepatitelor cronice virale constă în:

- eliminarea virusului în 90-100% din cazuri;
- răspunsul nu este influențat de vârsta pacientului, faza bolii, gradul de fibroză etc;
- administrarea preparatelor peroral și nu în injecții;
- durata scurtă a curei de tratament;
- inofensivitatea lor (număr redus de reacții adverse).

La momentul actual, terapia hepatitelor cronice virale reprezintă o problemă încă nerezolvabilă, mai ales la copii [3] din cauza unor reacții adverse posibile.

III. Imunoterapia este indicată în HC fără component autoimun manifest. Se utilizează preparatele timusului, (Timozină [5, 7]), Nucleinat de sodiu, Levamisol, Imunal etc., care stimulează imunitatea celulară.

În HC cu component autoimun manifest, imunostimulatoarele pot stimula procesul autoimun [8, 9]. În așa cazuri sunt indicate imunosupresoare – Prednisolon cu doze între 0,5 și 2-3 mg/kg/24 de ore, 2-3 luni, până la remisiunea deplină clinico-biologică, apoi se reduce treptat până la doza de menținere (1/4 din doza inițială) pe parcursul a 2 ani sau alte imunosupresoare.

IV. În toate formele HC se utilizează, de regulă, terapia convențională:

- 1) hepatoprotectoare: Flavonoizi (Silimarină, Hepatofalc etc.); stabilizatori de membrană cu efect antioxidant; normalizează metabolismul fosfolipidelor, lipidelor; Esențiale, Hepasteril, Aminosteril etc.;
- 2) acid ursodezoxicholic (remisia a fost înregistrată la 40% pacienți rezistenți la Interferon);

- 3) preparate ce ameliorează digestia (eubiotice, enzime);
- 4) antibiotice perorale pentru inhibarea florei intestinale patogene (Ampicilină, Amoxicilină);
- 5) terapia sindromală: în sindromul citolitic – preparate proteice (Albumină 10-15%), plasmă, factori de coagulare;
- 6) terapia de detoxifiere (sol. Glucoză 5-10%, sol. Ringer);
- 7) în sindromul colestatic: acid ursodezoxicholic, enteroabsorbante, hemo-sorbție etc.;
8. Fitoterapia (hepatofalc, liv-52 etc.).

SUPRAVEGHERE. Bolnavii cu hepatită cronică inactivă se monitorizează la 6 luni prin inspecția clinică, probele biologice hepatice, hemoleucogramă. Bolnavilor li se recomandă:

- regimul igienodietetic (masa nr. 5, toată viața);
- fierturi de ierburi coleccionetice 10 zile lunar;
- asanarea focarelor de infecție (ORL, stomatolog etc.);
- cultura fizică curativă;
- tratamentul balneo-sanatorial cu folosirea apelor minerale;
- vaccinări conform calendarului vaccinal;
- evidența la medicul de familie, la hepatolog-pediatru, la medicul infecționist.

Bolnavii cu hepatită cronică activă se monitorizează lunar sau chiar de două ori pe lună: inspecția clinică, probele hepatice; la fiecare 3 luni examenul imunologic, markerii de replicare virală.

Recomandări pentru acești pacienți:

- 1) tratament de susținere cu preparate antivirale;
- 2) regim igienodietetic strict;
- 3) școlarizarea (anul I – se întrerupe, anul II – la domiciliu) în funcție de activitatea procesului;
- 4) vaccinările și tratamentul balneo-sanatorial sunt contraindicate;
- 5) evidența la medicul de familie, la infecționist, la pediatru-hepatolog.

PROFILAXIE.

1. Vaccinarea anti-HVB.
2. Depistarea copiilor cu infecție acută sau cronică virală hepatică B, C, D printre:
 - copii cu hipertransaminazemie inexplicabilă;
 - copii infectați HIV;
 - copii dializați;
 - copii din mame infectate cu VHB, VHD sau VHC;
 - copii care au utilizat sau utilizează droguri i.v. și alții (conform Protocoloalele clinice naționale).

Bibliografie

1. Clinical Practice Management of chronic hepatitis B in childhood. ESPGHAN clinical practice guidelines Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Journal de Hepatology 2013 vol.59j 814-829.
2. Hepatita virală cronică B, D la copil. Protocol clinic național. Chișinău, 2016.
3. Hepatita virală cronică C la copil. Protocol clinic național. Chișinău, 2016.
4. Maureen M.Jonas et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children. A systematic review and meta-analysis. American Association for the Study of Liver Diseases AASLD.10.1002/hep.282781,3 November, hep.282781, 2015.
5. Pediatrie. Sub redacția prof.univer. Ninel Revenco. Chișinău, 2014, 393-398.
6. Pântea V. Hepatite virale acute și cronice (etiologie, tablou clinic, diagnostic, tratament, profilaxie). Chișinău, 2014.
7. Raba Tatiana. Hepatite virale B, C, D cronice la copii. Monografie. Chișinău, 2016.
8. Recommendations for Testing, Managing and Treating Hepatitis C AASLD <http://www.hcvguidelines.org> on.03.03.2016.
9. Stefan Warth. Guidance for Clinical Trials for Children and Adolescents with Chronic Hepatitis C JPGN, Volume 52, Number 12, February 2011.
10. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. Hepatitis B. Version 2.0, February 2015.

YERSINIOZE (CIM: A04.6, A28.2)

Yersinioza intestinală (YI) și pseudotuberculoza (în continuare yersiniozele) sunt două boli infecțioase din grupul zooantroponozelor, care se caracterizează prin generalizarea procesului infecțios, afectarea complexă a organelor interne, în special, a sistemului gastrointestinal, în comun cu multitudinea de afecțiuni toxialergice.

În a.1972, prin hotărârea Comitetului Internațional de nomenclatură, au fost catalogate 6 specii de *Yersinia*, dintre care doar 3 provoacă boală la om: *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* și *Yersinia pestis*. Actualmente se cunosc 6 serovariante serologice ale *Y.pseudotuberculosis* și peste 60 de serovariante de *Y.enterocolitica*.

Yersinioza intestinală și pseudotuberculoza (PT) sunt unificate prin comunitatea genetică a agenților patogeni, manifestările morfopatologice și clinice, particularitățile epidemiologice și diagnosticul de laborator.

Agentul cauzal al pseudotuberculozei a fost descoperit de savanții francezi L.Malassez și W. Vignal în a.1883. Termenul „pseudotuberculoza” a fost introdus în literatura medicală în a.1885 de C. Eberth. Până în a.1970, acest agent patogen este clasificat în genul *Pasteurella* (*P.pseudotuberculosis*). Ulterior, având în vedere asemanarea agentului patogen cu bacilul peștei (*Yersinia pestis*), a fost inclus în genul *Yersinia*.

O nouă etapă în studierea pseudotuberculozei a luat început în a.1959, când în Vladivostok s-a declanșat o erupție epidemică a unei boli necunoscute anterior, care la majoritatea bolnavilor era însoțită de exantem scarlatiniform și alte manifestări clinice. Se îmbolnăveau atât copiii, cât și adulții, mai ales în colectivități cu bloc alimentar comun.

Ulterior, I.Grunin, G.Somov și I.Zalmover (a.1960), cercetând materialele acestei erupții, au propus ca infecția să fie numită „febră scarlatiniformă din Extremul Orient”, din motivul asemănării acesteia cu scarlatina.

Agentul patogen al Yersiniozei enterocolitice a fost descoperit în a.1939 în SUA de Y. Schleifstein și M. Coleman și numit „microb neidentificat, asemănător cu *Yersinia pseudotuberculosis*.” Bacilul *Yersinia* poartă numele bacteriologului elvețian A.Yersena, care a descoperit agentul patogen al peștei (a.1894).

Primele cazuri de boală sunt descrise la pacienții cu limfadenită mezenterică, apendicită, enterită (aa.1962-1964). Din a.1967, agentul patogen este denumit *Y.enterocolitica* și clasificat în genul *Yersinia*, unde anterior au fost incluse *Y.pestis* și *Y.pseudotuberculosis*.

ETIOLOGIE. *Yersinia enterocolitica* (YE), ca și agentul cauzal al pseudotuberculozei, face parte din familia Enterobacteriaceae, genul *Yersinia*. Este

un bacil gram-negativ, cu dimensiuni mici de 1,0-2,9 nm, necapsulat, flagelat., facultativ aerob, crește pe medii nutritive obișnuite. Conține antigenul somatic "O" și flagelar "H". La serotipurile virulente s-au mai depistat antigenele W și V. În baza antigenului somatic "O", se cunosc peste 60 de variante serologice. Importanța epidemiologică au serotipurile O3, O5, O6, O30, O7, O8. În Republica Moldova mai frecvent se depistează variantele O3, O5. Y.enterocolitica, ca și Y.pseudotuberculosis, se păstrează îndelungat la temperaturi de 4-18°C, se multiplică activ în legume, plante rădăcinoase și alte produse alimentare. Bacilul este sensibil la temperaturi ridicate (la fierbere se distruge în 30-40 de secunde), este sensibil la razele ultraviolete solare și uscăciune, la substanțe dezinfectante.

EPIDEMIOLOGIE. Yersiniozele au o răspândire universală, realizând o pondere de la 0,4 până la 16-22% din structura BDA în diferite țări. Yersiniile sunt larg răspândite în mediul ambiant. Posedă calități saprofite și două medii naturale de viață: organismul animalelor cu sânge cald și mediul extern.

Sursă de infecție – omul bolnav, purtătorii sănătoși de infecție și unele animale (bovinele, porcinele, caprinele etc.). Bolnavii și animalele sunt contagioase pe tot parcursul bolii. Perioada de contagiune poate fi îndelungată (2-3 luni și mai mult). Ca rezervor de germeni, sunt incluse și rozătoare, mediul ambiant.

Transmiterea infecției are loc pe cale alimentară, prin intermediul produselor de carne, lactate contaminate, apă, legume, plante rădăcinoase s.a. Rozătoarele mici infectează produsele alimentare, apa, obiectele din jur, solul, unde yersiniile se multiplică intens la temperaturi joase.

Transmiterea de la om la om are loc prin mâinile murdare, veselă, obiecte contaminate. Este posibilă și infectarea pe cale aeriană.

Receptivitate. Yersinioza cu Y.enterocolitica se înregistrează la toate grupele de vârstă, mai frecvent la copii de 3-5 ani. În pseudotuberculoză, incidența sporită este în grupele de vârstă după 3 ani și adulții după 50 de ani. La sugari, maladia se întâlnește foarte rar.

Yersiniozele se înregistrează pe parcursul anului, cu incidență sporită în lunile reci (iarna-primăvara).

Maladia are caracter sporadic, sau de grup în familii, unde se înregistrează focare de infecție acută. Ca și în alte infecții sistemice, în yersinioze se formează imunitate specifică de tip. Pot avea loc îmbolnăviri repetate produse de alte variante serologice ale agentului patogen.

PATOGENIE. Pătrunzând în organism odată cu alimentele, apa sau prin contact direct (doza infectantă fiind sub 10 bacili), Yersiniile depășesc bariera gastrică, ajung în ileon (aria ileo-cecală), unde invadează mucoasa și formațiunile limfatice regionale și, multiplicându-se favorizează dezvoltarea ileitei terminale (**faza enterală**). Caracterul inflamației poate fi de la cataral la ulceronecrotic. Așa cum microbul are particularități enterotoxigene și de invazie, ulterior

afectează ganglionii limfatici mezenterici unde formează focare de necroză și microabcese (**faza infecției regionale**). În procesul patologic pot fi implicate apendicele și cecul. Frecvent maladia poate fi stopată la primele faze (**faza enterală sau faza infecției regionale**). La persoanele imunodeprimăte și la copii mici, e posibilă pătrunderea microbilor și toxinelor în sânge cu afectarea toxicco-alergică a diferitor organe și sisteme (**faza parenchimatoasă**). Rareori, la acești bolnavi se declanșează septicemia. Unele serotipuri de yersinia enterocolitica (03,09,08 etc.) posedă putere invazivă mare și duc la generalizarea infecției [1]. De asemenea e posibilă generalizarea repetată a infecției cu apariția acutizărilor și recăderilor, așa cum Yersinia poate persista în ganglionii limfatici și macrofage timp îndelungat. Factorul alergic, concomitent cu factorul infecțios și toxic, prezintă un rol important în sensibilizarea organismului la unele persoane (tip genetic HLA-B-27), la care se pot declanșa procese autoimune: eritem nodos, sindromul Reiter, artrite, miocardită, miozite. Structura antigenică a yersiniei enterocolitica este similară antigenului de histocompatibilitate HLA-B-27, care se depistează la așa bolnavi în 90% din cazuri, în comparație cu 14% din populația comună [2].

TABLOU CLINIC. Perioada de incubație durează 3-14 zile în YI și 3-18 zile în pseudotuberculoză. Debutul bolii este acut și se caracterizează printr-un tablou clinic polimorf. În primele zile de boală (**perioada de prodrom**), care durează 1-5 zile, apar semne de afectare a tractului gastrointestinal (dureri abdominale, vome, diaree) însoțite de manifestări toxiinfecțioase – febră, cefalee, însoimnie, anorexie, erupții cutanate, semne de abdomen acut, pot fi semne de catar respirator. Intensitatea și frecvența manifestărilor enumerate se marchează la a 3-a- a 10-a zi din debut. La finele primei săptămâni – în a doua săptămână (**perioada de stare**), semnele majore de boală (anorexia, slăbiciuni generale, semnele dispeptice, diareea, durerile abdominale) se mențin. Concomitent se atestă semne de generalizare a procesului infecțios: hepatită parenchimatoasă, artrită, splenomegalie. Cedează semnele catarale, hiperemia și edemul feței. Simptomele de „mănuși”, „ciorapi”, dacă au apărut în debutul bolii, dispar.

Febra apare în toate cazurile la bolnavii cu yersinioză din primele zile de boală. Ascensiunea maximă se atestă în prima săptămână de boală. Durata febrei în medie e de 10 zile, în dependență de forma clinică a bolii.

Intensitatea manifestărilor dispeptice este determinată de vârsta bolnavului și modul de infectare. Frecvent YI la copilul mic sub 5 ani evaluează cu enterită sau enterocolită [3]. La copiii mai mari, sindromul dispeptic se întâlnește rareori. Voma repetată apare în debutul bolii.

Diareea – simptomul de bază în YI frecvent la copilul mic – apare din primele zile de boală și durează 3-7 zile. Scaunele sunt apoase sau semilichide cu mucozități. Apar semne de deshidratare.

Durerile abdominale pot fi singurul semn de afectare a sistemului digestiv. Au caracter difuz sau localizat, în regiunea ileacă dreaptă și sub rebordul costal. Abdomenul este balonat, garguiment. Se palpează ganglionii limfatici mezenteriei dureroși.

Sindromul pseudoapendicular se manifestă la copii mai mari de 7 ani. Frecvent la bolnavii operați de apendicită se atestă mezadenită.

Exantemul se înregistrează frecvent în pseudotuberculoză și doar la 1/3 din bolnavi în YI, mai evident la copilul mare. Eruptia cutanată poate fi scarlatiniformă (micropapuloasă) sau rujeoliformă (maculo-papuloasă). Apare la a 2-6-a zi din debut, de obicei într-un singur puseu, cu localizare preferențială pe față și gât (*simptom de „capișon”*) și pe părțile distale ale membrelor, pe mâini și picioare (*simptom de „mănuși” și de „ciorapi”*). La copilul mic, erupția este neabundentă, roz-pală, localizată în plicile cutanate sau în regiunea articulațiilor mari. Se pot observa și erupții hemoragice. Exantemul se menține nu mai mult de 3 zile, mai rar câteva ore, cu descumare târâtoasă, rareori în lambouri” pe palme și tălpi.

Hepatosplenomegalia apare frecvent în debutul bolii și se păstrează 1-2 săptămâni, fiind însoțită de hipertransaminazemie (ALT, AST) și disproteinemie. Icterul pielii și al sclerelor se manifestă la 10% din bolnavi.

Sindromul artralgie se manifestă aproape la jumătate din copii cu pseudotuberculoză, artrita – la 10% din bolnavi. Durerea în articulațiile genunchiului este intensă; tumefierea și limitarea mișcărilor sunt semne de referință în yersinioză forma generalizată, care poate să dureze 2-3 săptămâni și mai mult.

Sindromul cataral respirator se manifestă la copii mici din primele zile de boală prin hiperemia pilierilor, granulația faringelui posterior, rinită, tuse.

În pseudotuberculoză, semnele-cheie includ exantemul scarlatinos și ciclul lingual – limbă „zmeurie”.

Din partea aparatului cardiovascular, manifestările sunt mai pronunțate în perioada de stare: hipertensiune arterială, tahicardie apoi bradicardie. În cazuri grave apare miocardita pseudotuberculoasă.

Limfadenopatia se determină frecvent la copii, dar fără modificări patologice pronunțate. Are loc mărirea ganglionilor limfatici cervicali, submandibulari etc.

Afectarea oftalmică are loc uneori în debutul bolii – conjunctivită și sclerită, care persistă 2-4 zile.

Modificările hematologice sunt mai evidente în perioada de stare a bolii, îndeosebi în formele grave. Se determină leucocitoză, neutrofilie cu deviere spre stânga, eozinofilie, VSH accelerată.

Perioada de convalescență survine la a 2-a – a 3-a lună de la debutul bolii.

Clasificarea formelor clinice ale yersiniozelor la copii este prezentată în tabelul 25.

Clasificarea formelor clinice ale yersiniozelor (Timcenco V.N., 2012)

DUPĂ TIP	FORMA BOLII	EVOLUȚIE
Tipică: – Gastrointestinală – Abdominală – Eruptivă – Artralgică – Generalizată, septică – Forma secundară-mononucleozică – Icterica	– Ușoară – Medie – Severă Criterii de severitate: – Intensitatea sindromului toxic – Gradul leziunilor hepatice – Caracterul și intensitatea erupțiilor – Intensitatea sindromului diareic și gradul de deshidratare – Caracterul și intensitatea sindromului abdominal, artralgic, etc.	– Ciclică – Acută (până la 1 lună) – Cu acutizări și recidive (până la 3 luni) – Cronică (mai mult de 3 luni) – Cu complicații – Cu suprainfectare secundară
Atipică	– Frustă – Inaparentă	Cronică

Forma ușoară (8%) se caracterizează prin sindrom de intoxicație slab pronunțat, febră moderată ($>38^{\circ}\text{C}$), vomă, grețuri. În debutul bolii apare diareea care durează 2-3 zile, scaune fără incluziuni patologice – de 2-4 ori în zi. Alte afecțiuni (hepatică, artrită, miocardită) nu sunt caracteristice.

Forma medie (85%) – febră, semne de intoxicație pronunțate, dureri abdominale, vome repetate, scaune diareice 4-6 ori în zi cu incluziuni patologice. Exantem polimorf. Artralгии, hepatomegalie, miocardită.

Forma severă (6%) – semnele de intoxicație sunt pronunțate și de durată, anorexie, frisoane, cefalee, meningism, diaree cu mucus, posibil cu sânge, hepatomegalie, splenomegalie. Erupție polimorfă, abundentă cu component hemoragic. Miocardită, artrită, afectarea sistemului renourinar cu semne de insuficiență renală.

Forma generalizată (septică) rar se întâlnește. Se evidențiază două forme ale septicemiei: acută și subacută.

Pentru septicemia acută sunt caracteristice semne majore de intoxicație (anorexie, frisoane, somnolență), cefalee, febră ondulantă până la 40°C . Se atestă insuficiență respiratorie și cardiacă. Diareea, durerile abdominale, hepatosplenomegalia, artrita sunt frecvente. Exantemul se manifestă prin erupții

hemoragice. În analiza generală a sângelui, se determină: leucocitoză ($16-25 \cdot 10^9$) marcată, hemoglobina scade. VSH-60-80 mm/oră. Însănătoșirea poate surveni în 3-5 săptămâni. În septicemia **subacută**, bacteriemia poate evolua cu semne clinice determinate de prezența focarelor metastatice: abcese în ficat și splină, peritonită, osteomielită. Din focare se depistează yersinia. Prognosticul în așa forme este rezervat.

Forma secundară infecțioasă alergică se declanșează după 2-3 săptămâni de la debut, ca urmare a formelor medii și severe de boală, fiind condiționată de reactivarea proceselor autoimune-infecțioase. Frecvent se depistează dereglări vegeto-vasculare, afectarea articulațiilor mari și mici (poliartrita iersiniozică). Monoartritele sunt înregistrate mai rar (20-25%). Tumefierea și durerea intensă în articulații. Artritele sunt asimetrice. Evoluția este ondulantă. Se pot dezvolta bursita sau tendosinovita. Durata manifestărilor – 1 săptămână – 2 ani în formele recidivante și cronice. Prognosticul este benign.

La 10-20% din pacienți apare eritemul nodos, localizat preponderent pe coapse, fese, membrele inferioare, care persistă de la câteva zile la 2-3 săptămâni. Sindromul Reiter, concomitent cu afecțiunile articulare, prezintă și afectarea ochilor (conjunctivită, sclerită, etc). Miocardita are o evoluție benignă – fără insuficiență cardiacă.

Evoluția yersiniozelor poate fi acută-ciclică (până la 1-1,5 lună). După acutizări și recidive la 20-30% din bolnavi însănătoșirea survine la 2-3 luni de la începutul bolii. La unii pacienți apar fenomene restante (hepatită, poliartrită), de care suferă timp îndelungat.

Particularități de evoluție ale YI la copii mici. La copii mici până la 3 ani, YI evoluează grav sub formă gastrointestinală sau generalizată [3]. Se determină: febră înaltă și de durată, semne de intoxicație pronunțate (adina-mie, pierderea conștienței), modificări hemodinamice. Din primele zile de boală se determină limfadenopatie, sindrom respirator, diareea și voma care durează câteva zile. Semne de deshidratare apar numai la sugari.

Particularitățile clinice și de evoluție ale pseudotuberculozei la copii [3]:

- Pentru PT pledează multitudinea de afecțiuni clinice, implicarea în proces a diferitor organe și sisteme. În patogenia bolii se determină 3 sindroame de bază: infecțios, toxic și alergic.
- Sunt frecvente formele generalizate.
- Perioada de incubație durează 3-18 zile, în medie 7-10 zile.
- Debutul bolii cu semne toxice generale pronunțate ce domină semnele locale.
- Febra cu valori mari are caracter ondulant durează 6-7 zile și mai mult.
- Simptomele "capișon", "mănuși" și "ciorapi" apar în debutul bolii la 50-60% de bolnavi.

- Limfadenopatia se atestă la 30% din copii mici.
- Sindromul eruptiv manifest în 85-90% din cazuri, apare în primele 3 zile de boală și durează 4-5 zile cu descuamare tarătoasă în 30% din cazuri.
- Eruptia scarlatiniformă și rujeoliformă apare într-un singur puseu pe torace, plicile cutanate, abdomen, extremități.
- Concomitent se atestă manifestări hepatice, artralgie, dureri abdominale.
- Eritemul nodos poate să apară în cazul reactivării infecției.
- Convalescența durează mai mult de 1 lună.
- Frecvența acutizărilor și reactivărilor (1-3 recăderi) ajunge până la 20% din cazuri.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul etiologic confirmat al yersiniozelor este prezentat în tabelul 26.

Tabelul 26

Diagnosticul etiologic confirmat al yersiniozelor

Tehnici	Materiale de cercetare	Notă
Bacteriologică	– materiile fecale mai rar: – secreții faringiene; – sânge; – urină; – materialul chirurgical; – bila s.a.	Rezultate după 7-30 de zile
Serologică: RHAI cu diagnostic eritrocitar O, RA	Serul sangvin	Se utilizează diagnostic eritrocitar pentru <i>Y.enterocolitica</i> 03,09 și <i>Y.pseudotuberculosis</i> serotipul I și serotipul III
Imunologică: RCA (reacția de coagulare)	Sânge, urină, materiile fecale	Se utilizează diagnostic de coagulare <i>Y.enterocolitică</i> 03,05,09,07,08 și <i>Y.pseudotuberculosis</i> serotipurile I,II,III,IV,V
În perspectivă		
AIE	Serul bolnavului, materiile fecale	Se determină anticorpi specifici
RPL (PCR)	Serul bolnavului sau materiile fecale	Se determină materialul genetic, proteine specifice, s.a

Titlul minim de diagnostic în RHAI este 1:200. Detectarea titlului 1:100 impune investigații repetate. În RA, titlul minim de diagnostic este de 1:160.

Reacția de polimerizare în lanț determină ADN microorganismelor, chiar și după tratamentul etiotrop.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL.

Forma gastrointestinală a YI se diferențiază de shigelloză, infecția rotavirală, salmoneloză, etc. Shigelloză se manifestă cu scaune muco-sangvinolente, însoțite de tenesme și spasm sigmoidian. În YI mai frecvent este afectat ileonul.

Formă icterică a YI necesită a fi diferențiată de hepatitele virale, care se caracterizează prin perioada preicterică, icterul manifestându-se mai târziu, după cedarea febrei. În YI se constată leucocitoză, neutrofilie, eozinofilie, VSH accelerată. În hepatitele virale, diagnosticul se confirmă prin prezență markerilor specificei.

Forma artralgică a yersiniozelor poate fi interpretată eronat, fiind calificată ca febră reumatismală. În febra reumatismală lipsesc hepatosplenomegalia, mezadenita, enterocolita; semnele de intoxicație sunt mai puțin pronunțate, iar afecțiunile cordului sunt mai frecvente. Diagnosticul diferențial al YI cu PT este prezentat în tabelul 27.

Tabelul 27

Diagnosticul diferențial al yersiniozei cu pseudotuberculoză

Indicii principali	Yersinioza intestinală	Pseudotuberculoza
Sezonul	Toamna-iarna	Sfârșitul iernii, primăvara, vara
Sursa de infecție	Animale domestice (porcinele), omul bolnav	Solul, rozătoarele
Calea de transmitere	Alimentară prin carnea și produsele neprelucrate termic. La copii – contact cu persoanele infectate.	Alimentară. Apa. Produsele alimentare, legumele neprelucrate termic.
Vârsta mai afectată	Copii până la 3 ani – 18%, de la 3-7 ani – 20%, de la 7-10 ani – 27%, de la 10-14 ani – 33%.	Copii până la 3 ani rar, de la 3-7 ani – frecvent, 7-14 ani – 60%
Perioada de incubatie	2-6 zile, maximal 14 zile	Frecvent 3-10 zile, maximal 18 zile
Debutul bolii	Acut	Brusc, acut
Sindromul de intoxicație	Moderat	Pronunțat
Exantem	30% pacienți	70-80% pacienți
Sclerita, conjunctivita	Rareori	Frecvent
Simptomele "mănuși", "ciorapi" și "capișon"	Rareori	Caracteristice
Grețuri, vome	30% din bolnavi	Cazuri unice
Diaree	70-90%, majoritatea bolnavilor – copii	7-13% din pacienți

Scaune cu incluziuni patologice (mucus, sânge)	Frecvent mucus, rar sânge	Nu este caracteristic
Proctosigmoidita	Frecvent	Nu este caracteristic
Manifestări autoimune: artrite recidivante, poliartrite, eritem nodos, hepatite.	Posibile	Rare

COMPLICAȚII sunt numeroase: miocardită, hepatită, colecistită, pancreatită, apendicită, ocluzie intestinală, peritonită, glomerulonefrită în focar, meningoencefalită. Sunt descrise maladii ale aparatului locomotor de etiologie yersinioză (mai frecvent în pseudotuberculoză). Nu se exclud procese autoimune cronice. Multe din complicațiile enumerate sunt catalogate ca sindroame aparte ale formei generalizate.

PROGNOSTIC. În Yersinioze este favorabil. Cazuri letale sunt posibile doar în forma septică.

TRATAMENT. Bolnavii *cu forme ușoare* pot fi tratați în condiții de ambulator, dar e necesar de avut în vedere că orice bolnav este potențial sever, așa cum procesul infecțios poate fi primar-generalizat, ceea ce în lipsa tratamentului etiotrop poate să conducă la declanșarea complicațiilor severe (apendicită și a). În condiții de tratament ambulator, copiii bolnavi trebuie să fie investigați și monitorizați zilnic de către medicul de familie sau specialist. Bolnavii *cu forme severe* și medii, copiii mici se spitalizează în secții de boli infecțioase. Multitudinea manifestărilor clinice care confirmă implicarea în proces a diferitor organe și sisteme, prezența formelor cronice, recidivante, dictează necesitatea unui tratament complex, etiopatogenic, de durată.

Se recomandă o dietă echilibrată, conform vârstei bolnavului. La necesitate, masa nr.5 sau hipoalergică, reechilibrarea hidroelectrolitică pentru prevenirea deshidratării. La apariția scaunelor diareice rehidratarea se face prin administrarea de lichide peroral (SRO, supe de orez, apă fiartă) fracționat în cantități, corespunzător vârstei.

Antibioterapia – se individualizează în funcție de vârsta bolnavului, forma clinică și perioada dolii, evoluția bolii și terenul pe care survine boala. În formele medii și grave administrarea antibioticelor e strict necesară [3].

Tratamentul antibacterian al yersiniozei este prezentat în tabelul 28

Antibioterapia va dura 5-10 zile, în complicații și forme severe – 2-3 săptămâni. Se vor aplica combinații de două antibiotice.

Terapia patogenică: cu scop de detoxifiere se efectuează perfuzii endovenose cu sol.Clorură de sodiu 0,9%, sol.Ringer, sol. Albumină 10%. Sunt indicate

antiproteolitice (Aprotinină), antihistamine (Erolină, Claritină, Taveghil), anti-inflamatorii nesteroidiene (Ibuprofen, Ortofen, Voltaren), în febră – antipiretice (Paracetamolă). În formele severe, pentru a diminua procesele autoimune, se indică corticosteroizi (Prednisolon – 1-2 mg/kg) – 5-7 zile.

Tabelul 28

Tratamentul antibacterian al yersiniozei

Agentul patogen	Remediile medicamentoase		De rezervă
	De linia I	De linia II	
Y.enterocolitica	Ceftriaxon, Cefotaxim	Cloramfenicol succinat, Laevomicetină	Rifampicină, Doxiciclină
Y.pseudotuberculosis	Cefotaxim Ceftriaxon Aminoglicozide de gen. II-III Ciprofloxacina	Amicacină, Sizomicină, Metrogil	

PROFILAXIE. Profilaxia nespecifică a yersiniozelor constă în nimicirea rozătoarelor, evitarea pătrunderii lor în depozite unde se păstrează legumele, fructele, cerealele. Este necesară respectarea regulilor de igienă personală și instituțională, spălarea riguroasă a mâinilor după contactul cu rozătoarele, animalele. Se va efectua un control strict asupra păstrării produselor lactate, de panificație, care vor fi consumate fără o prelucrare termică. Sunt necesare, de asemenea, măsuri de protecție a surselor acvatice.

Vaccin pentru profilaxia specifică a yersiniozelor nu este elaborat.

Supravegherea convalescenților de yersinioză se recomandă timp de 1 an, lunar în primele 3 luni, apoi 1 dată la 3 luni (examinare clinică, hemoleucograma).

Bibliografie

1. E.Pilly. Ouvrage du Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Maladies infectieuses tropicales. 2018, 26 Édition, pag 284-287.
2. Fábrega Anna, Vila Jord. Review article Yersinia enterocolitica: Pathogenesis, virulence and antimicrobial resistance, Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica Volume 30, Issue 1 2012, pp. 24-32.
3. Paiva de Almeida Alzira Maria, Cintra Leal Nilma, Advances in Yersinia Research, Volume 954 New York 2012, pp. 1-367.
4. Учайкин В. Ф. с соавт. у детей. Москва, 2017, стр. 1-144.

FEBRA TIFOIDĂ (CLM-10: A01.D)

Febra tifoidă este o boală infecțioasă acută, determinată de *Salmonella typhi*, caracterizată prin febră continuă, stare tifică, exantem, splenomegalie și tulburări digestive. E răspândită în ultimele decenii sub formă sporadică sau mai rar – focare epidemice în care ponderea copiilor bolnavi atinge uneori 40-50%. Febra tifoidă este caracteristică anumitor zone ale lumii (America de Sud, Mexic, India, Pakistan, Egipt). La nivel mondial, febra tifoidă afectează peste 21 milioane de oameni anual, iar circa 200 000 dintre aceștia mor din cauza infecției.

În Moldova, morbiditatea prin febră tifoidă în ultimele decenii se află între 0,1 și 0,46 la 100 000 de locuitori. Deși este în mare scădere ca morbiditate, febra tifoidă rămâne un pericol potențial pentru copii.

ETIOLOGIE. *Salmonella typhi* (genul *Salmonella*, familia Enterobacteriaceae) este un bacil gram-negativ nesporulat și mobil. Posedă 3 antigeni: antigenul O – somatic 9, 12 (paratifoidea A posedă antigenul O 1,2 și 12, iar paratifoidea B – antigenul O 1, 4, 5, 12), antigenul H – flagelar și antigenul Vi – de virulență care se află la suprafața corpului microbian. Antigenii dau naștere la aglutinine (anticorpi specifici) în organism (anticorpii O, H și VI).

Rezistența în mediul extern a bacilului tific este destul de mare, mai ales la temperaturi joase. În gheață rezistă timp îndelungat, la uscăciune și umbră – luni de zile. Pe sol poate rezista 1-5 luni, în apă – 2-3 luni, în fecale – 25 de zile, pe obiecte – câteva zile, iar pe rufărie – două săptămâni. În unele produse alimentare (lapte, jeleurii etc.) urmează procesul de multiplicare. Este sensibil la căldură, fiind distrus în 20 min. la 60°C. Este mai sensibil la antisepticele care conțin clor.

O problemă alarmantă constituie apariția rezistenței la cloramfenicol și ampicilină semnalată de unii autori. Tulpinile polirezistente au mai păstrat sensibilitate la fluorochinolone, care devin cele mai importante în tratamentul febrei tifoide.

EPIDEMIOLOGIE. Febra tifoidă este o boală specifică omului, care nu apare la animale și nici nu a putut fi reprodusă la acestea experimental. Maladia în cauză continuă să reprezinte un mare pericol epidemiologic din cauza menținerii surselor de infecție umane necunoscute prin purtători de bacili tifici și forme atipice și abortive ale bolii. Circulația bacililor tifici de la aceste persoane poate conduce la contaminarea unor alimente sau a apei potabile.

Sursele de infecție sunt:

1) omul bolnav (fie matur sau copil).

Bolnavii constituie o sursă periculoasă, eliminând germeni în cantități considerabile prin fecale, urină, vome. În formele tipice, bolnavii sunt izolați. Mult

mai periculoase sunt formele atipice și ușoare ale bolii, care pot rămâne mult timp nediagnosticate. Aceste forme se observă frecvent la copii sub formă de angină, pneumonie etc. Pericolul epidemiologic al bolnavilor crește către a 2-a – a 3-a săptămână de boală, când bacili tifici se elimină în cantități mari.

2) purtătorii de bacili tifici, care reprezintă un pericol epidemiologic deosebit de mare, întrucât numai o parte din aceștia pot fi înregistrați.

Purtătorii de bacili tifici pot fi:

- a) sănătoși (pot elimina 10-20 de zile prin fecale). Un % considerabil din purtătorii de bacili tifici sănătoși îl constituie copiii;
- b) temporari (convalescenții de febră tifoidă). Pot elimina germeni 3 luni;
- c) cronici, ce elimină bacili tifici (continuu sau intermitent) ani la rând sau toată viața.

Majoritatea purtătorilor cronici survin după infecții subclinice și forme atipice, rămase nediagnosticate. Tratamentul precoce al febrei tifoide conduce la scăderea incidenței purtătorilor cronici. Starea de purtător de bacili tifici se datorează de asemenea unor infecții ale colecistului (angiocolită și colecistită), pielonefritei cronice ce necesită un tratament aparte. După A.F.Belbin (a.1978), starea de purtător de bacili tifici nu este altceva decât o formă cronică subclinică a febrei tifoide. Frecvența purtătorilor cronici crește cu vârsta. La copii se observă mai rar, posibil și diagnosticarea e mai dificilă.

Modul de transmitere. Poate fi:

- 1) prin contact direct sau indirect – calea fecal-orală;
- 2) prin apă – apar epidemii hidrice cu un caracter exploziv, brusc, fiind urmate, de regulă, de o „coadă” de cazuri secundare, de contact; Epidemia hidrică încetează odată cu suprimarea folosirii apei potabile contaminate.
- 3) prin alimente: lactate, legume, fructe, alimente preparate și contaminate de un purtător, înghețată etc.

Particularitățile epidemiilor hidrice și alimentare cu febră tifoidă sunt:

- apariție bruscă;
- îmbolnăviri în grup (caracter de masă);
- se îmbolnăvesc cei care au folosit aceleași produse sau apă din același izvor;
- perioada de incubație e comparativ scurtă;
- cei care nu au folosit apă sau produse alimentare contaminate nu se îmbolnăvesc;
- în caz de molipsire prin alimente, boala decurge deosebit de sever.

Muștele pot servi ca vectori, însă rolul lor în ultima vreme a scăzut.

Este posibilă transmiterea transplacentară a bacililor tifici de la gravida bolnavă în perioada de bacteriemie. Conform termenului sarcinii, infecția se realizează:

- în prima jumătate a ei prin avort spontan, naștere precipitată, malformații congenitale;
- în jumătatea a doua, copilul se naște în perioada de incubație a febrei tifoide.

Receptivitate. Ca vârstă, receptivitatea este generală, cu indexul 0,4. Copiii de vârstă școlară se îmbolnăvesc mai des. Frecvența bolii scade treptat cu vârsta.

Morbiditatea prin febră tifoidă este influențată și de sezon, existând o curbă epidemică sezonieră, cu maximum de vară-toamnă.

Imunitatea postinfecțioasă este o imunitate puternică, stabilă și durabilă.

PATOGENIE. Poarta de intrare în organism a bacililor tifici este tubul digestiv: cavitatea bucală – poarta exterioară și intestinul subțire – poarta interioară. Ajungând în intestinul subțire, găsesc condiții favorabile de multiplicare și de invazie a organismului. Declanșarea bolii depinde de doza infectantă de bacili tifici și de starea de apărare a barierei gastrice. Uneori se produce numai o infecție intestinală inaparentă clinic, urmată de un proces de imunizare.

Bacilii tifici pătrund în formațiunile limfatice ale intestinului (foliculii solitari și plăcile Peyer), apoi în ganglionii limfatici mezenterici, unde se multiplică intens, formând focare primare sub formă de granuloame. Acest mecanism corespunde perioadei de incubație.

De aici, în mod treptat, bacilii tifici se revarsă în sânge (prin intermediul ductului toracic) și produc bacteriemie. Prin pătrunderea bacililor în sânge se declanșează semnele clinice ale bolii, se instalează starea de intoxicație generală a organismului, numită stare tifică.

Endotoxinele eliberate prin distrugerea bacililor tifici acționează asupra terminațiilor nervoase simpatice din teritoriul nervului splanhnic, rezultând de aici alterări vasculare, tulburări trofice ale mucoasei intestinale și ale formațiunilor limfoide, cu formarea de ulceratii intestinale, meteorism, diaree.

Actiunea endotoxinei tifice este multiplă: vasculară, piretogenă, neurotroică și leucopenizantă.

În febra tifoidă severă se poate observa o coagulopatie de consum (trombocitopenie, scăderea fibrinogenului și a protrombinei). Prin sânge, bacilii tifici pătrund în ficat, splină, măduva spinării, piele, adică se produce difuzia parenchimatoasă a infecției. Din ficat, prin căile biliare, ei sunt eliminați în intestinul subțire, venind iarăși în contact cu formațiunile limfatice intestinale sensibilizate deja. Formarea ulcerelor recent este explicată prin lezarea ganglionilor vegetativi de către endotoxina bacililor tifici și nu este un fenomen alergic.

Însă aceste procese de alterare nu sunt caracteristice pentru bolnavii în vârstă de până la 7-8 ani. Prin urmare, la ei nu se înregistrează astfel de complicații periculoase ca hemoragiile intestinale și perforația intestinului subțire. La acești copii sunt frecvente dereglările metabolismului vitaminelor (C, B etc.), hormonilor, echilibrului hidroelectrolitic cu apariția deshidratării.

Imunitatea, produsă în urma febrei tifoide, contribuie la eliminarea bacililor și la eliberarea organismului de ei ce corespunde perioadei de convalescență. În această perioadă pot rămâne totuși focare de bacili tifici în unele țesuturi ca adăpost de acțiune a anticorpilor și antibioticelor, fapt prin care se explică apariția recăderilor. Utilizarea antibioterapiei precoce influențează negativ formarea imunității specifice, făcând posibilă reîmbolnăvirea de febră tifoidă. Așadar, febra tifoidă se realizează prin următoarele faze patogenice:

- 1) pătrunderea bacililor tifici în organism;
- 2) limfadenită și limfangită;
- 3) bacteriemie;
- 4) intoxicare;
- 5) difuziune parenchimatoasă a bacililor tifici;
- 6) eliminarea bacililor tifici din organism;
- 7) formarea imunității specifice și restabilirea echilibrului fiziologic al organismului.

Aceste faze nu pot fi izolate în timp, ele, de regulă, decurg paralel.

MORFOPATOLOGIE. Modificările intestinale sunt caracteristice pentru febra tifoidă. Leziunile sunt localizate în porțiunea inferioară a intestinului subțire. Aceste modificări au o anumită evoluție, desfășurându-se în faze, prezentând un anumit paralelism cu evoluția clinică („septenarele” bolii). Aceste faze sunt:

I. Tumefierea formațiunilor limfatice intestinale, foliculii solitari și plăcile Peyer devin proeminente și voluminoase. Histologic se constată o reacție celulară tip reticuloendotelial – granuloame tifice. Concomitent se hipertrofiază ganglionii limfatici mezenterici, se tumefiază splina.

II. Necroze ale foliculilor solitari și plăcilor Peyer.

III. Ulcerații intestinale ca urmare a eliminării maselor necrotice.

IV. Reparația.

Leziunile intestinale caracteristice febrei tifoide pot lipsi adesea, mai ales la copii.

Un alt grup de leziuni sunt provocate de endotoxina tifică care determină modificări degenerative în diferite țesuturi și organe: miocardită, hepatită toxică, meningoencefalită etc.

Se înregistrează și metastaze purulente, ca urmare a localizării bacilului tific în diferite țesuturi și organe: angiocolită, colecistită, otită, osteomielită, pneumonie, meningită purulentă etc.

TABLOU CLINIC. Schematic, febra tifoidă (netratată cu antibiotice) prezintă 4 perioade clinice:

- I. Ascendentă.
- II. De stare.
- III. Descendentă (de declin).
- IV. De convalescență.

În funcție de vârstă, tabloul clinic al febrei tifoide posedă unele particularități. Febra tifoidă la copii de vârstă școlară și adolescenți va avea același aspect ca la adulți.

Incubația este în medie de 10-16 zile, cu valori extreme 2-5 – 23 de zile și depinde de reactivitatea organismului, modul de molipsire și capacitatea de virulență a bacilului tific. În cazuri rare, poate fi un scurt prodrom (1-2 zile) exprimat prin cefalee, slăbiciune, frisoane. Debutul bolii (**perioada ascendentă**) este lent, treptat cu manifestări generale:

- febra care crește treptat cu senzație de fiori;
- cefalee (persistentă și chinuitoare);
- adinamie,
- amimie;
- fatigabilitate;
- vertij;
- mialgii;
- insomnie sau somn inversat;
- constipație.

Există și debuturi atipice cu aspect de apendicită acută, toxiinfecție alimentară, colecistită, pneumonie, cu tulburări psihice etc.

Pielea este palidă și uscată, limba cu depuneri alb-gălbui, voluminoasă, cu amprente pe margini, uscată. Abdomenul e balonat, semnul Padalca prezent (atenuarea sunetului percutor în regiunea iliacă dreaptă). Hepatomegalie și splenomegalie (la a 7-a zi a bolii). Sunt manifeste: bradicardia relativă, dicroția pulsului, hipotensiunea arterială. Uneori, copiii prezintă simptome respiratorii: tuse, rinită, hiperemie faringiană.

În perioada de stare, toate simptomele febrei tifoide ating apogeul. Curba temperaturii are aspectul febrei continue cu oscilații minime. Adesea curba temperaturii este de tip neregulat remitent sau intermitent. Starea tifică (status tifosus) este exprimată pe deplin: aiureli, halucinații, delir. Cefalee intensă, adinamie, apatie, anorexie, somn.

Tegumentele sunt palide, uscate, fierbinți. Fața e edemată. Pe palme și tălpi apare icter (semnul Filipovici). La a 7-a – a 8-a zi a bolii apare exantemul – rozeola tifică (pete lenticulare) – macule de culoare roz, ușor reliefate (rozeola elevată), de mărimea unui bob de linte, distribuite pe abdomen, flancuri și baza toracelui, dispar la presiune digitală și sunt în număr redus (câteva elemente sau câteva zeci), devin mai palide în 2-6 zile, apoi dispar. Apar zilnic erupții noi (5-7 zile). Petele se datorează vasodilatației capilarelor, emboliilor cu bacili tifici în spațiile limfatice ale pielii. Uneori, erupția poate fi mult mai bogată, simulând tifosul exantematic.

Manifestările digestive sunt următoarele: hiposecreție salivară, gură uscată, limbă uscată "prajită" ("limbă de papagal"), cu depuneri saburale pe centru și vârf, cu marginile roșii și amprente de dinți. Faringele este difuz hiperemiat. Hiposecreție gastrică până la achilie. Abdomenul este ușor dureros, meteorism difuz, pronunțat. Sunetul percutor în zona iliacă dreaptă diminuat (semnul Paddalca). Scaunul (tranzitul intestinal) este constipat sau diareic de culoare galbenă-verzuie (ca pireul de mazăre). Splenomegalia este manifestă și constantă. Hepatomegalie în cazuri grave.

De regulă, sunt prezente manifestările cardiovasculare: tensiunea arterială scăzută (în cazuri grave – colaps), pulsul relativ bradicardic și dicrot (resimțirea la puls a celei de-a doua unde sangvine). În caz de miocardită toxică – tahicardie, zgomotele cordului asurzite, aritmie.

Manifestările neuropsihice progresează: stare tifică, meningism, delir, encefalită, comă.

Apar semne de bronșită difuză, modificări urinare (albuminurie ușoară, hematurie, leucociturie, cilindrurie), modificări sangvine (anemie, leucopenie, limfomonocitoză, aneozinofilie). Perioada de stare este urmată de remisiunea febrei în decurs de 7 zile – stadiul amfibolic descendent.

Perioada de declin (descendentă) se caracterizează prin scăderea treptată a febrei sub formă de oscilații mari între dimineată și seară, amfibolic. Starea tifică descrește treptat. Anorexia este înlocuită cu o senzație de foame imperioasă, oliguria – cu criză de poliurie.

Perioada de convalescență la netratați cu antibiotice se prelungește 2-4 săptămâni. Pot apărea recăderi (2-3) cu reapariția simptomelor clinice din perioada de stare.

La copiii de la 2-3 până la 8 ani, debutul bolii este brusc, acut cu febră, agitație, vome repetate. Febra atinge nivelul maxim în 2-3 zile. Curba temperaturii are un aspect neregulat, intermitent. În cazuri grave e prezent meningismul: la copii de 5-7 ani – în 12% din cazuri, la copii de 3-5 ani – în 25% din cazuri. Starea tifică lipsește. Din primele zile apare diareea (la copiii mai mari – în a doua și a treia săptămână), deshidratare pronunțată la cei mai mici, meteorism, splenomegalie și hepatomegalie (din primele 3-5 zile), angină. Manifestările cardiovasculare sunt puțin pronunțate: bradicardia relativă și dicrotia pulsului lipsesc, are loc tahicardia. Erupția apare în cazuri rare, este puțină sau lipsește. Este caracteristică leucocitoza. Cu cât copilul este mai mic de vârstă, cu atât evoluția bolii e mai scurtă (Nil Filatov).

La sugari, în febra tifoidă sunt caracteristice:

- formele fruste;
- formele atipice fără simptome caracteristice febrei tifoide;
- simptome ce nu se observă la copii mai mari: meningotif, pneumotif, enterocolită;

- debutul bolii brusc, brutal cu febră înaltă, vomă, diaree pronunțată;
- simptome de meningoencefalită, excitare, somnul dereglat. Din lichidul cefalorahidian se izolează bacili tifici;
- splenomegalie apare din primele zile;
- erupție absentă;
- deshidratare pronunțată;
- letalitate înaltă.

La nou-născuți, debutul bolii este brusc, boala are o evoluție atipică. Sunt caracteristice:

- febra înaltă;
- icterul;
- erupția hemoragică;
- splenomegalia;
- hepatomegalia;
- diareea.

Astfel, tabloul clinic al febrei tifoide la nou-născuți prezintă o stare toxico-septică. Este posibil doar diagnosticul bacteriologic. Letalitatea este extrem de înaltă. Din organe și țesuturi se izolează bacili tifici. Modificări morfologice caracteristice pentru febra tifoidă la ei lipsesc.

FORME CLINICE.

Conform manifestărilor clinice:

1. Tipice.

2. Atipice:

- frustă (ambulatorie, suportată „pe picioare”);
- inaparentă;
- de tip gastroenterită;
- dizenteriformă;
- meningotif (cu meningism la debut);
- pneumotif (cu debut respirator: pneumonie, bronșită);
- septicemică;
- hipertoxică.

Conform severității bolii:

- ușoare (sunt prezente toate semnele bolii de intensitate redusă).
- medii.
- severe (cu intense manifestări de encefalită, adinamie, ataxie, delir, convulsii, epistaxis, hemoragii, diaree, deshidratare rapidă etc.):
 - ✓ toxică;
 - ✓ hemoragică.

Conform evoluției:

- ciclice.
- cu complicații:
 - specifice;
 - nespecifice (prin infecții intercurrente).
 - cu acutizări.
- cu recăderi:
 - precoce;
 - tardive.

Conform duratei bolii:

- abortivă (evoluție scurtă până la 7 zile).
- acută (1-1,5 luni).
- cronică (mai mult de 1,5 luni), purtători cronici.

EVOLUȚIE. Evoluția obișnuită a febrei tifoide poate fi scurtată prin tratamentul cu antibiotice, în care caz afebrilitatea survine după 4-5 zile. În febra tifoidă netratată, evoluția poate fi mult prelungită, cu recăderi și complicații.

Recăderea sau reșuta este o revenire a febrei și întregii simptomatologii care apare în perioada de convalescență în plină afebrilitate. Recăderile apar în primele zile de convalescență (la a 3-a – a 5-a zi), dar au fost semnalate și recăderi tardive (după 1-2 luni).

Frecvența recăderilor se află între 6 și 15,5% (după Tișcenco C.T., Staricova C.T., a.1972), în forme grave ea poate crește după un tratament antimicrobian precoce (sterilizare rapidă, imunitate slabă), cu corticosteroizi și la copii după 3-8 ani (16-18%). Suspendarea tratamentului antimicrobian la a 2-a – a 3-a zi de afebrilitate sporește de 5 ori (44,7%) frecvența recăderilor, după a 10-a zi – de 8,8 ori. Un rol important în apariția recăderilor îl au bolile intercurrente, antecedentele personale, tratamentul tardiv. Recăderile pot fi repetate [2-3].

Patogenic, recăderea se explică prin persistența unor focare de bacili tifici în zonele necrotice ale formațiunilor limfatice și ale altor focare în organism din care bacili tifici pătrund din nou în sânge.

COMPLICAȚII. Complicațiile datorate S.typhi sunt:

- a) din partea sistemului nervos: encefalită, meningită, poliradiculonevrită, mielită;
- b) din partea aparatului digestiv:
 - hemoragie intestinală care apare la 2-8% din bolnavii netratați cu antibiotice în a 10-a – a 16-a zi de boală, fiind mai frecventă la adulți și în formele grave. Simptome: scăderea bruscă a febrei, paloare, hipotensiune, răcirea extremităților, sete, melenă. Se produce în ileonul terminal prin ulcerarea unui vas sau prin capilarită toxică difuză;

- perforația intestinală – survine în a 3-a – a 4-a săptămână de boală sau tardiv în recăderi, cu durere abdominală de pumnal (de cuțit), defans muscular, vomități;
- colecistită, angiolită;
- c) din partea aparatului cardiovascular: miocardită toxică, tromboflebită a membrelor inferioare;
- d) din partea sistemului osos – osteomielită;
- e) șoc endotoxinic.

Complicații prin suprainfecție:

- stomatită;
- parotidită, otită;
- pneumonii, pielonefrită etc.

Din momentul aplicării tratamentului antimicrobian, frecvența complicațiilor s-a redus considerabil, unele din ele devenind o raritate. Incidența maximă a complicațiilor survine în septenarele al 3-lea și al 4-lea ale bolii.

Hemoragia și perforația intestinală la copiii mici nu se înregistrează. La copii sunt frecvente reacțiile toxico-alergice la antibiotice: intoxicație, febră, erupții cutanate, limfadenopatie.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul febrei tifoide se stabilește în baza datelor clinice și epidemiologice și se confirmă prin examene de laborator. Semnele clinice sugestive pentru febra tifoidă sunt:

- febra;
- intoxicația;
- exantemul caracteristic (rozeola tifică);
- ”limba de papagal”;
- splenomegalia;
- hepatomegalia;
- meteorismul;
- simptomul Padalca;
- pulsul bradicardic, dicrot, hipotonia arterială;
- leucopenia, limfomonocitoza, aneozinofilia, VSH crescut.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR. Sunt obligatorii examenul bacteriologic și examenul serologic.

Examenul bacteriologic. Hemocultura care se practică în orice stadiu al bolii și în orice formă clinică a bolii, chiar și în absența febrei (de 2-3 ori), coprocultura (numărul rezultatelor pozitive crește în a 2-a – a 3-a săptămână a bolii), urocultura (în a 2-a săptămână), rozeolocultura, bilicultura (pentru evidențierea stării de portaj convalescent). Bacilul tific mai poate fi izolat prin culturi din focare secundare.

Examenul serologic. Reacția de hemaglutinare indirectă se utilizează (la a 8-a – a 9-a zi) pentru detectarea anticorpilor specifici la antigenii 0,H,Vi ai bacililor tifici [2,4]. Numai o creștere progresivă după 5-6 zile (de 4 ori și mai mult) a titrului de anticorpi pledează pentru febra tifoidă, în timp ce o determinare unică, chiar dacă pune în evidență un titru înalt, nu apreciază boala (persoană vaccinată). Valoare diagnostică prezintă îndeosebi anticorpii anti 0 și anti Vi, pe când anti H – nu. La adulți și copii mari, titrul minim de diagnostic se consideră 1:200, la copii mici 1:100. La sugari, reacțiile serologice sunt deseori negative sau detectă titre mici – 1:50, 1:80. Frecvența reacțiilor serologice pozitive la copii în funcție de vârstă este: la copii în vârstă de până la 1 an – 38,3%; 1-3 ani – 47,2%; 3-7 ani – 58,4%; după 7 ani – 73,9%.

Prin AIE se determină anticorpi specifici claselor IgM și IgG. Depistarea anticorpilor clasei IgM confirmă infecția recentă.

Reacția de polimerizare în lanț (PCR) este folosită în diagnostic cu succes variat (specificitate 100 %, sensibilitate 82%. PCR nu este larg disponibilă [4].

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Se face cu multiple boli:

- gripa;
- pneumonia;
- tifosul exantematic, malaria, septicemia;
- mononucleoza infecțioasă;
- tuberculoza cu diseminare hematogenă;
- viroze respiratorii acute;
- anginele;
- salmoneloza, forma tifoidică;
- bolile chirurgicale abdominale;
- meningitele;
- encefalitele.

PROGNOSTICUL depinde de: 1) vârstă (nefavorabil la sugari și copii mici); 2) masivitatea infecției; 3) starea de rezistență a organismului; 4) precocitatea diagnosticului și a aplicării tratamentului antimicrobian. Prognosticul febrei tifoide la etapa actuală este favorabil. Proporția de decese a scăzut și constituie 0,2-0,5%.

TRATAMENT. Izolarea și spitalizarea bolnavilor cu febră tifoidă sunt obligatorii. Repausul strict la pat se recomandă pentru toată perioada febrei și în primele 10 zile de apirexie. Dieta lichidă și semisolidă nr.1 (după Pevzner) constă din lapte și produse lactate, ceaiuri, compoturi, supe de legume și carne, făinoase cu lapte, ouă, iaurt, îmbogățindu-se în convalescență cu carne tocată (perisoare), cartofi etc. Pâinea se înlocuiește cu pesmeți. Se recomandă de a bea ceaiuri, sucuri, rehidron, apă minerală plată.

Se evită alimentele care conțin celuloză și care favorizează meteorismul, precum și produsele greu digeribile. În caz de diaree, se exclude laptele. În caz de hemoragie intestinală se oprește complet alimentația, realizându-se numai pe cale parenterală (sol. de glucoză și de aminoacizi).

Tratamentul antimicrobian. Cloramfenicolul a rezolvat favorabil terapia febrei tifoide. Cele mai bune rezultate au fost obținute la inițierea tratamentului în primele 5-7 zile de boală. Administrat mai tardiv, nu împiedică apariția de complicații, iar frecvența stării de purtător crește. Pentru prevenirea recăderilor care survin mai ales între a 10-a și a 15-a zi de afebrilitate, Cloramfenicolul se administrează în perioada febrilă și încă 10 zile de afebrilitate (în caz de recidivă – până la a 7-a zi de afebrilitate).

La etapa actuală se recomandă Ampicilină (100-200 mg/kg/24 de ore), Co-trimoxazol. Copiilor cu febră tifoidă nu se vor administra fluorochinolone decât dacă alte antibiotice s-au dovedit a fi ineficiente: în doze de vârstă și numai 7 zile. În literatura de specialitate se comunică și alte antibiotice utilizabile în febra tifoidă: Amoxicilină, Amoxiclav, cefalocporine gen.III [1,4].

Tratamentul cu antibiotice poate fi combinat cu nitrofurane, în special cu Furazolidonă. Dacă bolnavul a fost evidențiat în perioada de afebrilitate, antibioticele nu se mai administrează.

Corticosteroizii (prednisolon, 5-10 mg/kg/24 de ore), administrați în formele grave, hipertoxice, cu encefalită 3-5 zile intravenos sau pe cale orală, contribuie la salvarea bolnavului, corectând starea toxică și alergică. Hormonii necesită o atenție deosebită atunci când vor fi administrați tardiv; după a 10-a zi a bolii nu se recomandă (hemoragii intestinale) să fie aplicați.

Terapia de detoxifiere: Sol.Ringer lactat, sol.Clorură de sodiu 0,9%, sol. Glucoză 10%, sol. Albumină 10-15%, plasmă.

Terapia de stimulare a rezistenței organismului: pentoxil, groprinozină etc.; de imunocorecție (levamisol, T-activină etc.).

Se administrează hiposensibilizante, vitamine (C, B, K), antifungice, cardiovasculare. În cazuri grave sunt indicate antiproteaze (Aprotinină ș.a.).

Tratamentul complicațiilor. În hemoragia intestinală se prescrie: regim strict la pat, pauză pentru alimentație de 10-12 ore, se limitează lichidele. Apoi se indică hrană lichidă și semisolidă, care treptat se înlocuiește cu dieta nr.1. Se administrează soluție de gluconat de calciu de 10%, plasmă, masă eritrocitară, vicasol (în primele 2-3 zile), acid aminocapronic și alte. În cazul perforației intestinale, este necesară intervenția chirurgicală urgentă.

PROFILAXIE. Febra tifoidă este o boală de declarare obligatorie nominală și spitalizare obligatorie. Măsurile profilactice sunt:

- depistarea precoce, izolarea și tratarea bolnavilor cu forme tipice manifeste și forme atipice (fruste, inaparente);

- spitalizarea bolnavilor pe un termen de până la 21 de zile de afebrilitate (sau 14 zile de afebrilitate pentru bolnavul netratat cu antibiotice), durata spitalizării fiind condiționată de vindecarea clinică și controlul bacteriologic (3 coproculturi și 3 urinoculturi la intervale de 5 zile și după 5 zile de la suspendarea antibioticelor, la copii mari și o bilicultură);
- spitalizarea provizorie a copiilor cu febră persistentă (peste 5 zile) neexplicabilă în scop de diagnostic diferențial pentru a exclude febra tifoidă;
- supravegherea și tratamentul purtătorilor de bacili tifici;
- supravegherea medicală și examinarea bacteriologică a persoanelor de contact pe parcursul perioadei maxime de incubație (30 de zile), câte două coproculturi și două urinoculturi la interval de 1 săptămână; copiii din focare familiale nu vor frecventa colectivitățile preșcolare până la rezultatele examenelor bacteriologice negative;
- supravegherea surselor de apă potabilă, controlul igienei alimentare, dezinfecția continuă și terminală în focar, lupta contra muștelor etc.

Profilaxia specifică. OMS recomandă vaccinarea tuturor copiilor din zonele unde boala este endemică și copiilor în caz de deplasare în zone endemice (vaccinul își va face efectul dacă este administrat cu una-două săptămâni înainte de călătorie [3].

Imunizarea activă cu vaccin inactivat administrat subcutanat în zona deltoidiană (două doze de 0,5 ml; la copii de 5-12 ani – 0,25 ml) la interval de 1 lună cu trei rapeluri la interval de 1 an.

Imunizarea activă, cu vaccin viu atenuat, 3 doze la interval de 1 săptămână fiecare. Durata protecției – 3 ani.

Supravegherea convalescenților de febră tifoidă impune controlul medical (termometrie în primele două luni după externare o dată pe săptămână, în a 3-a lună – o dată în două săptămâni, examenul obiectiv) și controlul bacteriologic. Pentru a fi luat de la evidență, se examinează coprocultura, urinocultura, bilicultura și reacția de Vi-hemaglutinare.

Bibliografie

1. Conceptele actuale în diagnosticul și tratamentul febrei tifoide. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1489205/>
2. Naomi Baumslag, Murderous Medicine: Nazi Doctors, Human Experimentation, and Typhus Greenwald Group, 2005, pag.133.
3. Vaccinările împotriva febrei tifoide. <http://www.passporthealthusa.com/vaccinations/typhoid/>
4. А. Г. Рахманова, В. А. Неверов, В. К. Пригожина. Инфекционные болезни. Питер, 2001.

BORELIOZA (CIM-10: A69.2) (BOALA LYME)

Borelioza (Boala Lyme) este o zoonoză, recent recunoscută, produsă de o spirochetă, *Borrelia burgdorferi*, transmisă prin înțepătură de căpușă, cu evoluție naturală îndelungată, multisevențială, cu manifestări polimorfe cutanate, neurologice, cardiace și articulare.

ISTORIC. Primul caz de boala Lyme a fost descris de Buchwald, în Germania, în a.1883, sub aspectul de atrofie difuză idiopatică a pielii. În a.1913, dermatologul Lipschutz din Austria a introdus termenul de eritem cronic migrator (ECM). În SUA, primul caz de EM a fost descris la un medic care fusese înțepat de o căpușă la vânătoare în statul Wisconsin, fiind tratat cu succes cu penicilină. În aa.1975-1976, în localitatea Old Lyme (SUA) a evoluat o epidemie de artrită atipică, prin mușcătură de căpușă. Ancheta epidemiologică, datele clinice (serviciul de reumatologie din Universitatea Yale și Center for Diseases Control) au conturat existența unei noi entități patologice – artrita Lyme, însoțită uneori de EM și manifestări cardiace.

În anii următori, artrita Lyme, prin asociere cu manifestări cutanate, descrise în Europa, marchează o nouă entitate infecțioasă, transmisă de căpușă: boala Lyme. În a.1982 Willy Burgdorfer, în SUA a identificat spirochete în căpușe. Spirocheta a fost încadrată, datorită caracterelor ei, în genul *Borrelia* și a fost denumită, în a.1984, *Borrelia burgdorferi*.

ETIOLOGIE. Agentul etiologic identificat inițial a fost *Borrelia burgdorferi*, spirochetă genul *Borrelia*, apoi s-au dovedit implicate și *Borrelia garinii* și *Borrelia afzelii*. Spirochetele au un perete celular de tip gram-negativ, sub membrana externă, cu 7 flageli, responsabili de marea mobilitate a microbului. Există 3 proteine majore de suprafață, care, împreună cu proteina flagelară, reprezintă țintele răspunsului imun și servesc diagnosticului de laborator. Există variații genotipice și fenotipice între specii, care explică variabilitatea simptomatologiei, neexistând suprapunere strictă în Europa cu cea din America. *Borrelia* se cultivă dificil, la 34-37°C, pe medii complexe (mediul Barbour-Stoenner-Kelly (BSK)).

EPIDEMIOLOGIE. Boala Lyme este răspândită pe tot globul, dar există arii de endemicitate în anumite zone geografice. În Europa, majoritatea cazurilor sunt înregistrate în Țările Scandinave și în cele din centrul Europei. În Republica Moldova, borelioza constituie 0,92 – 5,26⁰/₀₀₀₀ în anii 2007-2019 respectiv. **Rezervorul natural** – ciclul transmiterii enzootice este menținut de rozătoare și de alte animale (căprioare).

Transmiterea infecției este asigurată de căpușele din genul *Ixodes* (*I. ricinus* în Europa). Riscul de transmitere în cazul înțepăturii de căpușă este de 10-15% și depinde de faza infecției la căpușă, perioada în care căpușa s-a aflat pe corpul copilului. Riscul depinde și de locul în care a fost înțepătura în zonele pielii cele mai vascularizate (zona capului, față, gât etc.).

Receptivitatea este generală. Mai frecvent suferă adulții și elevii, mai rar copiii din primii ani de viață.

Sezonalitatea este legată de ciclul de viață al vectorului. Incidența de contractare a bolii este maximă în lunile mai, iunie, iulie, iar cazuri sporadice pot apărea și în restul lunilor anului.

PATOGENIE. *Borrelia burgdorferi* pătrunde în tegumentul persoanelor receptiv prin mușcătura produsă de căpușă. Spirocheta se multiplică la poarta de intrare și diseminează hematogen și limfogen, determinând leziunile de eritem migrator (EM), care este cea mai precoce manifestare clinică a bolii Lyme, încadrată în *stadiul 1* de boală. Spirochetele pot fi vizualizate din leziuni de la periferia EM sau din tegumentul cu aspect normal al zonelor perilezionale, datorită migrării periferice (de la locul inoculării) prin tegument a spirochetei, definind intrarea în *stadiul 2* de boală.

Stadiul 2 de boală se instalează odată cu diseminarea hematogenă, ca urmare a depășirii fagocitozei induse de celulele organismului-gazdă. În acest stadiu, spirochetele pot fi vizualizate în sânge sau/și LCR. Durata stadiului este de 3-20 săptămâni. În cursul acestui interval de timp, apar modificări la nivelul organelor prevalent afectate: miocard, SNC, articulații, mai rar la nivelul mușchilor sau sistemului reticuloendotelial (ganglioni limfatici, splină, ficat).

Prin diseminarea hematogenă precoce se pot constitui atingeri viscerale difuze, exteriorizate prin manifestări clinice semănând cu mononucleoza infecțioasă.

Stadiul 3 are o durată de luni sau ani, cu evoluție trenantă a bolii (infecție latentă), din cauza absenței tratamentului antibacterian adecvat. *Borrelia burgdorferi* realizează o *infecție persistentă*, în cadrul căreia sunt prevalent afectate articulațiile, cordul și SNC. În stadiul 3, spirocheta este prezentă și poate fi identificată în: miocard (în miocardită sau cardiomiopatie); LCR (în neuroborrelioză); sânge (folosind tehnica PCR, s-a identificat prezența antigenilor spirochetali în cursul infecțiilor sistemice severe); lichidul sinovial (în artrita acută sau cronică).

TABLOU CLINIC. Perioada de incubatie este în medie de 7-14 zile după ce persoana a fost mușcată de căpușa infectată cu *B. burgdorferi*, dar poate varia de la câteva zile până la câteva luni și ani.

Manifestările clinice de boală sunt polimorfe, evoluția bolii fiind caracterizată de prezența unor perioade de exacerbari, alternând cu perioade de remisiune clinică. Aceste manifestări se încadrează în 3 stadii, fiecare prezentând elemente

clinice definitorii. Deși varianta clasică a boreliozei se prezintă în 3 faze de evoluție, în unele cazuri lipsește prima fază, în alte cazuri a doua sau a treia fază.

Stadiul 1 de boală survine precoce, are o durată de 3-30 de zile de la producerea mușcăturii de căpușă și este caracterizată clinic de prezența eritemului migrator, asociat uneori cu tabloul sugestiv pentru o infecție acută de etiologie virală.

Stadiul 2 de boală – *infecția acută generalizată (diseminată)* – durează de la câteva săptămâni până la luni. Se caracterizează prin afectare sistemică, însă în 75% din cazuri se manifestă prin neuroborelioză cu: meningită, nevrite cranienne, mono- și polineuropatie. Mai rar se înregistrează cardiopatie (40%), eriteme recidivante (25-30%), artrite, hepatită etc.

Stadiul 3 de boală apare tardiv, după o perioadă latentă (de luni sau ani de la debutul infecției acute) și implică o *evoluție cronică a infecției*. Manifestările clinice se exteriorizează prin prezența unei *suferințe* sistemice: apariția și agravarea artritelor, agravarea afectării neurologice (neuropatie periferică, meningoencefalita cronică, encefalopatie cronică), agravarea suferinței cardiace (cardiomiopatie), apariția acrodermatitei cronice atrofice și alte manifestări clinice de afectare organică (ochi, ficat, plămân). În forme cronice se determină variante cu evoluție permanent progresivă și recidivantă cu faze de remisiune. În 80% din cazuri determină afectarea sistemului nervos central, mai rar afectarea pielii, articulațiilor sau inimii.

Manifestările clinice din cele 3 *stadii de boală* se pot grupa după organul afectat.

Manifestări cutanate. *Eritemul migrator* apare precoce (la peste 75% din pacienți), în debutul bolii Lyme, după 2-14 zile de la mușcătura unei căpușe (recunoscută sau nu de bolnav) [1,2,4].

La nivelul mușcăturii, apare un element cutanat maculos sau papulos, care se extinde treptat, în centru având o zonă mai palidă. Zona periferică a eritemului migrator are o formă anulară, cu aspect eritematos, iar zona centrală poate avea și o culoare roșie-violacee, cu tegumentul indurat, veziculos sau necrotic, fără a prezenta sensibilitate dureroasă exprimată. Leziunea este localizată în regiunea axilară, pe abdomen sau pe fața anterolaterală a coapsei; în localizarea cervicală, are aspectul unei zone liniare, eritematoase, care separă pielea păroasă a capului de restul tegumentului.

În zilele următoare pot apărea leziuni secundare multiple, similare, a căror dispoziție respectă palmele și plantele. EM se poate asocia cu o adenopatie – satelit și alte manifestări (febră, cefalee, artralгии). Fără tratament erupția dispare în aproximativ 3-4 săptămâni, în 1/3 – 1/2 din cazuri, fiind neobservată de pacient.

Limfocitomul cutanat benign. Survine în cursul infecției acute, după luni de zile, sub forma unor noduli solitari de culoare roșie-violacee de 1-2 cm,

cu localizare pe lobii urechilor (la copil) sau în zona mamelonară (la adulți), generând probleme de diagnostic diferențial cu cancerul mamar. Din leziunile cutanate nu s-a putut depista *B.burgdorferi*.

Acrodermatita cronică atrofică. Apare tardiv (în cursul stadiului 3 de boală), marcând existența infecției cronice persistente, peste ani de la infecția acută.

Leziunile de culoare roșie-violacee sunt localizate în partea distală a extremităților, respectă fața, palmele, plantele și apar inițial pe trunchi, cu tegument sclerotic sau atrofie. La nivelul leziunilor cutanate, se poate vizualiza *B.burgdorferi*.

Concomitent cu apariția acrodermatitei, bolnavii prezintă manifestări neurologice de polineuropatie și artrite (cu afectarea articulațiilor mari și mici), însoțite sau nu de epicondilită sau tendosinovită.

Manifestări musculoscheletice. Acestea pot să apară în evoluția bolii Lyme, atât în stadiul acut, cât și în cel cronic (până la 2 ani de la debut), la peste 80% dintre pacienții netratați.

Artralgia este cea mai *precoce și comună* manifestare, are caracter migrator și afectează simultan, 1-2 articulații (prevalent articulația genunchiului), pentru câteva ore sau zile. Concomitent, pot să apară manifestări dureroase la tendoane, mușchi, oase, cu topografie de vecinătate.

În absența tratamentului antibacterian, în 50% din cazuri, se manifestă artritele.

Artrita survine tardiv, în forma cronică după luni, până la 2 ani de la debut. Sunt afectate articulațiile mari, prevalent articulația genunchiului, obligatoriu două articulații, 60% dintre pacienți prezentând semne locale (tumefiere, căldură, durere), aspectul eritematos fiind redus. Pot fi afectate concomitent articulațiile mici (aspect de poliartrită simetrică) și sinovialele articulațiilor (care prezintă leziuni erozive cronice), ca și determinări de miozită sau osteomielită.

Artrita are o evoluție intermitentă, cu puseuri dureroase, care pot dura săptămâni sau luni, urmate de perioade de remisiune completă. Cu tratament antibacterian adecvat, numărul puseurilor anuale scade treptat; 10% dintre bolnavi pot prezenta un puseu cronic de artrită, cu persistență continuă de 1-2 ani, până la instalarea unei artrite cronice definitive. La puncția articulară, lichidul sinovial conține prevalent polimorfonucleare, spirochetele vizualizându-se rar.

Manifestări neurologice. În stadiul acut al bolii Lyme, *B.burgdorferi* poate ajunge precoce la nivelul SNC.

În stadiul 1, 80% din bolnavi prezintă constant fatigabilitate, astenie și/sau lergie; prezintă cefalee persistentă și semne minime de iritație meningiană (cefalee și rigiditatea cefei, care durează câteva ore fără alte semne de contractură paravertebrală). LCR este hipertensiv, fără modificări citologice și biochimice. În infecția acută diseminată, la 2/3 din bolnavi în LCR s-a evidențiat ADN borrelian (PCR).

În stadiul 2, în primele 3 luni, la circa 15% dintre pacienții netratați survine meningita acută, sindromul meningian fiind marcat prin cefalee moderată, dar durabilă și semne meningiene discrete. LCR este hipertensiv, cu pleiocitoză moderată, albuminorahie ușor crescută, glicorahie în normă. La examenul fundului de ochi este prezent edemul papilar.

Afectarea meningiană poate fi însoțită de: nevrită craniană (predominant este afectată bilateral perechea VII de nervi cranieni), fenomene de radiculo-nevrită (motorie sau senzitivă), encefalomielită. În cazurile grave, meningita e însoțită de neuropatie craniană și neuropatie periferică.

În stadiul cronic *al bolii Lyme*, la nivel medular și cerebral, apar zone uni- sau multifocale de inflamație, determinată de vasculită, de acțiunea directă a spirochetei și de răspunsul imun (prin interacțiunea anticorpilor specifici cu axonii neuronilor sau prin interacțiunea limfocitelor T cu autoantigeni de tip mielină sau galactocerebrozide).

În stadiul 3 al bolii apar:

- *encefalopatia subacută* (tulburări de memorie, somn, ataxie, tulburări de conștiență);
- *neuropatia periferică senzitivă* (parestezii distale, dureri radiculare invalidante intense, simetrice sau asimetrice);
- *encefalomielita borreliozică* (parapareză spastică, ataxie, tulburări cognitive, disfuncție a vezicii urinare, neuropatie craniană cu afectarea perechilor VII, VIII de nervi cranieni); LCR prezintă titruri crescute de anticorpi IgG specifici.

Manifestările cardiace includ: miocardită, endocardită, tulburări de conducere atrioventriculare responsabile, blocuri atrioventriculare, chiar complete, pancardită.

Alte manifestări. În cursul diferitor stadii ale bolii Lyme, pot surveni frecvent afectări oculare (conjunctivită, irită, dezlipire de retină, keratită, panoftalmie), afectări hepatice, miozite, osteomielită în stadii tardive (în cursul infecției cronice).

DIAGNOSTIC. Datele epidemiologice includ: călătorii în zone endemice pentru boala Lyme; înțepături de căpușe; activități în arii forestiere, apariția cazurilor în timpul verii.

Datele clinice: prezența eritemului migrator (în 75% din formele acute, nu și în cele cronice), paralizie facială, cardită, meningită seroasă, artrită.

Date de laborator: *nespecific* – numărul de leucocite normal sau crescut. VSH în limita normei sau ușor crescută. Leucocitoză cu polimorfonucleoză în lichidul sinovial. În cazul meningitei LCR este hipertensiv, clar cu pleiocitoză limfocitară moderată, proteinorahie ușor crescută, glicorahie în limita normei.

DIAGNOSTIC ETIOLOGIC. Evidențierea directă a agentului patogen (*B. burgdorferi*) se poate face prin cultură (din sânge, lichid cefalorahidian, lichid sinovial, piele). Prin **examene serologice (2,4)** se determină anticorpii specifici IgM, IgG (imunofluorescență accesibilă uzual, ELISA, Western -blot). ELISA, Western-blot, sunt tehnici de mare sensibilitate și specificitate în determinarea titrului anticorpilor IgM și IgG din sânge și LCR. Ele permit identificarea IgM numai după primele 3-4 luni de boală, iar a IgG – numai după 5-7 luni de la debut. Dacă raportul dintre titrul anticorpilor IgM din LCR și cel din sânge este supraunitar, se confirmă existența unei afectări neurologice în cadrul bolii Lyme stadiul acut. Dacă raportul dintre titrul anticorpilor IgG din LCR și cel din sânge este supraunitar, se confirmă prezența neuroboreliozii.

PCR permite evidențierea prezenței ADN borrelian la om în sânge, LCR, urină, lichid sinovial, tegument (sensibilitate 50-70%).

În boala Lyme în diagnosticul etiologic, actualmente se propune *testul de transformare limfoblastică* (LTT), care arată expunerea actuală a sistemului imun la agentul patogen ("specific") și prin aceasta a infecției active. Rezultatele se interpretează în context epidemiologic și clinic.

DIAGNOSTICUL DIFERENTIAL. Este dificil din cauza tabloului clinic polimorf al bolii Lyme (mai ales în stadiul cronic) și al accesibilității limitate la examinări imunologice specifice. Prezența manifestărilor cutanate caracteristice presupune excluderea unor maladii acute și cronice dermatologice, inclusiv manifestările cutanate ale maladiilor sistemice, reacțiile secundare la înțepături de insecte sau alți acarieni.

Boala Lyme cu afectare *miocardică* presupune excluderea miocarditelor virale, alergice, toxice sau bacteriene.

Existența unor afectări *musculoscheletice* presupune excluderea artritelor reumatoide acute și degenerative, maladiilor de sistem, determinărilor osoase metastazice ale unor procese neoplazice.

Diagnosticul de *neuroborelioză* presupune excluderea unor boli neurologice: paralizia facială Bell, sindromul Guillain-Barre din infecția cu HIV/stadiul SIDA, sindromul de fatigabilitate cronică, sepsis sever de diferite etiologii.

TRATAMENT. Boala Lyme necesită spitalizare și declarare nominală. Spitalizarea bolnavilor este impusă de necesitatea monitorizării funcțiilor vitale, în special a celei cardiace, neurologice etc.

Tratamentul antibacterian trebuie instituit precoce, eficiența lui fiind determinantă pentru evoluția cazului (împiedicarea instalării sechelelor articulare definitive) [2]. *Borrelia* este sensibilă la mai multe antibiotice: cefalosporine de generația a II-a – a III-a, Penicilină, Doxiciclină (la copii peste 8 ani), macrolide.

Tratamentul trebuie adaptat stadiului de boală: în stadiul EM izolat se indică administrarea de antibiotice orale, timp de 10 -14 zile.

În cazul cu afecțiuni ale SNC, cardiace, artritice (în faza precoce sau tardivă) se administrează cefalosporine de generația a II-a – a III-a și peniciline i.v. sau i.m. Durata tratamentului este de 21-30 de zile. După 24 ore de antibioterapie, poate să se declanșeze reacția determinată de eliberarea endotoxinelor ce se manifestă prin febră, mialgie, cefalee, tahicardie, hipotensiune arterială, accentuarea leziunilor cutanate.

Tratamentul patogenic: În funcție de evoluția cazului – reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică, diuretice, corticoterapie (cură scurtă) – dexametazon, prednizolon.

Tratament simptomatic: antipiretice, desensibilizante, antiinflamatorii, asigurarea igienei pielii.

PROGNOSTICUL este favorabil, mai ales în caz de antibioterapie precoce (în stadiul I). În caz de afectare a organelor și evoluție cronică, tratamentul cu antibiotice contribuie la însănătoșire.

PROFILAXIE. În zonele endemice, mușcăturile de căpușe vor fi evitate prin: educația sanitară a populației, purtarea de îmbrăcăminte adecvată și verificarea minuțioasă a acesteia (pentru înlăturarea eventualelor căpușe), administrarea de insecticide și deratizare. Principala măsură nespecifică de prevenire a boreliozei este evitarea contactului cu căpușele în timpul vizitării locurilor împădurite, prin: folosirea îmbrăcăminte protectoare la ieșirea în spații verzi; folosirea îmbrăcăminte de o singură tonalitate și culoare deschisă pentru a descoperi prezența căpușelor; purtarea încălțămintei închise, cămăși cu mâneci lungi, pantalonilor lungi; de a introduce pantalonii în ghetă pentru a împiedica căpușele să se urce pe picioare; de a acoperi părul cu un batic; de a controla personal și pe cei din jur cât mai des; de a utiliza preparate recomandate pentru combaterea insectelor; de a nu strivi căpușele prinse între degete – risc de infectare, este obligator adresarea la medic. După fiecare mușcătură de căpușă, în scop profilactic se recomandă administrarea de Amoxicilină clavulanat 0,375g de 3 ori pe zi, timp de 5-10 zile sau Azitromicină 10 mg/kg 1 priză pe zi, timp de 5 zile.(3)

Profilaxia specifică se află în curs de elaborare.

Bibliografie

1. Ciufecu Constantin, Hristea Adriana. Borelioza Lyme./ București: Editura Universitară „Carol Davila”, 1999, 139 pag.
2. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Harrison's. Infectious Diseases. 17th Edition.
3. Dr.Mihaela Herescu. Boala Lyme la copii: simptome, diagnostic și tratament. Medlife.ro/articole-medicale/boala Lyme-la copii-simptome-diagnostic-și-tratament.html.
4. Protocol de profilaxie post-mușcătură de căpușă, MS România.disptimis.ro/bi-rou-de-presă/comunicate/data-files/content/files/protocol-profilaxie-căpușă.pdf.
5. Virginia Zanc. Boli infecțioase. Cluj-Napoca, 2011.

FELINOZA

(CIM-10: A28.1)

(limforeticuloza benignă de inoculare, boala de zgârietură de pisică)

Felinoza (Bartoneloza) este o maladie infecțioasă acută, care apare după zgârieturi, înțepături sau mușcături de pisică și se manifestă clinic prin semne de intoxicație moderată, limfadenopatie regională dureroasă și persistentă, hepato-, splenomegalie, afectarea ochilor și a sistemului nervos central [1]. Dacă infecția diseminează, pacientul va prezenta adenopatie generalizată, confundată frecvent cu leucemia.

Bartoneloze – un grup de maladii cauzate de bacterii gram-negative, aerobe și, opțional, intracelulare, pentru creșterea lor au nevoie de hem și produse de descompunere a eritrocitelor. Agenții patogeni au fost identificați de-a lungul secolului al XX-lea, începând cu a.1916. Agenții patogeni ai bartonelozelor sunt bacili, care fac parte din familia Bartonellaceae, subgrupul alfa-2. Printre agenții patogeni pentru om, se disting Bartonelle „clasice”: *B.bacilliformis*, *B.quintana*, *B.henselae*, *B.elizabethae*, *B.clarridgeia* și noi reprezentanți, clinic semnificativi: *B.grahamii*, *B.vinsonii* subsp. *vinsonii*, *B.arupensis* etc. Bacilii sunt în formă de bastoane gram-negativi, aerobi, mobili, ușor curbați, grupați în clustere compacte. Unele dintre ele formează flageli. Bacteriile au o anvelopă din trei straturi, care conține 12 proteine.

Felinoza (limforeticuloza benignă sau boala de zgârietură de pisică) e cunoscută în Franța și SUA cel puțin din a.1932, în Rusia – din a.1955 (M.F. Maretskaya, a.1955).

ETIOLOGIE. Agentul cauzal ai felinozei sunt *B. henselae* (numită după D. Hensel, care a izolat agentul patogen) și *B.clarridgeia*.

EPIDEMIOLOGIE. Sursa de infecție și rezervor natural sunt șobolanii, păsările și alte animale. Pisicile devin că vector de transmitere, maladia la ele mai rar se declanșează, evoluând în forme asimptomatică sau frustă. De obicei, infecția se transmite prin zgârietură, mușcătură și prin contactul cu saliva pisicii, uneori chiar prin conjunctivă. Molipsirea mai poate avea loc prin apă, alimente, obiecte de uz casnic, contaminate cu eliminări ale pisicilor. Receptivitatea față de această infecție este generală, îndeosebi la copii, deoarece în joacă, pot fi zgariați sau chiar mușcați [2]. Boala zgârieturii de pisică se înregistrează pe parcursul anului, dar mai des toamna sau iarna. Se înregistrează cazuri sporadice sau focare familiale.

MORFOPATOLOGIE. Țesuturile afectate vor prezenta leziuni caracteristice de inflamație granulomatoasă și necroză stelată. Leziunile de angiogeneză sunt absente. Modificările morfopatologice și histopatologice în ganglionii limfatici regionali sunt caracteristice felinozei, dar nu sunt strict specifice. Gangli-

onii limfatici sunt consistenți, aderenți și la incizie au culoare roșie închisă cu sectoare de necroză. În stadiul precoce, predomină hiperplazia celulelor epiteliale cu formarea de granulom cu necroză centrală și microabcse. Histomorfologic se determină conglomerate de celule gigante multinucleate. În forme severe generalizate, astfel de granuloame se pot descoperi în ficat, în pulmonii, în creier etc.

TABLOU CLINIC

Forme clinice:

A. Tipică

B. Atipice:

- forma oftalmică;
- cu afectarea sistemului nervos central;
- cu afectarea altor organe: pulmonară, abdominală, cerebrală etc.

Forma tipică. Perioada de incubatie a felinozei durează de la 7-14 zile până la 1-8 săptămâni. În locul inoculării prin zgârieturi sau înțepături de pisică apare o maculă pruriginoasă, care după 48 de ore se transformă într-o veziculă, apoi în pustulă (în 90% din cazuri), acoperită cu crustă, care ulcerează vindecându-se spontan. Cel mai frecvent zgârieturile se produc pe mâini sau față, determinând implicarea ganglionilor limfatici axilari, pectorali și cervicali. Debutul felinozei este acut, cu frisoane, febră, cefalee, inapetență, starea generală dereglată. Majoritatea pacienților nu prezintă febră, ci numai indispoziție, anorexie și scădere ponderală. Perioada febrilă durează 10-20 de zile sau mai mult. În această perioadă pe piele pot apărea erupții cu caracter scarlatiniform, rujeoliform sau de tip alergic. După 1-2 săptămâni de la apariția afectului primar, are loc mărirea ganglionilor limfatici regionali. Ei sunt duri, ușor dureroși, neaderenți. De obicei, este lezat un ganglion limfatic, însă mai rar se pot mări mai mulți ganglioni din același grup. Cei mai afectați sunt: ganglionii limfatici axilari, cervicali, submandibulari, periauriculari, epitrochleeni, femurali și inghinali. În formele nesupurate, adenopatia persistă 4-6 săptămâni. Uneori, ganglionii limfatici afectați supurează prin suprainfecție bacteriană cu stafilococi sau alți patogeni cutanați. Fără tratament, limfadenopatia persistă săptămâni sau chiar luni și poate fi confundată cu maladiile limfatice maligne. La pacienții aparent imunocompetenți alte manifestări includ: encefalita, convulsiile și coma (în special la copii), meningita, mielita transversă, hepatita și splenita granulomatoasă, osteomielita și septicemia. Uneori, felinoza evoluează trenant, prelungindu-se 3-6 luni cu recăderi sau chiar peste 6 luni până la 2 ani.

Forma oftalmică. De obicei, procesul este unilateral. Apare hiperemie și edem al conjunctivei, însoțită de unu sau mai multe folicule, care uneori supurează. Ganglionul limfatic regional destul de frecvent supurează. Uneori în proces sunt implicați și ganglionii limfatici submandibulari. În perioada acută,

apar febra și semne de intoxicație generală. Conjunctivita durează două săptămâni și mai mult. Durata maladiei poate atinge 7 luni.

Afectarea sistemului nervos central. Se manifestă prin encefalopatie, meningită, polineuropatie, mielită cu paraplegie. Peste 1-6 săptămâni după apariția limfadenopatiei, apar semne de focar și difuze, însoțite de febră. Sunt posibile tulburări de conștiență până la comă. Manifestările neurologice pot fi asociate cu manifestările tipice ale maladiei.

EVOLUȚIE. Caracterul și durata felinozei se află în funcție de severitatea afectării ganglionilor limfatici regionali [1]. În cazuri fără supurarea lor, semnele de intoxicație moderată durează 1-2 săptămâni, adenita cedează în 2-3 săptămâni cu vindecare la a 4-a – a 6-a săptămână a bolii. În cazuri cu adenită supurativă, apare indurație periglandulară dureroasă, ganglionul devine moale cu fluctuație centrală. La incizie se dobândește puroi dens de culoare gălbuie. După eliberarea de conținut, ganglionul limfatic afectat se sclerozează sau se reabsoarbe. Febra și semnele de intoxicație treptat cedează. Boala durează 3 luni și mai mult. Sunt posibile recăderi [1,2].

COMPLICATII: purpură trombocitopenică, encefalită, nevrită optică, pneumonie atipică primară, miocardită, abcesul splinei.

DIAGNOSTIC. Felinoza poate fi suspectată atunci când pacientul relatează un istoric recent de contact cu o pisică potențial bolnavă; prezența leziunilor tegumentare (zgârieturi la nivelul membrelor superioare și la nivelul feței), precum și adenopatia regională sensibilă la palpare [1,2]. Diagnosticul pozitiv va fi stabilit de rezultatele examenului histomorfologic al ganglionilor regionali mariți în volum. Testele serologice utilizate pentru identificarea anticorpilor specifici au o sensibilitate de aproximativ 80%. Reacția de polimerizare în lanț poate identifica genele ARN ribozomal 16S, aparținând speciei *B. henselae*. Poate fi folosită ELISA pentru detectarea anticorpilor IgG specifici. Modificări hematologice: leucocitoză, limfocitoză și monocitoză, VSH în normă; în caz de supurație a ganglionilor limfatici – leucocitoză, neutrofilie cu deviere spre stânga, eozinofilie și VSH accelerată.

DIAGNOSTICUL DIFERENTIAL se va face cu limfadenitele bacteriene, limfogranulomatoza, tuberculoza ganglionilor limfatici, tularemia, mononucleoza infecțioasă.

TRATAMENT. În majoritatea cazurilor, felinoza este o boală infecțioasă autolimitantă. În caz de supurație a ganglionilor limfatici, suprainfecții bacteriene, se recomandă antibiotice (ciprofloxacină, azitromicină, doxiciclină, eritromicină), antihistaminice, vitamine. Durata tratamentului variază în funcție de răspunsul clinic obținut.

PROGNOSTICUL este favorabil la bolnavii cu imunitate necompromisă, chiar și în formele cu evoluție prelungită și complicații, fără sechele.

PROFILAXIE. Profilaxia se realizează prin evitarea contactului cu pisicile, în special a jocului „agresiv” cu pisoii mai mici de 6 luni. Controlul infestării cu purici evită transmiterea între pisici, iar tăierea ghearelor evită provocarea de leziuni sângerânde.

Bibliografie

1. Мазанкова Л.Н., Харламова Ф.С. и др. Бартофель (болезнь кошачьих царапин) у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2018; 63:(3). <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/viewFile/681/645>
2. Харламова Ф. С., Гусева Н. А. и др. Бартофель у детей. 2015, №12 <https://www.lvrach.ru/2015/12/15436361/>.

RABIA (CIM-10: A82)

Rabia este o boală infecțioasă acută, zoonoză, care afectează accidental omul, manifestată clinic prin semne de encefalomielită severă și evoluție fatală.

ISTORIC. Este una din cele mai vechi boli ale omenirii. O descriere detaliată a bolii a fost făcută de Celsius în secolul I al erei noastre. Savantul francez Louis Pasteur a testat vaccinul antirabic cu succes în iulie a.1885 și martie a.1886. Institutul de cercetări antirabice a fost înființat la Odessa în anul 1886, apoi la București în anul 1888. În a.1980, Roux și Nocard au stabilit că saliva animalelor infectate cu virus rabic devine virulentă cu 3-8 zile înaintea apariției primelor semne de boală la animale.

ETIOLOGIE. Virusul rabic face parte din familia Rhabdoviridae, genul Lyssavirus. Are o formă cilindrică, cu vârf alungit, lungime de 120-200 nm, diametru de 75 nm; conține o nucleocapsidă cu ARN monocatenar și o nucleoproteină (proteina N) potențial imunogenică, cu proprietăți antigenice și un înveliș lipoproteic (proteina G) cu rol de atașare de celula gazdă și induce formarea de anticorpi neutralizanți. Virusul rabic este foarte sensibil la căldură, la lumina solară și raze ultraviolete (la temperatura de 60°C – moare rapid), la antiseptice uzuale pe bază de alcool, eter, formol, detergenți; rezistent la temperaturi scăzute (în stare congelată – ani de zile).

EPIDEMIOLOGIE. Rabia este răspândită în toată lumea cu excepția Antarcticii și a câtorva țări ale lumii. Cu toate că la om boala apare sporadic, accidental, anual pe glob decedează până la 100000 de persoane. Mușcătura de câine turbat, provoacă rabia umană în 90% din cazuri. În Republica Moldova, rabia s-a înregistrat în decembrie 2003 (copil, 13 ani), august 2016 (adult, 39 ani), în iulie 2019 (copil, 9 ani). Anual în lume se practică circa 4 milioane de profilaxii postexpunere.

Rezervorul de infecție. Rezervorul principal de virus rabic o constituie animalele sălbatice și domestice, liliecii, vampirii, astfel rabia este primar o boală a animalelor.

Transmiterea se face pe cale directă, de la animalul bolnav, prin mușcătură, mai rar, prin zgârieturi prin saliva infectantă (virusul rabic se elimină prin salivă încă din perioada de incubație) sau a altor țesuturi potențial infectate (creer), de continuitate tegumentară sau mucoasă (plăgi, escoriații). Alte modalități de transmitere, cu potențial epidemiologic redus, sunt: transmiterea aerogenă, prin inhalarea aerosolilor infectați din peșterile cu lilieci; transmiterea transplacentară; îmbolnăviri în laborator sau la autopsii (cei mai expuși fiind personalul din laboratoarele de specialitate, medicii veterinari, medicii legiști).

Receptivitatea este generală, indiferent de vârstă. Boala fiind mortală în toate cazurile, nu se poate vorbi de imunitate postinfecțioasă.

Patogenie. Virusul pătrunde în organism prin tegumentele lezate în urma mușcăturii de animal, prin suprafețe mucoase sau prin tractul respirator, se multiplică local în țesutul muscular striat din vecinătate. Virusul trece în nervii periferici la nivelul joncțiunilor neuro-musculare, pătrunde rapid spre măduva spinării. De aici, își continuă calea spre SNC, localizându-se în sistemul limbic, astfel determinând semne de meningoencefalomielită. Cu cât inocularea este mai aproape de zona capului, riscul de îmbolnăvire este mai mare.

Sunt practic infectați toți neuronii. La nivelul neuronilor motori, apar formațiuni patognomone: corpusculii eozinofili citoplasmatici Babeș-Negri (în cornul Ammon). În SNC replicarea virală are loc exclusiv în materia cenușie. De la acest nivel virusul diseminează centrifug spre alte țesuturi, inclusiv glandele salivare (saliva conține cantități mari de virus), mucoase, în toate organele.

Morfopatologie. Modificările esențiale se produc în SNC în ganglionii bazali, cornul lui Ammon, hipocamp, bulb, măduvă, cortex.

Macroscopic, se observă: edem, infiltrație limfomonocitară, leziuni capilare cu congestie vasculară.

Microscopic: infiltrate inflamatorii perivasculare, cu limfocite, monocite, polimorfonucleare; noduli focali microgliali (nodulii Babeș), incluzii eozinofile intracitoplasmatiche neuronale (corpusculii Babeș-Negri, mai frecvent în neuronii din cornul Ammon și celulele Purkinge din cerebel). Leziunile din măduva spinării constau în inflamație intensă și necroză. Modificările histopatologice ale neuronilor periferici sunt menționate de la o distrugere completă a structurilor neuronale până la degenerescență axonală (demielinizare segmentară a nervilor periferici).

În glandele salivare, în pancreas, în ficat, în suprarenale, sunt modificări degenerescente celulare focale și infiltrație cu mononucleare a miocardului (miocardită interstițială).

La unii pacienți pot fi prezenți corpusculii Babeș-Negri în cord, ce denotă prezența de virus rabic în miocard în urma răspândirii lui din sistemul nervos.

TABLOU CLINIC. Infecția la om evoluează în mai multe faze clinice.

Perioada de incubație este variabilă, în medie 20-60 de zile (extreme 8 zile – 2 ani și mai mult). Durata scurtă a acestei perioade depinde de mai mulți factori: localizarea plăgii (aproape de zona capului), regiunea mușcată bogată în inervație și vascularizare, cantitatea de virus inoculată, vârsta mică a victimei.

Perioada prodromală (1-4 zile). Apar semne nespecifice la nivelul porții de intrare (prurit, parestezii, dureri) și generale (febră, indispoziție, anxietate, insomnie, agitație, cefalee, mialgii, uneori vome, dureri abdominale, fobofobie, deranj la zgomot și lumină, hipersalivare, dificultăți la deglutiție, anorexie).

Perioada de stare (faza neurologică acută) cu durată de 2-7 zile. Boala progresează rapid cu agitație psihomotorie, agresivitate, halucinații, convulsii, confuzie, hiperactivitate. Se manifestă sub două forme: forma furioasă și forma paralytică. Acestea alternează cu perioade de liniște, cooperare, dar pot fi ușor declanșate de zgomot, lumină și altele.

Forma furioasă se manifestă prin excitație psihomotorie extremă până la crize de furie, halucinații, hidrofobie, aerofobie, spasme musculare ale mușchilor feței, gâtului, diafragmei, convulsii, hipersalivare, transpirații profuze, tahicardie, respirație aritmică, febră. Moartea survine în 2-3 zile (maxim în 7 zile).

Forma paralytică în 20% din cazuri evoluează din debutul bolii cu: apatie, somnolență, paretezii, paralizii flasce ascendente (de tip Landry), paralizii de nervi cranieni, dereglări respiratorii, cardiace, sfincteriene, pot fi prezente semne meningiene. Conștiința este păstrată, apoi starea de confuzie și comă. După 3-6 zile (maximum 8-10 zile), survine moartea prin stop cardiorespirator.

Alte semne clinice pot fi: hipotensiune, diaree, hemoragii, illeus paralytic.

Particularități de evoluție a rabiei la copil

La copii, rabia este atipică: perioada de incubație este mai scurtă, lipsește furia, hidrofobia, domină forma paralytică (cu tablou clinic dominat de paralizii musculare, asemănător cu cel al poliomielitei sau al mielitei ascendente) [1]. La adolescenți boala evoluează tipic.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul pozitiv se bazează pe criterii clinice, criterii epidemiologice (prezența unei plăgi după mușcătură de animal, contact cu produse provenite de la animale suspecte) și investigații de laborator (virusologice și serologice) prin:

- izolarea virusului din țesuturi, salivă, mucoasa faringiană, nazală, secteția conjunctivală, LCR – prin inocularea intracerebrală la șoarecele adult;
- identificarea antigenelor virale (IF directă) prin tehnica anticorpilor fluorescenți sau acidului nucleic viral (PCR) în salivă, amprentă de cornee, biopsii cutanate (mai frecvent de la nivelul gâtului, capului);
- evidențierea anticorpilor specifici în ser sau LCR (IF, EIA, RFC sau de neutralizare);
- postmortem – depistarea corpusculilor Babeș-Negri în țesutul cerebral (mai ales în cornul lui Ammon și cortex), însă absența lor nu exclude rabia.

Se consideră că există un potențial rabigen crescut în următoarele cazuri:

- mușcături profunde;
- mușcături multiple;
- mușcături localizate în regiunea capului, gâtului, pulpa degetelor, organele genitale;

- mușcături produse de animale sălbatice;
- mușcături produse de animale domestice nevaccinate;
- mușcături produse de animale care decedează sau dispar ulterior;
- neefectuarea toaletei plăgii.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL: Sindromul Guillain-Barre, poliomielite, encefalite, encefalomielite, tetanos, botulism, alte boli neurologice parolitice, isterie, rabiofobie și altele.

TRATAMENT. Spitalizarea, izolarea bolnavilor și declararea nominală sunt obligatorii în toate cazurile.

Nu există tratament etiologic medicamentos al rabiei, tratamentul este simptomatic și patogenic (barbiturice, diazepam, reechilibrarea hidro-electrolitică și acido-bazică, asigurarea aportului energetic, respirație asistată). Odată ce boala se instalează, pacientul nu mai poate fi salvat.

PROFILAXIA post-expunere față de animalul mușcător constă în supravegherea comportamentului animalului timp de 10-14 zile.

Prelucrarea plăgii pătimășului, imediată [1,3]:

- 1) spălarea minuțioasă cu apă și săpun sau soluție de detergent;
- 2) prelucrarea plăgii cu alcool;
- 3) evitarea sau amânarea suturilor plăgii;
- 4) profilaxia antitetanică;
- 5) antibiotice la necesitate.

Imunizarea pasivă cu imunoglobuline specifice antirabice este considerată cea mai eficientă metodă de prevenire a rabiei, administrată în primele 12-72 de ore după mușcătură, în doze de 20 UI/kg [2].

Imunizarea activă se face cu vaccin antirabic, administrat i.m. imediat după mușcătură (prima doză concomitent cu doza de imunoglobulină antirabică, dar în alt loc, apoi în zilele 0,3,7,14 și 28. Vaccinarea se aplică și copiilor [1,3].

Bibliografie

1. Dorobăț Carmen Mihaela, Luca Mihaela Cătălina, Miftode Egidia Gabriela. Boli infecțioase: diagnostic și tratament. Iași: Editura Gr.T.Popa, 2012.
2. Rusu Galina. Rabia – riscuri iminente și permanente pentru societate (Lyssa, turbare). Politici de sănătate. Nr. 2. Noiembrie, 2019, p. 59-60.
3. Rabia (Turbarea): simptome, cauze, tratament. Editura „Gr. T. Popa” UMF. Iași, 2012.

INFECȚIA HIV ȘI SIDA LA COPII (CIM-10: B20-B24)

Infecția cu virusurile imunodeficienței umane (HIV 1 și HIV 2) este o boală virală umană și foarte contagioasă, caracterizată prin afectarea sistemului imunitar, predominant al limfocitelor T, prin evoluție îndelungată de la boală acută urmată de o perioadă latentă până la declanșarea sindromului de imunodeficiență dobândită (SIDA) cu sfârșit letal.

Primele informații despre infecția HIV/SIDA au apărut în anii '80 ai secolului al XX-lea, însă primele cazuri de boală au avut loc posibil cu 150-160 de ani anterior în Africa Centrală, cu extinderea ulterioară.

Recent infecția HIV se înregistrează pe tot globul, numărul celor infectați atingând 33,6 mil., iar a celor decedați – 25 mil. Numărul de cazuri este în continuă creștere.

În Republica Moldova, primul bolnav cu infecție HIV și SIDA a fost înregistrat în a.1987, de asemenea și primul copil în vârstă de 7 ani care, aflându-se în stadiul final al bolii, a decedat. În perioada 1987-2010 au fost identificate în total 6400 de persoane infectate, inclusiv copii în vârstă de: 0-1 an – 10, 2-5 ani – 18, 6-10 ani – 8, 11-14 ani – 5, 15-18 ani – 326. A crescut numărul de gravide infectate HIV de la 84 în 2005, menținându-se la același nivel în ultimii ani. În 2001-2006 numărul nou-născuților infectați HIV a atins 30.

În RM, a.2018, au născut 191 de gravide HIV pozitive: 83,7% au primit tratament ARV complet, 7,9% – incomplet, 1% – au primit de urgență, iar 4,5% – nu au primit. Copii în vârstă până la 10 ani (72) au primit TARV, inclusiv: schema I-92%, II-8%, III-0.

Frecvența transmiterii materno-fetale a infecției HIV constituie 21-40%.

ETIOLOGIE. HIV, virusul imunodeficienței umane (Human Immunodeficiency Virus, engl.), face parte din clasa retrovirusurilor. Retrovirusurile (ARN) posedă o enzimă capabilă se transforme ARN în ADN (proces opus celui obișnuit din biologia celulară), fapt ce a cauzat și denumirea enzimei – reverstranscriptază – și a retrovirusurilor.

Retrovirusurile formează 3 familii mari: oncovirusuri, lentivirusuri (HIV1 și HIV2) și spumavirusuri (la animale). Virusul HIV1 a fost descoperit aproape concomitent de către Luc Montagnier (Paris, a.1983) și de către Robert Gallo (SUA, a.1984) și face parte din familia lentivirinelor. HIV 2 a fost descoperit mult mai târziu la pacienții de pe coasta occidentală a Africii, diferă de HIV1 antigenic și prin evoluția mai lentă a bolii. În a.1987, la Conferința a III-a din Washington a fost semnalat și HIV3 izolat la bolnavii cu SIDA din Nigeria. Virusurile HIV1 și HIV2 formează mai multe subtipuri.

Particula virală HIV 1 – o sferă cu diametru de 1000 de unități Å - are la exterior o anvelopă (înveliș) compusă din glicoproteine și o membrană lipidică, în mijloc – un nucleu cilindric. Glicoproteinele (proteine cu lanțuri de glucide atașate) sunt constituite din două componente: gp. 41 și gp. 120. Variabilitatea anvelopei virale este caracteristica principală a acestor virusuri.

Nucleul cilindric este compus din proteinele: p.24 și p.17. ARN-ul viral este localizat în nucleu, împreună cu mai multe unități ale reverstranscriptazei.

Genomul HIV conține: 3 gene comune tuturor retrovirusurilor care determină sinteza glicoproteinelor anvelopei, proteinelor și reverstranscriptazei, și 1 antigen de grup, iar HIV1, pe lângă acestea, are încă 4 gene specifice. HIV 2, din punct de vedere morfologic, al tropismului celular și al efectului citopatic asupra celulelor T 4, este asemănător cu HIV1.

La bolnav HIV se conține în: sânge, ganglionii limfatici, lichidul seminal, salivă, sudoare, lapte de mamă.

HIV este sensibil la acțiunea sucului gastric, temperaturii înalte (t-60°C produce inactivarea în 30 de minute), alcoolului etilic, hipoclorurii de natriu de 0,2%, acetonei, eterului de 50%, și e rezistent la radiație și la raze ultraviolete.

EPIDEMIOLOGIE. Infecția HIV a declanșat o pandemie care afectează practic populația în toate țările lumii. **Rezervorul de infecție** cu HIV îl reprezintă omul în orice stadiu de evoluție a infecției.

Căile de transmitere cunoscute sunt orizontală și verticală. Orizontală – căile parenterală și sexuală, verticală – materno-fetală.

Conform diverselor surse de infecție, copiii pot fi uniți în două grupe epidemiologice:

I. Copii născuți de mame infectate cu HIV (bolnave sau purtătoare de virus). Infecția poate fi transmisă fătului:

- intrauterin, prin circulația maternă (5-10 % din cazuri);
- intranatal (în cursul travaliului), prin inocularea sau ingestia de sânge sau alte lichide infectate (peste 15% din cazuri);
- postnatal, la scurt timp după naștere, prin consumul de lapte matern infectat (5-15%), dar și prin îngrijiri neadecvate ulterioare; Calea de transmite-re mamă/făt are loc în 21-40% din cazuri. Infecția HIV la acești copii se manifestă în primii 2 ani de viață, infecția intrauterină – după a 5-a lună, uneori chiar după naștere (prematuritate, hiponutriție, vicii congenitale).

Păstrarea sarcinii la aceste mame infectate se hotărăște individual. Nașterea are loc prin operație cezariană. Alăptarea copilului nu se admite.

II. Copii infectați prin intervenții parenterale, hemotransfuzii, manipulații medicale cu lezarea tegumentelor și a mucoaselor. Astfel se pot molipsi copiii de toate vârstele, inclusiv cei hemofilici.

Conform datelor Centrului de supraveghere a infecției cu HIV (SUA), din totalul de copii infectați la 72% erau părinții bolnavi, 15% au avut transfuzii de sânge și derivate ale sângelui, 5% erau hemofilici.

În Rusia, calea principală de transmitere a infecției cu HIV a fost cea instrumentală (seringe). S-a dovedit și posibilitatea infectării copilului de la mamă prin fisurile mamelonare, dacă copilul suportă o stomatită și invers. Infecția HIV se realizează și ca infecție intraspitalicească. Este posibilă transmiterea infecției cu HIV prin contact habitual în familie și în caz de nimerire a sângelui bolnavului cu HIV pe pielea sau mucoasele lezate.

PATOGENIE. HIV posedă afinitate față de țesuturi și organe ce conțin în receptorii specifici ai membranelor plasmactice antigenul de histocompatibilitate glicoproteina CD4, rolul central avându-l limfocitele T-helper care sunt inductori, reglători ai imunității. Celule-țintă pentru HIV pot fi și alte celule nepose-soare de receptori CD4 (limfocite B, macrofage, celule endoteliale, celule nervoase, digestive, hepatice, miocardice etc.).

După pătrunderea virusului în organism, începe ciclul replicativ care parcurge mai multe etape:

1) Etapa inițială de penetrare intracelulară este realizată prin interacțiunea dintre glicoproteinele anvelopei virale și receptorul CD4 și alți coreceptori aflați la suprafața membranei celulare:

- gp. 41 intră în membrana celulei-gazdă;
- virusul pierde anvelopa și nucleocapsida penetrează celula;
- nucleocapsida se dezintegrează, eliberând ARN retroviral;
- ARN viral este transcris într-un ADN sub acțiunea reverstranscriptazei, ADN se integrează în genomul celulei-gazde.

2) Sinteza noilor virioni este dirijată de ADN a celulei infectate:

- prin intermediul unui ARN, eliberat în citoplasmă, inițiază sinteza proteinelor virale;
- proteinele virale se assemblează cu ARN din genomul viral, formând nucleocapside fiice.

3) Ieșirea din celulă a noilor virioni, completându-și structura cu un înveliș lipidic.

4) Noii virioni sunt gata de a infecta alte celule.

Prin modele matematice s-a putut preciza că:

- numărul noilor virioni apăruiți depășește 10 miliarde zilnic;
- durată medie a unui ciclu replicativ în vivo este de 1-2 zile;
- timpul necesar formării unei noi generații virale pentru HIV este de 2-6 zile;
- nivelul plasmatic de ARN viral este foarte înalt în faza infecției acute, scade semnificativ în următoarele două luni, păstrându-se la un nivel ce

depășește titrul infectant minim (60000 de copii virale pe ml), în scopul creșterii în stadiul HIV C.I (clasificarea CDC) cu scădere preterminală);

- rata de multiplicare nu este aceeași la toți pacienții: pacienții non-progresivi cu rata de multiplicare la valori minime; pacienții asimptomatici de termen lung cu rata medie; pacienții rapid-progresivi cu rata de multiplicare foarte mare ce nu poate fi compensată. Majoritatea persoanelor infectate produc o populație de HIV polimorfa. Au fost identificate variante antigenice, neurotrope, sau nonneurotrope, sensibile sau rezistente la medicații etc. Un pacient infectat prezintă zilnic până la 100 mii de mutante ale ARN viral apărute spontan (nu sub acțiunea terapiei antiretrovirale). În condiții de tratament antiviral tardiv, apare riscul de selecție a mutantelor rezistente.

Astfel, cu cât mai devreme se va purcede la terapia antiretrovirală, cu atât mai mic va fi riscul dezvoltării variantelor rezistente.

Efectele infecției HIV asupra limfocitelor T4 sunt directe (distrucția celulei infectate prin efect citopatogen) și indirecte (mecanisme autoimune, citotoxicitate, anergie etc.). Infecția HIV determină scăderea numărului de limfocite T4, imunodepresia. Când acest număr se reduce până sub un anumit nivel minim necesar, apar manifestări de SIDA.

Limfocitele T4 suportă și numeroase modificări funcționale. Implicarea diferențiată a celor două subpopulații de limfocite (T4 și T8) este caracterizată prin reducerea numărului de limfocite T4 și creșterea tranzitorie a numărului de limfocite T8 în primele faze ale infecției cu HIV, ceea ce face raportul T4:T8 subunitar. Numărul limfocitelor T8 se reduce în faza terminală. La aceasta se adaugă și efectele HIV asupra altor celule implicate în procesele de apărare imună (limfocitele B, macrofagele, celulele NK-kileri). Hiperactivitatea limfocitelor B conduce la o secreție excesivă de imunoglobuline policlonale.

Tulburările cumulate ale imunității umorale și în special celulare în infecția HIV conduc la o dereglare profundă a capacității de apărare la infecțiile oportuniste virale și bacteriene, în mod deosebit la bacterii condiționat patogene. Crește susceptibilitatea la boli parazitare, fungice și tumori. Concomitent, crește posibilitatea reacțiilor autoimune, la care organismul începe să se atace el însuși.

Virusul HIV depășește bariera hematoencefalică și infectează creierul, unde și se replică. Replicarea virusului în creier la început poate avea loc fără a fi însoțită de manifestări clinice, dar poate induce manifestări clinice: meningite, encefalite, edem cerebral.

În lichidul cefalorahidian se înregistrează: pleiocitoză, proteinorahie sporită, glucorahie redusă. EEG e de tip lent.

Tomografia computerizată prezintă dilatație a ventriculilor cerebrali și atrofie cerebrală.

CLASIFICAREA INFECȚIEI CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE LA COPII

O persoană infectată HIV, fiind clasificată într-o grupă, nu poate fi reclassificată în alta mai puțin severă, chiar și în cazul în care parametrii clinici și imunologici se ameliorează.

Categoria N – asimptomatic – copil HIV pozitiv fără manifestări clinice caracteristice infecției HIV sau prezintă numai una din manifestările clinice înscrise în categoria A.

Categoria A – simptomatologie ușoară – copil HIV pozitiv care prezintă două sau mai multe dintre manifestările clinice indicate în continuare, dar nu prezintă nici una din grupele B sau C:

- limfadenopatie (>0,5 cm cu cel puțin două localizări);
- hepatomegalie;
- splenomegalie;
- dermatită;
- parotidită;
- infecții respiratorii repetate sau persistente, sinuzită, otita medie;
- localizarea bilaterală este egală cu o singură localizare.

Categoria B – simptomatologie moderată – copil HIV pozitiv care nu prezintă simptome ce se referă la grupa C, ci alte simptome atribuite infecției HIV:

- anemie (Hb<8g/dl), neutropenie (<1000/mm), sau trombocitopenie (<100.000/mm) cu de durată egală sau mai mare de 30 zile;
- meningită bacteriană, pneumonie sau septicemie (un singur episod);
- candidoza orofaringiană persistentă (mai mult de două luni);
- cardiomiopatie;
- infecție cu virusul Cytomegalic cu debutul ce precede vârsta copilului de o lună;
- diaree recurentă sau cronică;
- hepatită;
- stomatita cu virusul Herpes simplex recurentă (mai mult decât două episoade într-un an);
- herpes Zoster – mai mult de două episoade, sau mai mult de un dermatom.
- leiomiosarcom;
- pneumonie interstițială limfoidă;
- nefropatie;
- febră persistentă (cu durată mai mare de o lună);
- toxoplasmoză (debutul precedă vârsta copilului de o lună);
- varicelă diseminată.

Categoria C – simptomatologie severă – copil HIV pozitiv care prezintă oricare dintre manifestările clinice înscrise în definiția de caz SIDA pentru supraveghere (a.1987):

- infecții bacteriene severe, multiple sau recurente: septicemie, pneumonie, meningită, infecții ale oaselor și articulațiilor sau abcese ale organelor interne;
- candidoză esofagiană sau pulmonară;
- coccidioidomicoză diseminată;
- criptococoză extrapulmonară;
- criptosporidioză și izosporidioză cu diaree persistentă peste o lună;
- citomegalie cu debutul simptomatologiei precedând vârsta copilului de o lună;
- retinită CMV;
- encefalopatie;
- infecție cu Herpes simplex care produce ulcer mucocutanat și persistă mai mult de o lună, esofagită, pneumonie, bronșită;
- histoplasmoză diseminată;
- sarcom Kaposi;
- limfom primar cerebral;
- limfom Burkitt sau imunoblastic, sau limfomul cu celule mari;
- tuberculoză diseminată sau extrapulmonară;
- infecție cu mycobacterium, alte specii sau specii neidentificate, diseminate;
- pneumonie cu Pneumocystis jirovecii;
- leucoencefalită multifocală progresivă, septicemie cu Salmonella (netifoidică) recurentă;
- toxoplasmoză cerebrală cu debut după prima lună de viață;
- wasting sindrom în absența unei boli (alta decât HIV) capabile să inducă simptomatologia următoare: pierderea în greutate persistentă mai mult decât 10% față de greutatea normală, la un copil în vârstă mai mare de 1 an, plus: diaree cronică (cel puțin 2 scaune pe zi cu o durată de peste 30 de zile) sau febră (măsurată) cu o durată de peste 30 de zile intermitentă sau continuă.

Clasificarea imunologică și cea clinico-imunologică sunt prezentate în tabelele 29 și 30.

Tabelul 29

Clasificarea imunologică la copii mai mici de 13 ani infectați HIV

Gradul supresiei imune	V â r s t a					
	<12 luni		1-5 ani		6-12 ani	
	Limfocite CD4					
	Nr.	% din totalul limfocitelor	Nr.	% din totalul limfocitelor	Nr.	% din totalul limfocitelor
Absentă	Peste 1500	Peste 25	Peste 1000	Peste 25	Peste 500	Peste 25
Moderată	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
Severă	<750	<15	<500	<15	<200	<15

* *Nota.* La copii este important nu numărul absolut de limfocite CD4, ci raportul procentual al lor.

Tabelul 30

Clasificarea clinico-imunologică a infecției HIV la copii mai mici de 13 ani

Categorii imunologice	Grupele clinice				Imunologic					
	N	A	B	C	Vârsta copilului					
	Asimptomatic	Semne și simptome minore	Semne și simptome moderate	Semne și simptome severe	<12 luni		1-5 ani		6-12 ani	
					Nr. CD 4	%	Nr. CD4	%	Nr. CD 4	%
Supresie evidentă (1)	N 1	A 1	B 1	C 1	Peste 1500	Peste 25	Peste 1000	Peste 25	Peste 500	Peste 25
Supresie moderată (2)	N 2	A 2	B 2	C 2	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
Supresie severă (3)	N 3	A 3	B 3	C 3	Sub 750	Sub 15	Sub 500	Sub 15	Sub 200	Sub 15

Dacă gradul de imunosupresie (numărul de CD4) nu este posibil de a fi determinat, putem utiliza clasificarea clinică a infecției HIV (OMS, a.1994):

- 1) perioada de incubație;
- 2) infecția acută (primoinfecția);
- 3) infecția cronică asimptomatică;
- 4) infecția cronică simptomatică (corespunde categoriei A);
- 5) pre SIDA sau complexul SIDA – asociat (corespunde categoriei B);
- 6) SIDA (corespunde categoriei C).

I. Perioada de incubație. Incubația durează 3-4 săptămâni (mai scurtă fiind după hemotransfuzii).

II. Infecția acută (primoinfecția). Primele manifestări clinice apar la 20-30% dintre persoanele infectate. Primoinfecția evoluează cu următoarele sindroame:

- sindrom de mononucleoză infecțioasă (20-50% din cazuri) cu febră, artralgii, mialgii, hipertrofie poliganglionară, hepatomegalie, uneori splenomegalie, hipertransaminazemie, în sânge limfocite tinere (dar „mononucleoză cu limfopenie”);
- sindromul respirator (febră, intoxicație, faringită, tonsilită;
- limfadenopatie, uneori erupții cutanate, posibilă pneumonie intestinală);
- sindrom diareic;
- sindrom hemoragic (trombocitopenie acută, trombocite < 50 mii/mkl);
- manifestări neurologice (encefalită, meningită seroasă, neuropatii periferice).

Durata infecției acute – de la 1-2 săptămâni până la 2-3 luni. Persoana este contagioasă.

În prezența manifestărilor clinice ale stadiului inițial al bolii, infecția cu HIV ar putea fi suspectată în cazul existenței și altor argumente pentru aceasta (apartenența unui grup de risc) și confirmată serologic.

III. Infecția cronică asimptomatică. Infecția acută trece în infecție asimptomatică de durată lungă între 2-3 și peste 10 ani și mai mult în funcție de vârsta copilului (mai scurtă la sugari și mai lungă la copii mari și adulți), de calea de inoculare și masivitatea infecției (mai scurtă în cazul infecției posttransfuzionale și perinatale), de tipul virusului (pentru HIV 2 mai lungă) etc. În primele 3 luni ale acestei perioade, bolnavul este contagios, însă nu posedă anticorpi circulanți decelabili prin teste uzuale. Apoi se realizează seroconversia și testele serologice devin pozitive. Contagiozitatea se menține. Fiind seropozitivi, pacienții au starea generală nemodificată și o adenopatie moderată în marime și număr.

IV. Infecția cronică simptomatică (corespunde categoriei A).

V. Pre SIDA sau complexul SIDA asociat (corespunde categoriei B).

VI. SIDA (corespunde categoriei C).

PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI DE EVOLUȚIE ALE INFECȚIEI HIV ȘI SIDA LA COPII [2, 5]

La copiii mari, infecția HIV evoluează aproape ca la adulți. Consecințele grave sunt mai puțin frecvente la copii mari la care sistemul nervos central anterior a reușit să se dezvolte normal. Copiii infectați postnatal fac o evoluție a infecției HIV mai lentă decât cei infectați vertical. Evoluția infecției perinatale este mai rapidă (în 2-4 ani ajunge la stadiul final de SIDA). La copii de vârstă

fragedă, cele mai frecvente manifestări clinice sugestive pentru infecția HIV sunt: febra persistentă, diareea persistentă sau recidivantă, transpirații nocturne, hepato-, splenomegalia, limfadenopatia generalizată, pneumonia interstițială primară, manifestările neurologice (50%), scaderea staturo-ponderală.

Din infecțiile oportuniste indicatoare, cele mai frecvente la copii sunt: infecțiile bacteriene cu pneumococi, salmonele, escherichii, haemophilus influenzae, des nosocomiale; infecțiile virale (cu virusuri respiratorii, herpes simplex, herpes zoster), moluscum contagiosum cu localizări multiple, boli parazitare (scabie generalizată norvegiană infectată). Infecția HIV la copii este frecvent asociată cu hepatita virală B și C. Infecțiile intercurrente la copii cu infecția HIV (rujeola, varicela etc.) au o evoluție durabilă cu complicații. Pneumonia cu Pneumocistis jiroveci la copii are o evoluție mai rapidă. Mai rar decât la adulți se observă tumorile maligne.

În infecția cu HIV intrauterină sunt caracteristice:

- microcefalia;
- anomalii multiple craniene și faciale;
- fruntea bombată asemănătoare cu o cutie;
- turtirea piramidei nazale;
- vicii cardiace;
- exoftalm, strabism;
- sclere albastre;
- retard psihic și fizic;
- copiii se nasc prematuri.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul infecției cu HIV se bazează pe date clinice, epidemiologice și de laborator.

Datele clinice au fost descrise mai sus. Din datele epidemiologice se iau în considerare:

- existența infecției HIV la mamă sau la alți membri ai familiei;
- existența în antecedente a unor transfuzii de sânge necontrolat serologic și derivaților de sânge;
- intervenții chirurgicale, tratamente parenterale multiple;
- la copii mari: toxicomania de uz intravenos, viața sexuală dezordonată și neprotejată, boală sexual-transmisibilă, abuzat sexual.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR. Se aplică un șir de teste.

Teste virusologice: detecția HIV prin cultură și reacția de polimerizare în lanț (RPL) a ADN sau ARN polimerazei. La majoritatea copiilor infectați în vârstă de până la o lună și practic la toți copiii infectați în vârstă de până la 6 luni, testele virusologice pozitive indică prezența infecției cu HIV. Testarea diagnostică trebuie realizată în primele 48 de ore de viață (circa 40% rezultate pozitive la copiii infectați), la vârstă de 6 săptămâni, la vârstă de 3 luni. RPL ADN HIV

este metoda virusologică preferată pentru diagnosticarea infecției cu HIV la copii mai mici de 18 luni (5).

Deteția HIV prin cultură are o sensibilitate similară cu RPL ADN, însă este costisitoare și prezintă rezultate mai întârziate.

Testele care determină ARN HIV plasmatic pot fi de asemenea utile în diagnosticul infecției perinatale. **Testele de determinare a ARN HIV** sunt utilizate pentru aprecierea concentrației virale în sângele periferic (“încărcătura virală”) în scop de diagnostic, de precizare a progresiei bolii și de control asupra eficacității terapiei antiretrovirale.

Testarea inițială (probele de sânge din cordonul ombilical nu trebuie folosite), până la vârsta de 48 de ore cu rezultat pozitiv, indică infecția precoce intrauterină. Copiii cu rezultate negative la aceste testări (inclusiv în prima săptămână de viață) și rezultate ulterioare pozitive sunt considerați ca având infecție tardivă.

Testele pentru detectarea antigenului p24 sunt specifice pentru infecția cu HIV la copii, dar mai puțin sensibile comparativ cu cele expuse mai sus. Folosirea izolată a testelor pentru **antigenul p24** este recomandată pentru diagnosticul infecției cu HIV la copii în vârstă de până la o lună.

Teste serologice de depistare a anticorpilor anti-HIV (AIE sau testul rapid). AIE (relativ ieftină, sensibilă și specifică) are valoare de depistare a copiilor infectați cu HIV, de la vârsta de 18 luni, dar rezultatele pozitive se confirmă neaparat prin teste virusologice(5). AIE poate avea rezultate fals pozitive la nou-născuți, copii până la vârsta de 18 luni (sunt anticorpii materni de tip IgG transmitere transplacentară) dar și din motive tehnice (5% din cazuri). Sunt posibile și rezultate fals negative în perioada bolii, când încă nu au apărut anticorpii sau titrul lor este mic (la copii titrul anticorpilor este mai mic decât la adulți).

Din aceste considerente, atât în cazul rezultatului pozitiv, cât și al celui negativ, la copii cu suspiciune clinico-epidemiologică acest test se repeta imediat în altă probă de sânge (în primul caz) sau la 3 luni (în ultimul caz).

Potrivit recomandărilor biroului regional pentru Europa al OMS, copiii născuți din mame HIV infectate nu trebuie să fie alimentați la sân. Dacă totuși copilul este alăptat la sân, investigațiile virusologice pot fi efectuate în orice moment. Dacă rezultatul este negativ, testarea repetată urmează să fie efectuată nu mai devreme decât peste 6 săptămâni după sistarea completă a alimentației naturale la sân.

Două sau mai multe rezultate negative la testele de determinare a anticorpilor anti-HIV efectuate la vârsta între 6 și 18 luni exclude infecția cu HIV la copii fără date clinice de infecție. Infecția cu HIV poate fi exclusă la vârsta de 18 luni, dacă testul de determinare a anticorpilor anti-HIV este negativ, hipogamaglobulinemia e absentă, testele virusologice de determinare a HIV sunt negative și copilul nu are semne clinice definitorii pentru SIDA.

Teste pentru punerea în evidență a tulburărilor imunologice pe parcursul bolii și urmărirea evoluției bolii sub tratamentul antiretroviral.

Cunoașterea statutului imunologic (numărul de limfocite CD4) al copilului cu infecție HIV și SIDA are importanță pentru stabilirea conduitei terapeutice și pentru monitorizarea ulterioară a infecției. Valorile CD4 e necesar să fie apreciate cât de curând posibil, după ce copilul a avut rezultate pozitive la testarea pentru HIV și în continuare fiecare 3 luni. Valorile limfocitelor CD4 vor fi determinate atunci, când starea copilului este stabilă clinic (în absență bolilor intercurrente).

La alte tulburări imunologice se referă: raportul CD4/CD8 subunitar (normal este între 1 și 2), limfopenie totală, hipergamaglobulinemie policlonală (IgG și IgA mai ales), anergie la intradermoreacții.

Teste biochimice: hipoalbuminemie și hipergamaglobulinemie, hipocolesterinemie etc.

Modificări hematologice: anemie, leucopenie sub $4 \times 10^9/l$, neutropenie, trombocitopenie, VSH accelerată. La copii mici mai frecvent se înregistrează anemie, leucocitoză, limfocitoză, trombocitopenie, VSH accelerată.

TRATAMENT. Tratamentul etiologic antiretroviral. Strategiile terapeutice se concentrează recent asupra instituirii precoce a tratamentelor antiretrovirale capabile să suprimă la maximum replicarea virală pentru a reduce dezvoltarea rezistenței virale și a menține funcția imună a organismului [1]. S-a demonstrat că riscul pentru transmiterea perinatală poate fi diminuat substanțial prin terapia antiretrovirală administrată în timpul sarcinii, a travaliului și la nou-născut. Profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis jiroveci* trebuie inițiată la vârstă de 4-6 săptămâni, la toți copiii născuți din mame infectate HIV.

Terapia antiretrovirală este recomandată la copii infectați cu HIV, având simptome clinice ale infecției, dovadă a supresiei imune indiferent de vârsta copilului, stadiul clinic al infecției sau de concentrația virală. S-a demonstrat că terapia antiretrovirală la copii cu semne clinice ale infecției cu HIV încetinește progresia clinică și imunologică, îndepărtează sfârșitul letal.

Medicamentele antiretrovirale (ARV) actuale vizează 5 momente ale replicării virale:

- atașarea HIV de celula-gazdă;
- fuzionarea HIV cu celula-gazdă;
- revers-transcrierea ARN viral;
- integrarea ADN proviral;
- crearea de proteine virale funcționale prin acțiunea proteazei virale.

Clase de preparate ARN:

- inhibitori de fuziune (Enfuviatide), Fuzeron;
- inhibitorii coreceptorilor HIV- Maraviroc;
- inhibitori de reverstranscriptază:

- ✓ INRT – inhibitori nucleozidici (Zidovudina, Lamivudina, Abacovir);
- ✓ INNRT – inhibitori nonnucleozidici (Nevirapina, Efavirenz);
- ✓ Inhibitori de protează – Lopinavir, Ritonavir, Darunovir, Atazanavir;
- ✓ Inhibitori de integrază – Raltegravir, Isentress, Dolutegravir.

Primul preparat a fost descoperit în a.1987 – Zidovudina (Azidotimidina, sau Retrovir), doza minimală activă pentru copil fiind de 300 mg pe zi.

Inhibitorii de proteaze sunt recomandate în combinație triplă sau quadriplă cu 2-3 inhibitori de reverstranscriptază. Aceste preparate sunt: Nelfinavir, Ritonavir, Norvir, Lopinavir. Inhibitori de proteaze cu forme de prezentare pentru sugari și copiii mici sunt: Nelfinavir sub formă de praf care poate fi amestecat cu apă sau alimente, Ritonavir în formă de lichid. Dozele acestor preparate pentru copiii în vârstă de până la 2 ani încă nu au fost stabilite. Datele referitoare la dozarea preparatelor antiretrovirale la nou-născuți sunt foarte limitate.

Monoterapia cu preparate antiretrovirale în prezent nu mai este recomandată în tratamentul infecției cu HIV.

Terapia combinată (2,3 și chiar 4 preparate) este recomandată pentru toți copiii și adolescenții care sunt tratați cu antiretrovirale [1,5]. În comparație cu monoterapia, terapia combinată:

- reduce progresarea bolii;
- determină un răspuns virusologic mai intens și mai prelungit;
- întârzie dezvoltarea mutantelor virale rezistente la medicamentele folosite.

Copiii în vârstă de până la un an, identificați cu infecție HIV, trebuie tratați aplicând combinația de medicamente antiretrovirale.

În cazul infecției primare perinatale, se recomandă terapia triplă, deoarece asigură cea mai bună ocazie de menținere a funcției imune și de întârziere a progresiei bolii.

Scopul terapiei antivirale este supresia maximă a replicării virale.

Schemele terapiei antiretrovirale (TARV) de prima linie la copil sunt prezentate în tabelul 31.

Tabelul 31

Schemele (TARV) de prima linie la copil

Vârsta	Clasele de ARN	De bază	Alternative
0-6 ani	2INTI +1IP	Abacavir+Lamivudină + Lopinavir/ritonavir	Zidovudină+ Lamivudină+ Raltegravir
6-12 ani	2INTI +INSTI	Abacavir+Lamivudină+ Dolutegravir	Zidovudină+ Lamivudină sau Emtricitabină+Raltegravir+ Lopinavir/ritonavir sau Raltegravir

Ineficacitatea terapiei TARV primei scheme poate fi apreciată nu mai devreme decât peste 24 săptămâni de tratament și cu condiția respectării regimului.

Dozele preparatelor ARV se vor verifica la fiecare 3 luni de tratament în mg/kg/corp.

Succesul și eșecul TARV.

Succesul TARV este considerat atunci când peste 6 luni de inițiere se constată supresia virală (ARN HIV nedetectabil).

Eșecul TARV se determină prin:

- **eșecul virusologic** – menținerea sau chiar creșterea valorilor ARN (ÎV este mai mare decât 1000 copii/ml în urma a două investigații consecutive după 6 luni de la inițierea tratamentului. (În condițiile asigurării unei bune aderențe la tratament);
- **eșecul clinic** – apariția manifestărilor clinice primare sau recidivante, care indică o imunosupresie severă (stadiul clinic III-IV după OMS), stări clinice după 6 luni de tratament, care trebuie confirmate cu prezența eșecului virusologic;
- **eșecul imunologic** – se consideră la copiii mai mari de 5 ani cu nivelul CD4 mai mic de 100 celule/mm³, iar la copil mai mic de 5 ani, nivelul CD4 mai mic de 200 celule/mm.

Modificarea terapiei antiretrovirale se face din următoarele motive:

- a) progresia bolii dovedită în baza parametrilor virusologici, imunologici și clinici;
- b) toxicitate și intoleranță la preparatele utilizate;
- c) date noi despre preparate mult mai eficiente;
- d) creșterea încărcăturii virale;
- e) considerații imunologice și clinice.

Se vor schimba toate 3 preparate [4] din combinația anterioară (un alt regim antiretroviral).

Tratamentul infecțiilor oportuniste. Tratamentul infecțiilor oportuniste depinde de etiologia și gravitatea lor, durata bolii, evoluția recidivantă, infecțiile asociate. Există mai multe preparate care se încearcă în tratamentul bolilor oportuniste în infecția HIV și SIDA la copii.

A. Infecțiile virale:

Infecțiile cu **virus Herpes simplex** se tratează cu Aciclovir per os, 200 mg, de 5 ori pe zi; în cazuri grave – i.v., 15-30 mg/kg/zi diluat în Sol.Glucoză 5%, în 3 perfuzii/zi pe parcursul a două săptămâni, apoi per os, 600-800 mg/zi, în 4 prize pe viață.

Varicela se tratează cu Aciclovir: sugari 30 mg/kg/zi în trei doze i.v. diluat în 100 ml de Sol.glucoza 5%, în perfuzie de 1 oră, timp de 7-10 zile. Copii peste

1 an: 500 mg/kg/doza la fiecare 8 ore i.v. diluat în 100 ml de Sol.glucoză 5%, în perfuzie de 1 oră, 7-10 zile.

Infecția **cu citomegalovirus** se tratează cu Ganciclovir, i.v., în doză zilnică de 10 mg/kg, în doua perfuzii lente pe zi, 21 de zile.

B. Infecțiile bacteriene:

Infecțiile cu pneumococi și cu *Haemophilus influenzae* (meningite, pneumonii, septicemii) se tratează cu două antibiotice: cefalosporine de gen. a II-a sau a III-a, Augmentin cu aminoglicozide (Gentamicină sau Amikacină), în doze de vârstă, 14 zile (în infecția cu *Haemophilus influenzae* – 21 de zile).

Salmonelozele (forme generalizate) se tratează cu betalactamine (Augmentin, Unasin), chinolone (Pefloxacină sau Ciprofloxacină) sau cefalosporine de generația a III-a.

C. Infecțiile cu micobacterii:

Tuberculoza pulmonară și extrapulmonară se tratează cu 4 preparate tuberculocide (Rifampicină, Etambutol, Pirazinamidă și Isoniazidă). Infecțiile cu micobacterii atipice intracelulare (3 sau 4 preparate din Claritromicină sau Azythromicină în asociere cu Etambutol și Amikacină).

D. Infecțiile fungice:

Candidozele profunde și generalizate se tratează cu Ketoconazol, Fluconazol. Criptococcoza – cu Amfotericină B cu Flucitozină. Histoplasmoza – cu Amfotericină B.

E. Infecțiile cu protozoare:

Pneumocistoza se tratează cu Co-trimoxazol (per os și i.v.) în doza de 20 mg/kg/zi, 14-21 de zile, apoi în doza de întreținere – 20 mg/kg/zi, per os.

Toxoplasmoza se tratează cu Pirimetamină 50-75 mg/kg/zi asociată cu Sulfadiazină (4-8 g/kg/zi) și cu acid folinic 10 mg/zi în cură indefinită. Se pot folosi antibiotice: Claritromicină cu Doxiciclină.

Isosporiaza se tratează cu Co-trimoxazol sau Pirimetamină cu acid folinic.

Criptosporidiaza se poate trata cu Rovamicină 3-4g/zi sau cu Eritromicină.

Strongiloidoza se tratează cu Tiabendazol 50 mg/kg/zi (la 12 ore) sau cu Mebendazol 5-7 zile.

PROFILAXIE. Se fac mai multe încercări pentru a obține vaccinul contra infecției cu HIV, dar profilaxia specifică nu este până acum rezolvată.

Pentru reducerea riscului de transmitere materno-fetală a infecției cu HIV, se efectuează:

- controlul serologic al tuturor gravidelor;
- prescrierea medicației antiretrovirale antepartum, intrapartum și postpartum;
- acțiuni obstetricale raționale (operația cezăriană);

- evitarea alaptării de către mamele seropozitive;
- se recomandă controlul serologic înainte de căsătorie. Transmiterea virusului pe cale parenterală prin sânge și derivați de sânge se evită prin utilizarea instrumentelor de unică folosință, sterilizarea instrumentelor de folosire repetată prin autoclavare, căldură uscată și dezinfecție, testarea serologică a donatorilor de sânge la anticorpi anti-HIV, restrângerea transfuziilor de sânge și de derivați de sânge copiilor etc.

Transmiterea infecției cu HIV sexuală e posibilă și la copii. Pentru a o evita este foarte importantă educația sanitară în școli (discuții, prelegeri), de asemenea prin mass-media.

Profilaxia infecțiilor oportuniste – vaccinarea conform calendarului (tabelul 32) poate fi efectuată în perioada asimptomatică a infecției HIV. Infecțiile oportuniste pot fi prevenite și prin evitarea contactelor cu bolnavi, la fel și prin administrarea o dată în lună a gamaglobulinei de uz intravenos.

Tabelul 32

Recomandări pentru imunizarea copiilor infectați cu HIV în conformitate cu Programul Național de Imunizări al Republicii Moldova [3]

Vaccinul	Infecția HIV asimptomatică	Infecția HIV simptomatică
BGG	Da	Nu
DTP, anatoxin tetanică, Td, DT	Da	Da
VPO, IPV	Da	DA
Rujeolic (solitar sau în combinație cu alte vaccinuri)	Da	Da CD4>200 (>15%)
Haemophilus influenzae tip B	Da	Da
HepB	Da	Da, 4 doze, doza dublă, examinarea seroconversiei, revaccinări
HepA	Da	Da, examinarea seroconversiei, revaccinări
Vaccinul pneumococic conjugat	Da	Nu
Vaccinul meningococic conjugat	Da	Da
Febra galbenă	Da	Nu
Vaccinul inactivat antigripal	Da	Da
Vaccinul rotaviral	Da, la sugari și prematuri	Nu sunt date suficiente

Bibliografie

1. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents, recommendations for a public health approach. Geneva:World Health Organization, 2010. (<http://whglbdoc.who.int/publication/2010/9789241599764-eng.pdf>, accessed 25 August 2015).
2. Friptu V., Rusu Galina și coaut. Infecția HIV și SIDA cu transmitere materno-fetală. Chișinău, 2008.
3. Ghid național de tratament și îngrijiri în infecția HIV și SIDA. Chișinău, 2010.
4. GHID PRACTIC. Activitățile de imunizare în practica medicală. Centrul Național de Sănătate Publică.
5. Infecția cu HIV la copii 0-10 ani. Protocol clinic național. Chișinău, 2017.

NEUROTOXICOZA (ENCEFALOPATIA TOXIINFECTIOASĂ) ÎN MALADII INFECTIOASE LA COPII DE VÂRSTĂ FRAGEDĂ

Neurotoxicoza este un sindrom clinic complex și foarte grav, instalat brusc, produs de microorganisme și toxinele eliberate de acestea, caracterizat prin afecțiuni nervoase și viscerale multiple, insuficiență hemodinamică acută și suferință celulară consecutivă [1].

Lezarea toxică a sistemului nervos poate fi considerată ca una din cele mai grave complicații ale bolilor infecțioase la copii, mai ales la cei de vârstă fragedă, determinând un prognostic nefavorabil. Neurotoxicoza este mai frecventă în viroze respiratorii: gripă, adenoviroze, viroze respiratorii sincițiale (29-75%), îndeosebi când sunt asociate cu infecțiile bacteriene. În infecțiile gastrointestinale, neurotoxicoza se evidențiază la 26,5-56,6% din bolnavi.

Apariția și evoluția neurotoxicozei, precum și consecințele ei, se află în deplină dependență de:

- starea generală a organismului și în special a sistemului nervos central în perioada precedentă;
- starea de reactivitate scăzută a organismului prin imbolnăviri (viroze repetate etc.), anemie, rahitism, alergii etc;
- particularitățile SNC anatomo-fiziologice, de neuropremorbidul specific. Se au în vedere: neuroinfecții, intoxicații acute cu toxice convulsivante, traumatisme craniocerebrale, encefalopatii perinatale;
- premorbidul alergic.

Pornind de la cele menționate, se poate concluziona că cea mai mare atenție medicul de familie e necesar să acorde copiilor cu astfel de antecedente, unindu-i într-un grup special de „copii cu pericol de neurotoxicoză” pentru supraveghere și tratament periodic.

Măsurile de profilaxie și tratament aplicate pot conduce la scăderea mortalității și invalidității copiilor. În prezent, mortalitatea sugarilor mici cu acest sindrom toxic atinge peste 40%, iar jumătate din cei rămași în viață se aleg cu sechele importante.

Există mai mulți termeni care pot sugera polimorfismul clinic al manifestărilor neurologice în bolile infecțioase la copii, și anume: „toxicoza infecțioasă primară”, „encefalopatie acută”, „encefalopatie toxică”, „reacție encefalică” etc.

Medicii pediatri din Republica Moldova folosesc termenul „neurotoxicoză” după Iu. E. Veltișcev care, în a. 1969, a publicat definiția acestuia în felul următor: „Neurotoxicoza este o stare gravă a organismului ce apare prin lezarea sistemului nervos central de către microorganisme, toxine sau substanțe toxice apărute în metabolism și procesele imunologice”.

De fapt, termenul „neurotoxicoză” pentru prima dată a fost propus de R. Marquezi și R. Debrai (a.1954) care au descris toxicoza sistemului nervos în bolile infecțioase. De menționat că manifestările clinice și modificările morfo-patologice ale bolilor infecțioase în formele toxice și cele în neurotoxicoză sunt identice, ceea ce permite de a considera toxicoza infecțioasă drept neurotoxicoză.

Particularitățile morfofiziologice ale organismului sugarului îi asigură acestuia o deosebită predispunere la neurotoxicoză, și anume:

- a) insuficiența imunologică care face posibilă generalizarea infecțiilor virale și bacteriene;
- b) particularitățile sistemului nervos central;
- c) imaturitatea histologică, biochimică și funcțională:
 - scoarța cerebrală nediferențiată;
 - mielinizarea insuficientă a căilor nervoase;
 - dezvoltarea rapidă a creierului care induce hiperemie și așa numitul „edem fiziologic”;
 - instabilitatea neurovegetativă;
 - configurația spațiului subarahnoidian care la sugar este mic, ceea ce are drept consecință instalarea rapidă a hipertensiunii intracraniene;
 - pragul convulsivant scăzut;
 - bogăția în apă a creierului.

O atenție deosebită se acordă patologiei cerebrale perinatale în cazul căreia la 92% din copii cu boli infecțioase se dezvoltă neurotoxicoza.

PATOGENIE. Mecanismul de producere al neurotoxicozei este complex.

Neurotoxicoza are drept bază lezarea sistemului nervos central și vegetativ de bacterii, toxine, substance eliminate de virusuri, produsele descompunerii țesuturilor, produsele toxice din metabolism patologic, care prin acțiunea sa asupra vaselor sanguine conduc, în primul rand, la spasmarea lor, apoi la dilatare.

Elementele fundamentale constau din decompensarea acută a patului vascular prin reducerea bruscă a volumului circulant și creșterea rezistenței periferice, urmată de tulburări importante în microcirculație și instalarea tulburărilor metabolice grave. Paralel se declanșează o hiperactivitate a sistemului nervos simpatic, manifestată printr-o vasoconstricție periferică prin secreție de cateholamine.

Prin urmare, se realizează hipoxia tisulară și producerea de histamină și substanțe histaminiforme care provoacă creșterea permeabilității peretelui vascular și dereglarea microcirculației. Apar edemul perivascular și hemoragii, precum și manifestări de coagulare intravasculară diseminată.

Agravarea hipoxiei produce dereglări homeostazice-modificarea influxurilor și efluxurilor ionilor de Na și acidoză metabolică, iar activarea sistemului kininelor contribuie la creșterea permeabilității barierei hematoencefalice și la pă-

trunderea kininelor libere în LCR care, acționând în mod direct asupra țesuturilor nervoase și vasculare, stimulează producerea LCR în exces, provoacă **edem cerebral și hipertensie intracraniană**. Histopatologic, neurotoxicoza prezintă edem cerebral prin encefalopatie metabolică cu lezarea mitocondriilor celulare.

TABLOU CLINIC. Tabloul clinic al neurotoxicozei prezintă în primul rând:

- dereglări neurologice;
- insuficiența hemodinamicii periferice;
- hipertermie.

Aceste sindroame pot fi frecvent însoțite de insuficiență: respiratorie, cardiovasculară, renală, hepatică, suprarenală.

Neurotoxicoza se prezintă clinic în faze sau stadii, a căror desfășurare este deosebit de rapidă și, totodată, importantă pentru succesul măsurilor terapeutice.

I. Faza hiperdinamică sau iritativă se caracterizează prin debut acut, brusc. Cele mai importante semne sunt:

- hipertermie (39-40°C);
- agitație, hiperexcitabilitate psihomotorie;
- vome repetate, insomnie, somn inversat, somn superficial (cu tresăriri, țipete în timpul somnului);
- hiperestezie;
- cefalee stabilă;
- tremor, mișcări de stereotip;
- convulsii scurte clonice;
- dispnee, tahipnee, tahicardie (pulsul accelerat);
- TA crescută sau în normă;
- tegumente calde, uscate, fără erupții, faciesul congestionat;
- pupile miotice cu reacție la lumină;
- hipertonie musculară;
- reflexe osteotendinoase exagerate;
- fontanelă anterioară sub presiune;
- redoare de ceafă ușoară;
- piele uscată și palidă;
- diureză adecvată.

Durata fazei I este, de obicei, scurtă (câteva ore) și observată mai frecvent în condiții de domiciliu. Trece ușor în faza II, semnele căreia vor fi evidențiate la internare.

II. Faza hipodinamică, cu semne de inhibiție a SNC și tulburări de conștiință (somniațență), este caracterizată prin:

- hipertermie stabilă, malignă;
- adinamie, hipotonie musculară;
- somnolență, dezorientare;

- convulsii clonice, tonice și clonico-tonice generalizate;
- hiperestezie;
- semne de iritare meningiană – redoare de ceafă, semnele Lesage, Kernig, Brudzinski, LCR fiind hipertensiv, normal la analiză;
- fontanela anterioară sub presiune sau bombată;
- pupile miotice cu reacție la lumină slabă;
- tegumente palide, cianoză, desen marmorat, sclere injectate;
- membre reci și umede (debitul cardiac scăzut, hipovolemie);
- reflexe osteotendinoase diminuate;
- paralizii de nervi cranieni (III, IV, VII) și alte semne cerebrale de focar;
- cord: limitele crescute, zgomote asurzite, tahicardie, apoi bradicardie; bradiaritmie, TA scăzută;
- pulmoni: tahipnee, raluri umede;
- hepatomegalie;
- oligoanurie;
- pareză intestinală;
- coagulopatie de consum.

III. Faza terminală (coma cerebrală profundă).

Semne caracteristice:

- comă profundă, lipsește orice reacție la mediul extern și stimulenți fizici;
- temperatura corpului scăzută, subnormală (hipotermie);
- tegumente cianotice, marmorate, reci, cu manifestări hemoragice;
- pupilele dilatate, anizocorie, lipsește reacția la lumină;
- disfagie, disfonie, strabism, semnul „soarele apune”, ptoză palpebrală și alte semne de focar;
- hipotonie musculară, atonie;
- reflexele peretelui abdominal și osteotendinoase lipsesc;
- apariția reflexelor patologice;
- convulsii tonice, tonico-clonice;
- semnele meningiene dispar;
- bradicardie, bradiaritmie, TA scăzută, zgomote cardiace asurzite;
- manifestări hemoragice și digestive;
- apare rigiditate de decerebrare;
- examenul fundului de ochi determină: edem papilar (semn de edem cerebral acut în neurotoxicoză), spasme arteriolare, dilatație venoasă, hemoragii perivasculare, edem retinian (aspect hipertensiv).

În fazele II și III, hipertensiunea intracraniană se mărește până la decompensare, apare pericolul de dislocare a creierului și strangulare a trunchiului cerebral, caracterizată clinic prin insuficiență respiratorie și cardiovasculară severă.

Criteriile clinice de dislocare cerebrală sunt:

- dispnee în progres;
- bradipnee, respirație aritmică;
- bradiaritmie;
- semne clinice de edem pulmonar;
- midriază, uneori anizocorie;
- pupilele dilatate nu reacționează la lumină;
- tensiunea arterială scăzută;
- tresăriri convulsive sau mișcări involuntare rapide ale unui grup muscular;
- comă.

După I. Ilciuc cu coaut. (a.1996), neurotoxicoza (encefalopatia toxico-infecțioasă) poate fi clasificată conform gradului de severitate, iar sindroamele clinice de bază pot fi divizate în sindroame preponderent cerebrale și sindroame preponderent somatice (tabelele 33 și 34).

Tabelul 33

Particularitățile clinice de afectare a SNC în neurotoxicoză la copii de vârstă fragedă

Semne clinice	Gradele de severitate a neurotoxicozei		
	I	II	III
Conștiența	Excitație psihomotorie	Inhibiție psihomotorie până la somnolentă	Sopor, comă
Somnul	Superficial	Somnolență	Sopor, comă
Convulsii	Stare preconvulsivă sau convulsii	Tonico-clonice, se repetă frecvent	Tonico-clonice sau tonice, stare de rău convulsiv, dispar în coma profundă
Pupilele	Mioză moderată, reacție la lumină vie	Mioză, fotoreacție diminuată	Mioză pronunțată, sau midriază, fotoreacție absentă
Nervii cranieni	Fără patologie	Rareori sunt implicați nervii cranieni III, IV, VII	Frecvent afectați nervii cranieni III, IV, VII, IX, X
Hiperchineze	Tremor al membrelor, tremor generalizat	Mișcări automate, dereglări de coordonare	Nu sunt caracteristice
Dereglări bulbare	Lipsesc	Rareori apar după starea de rău convulsiv	Caracteristice pentru copii sugari
Tonusul muscular	Hipertonie	Hipotonie	Hipotonie până la atonie

Reflexele osteotendinoase	Hiperreflexie	Hiporeflexie	Hiporeflexie sau areflexie
Fontanela anterioară	Tensionată	Tensionată sau bombată	Bombată sau excavată, nu pulsează
Deregiari ale sensibilității	Hiperestezie	Hipostezie	Hipostezie și anestezie
Semne meningiene	Redoare occipital	Moderat pronunțate	Pronunțate sau dispar în coma profundă
Dereglări vegetative	Simpaticotonie (hiperemie, apoi uscăciune și paliditatea tegumentelor, acrocianoză)	Parasimpaticotonie hiperhidroză, acrocianoză și cianoză difuză cu nuanță marmorată, hipertermie cu membre reci.	Dereglări profunde în sistemul vegetativ. Hiperhidroză, cianoză difuză cu nuanță pământie, tegumente marmorate, hipostaze. Hiper- sau hipotermie.
Dereglări respiratorii	Tahipnee moderată (60-70/min)	Tahipnee pronunțată (70-80/min)	Tahipnee pronunțată (>80/min.). Respirație aritmică
Dereglări hemodinamice	Tahicardie moderată (<160/min)	Tahicardie pronunțată (>180/min), puls filiform	Tahicardie (<200/min.) sau bradicardie, aritmii
Diureza	Adecvată	Oligoanurie	Anurie
Echilibrul acido-bazic	pH 7,35-7,42 BE 2-7 mmol/l pCO ₂ 35-40 mm Hg pO ₂ 80-85 mm Hg	pH 7,35-7,35 BE 7-11 mmol/l pCO ₂ 40-45 mm Hg pO ₂ 60-80 mm Hg	pH 7,14-7,25 BE >11 mmol/l pCO ₂ 45-60 mm Hg pO ₂ < 60 mm Hg

Tabelul 34

Sindroamele clinice de bază în neutrotoxicoză

Preponderent cerebrale	Preponderent somatice
Sindrom hipertermic	Sindrom de insuficiență respiratorie
Sindrom convulsiv	Sindrom de insuficiență cardiovasculară
Sindrom hidrocefal-hipertensiv	Sindrom de insuficiență hepatică
Sindrom meningian	Sindrom de insuficiență renală
Sindrom al insuficienței neuro-humoral-imune	Sindrom de insuficiență suprarenală Sindrom trombohemoragic

EVOLUȚIE. Neurotoxicoza evoluează variabil, conform manifestărilor clinice sindromale.

La unii copii sunt deosebit de manifeste dereglările neurologice:

- sindromul convulsiv;
- sindromul de hipertensie intracraniană,
- sindromul meningian.

La alții predomină:

- sindromul hipertermic;
- sindromul de insuficiență respiratorie;
- sindromul de insuficiență microcirculatorie.

Uneori, aceste sindroame se asociază la același bolnav.

O evoluție deosebită malignă caracterizează neurotoxicoza cu predominanța insuficienței microcirculatorii (sindromul de coagulare intravasculară diseminată). În cazul predominării manifestărilor neurologice, neurotoxicoza va evolua mai puțin acut. Hiperventilația și hipertermia prezintă variantele mai puțin grave ale neurotoxicozei, ținând numai de lezarea centrelor respiratorii și de termoreglare. Evoluția neurotoxicozei netratate oportun durează de la câteva ore până la 1-2 zile, terminându-se letal în 40-80% din cazuri.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul trebuie să fie cât mai precoce pentru succesul terapeutic. El va fi bazat pe semnele clinice de bază și investigațiile de laborator.

Se va lua cont și de antecedentele personale ale copilului.

I. *Semnele clinice de bază:*

- dereglări neurologice în bolile infecțioase asociate cu alte afecțiuni de organe și sisteme (pulmonare, renale, hepatice etc.);
- coma cerebrală – semne clinice și date de laborator caracteristice pentru edemul cerebral;
- semne clinice și de laborator stabile de insuficiență microcirculatorie;
- hipertermie stabilă, aproape incurabilă;
- reluarea semnelor neurologice numai după lichidarea dereglărilor hemodinamice.

II. *Investigațiile paraclinice:*

1. Examenul LCR. În neurotoxicoză, LCR este hipertensiv, incolor și limpede ca „apa de stâncă”, reacția Pandy +, proteinorahia normală ($\leq 0,33\%$), citorahia normală (până la 20 de elemente pe 1 cm^3), limfocitară, glicorahie și clorurorahie normale.

Puncția lombară trebuie efectuată cu atenție deosebită. Prin acul cu mandrenă se extrage o cantitate de LCR de maximum 2 ml. Toate acestea urmăresc scopul de a evita producerea depresiunii brutale intracariene, urmate de angajarea bulbului.

2. Investigații:

- hemodinamice (presiune venoasă centrală);
- bilirubina, ALT, AST;
- hematocrit, hemoglobină, leucogramă;
- de coagulare (timp de coagulare, număr de trombocite, fibrinogen, timp de protrombină);
- determinarea constantelor sangvine venoase (uree, creatinină, glicemie, ionograma (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}),
- echilibrul acido-bazic;
- determinarea constantelor urinare (glucoza, acetona, proteina);
- examenele bacteriologice și virusologice;
- eco-EG, TCC/RMN la necesitate;
- alte investigații (grupa sangvină, radiografia cutiei toracice, electrocardiograma), măsurarea diurezei orare prin sonda vezicală permanentă, cântărirea bolnavului.

3. Consultații: neuropediatru, neurochirurg, oftalmolog, otolaringolog.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL. Diferențierea neurotoxicozei se efectuează cu următoarele boli grave:

- 1) encefalita;
- 2) meningita, meningoencefalita;
- 3) convulsii febrile;
- 4) spasmofilia;
- 5) epilepsia;
- 6) hemoragia subarahnoidiană, trauma craniocerebrală.

Neurotoxicoza are mai mult comun cu encefalita. Diferențierea e posibilă prin monitorizarea pacientului în evoluție. În encefalită, dereglările de conștiință sunt permanent profunde, convulsiile stabil generalizate, iar semnele cerebrale de focar persistă un timp mai îndelungat, urmând sechele importante. Neurotoxicoza oportun tratată evoluează frecvent mai favorabil (în majoritatea cazurilor), iar semnele cerebrale de focar dispar timpuriu, după lichidarea edemului cerebral.

PROGNOSTIC. Elementele care determină un prognostic grav imediat sunt:

- diagnosticul tardiv (fazele II și III);
- prezența de SCID;
- acidoza marcată;
- coma profundă.

Elementele de prognostic favorabil sunt:

- 1) ameliorarea clinică cu:
 - dispariția convulsiilor;
 - revenirea senzorială;
 - diminuarea și dispariția cianozei;

- reîncălzirea tegumentelor și a extremităților;
- creșterea debitului urinar;
- puls bine palpabil;
- TA crește.

2) ameliorarea paraclinică:

- normalizarea presiunii venoase centrale;
- reducerea acidozei;
- regresarea trombocitopeniei.

TRATAMENT. În baza tratamentului sunt puse următoarele principii:

1. Principiul de urgență a tratamentului [1].
2. Tratamentul se bazează în primul rând pe măsuri patogenice, apoi etiologice.
3. Neurotoxicoza va fi mai ușor preîntâmpinată decât tratată.

Tratamentul preventiv. Se aplică din primele ore de boală la sugarii cu suspiciune de sensibilitate neurologică, dacă ei prezintă viroze respiratorii, pneumonie, infecții gastrointestinale și sunt astfel în pericol de apariție a neurotoxicozei.

În cazul instalării primelor semne de boală, febrei înalte, se recomandă administrarea antipireticelor și a Fenobarbitalului (5-10 mg/kg/24 ore) în asocieri cu Calciu gluconat (de 2-3 ori pe zi), antihistaminice, Radedorm (0,5 mg/kg seara înainte de somn). Barbituratele posedă nu numai efect anticonvulsiv, dar și protejează encefalul de alterații hipoxice și dismetabolice.

Deosebit de indicat este alfa-tocoferolul acetat. În calitate de antioxidant natural, el posedă acțiune antiinfecțioasă și anticonvulsivă. Se administrează câte 10-20 mg/kg per os. Copiilor, în primele luni de viață, soluția uleioasă de 10 % de tocoferol acetat se prescrie per oral, începând cu 3-5 picături, mărin doza până la 10-15 picături de 3 ori pe zi după mâncare. Preparatetele menționate trebuie să le aibă ca rezervă părinții acestor copii cu risc de neurotoxicoză.

Medicul e obligat să supravegheze și să monitorizeze tratamentul preventiv 4-5 zile, până la dispariția pericolului de agravare.

În cazurile în care febra crește, starea copilului se agravează, la domiciliu se aplică măsuri fizice de diminuare a febrei (dezbrăcarea copilului, aplicații reci pe proiecția vaselor magistrale și pe cap, amplificarea circulației aerului-ventilator, fereastra deschisă, t° aerului în cameră 24-25°C, aport de lichide per os). Se administrează antipiretice: Acetaminofenă (Paracetamol) – 10-15 mg/kg per os, sau per rectum, în caz de necesitate se poate repeta de 3-4 ori pe zi, doza maximă – 60 mg/kg/24 ore, sau Ibuprofen – doza inițială 5-10 mg/kg. În caz de necesitate se poate repeta de 3-4 ori pe zi, doza maximă – 30-40 mg/kg/24 ore. Apoi copilul urmează a fi spitalizat (însoțit de medic) pentru internare. În biletul de îndrumare vor fi descrise concret pe ore acțiunile terapeutice urgente efectuate la domiciliu.

Tratamentul de spital. Copilul va fi internat în secția de reanimare și terapie intensivă, unde se indică tratament special [1, 3]. Monitorizarea și asigurarea funcțiilor vitale:

- A. Permeabilitatea căilor aeriene necesară pentru asigurarea respirației și prevenirea aspirației de lichide patologice în arborele trahiobronșic se realizează prin „poziția de securitate”.
- B. Oxigenoterapia (se folosește masca sau sonda endonazală).
- C. Intubația oro- și rinotraheală este indicată în cazul în care măsurile terapeutice menționate nu reușesc a menține o funcție respiratorie adecvată.
- D. Corectarea hipo- sau hipertermiei cu mijloace terapeutice uzuale (antipiretice, metode fizice etc.).

Monitoringul:

- frecvența contracțiilor cardiace;
 - frecvența respirației;
 - tensiunea arterială;
 - temperatura corpului la fiecare 30-60 de minute;
 - diureza orară;
 - cântărirea copilului de 2 ori pe zi;
 - evaluarea clinică a statutului neurologic;
 - PH-ul sângelui;
 - saturația O₂.
- E. Se utilizează:
- sonda vezicală permanentă pentru urmărirea diurezei orare;
 - cateterizarea venei centrale pentru perfuzii permanente;
 - sonda gastrică.

Examinarea și recoltările necesare se fac cu cea mai mare rapiditate, uneori chiar concomitent cu primele măsuri de reanimare. Examenele care nu sunt strict necesare se amână, mai ales dacă e nevoie de deplasarea bolnavului. Ele se vor face pe parcurs. Nu trebuie pierdut timpul esențial pentru terapeutice.

Tratamentul depinde de faza neurotoxicozei [1, 2, 3] și are următorul scop:

- 1) lichidarea febrei;
- 2) diminuarea agitației și lichidarea crizei convulsive;
- 3) tratamentul edemului cerebral;
- 4) dezintoxicarea;
- 5) refacerea masei circulante;
- 6) corectarea acidozei, reechilibrarea hidroelectrolitică;
- 7) prevenirea și tratamentul tulburărilor de coagulare;
- 8) terapia insuficienței respiratorii (asigurarea cu oxigen);
- 9) terapia insuficienței cardiovasculare;
- 10) terapia insuficienței hepatice, renale și suprarenale.

Medicațiile se administrează pe cale intravenoasă, mai rar intramusculară. Ordinea de aplicare a tratamentului depinde de manifestarea sindroamelor de neurotoxicoză.

- **LICHIDAREA FEBREI.**

Terapia antipiretică, inițiată la etapa prespitalicească, va continua. În cazul persistenței hipertermiei severe (cu tulburări de microcirculație), se vor administra antipiretice de aplicație centrală – sol. Metamizol 50% câte 0,1 ml/an i.v. în asociație cu sol. Difenhidramină 1% – 0,1 ml/an și vasodilatatoare (sol. Papaverină 2% – 0,2 ml/an).

Metodele fizice antitermice vor fi aplicate în lipsa spasmului vascular periferic.

- **TERAPIA ANTICONVULSIVĂ**

E preferabilă administrarea inițială a unei singure substanțe anticonvulsivante și numai după verificarea ineficienței acesteia se va încerca administrarea unui alt medicament anticonvulsivant. Cea mai largă aplicare în tratamentul de urgență al stărilor convulsive o au benzodiazepinele (Diazepam, Lorazepam).

Diazepam este cel mai utilizat în terapia anticonvulsivantă la sugari și copii mici. Este caracterizat prin controlul convulsiilor într-un interval scurt de timp (câteva minute de la administrarea i.m.), datorită duratei scurte de acțiune (30-60 min). Poate fi repetat la intervale de 10-20 min între doze.

Diazepam – 0,3-0,5 mg/kg, i.v. (maxim 10 mg) poate fi repetat peste 10-20 min. sau dacă nu există acces vascular-rectal: 0,5 mg/kg la copiii în vârstă de 2-5 ani; 0,3 mg/kg – pentru copii 6-11 ani, poate fi repetat peste 4 ore.

Notă: risc de stop respirator, nu se permite depășirea dozei pe 3 mg/kg.

Lorazepam – 0,05-0,1 mg/kg, i.v. încet, în decursul a 2-5 min., la adolescenți – 0,07 mg/kg, în caz de necesitate poate fi repetat peste 10-15 min.; nu se permite depășirea dozei de 4 mg/doză. Posedă acțiune mai prolongată ca Diazepamul.

Dacă benzodiazepinele nu au fost eficiente și convulsiile continuă, se administrează:

Fenobarbital – doza de încărcare 10-25 mg/kg/24 de ore, i.v., lent (1 mg/kg/min), poate fi repetat peste 20 min., 1-2 ori, câte 5 mg/kg. Următoarea doză, după doza de încărcare, dacă nu sunt convulsii, peste 12 ore. Doza de susținere – 5-10 mg/kg, în 2-3, prize timp de 4-5 zile.

Notă: inhibă semnificativ statutul mental și respirația, provoacă hipotonie arterială (doza maximă – 30 mg/kg/24 de ore).

La nou-născuți și la sugari, terapia anticonvulsivantă se efectuează paralel cu administrarea preparatelor de calciu.

• **DESHIDRATAREA. Tratamentul edemului cerebral:**

1) Poziția – ridicarea capului la 30° (preîntâmpină staza venoasă);

Lichidarea hipoxiei: asigurarea permeabilității căilor aeriene (eliberarea lor de spută, masaj), oxigenoterapia, oxigenobaroterapia, ($\text{SaO}_2 > 92\%$) intubație și ventilație mecanică, administrarea antihipoxantelor (vitamina E, oxibutirat de natriu, fenobarbital etc.), hipotermia craniocerebrală

2) Evitarea hipotoniei arteriale (menținerea TA pentru asigurarea perfuziei adecvate a creierului: nivelul minim al TA sistolice - 70 mm Hg + $2 \times$ vârstă în ani):

- terapia perfuzională (soluții cristaloide – sol. Clorură de sodiu 0,9%, sau sol. Ringer lactat. Sunt contraindicate soluțiile hipotonice – sol. Glucoza 5-10% i.v.;
- nootrope (sol. Dopamină 0,5%, de la 8-10 mcg/kg/min, timp de 6-24 ore;
- antipiretice;
- sedative (Diazepam, etc.);
- aplicații reci deasupra capului.

Reducerea presiunii intracraniene prin administrarea sol. Albumină de 10-15% (5-10 ml/kg), Plasmă congelată (5-10 ml/kg).

Osmoterapia (Manitol 20% – 0,25-0,5 g/kg, i.v., Furosemid – 1-2 mg/kg concomitent cu Manitol, (poate fi continuat în cazul osmolarității serului $< 360 \text{ mOsm/l}$). Administrarea de lichide per os, cu excepția apei.

Corticoterapia (în primele 3-5 zile ale bolii): dexametazonă 0,15 mg/kg fiecare 6 ore.

• **CORECTAREA HIPOVOLEMIEI ȘI DEREGLĂRILOR ELECTROLITICE** [1, 3].

Umplerea patului vascular cu lichide pentru refacerea volumului circulant trebuie să fie rapidă, dar sub controlul strict al presiunii venoase centrale, hematocritului, diurezei orare, densității relative a urinei.

Terapia perfuzională constituie baza tratamentului bolnavilor cu boli infecțioase severe. Indicații: tulburări de microcirculație, reducerea volumului de sânge circulant, intoxicația, hipertermia, voma, hiperventilația, uneori și diareea.

Refacerea volemiei poate fi efectuată prin perfuzii intravenoase de coloizi: sol. Albumină 10-15% (10-20 ml/kg), Plasmă (5-10 ml/kg) și cristaloizi (ser fiziologic, Ringer lactat). În primele ore de la debutul bolii e necesar a se abține de la administrarea soluțiilor saline în cazul hipernatremiei existente. Potasiul va fi componentul permanent al perfuziilor endovenose (exclusiv în oligurie, anurie), dozarea – 2-3 mmol/kg/24 ore în soluții mai puțin concentrate decât 1% și în ritm scăzut.

Volumul total de lichide în 24 de ore conține necesarul fiziologic de lichide de vârstă + lichidul pierdut prin vome și scaune repetate, perspirație, transpirație. În perfuzii se va administra maximum 30-40 ml/kg și se exclude depășirea a 1/2 din volumul total. Perfuziile necesită monitorizarea masei copilului și diurezei orare: masa nu se va mari, iar diureza va fi adecvată.

Se recomandă ca terapia perfuzională în neurotoxicoză să fie de detoxifiere – deshidratare și să nu depășească în primele 48-72 de ore 30-40 ml/kg/24 de ore, având un ritm lent. Dacă copilul va deveni excitat, vor reveni convulsiile, va progresa coma, atunci perfuziile i.v. vor fi întrerupte, iar restul de lichid se va administra pe cale orală sau prin sonda gastrică sau per clismam).

- **TERAPIA DE MENȚINERE A FUNCȚIILOR VITALE [1]:**

- corecția insuficienței respiratorii, cardiace, hepatice, renale;
- corecția acidozei metabolice, tulburărilor electrolitice;
- corecția dereglărilor de hemocoagulare.

- **TRATAMENTUL MALADIEI DE BAZĂ: antibiotice sau antivirale.**

După vindecare (completă sau cu sechele) de neurotoxicoză, copilul va fi supravegheat de medicul de familie și neuropediatru minimum 2 ani (monitorizare obligatorie).

Bibliografie

1. Protocoale clinice standardizate în urgențe pediatrice. Chișinău, 2010.
2. Protocolul clinic național. Gripa la copil. Chișinău, 2017.
3. Protocoale de diagnostic și tratament în pediatrie, coordonator Prof. Dr. Mircea Nanulescu. București, Amaltea, 2017.
4. Саввина И.А., Кондратьева Е.А. и др. Инфузионная терапия при инфекционных заболеваниях у детей. Учебное пособие для врачей. Санкт-Петербург, 2009.

DISMICROBISMUL INTESTINAL LA COPII

Diagnosticul dismicrobismului intestinal este o problemă de actualitate deosebită și dificilă pentru medicul clinician care are de apreciat o patologie infantilă slab și netipic manifestată clinic, deseori cu o clinică monomorfă, sau un tablou polimorf în aspect etiologic și patogenetic.

Dismicrobismul, ca patologie, în ultimele 4 decenii frecvent înregistrată a crescut preponderent la copii [1].

Medicul clinician, în caz de dismicrobism, se află în fața rezolvării mai multor dileme: cum să excludă anomaliile morfofuncționale ale sistemului digestiv, sindromul de malabsorbție și malnutriție, alergiile și intoleranțele alimentare (în prim-plan la copilul sugar), celiachia, fibroza chistică, bolile diareice acute, bolile diareice cronice etc.

ISTORIC. Termenul „dismicrobism intestinal” a fost propus în a.1916 de A.Nissle, pentru tulburările microflorei intestinale în care la *Escherichia coli* se diminuau particularitățile de activitate antagonistă.

Ulterior, dismicrobismul intestinal (DI) era apreciat ca modificări cantitative și calitative ale microflorei intestinale și anume: reducerea cantitativă a *Escherichiei coli* tipice cu funcțiile ei antagoniste, activ fermentative și apariția *escherichiilor* lactozonegative, hemolizante, cu funcții fermentative reduse și multiplicarea masivă a acestora.

În anii '50 s-a demonstrat că microflora intestinală este constituită din floră strict anaerobă dominantă (*bifidobacterii* și *bacteroizi*), facultativ anaerobă concomitentă, și din floră tranzitorie. Tulburările cantitative și calitative anume de coraport al acestora se află la baza dismicrobismului intestinal.

În ultimii ani, dismicrobismul intestinal este apreciat ca dereglare cantitativă și calitativă a microflorei intestinale ce rezultă tulburări morfofuncționale ale intestinului cu manifestări morbide clinice [1].

Particularitățile microflorei intestinale la copii

Tradițional, colonizarea microbiană a organismului copilului sugar are loc succesiv în primele 1-3 zile de viață: cavitatea bucală, stomac, duoden, intestin jejunal – ileal și colon. În următoarele 3-4 zile, flora inițială se transformă în floră caracteristică, dominantă. Contaminarea și colonizarea microbiană a tubului digestiv se produc treptat în decursul a 3-4 săptămâni de la naștere. Ulterior, microflora bine constituită nu suferă schimbări considerabile până la vârsta de 1 an. Microflora intestinală la nou-născuți și la copii în vârstă de 1-7 ani diferă calitativ și cantitativ. Ea suferă schimbări dependente și de tipul de alimentație.

La nou-născuții alimentați la sân în a 7-a – a 14-a zi de la naștere, în intestin se stabilește o floră tipică, relativ monomorfă, reprezentată preponderent de lac-

tobacterii, ca floră fermentativă favorizează colonizarea intestinelor prin influența factorilor bifidogeni și ai lactozei din laptele mamei, care contribuie la crearea unui mediu biochimic benefic pentru bifidumbacteriile anaerobe gram-pozitive.

Componența microflorei intestinale normale la copii conform vârstei și tipului de alimentație, și la adulți este prezentată în tabelul 35 [1].

Tabelul 35

**Componența microflorei intestinale normale la copii,
conform vârstei și tipului de alimentație și la adulți**

Indici normativi Microflora intestinală	Microflora intestinală normală			
	Sugarul alimentat la sân	Sugarul alimentat artificial	Copil în vârstă de 1-7 ani	Adult
Bifidumbacterii	10^9 - 10^{11}	10^6 - 10^8	10^7 - 10^8	10^8 - 10^9
Lactobacterii	10^6 - 10^8	10^4 - 10^5	10^6 - 10^8	
E.coli (total)	10^6 - 10^7	10^8 - 10^9		
E.coli tipică	99-95%	90-95%	95-98%	90-95%
E. coli atipică (lactozone- gativă și hemolizantă)	1-5%	5-10%	2-5%	5-10%
Enterococcus	10^5 - 10^6	10^6 - 10^7	10^6 - 10^8	10^5 - 10^6
Proteus	0 - 10^3	0 - 10^3 (10^4)	0 - 10^3	0 - 10^3
Klebsiella	0 - 10^3	0 - 10^4 - 10^5	0 - 10^3	0 - 10^3
Alte enterobacterii condiți- onat patogene	0 - 10^3	0 - 10^3 (10^4)	0 - 10^3	0 - 10^3
Staphylococcus	0 - 10^3	0 - 10^3 (10^4)	0 - 10^3 (10^4)	0 - 10^3
Clostridium	0	<0 - 10^3	10^3 - 10^5	10^4 - 10^5
Candida	0 - 10^2	0 - 10^3 (10^4)	0 - 10^3	0 - 10^3
Alte tipuri de specii	0	0 - 10^3	0 - 10^3	0 - 10^3

În microflora normală intestinală din colon se disting **3 grupuri de micro-organisme**.

Grupul 1 – flora rezidentară (permanentă, indigenă), reprezentată de diferite specii ale genurilor strict anaerobe. Bifidumbacterium și Bacteriodes se evidențiază în valori de 10^8 - 10^{11} pe 1g de materii fecale.

Grupul 2 – flora obligatorie de asociație (concomitentă florei rezidentare) reprezentată de E. coli 2-4 10^8 . Enterococcus 10^5 - 10^6 , lactobacterii facultativ anaerobe 10^5 - 10^8 , Clostridium 10^4 - 10^5 .

Grupul 3 – flora tranzitorie, ocazională, neobligatorie întâlnită în limitele 0- 10^3 în 1g de materii fecale, de origine exogenă, care poate fi constituită din diverse specii de microorganisme condiționat patogene ale genurilor din familia Enterobacteriaceae; specii de Pseudomonas, Staphylococcus, Plesiomonas, Aeromonas, Vibrio, Campylobacterium, Bacillus, Candida, alte specii levuriforme

etc. Speciile de microorganisme condiționat patogene sunt înzestrate cu un echipament minor al unora din factorii de patogenitate, de regulă, determinați de material genetic extracromozomial plasmidic: factorul K-adeziv, Hly- hemolitic, P- de penetrație. Enterotoxină, R-antibioticorezistență etc. Microorganismele condiționat patogene vor fi în stare de a-și realiza micile potenții patogene și se vor comporta ca bacterii patogene doar în anumite condiții: de diminuare a rezistenței specifice și nespecifice a organismului, modificare cu micșorarea florei rezidentare, ce va crea posibilități de multiplicare a florei condiționat patogene în cantități masive de $> 10^5$ pe 1 g de materii fecale.

Microflora normală intestinală are un rol pozitiv important în multiplele și diversele **funcții fiziologice** ale organismului uman:

- a) funcția de imunostimulare și maturizare a sistemului imun, de sinteză a Ig As la nivel de mucoasă cu rol de protecție antimicrobiană;
- b) funcția de stimulare și sinteză a factorilor și de realizare a mecanismelor de rezistență nespecifică a organismului (fagocitoza, lizozimul, complementul, properdina, factorii sanguini bactericizi etc);
- c) funcția metabolică: 1) proteinsintetică (enzimatică); 2) vitamin-sintetizantă (B_1 - B_6 , K, E etc); 3) antianemică – vitamina B_{12} ; 4) antirahitică; 5) antitoxică; 6) antialergică; 7) metabolismul colesterolului, pigmentilor și acizilor biliari;
- d) funcția în digestie: 1) fermentativă, de finisare a degradării substratelor nutritive; 2) de reglare a absorbției substanțelor minerale și substanțelor biologice active;
- e) morfocinetică motorică: reglează motorica sistemului digestiv;
- f) funcția de protecție: 1) antagonism specific și nespecific față de flora patogenă; 2) micșorează permeabilitatea mucoasei intestinale pentru macromolecule;
- g) contribuie la circulația ficat $\leftrightarrow$ intestin a substanțelor biologice active, inclusiv a pigmentilor și acizilor biliari.

Dismicrobism este o noțiune pur microbiologică.

Dismicrobismul intestinal prezintă o dereglare a echilibrului dinamic în calitatea și cantitatea autoflorei normale intestinale cu consecințe patologice.

Dismicrobismul intestinal se consideră o stare nefavorabilă pe fundalul căreia se pot iniția și evalua diverse procese patologice locale și generalizate.

Cauzele de declanșare a dismicrobismului intestinal sunt diverse:

- maladiile infecțioase bacteriene și virale trenante cu afectarea tubului digestiv;
- utilizarea antibioticelor și chimiopreparatelor, deseori nerațional și de lungă durată, la pacienți cu patologii infecțioase extraintestinale și infecții intestinale acute etc.;

- bolile digestive neinfecțioase;
- persoane cu imunitate compromisă și imunodeficiențe;
- utilizarea preparatelor hormonale (coarticoesteroizi) și imunodepresante;
- alimentația artificială a copiilor sugari, alimentația incorectă și subalimentația;
- constipații (colite spastice) etc.;
- radioterapia.

PATOGENIE. Dismicrobismul intestinal inițial se declanșează la nivelul colonului și ulterior se extinde migrant în intestinul ileal și jejunul. În condiții normale, migrarea florei tradiționale colonice spre intestinul ileal și jejunul este stopată de: motilitatea intestinală, integritatea valvei ileocecale, secreția gastrică, bilă și acizii biliari, secrețiile pancreatice, imunitatea locală prin IgAs, de activitatea sistemului fagocitar al plăcilor Payer și foliculilor solitari etc.

În dismicrobismul intestinal, flora tradițională colonică, obligatorie, benefică, anaerobă de bifidumbacterii și bacteroizi scade considerabil numeric și dispare din flora indigenă. E.coli tipică lactozopozitivă se micșorează, suferă modificări, apar în cantități mari variantele agresive de E.coli lactozonegative netipice și patogene, care afectează mucoasa colonului și integritatea valvei ileocecale. De asemenea vor crește cantitativ reprezentanții florei hemolizante.

Se declanșează un proces patologic morfofuncțional produs de microorganisme condiționat patogene, care inițial aparent cauzează colita, ulterior – enterocolita. Procesul inflamator, cauzat de bacteriile condiționat patogene și endotoxina bacteriană, afectează funcțiile enterocitelor, dereglează digestia și absorbția cu manifestări și consecințe de malabsorbție și malnutriție, se instalează și diaree (rareori stază intestinală temporară, tranzit încetinit și constipație).

Factorii declanșatori ai DI sunt:

- alimentari: introducerea precoce a produselor noi, trecerea timpurie la alimentația artificială, utilizarea produselor alterate sau alergizante (ouă, căpșune, pește, citruși), supraalimentarea;
- maladii gastrointestinale neinfecțioase și infecțioase (bacteriene sau virale), inclusiv nosocomiale;
- supraîncălzirea copilului.

FORME CLINICE. Dismicrobismul intestinal (DI) la copii (Uciaichin V.F., a.1998) se manifestă în 3 forme evolutive clinic:

- 1) dismicrobismul intestinal compensat (70-80%);
- 2) dismicrobismul intestinal subcompensat (15-20%);
- 3) dismicrobismul intestinal decompensat (5-10%). Clasificarea dismicrobismului intestinal la copii este prezentată în tabelul 36.

Clasificarea dismicrobismului intestinal la copii

(Astapov A., Daghir T.M., Minsc a.1989)

Manifestări clinice	Conform severității	Evoluție
Tipice: – enterită; – enterocolită; – colită. Atipice: – colită spastică (constipații); – latentă (subclinică).	1) ușoare 2) Medii 3) severe Criterii de severitate: • generale (toxicoză, deshidratare pronunțată sau severă, anemie, denutriție) • locale (dureri abdominale, frecvența și caracterul scaunelor, prolaps rectal, pareză intestinală, constipații intense)	1) acute (până la 30 zile) 2) trenante (până la 4 luni) • cu manifestări clinice – continuă; – recidivantă. • fără manifestări clinice. 3. cronice (mai mult de 4 luni) • cu manifestări clinice – continuă; – recidivantă. • fără manifestări clinice

TABLOU CLINIC [1]. În faza inițială, manifestările clinice ale DI sunt absente.

DI compensat. Prezența DI poate fi apreciată numai prin investigații bacteriologice ale materiilor fecale. La sugari, însă se poate observa: neliniște, scăderea poftelor de mâncare, meteorism, gurguism, uneori și scaune diareice puțin frecvente (2-3 ori/zi), fără incluziuni patologice.

În lipsa tratamentului corect și dacă nu se înlătură cauza, DI progresează, manifestările clinice devenind mult mai evidente și multiple. Astfel, apar semne clinice generale și locale (febră, vome, scaune diareice, inapetență, scădere ponderală, anemie, deshidratare, toxicoză).

În formele tipice sunt prezente enterita, enterocolita sau colita. Culoarea și caracterul scaunelor depind de flora dominantă. Astfel, în klebsielloză, scaunele sunt colitice cu mucus și verdeț de 4-8 ori pe zi; în proteoza – enteritice, apoase, verzui, cu miros pătrunzător, mai frecvente etc. Se instalează bacteriemia, septicemia, apar focare extraintestinale.

În formele atipice, scaunele nu sunt modificate (forma subclinică) sau se observă constipații.

În formele ușoare ale DI la copii, semnele toxice generale sunt slab pronunțate (subfebrilitate, neliniște, regurgitație, uneori vome), scaunele diareice apar de 4-5 ori pe zi, sunt prezente meteorismul, gurguismul, durerile abdominale. Nu este caracteristică deshidratarea, hemoleucograma este nemodificată.

Forma medie (**DI subcompensat**) se manifestă prin: febră, iritabilitate, vome repetate, regurgitații frecvente, tulburări de somn, inapetență, scădere ponderală. Scaunele diareice pot fi de 6-8 ori pe zi cu mucus. rareori cu striuri

de sânge. Crampe abdominale. Hepatomegalie, rareori, și splenomegalie. Progresează anemia, hipopolivitaminoza, tulburările de nutriție. Hemoleucograma prezintă: anemie ușoară, leucocitoză, neutrofilie cu deviere spre stânga, eozinofilie, VSH accelerată, ceea ce indică activizarea florei intestinale bacteriene condiționat patogene.

Forma severă a DI (**DI decompensat**) este caracterizată prin: febră stabilă, scaune diareice de 8-10 și mai multe ori pe zi, verzui, nedigerate, cu mucus. Se poate instala șocul toxiinfecțios. Apar tulburări hemodinamice, pareză intestinală (ileus paralytic). Progresează anemia, hipopolivitaminoza, malnutriția. Pot fi și erupții cutanate alergice. Hepato- și splenomegalie. Apariția focarelor secundare indică generalizarea infecției cu enterobacterii condiționat patogene. Hemoleucograma prezintă: anemie, leucocitoză, neutrofilie, VSH accelerată.

Particularitățile evolutive ale DI au permis de a aprecia formele clinice conform duratei bolii. Astfel, forma acută durează până la 30 zile, trenantă – 1-4 luni, cronică – peste 4 luni. Ultimele două forme se pot manifesta clinic continuu, sau ondulant, cu recidive, când scaunele diareice persistă sau alternează cu cele tipice. Uneori, formele trenantă și cronică nu sunt manifestate clinic.

Este dificil de a stabili forma evolutivă a DI, întrucât, de obicei, nu se cunoaște exact când el a debutat. Diagnosticul DI în cele mai multe cazuri se stabilește cu întârziere.

Mai mulți medici pediatri consideră DI o boală durabilă. Însă observațiile din ultimii ani demonstrează că DI, în caz de diagnostic precoce și tratament adecvat, insistent, nu durează mai mult de 30 de zile.

Astfel, dismicrobismul intestinal este un proces complex, ce influențează negativ evoluția și consecințele maladiilor de bază, iar în unele cazuri domină în patogenia și tabloul clinic al acestora. Manifestările clinice sunt mai frecvent moderate, se instalează treptat, ceea ce deosebește DI de infecțiile intestinale acute cu enterobacterii condiționat patogene.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al dismicrobismului intestinal se bazează pe:

- date anamnestice;
- tabloul clinic și evoluția bolii;
- date bacteriologice.

Diagnosticul de laborator. Investigațiile bacteriologice au un rol decisiv în confirmarea diagnosticului și aprecierea fazei de evoluare a dismicrobismului intestinal [3]. Selecția cazurilor pentru investigații bacteriologice se va face în baza indicațiilor stricte reieșind din cauzele care duc la dismicrobism.

Materialul de examinat la dismicrobismul intestinal, de regulă, sunt materiile fecale în cantitate de 1-3 grame, recoltate dintr-un vas curat, lipsit de dezin-

fectant (oală de noapte după dezinfecție, bine spălată cu apă fierbinte!). Fecalele sunt transportate și supuse investigației imediat după înregistrare (până la 30 min. – 1 oră de la recoltare), în cazul în care transportarea probei se reține, e necesar de asigurat păstrarea probelor recoltate la temperaturi joase (-1°C , -10°C). Din proba prezentată în laborator, investigației se supune 1g (ml) din fecalele native sau omogenizate.

Rezultatul definitiv al investigației de laborator va fi eliberat în baza examenului scaunelor macroscopic și microscopic, investigației coproculturii tradiționale și investigației direcționate la dismicrobismul intestinal.

În aprecierea dismicrobismului intestinal, medicul clinician va ține cont de manifestările clinice, de rezultatele investigațiilor bacteriologice ale scaunelor și datele paraclinice:

- a) investigațiile la dismicrobism prevăd evidențierea următorilor indici obligatorii, ce furnizează date foarte informative pentru citirea și interpretarea rezultatului de examinare în 1 g fecale:
- b) cantitatea de bifidumbacterii;
- c) cantitatea de lactobacterii facultativ anaerobe;
- d) cantitatea de E.coli tipice lactozopozitive;
- e) cantitatea procentuală de E.coli lactozonegative;
- f) cantitatea procentuală de E.coli cu activitate hemolitică;
- g) cantitatea de enterococi;
- h) cantitatea de Staphylococcus aureus și S.epidermidis totală, inclusiv și cantitatea procentuală a coloniilor de stafilococi cu activitate hemolitică;
- i) prezența și cantitatea de tulpini reprezentanți ai speciilor de microorganisme condiționat patogene din genurile: Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Pseudomonas, Candida etc. (la necesitate și posibilitate metodică se vor aprecia – Aeromonas, Plesiomonas, Vibrio, Campylobacter etc). Valorile microflorei intestinale din diluțiile 10^1 - 10^{10} sunt prezentate în tabelul 35.

Studiul macroscopic, microscopic, bacteriologic, parazitologic și biochimic în ansamblu al probelor de fecale ne oferă posibilități de a evidenția prezența procesului inflamator infecțios, nivelul poluării microbiene și afectării intestinelor (colon, colon-ileon, colon + ileon + jejun) și de a aprecia gradul de dezvoltare (faza) a dismicrobismului intestinal.

Examenul macroscopic al scaunelor în dismicrobismul intestinal prezintă următoarele: aspect lichid, miros acid sau de putrefacție, culoare albicioasă sau galbenă-cenușie, elemente patologice, volumul și greutatea lor, ceea ce reprezintă teste de orientare diagnostică.

Coprocultura constată prezența (specia, varianta, antibiograma) sau absența de: Shigella, Salmonella, EPEC [1,2].

În dismicrobismul intestinal se constată deficitul sau/și dispariția florei normale colonice, care treptat va fi înlocuită cu bacteriile tranzitorii, condiționat patogene, acumulate în cantități considerabile (de $\geq 10^5$) ce vor afecta mucoasa intestinală, declanșând un proces inflamator.

Astfel, în dismicrobismul intestinal are loc un proces disbiotic aprofundat, urmat de procesul inflamator intestinal cu tulburări morfologice, secretorii, motorii, dereglări ale digestiei și absorbției cu manifestări de diaree, steatoree, malabsorbție și malnutriție [2].

Pentru medicul clinician, cea mai dificilă este diferențierea dismicrobismului intestinal de infecțiile intestinale diareice acute, cauzate de bacterii potențial patogene, de colitele nespecifice și infecțiile intestinale mixte.

Se va ține cont de forma acută a manifestărilor clinice, de epidemiologia cazurilor, atent se vor interpreta rezultatele examenelor scaunelor: macro-, microscopice, bacteriologice, parazitologice, examenelor paraclinice și imunologice.

Stabilitatea valorică de $>10^8/\text{g}$ a bifidumbacteriilor în intestine este decisivă în a constata absența de dismicrobism. Indicii principali în aprecierea dismicrobismului intestinal vor fi: detronarea anaerobilor (bifidumbacteriilor), desfrânarea biotică a florei concomitente (*E.coli*, lactobacteriile), și creșterea accelerată ascendentă și migrațiunea lor (*Staphylococcus*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Candida* etc.) din colon în porțiunile supradiacente (ileon, jejun) cu alterarea inflamatorie a mucoasei intestinale și accelerarea tranzitului intestinal.

Investigațiile de laborator bacteriologice incorecte, incompetente cu ignorarea examenului în ansamblu, macroscopic și microscopic nu permit citirea corectă de apreciere a dismicrobismului.

PARTICULARITĂȚILE DISMICROBISMULUI INTESTINAL LA NOU-NĂSCUȚI

Actualmente, procesul de formare a florei intestinale microbiene evoluează mai îndelungat. La a 6-a – a 7-a zi de viață, mai mult de 50% din nou-născuți au un deficit de bifidobacterii, care contribuie la localizarea în intestin a florei microbiene condiționat patogene, mai des a celei stafilococice.

Factorii predispozanți la dismicrobismul intestinal al nou-născutului:

- maladii infecțioase din partea gravidei;
- leziuni acute și cronice ale mucoaselor genitale produse de virusul herpes simplex, chlamidii, micoplasme, ciuperci sau alți agenți patogeni;
- acutizarea maladiilor cronice ale tractului gastrointestinal, ficatului, pancreasului, ale organelor respiratori, rinichilor și căilor urinare la gravidă, bolile alergice, terapia hormonală, gestoza, anemia, travaliul complicat, modificările placentei.

Din partea nou-născutului:

- nou-născut cu risc de infectare intrauterină;
- prima alăptare la sân întârziată;
- alimentația artificială timpurie;
- născut de mamă cu dismicrobism intestinal după o antibioterapie precedentă.

Tulburările microecologiei intestinale la nou-născuți sunt favorizate de:

- devierile ecologice în autoflora mamelor și a personalului;
- prima alăptare la sân întârziată;
- reactivitatea organismului scăzută (asfixie, traumă natală, icter hemolitic etc);
- contaminări microbiene exogene (mama, alte persoane, mediu ambiant);
- prematuritate;
- antibioterapie – în special cu cefalosporine de generația a treia, mai puțin cu peniciline, macrolide. cloramfenicol, aproape nu acționează aminoglicozidele

Simptomatologie clinică. Dismicrobismul intestinal este o parte componentă a multor boli la nou-născuți, însoțite de imunodepresie generală și locală. Se caracterizează prin creșterea motilității intestinale, meteorism și diaree durabilă (gradul al II-lea – al III-lea de dismicrobism). La finele primei săptămâni de viață apar următoarele semne:

- agravarea stării generale a copilului;
- meteorism;
- regurgitare;
- inapetență;
- scaune frecvente, lichide, nedigerate, cu impurificări (mucus, verdeață), spumoase, periodic apoase cu miros fetid (în forme ușoare scaunul se normalizează după 5-7 zile);
- hiperexcitabilitate;
- paloarea tegumentelor;
- subfebrilitate;
- creșterea ponderală insuficientă în prima lună de viață

Apariția pe parcurs a:

- alergiei alimentare, dermatitei atopice;
- tulburărilor de nutriție;
- anemiei;
- hipopolivitaminozei;
- fermentopatiilor.

În forma severă:

- intoxicație;
- diaree persistentă;
- dureri abdominale;
- meteorism;
- hepatosplenomegalie la prematuri.

Diagnosticul diferențial cu infecțiile intestinale acute: însămânțarea materiilor fecale pe diferite medii și izolarea florei anaerobe și aerobe.

Indirect prin:

- depistarea lactozei în fecale;
- depistarea proteinei tisulare în fecale (indică lezarea mucoaselor);
- creșterea IgM și IgG în secretul intestinal și masele fecale;
- însămânțarea conținutului segmentelor superioare ale intestinului subțire (duoden).

TRATAMENT

Scopul:

1. Restabilirea microbiocenozei intestinale:
 - antibiotice, bacteriofagi
 - probiotice – bifidumbacterine, lactobacterine și prebiotice (oligozaharide).
2. Recuperarea funcțională a intestinului.
3. Corecția reactivității organismului.

În cazul în care dismicrobismul intestinal nu se asociază cu tulburări digestive (diaree, constipații, indigestie, scaune verzui cu mucus, intoleranța unor alimente, dureri abdominale, meteorism, regurgitații, vome, inapetență), reacții alergice (dermatite atopice, alergii alimentare), retard fizic, este necesar de a se reține de la un tratament special.

Nu necesită tratament de corecție devierile microbiocenozei intestinale în următoarele cazuri [1]:

- creșterea numărului de E.coli cu activitate normală fermentativă ($> 300\text{--}400$ mil./g);
- creșterea numărului de E.coli cu activitate fermentativă scăzută ($> 10\%$), dacă copilul nu prezintă acuze;
- creșterea numărului de enterococi ($> 25\%$), în lipsa tabloului clinic;
- prezența cocilor fără proprietăți hemolizante (stafilococi epidermali sau saprofiți, streptococi) până la 25% , dacă nu sunt acuze;
- prezența enterobacteriilor condiționat patogene (E. coli hemolizante și lactozonegative, Proteus, Klebsiella, Staphylococcus aureus) în cantități $> 10\%$, în absența manifestărilor clinice;
- Candida în cantitate de 10^4 , enterobacteriile condiționat patogene nu mai mult de 10^3 (norma);
- majorarea numărului de bifidum- și lactobacterii;

- scăderea numărului de bifidum- și lactobacterii până la 10^6 ;
- scăderea numărului de *E. coli* cu activitate fermentativă normală până la 100 mil./g la copii până la 1 an și până la 200 mil./g la copii după 1 an.

Pentru a indica tratamentul corect copilului în vârstă de până la 3 ani, este necesar de a investiga și mama, la care prezența de stafilococi, enterobacterii condiționat patogene ș.a. contribuie la contaminarea intestinelor copilului. Dismicrobismul intestinal la sugar corelează cu dismicrobismul intestinal al mamei. Astfel, tratamentul cu preparate biologice bacteriene urmează să se efectueze concomitent la copil și la mamă.

I. Cea mai eficientă metodă de corecție a tulburărilor microflorei intestinale este alimentația corectă a copilului. Hrana ideală a copilului sugar este alimentația la sân. Copiilor alimentați artificial se recomandă NAN 1, 2 acidolact. Pentru copii mai mari de 6 luni – alimentația la sân și amestecurile acidulate (chefir, NAN 3, NAN acidulat) împiedică dezvoltarea dismicrobismului intestinal. Alimentația rațională a copilului acoperă nu numai necesitățile energetice și plastice, dar și reglează motilitatea intestinală, stabilește pH-ul necesar formării microflorei intestinale normale. Pentru sugar este foarte important de a menține alimentația la sân, fiindcă în laptele mamei se conțin nu numai factori ce susțin flora intestinală (factorul bifidogen, lactoperoxidaza). Dar și factori de protecție imunitari (complementul, lyzozimul, lactoferina, interferonul, IgA, IgM, IgG, IgE, IgD, macrofagele, limfocitele T și B, plasmocitele, neutrofilele). Dacă la copii dismicrobismul intestinal este asociat cu insuficiența de lactază, se recomandă de a elimina complet laptele de vaci și de a-1 înlocui cu formule acidulate: NAN acidulat, NAN fără lactoză, Nestogen, etc. În caz de malabsorbție-Alfare. Dietoterapia copiilor cu dismicrobism intestinal e necesar să fie alcătuită ținând cont de acțiunea produselor asupra motilității intestinale. Zahărul, mierea, siropurile, sucurile de fructe și legume, pâinea neagră ș.a. activează motilitatea intestinală, iar ceaiurile din coacăză neagră, brânzeturile, cașcavalul o micșorează. Gramineele, supele mucilaginoase, lichidele calde contribuie la formarea scaunului. În scopul reglării scaunului se indică preparate enzimatice (panzinorm forte, kreon, etc). Selectarea preparatului se face în funcție de activitatea secretorie a tractului digestiv. În primele 5-7 zile de tratament al dismicrobismului intestinal, asociat cu insuficiență enzimatică se indică o doză maximă de fermenți, combinată cu preparate biologice.

Copiii care suferă de boli alergice (prin alergene alimentare sau de alte grupuri) necesită și tratament antialergic, eliminând alergenii incriminați din hrană. În alimentație este bine venit NAN 1 HA-hipoalergen, Alfare. Administrarea preparatelor biologice, eubioticelor în bolile alergice se efectuează numai în cazuri de dismicrobism decompensat și izolat asociat prin germeni condiționat patogeni depistați în titre însemnate.

*** Notă:** Copiii care suferă de maladii alergice pot prezenta sensibilitate față de majoritatea preparatelor biologice. Cel mai frecvent se înregistrează alergia la preparatele ce conțin lactobacterii și bifidobacterii.

II. Importanță deosebită prezintă *diareile incriminate de terapia cu antibiotice*. Majoritatea din aceste diaree trec de sine stătător, însă prezintă pericol *colita pseudomembranoasă* declanșată de *Clostridium difficile* toxigen care apare frecvent la copii după tratamentul cu ampicilină sau cefalosporine. În aceste cazuri se anulează terapia cu antibiotice și se indică Metronidazol (30 mg/kg/zi) sau /și Vankomicină (30 mg/kg /zi) (de a vedea capitolul ”Clostridioza”).

III. Metoda de bază în tratamentul dismicrobismului intestinal la etapa actuală o constituie *utilizarea eubioticelor*[2,3,4]. Se indică în primul rând preparatele ce conțin bifidumbacterii (bifidumbacterină, bifilact, bifilină, bifidoc, etc) și lactobacterii.

Componentul de bază al biopreparatelor îl constituie suspensia din microorganisme vii de un anumit tip. În cazuri suspecte se va controla viabilitatea microorganismelor din biopreparate.

Există mai multe preparate comerciale, baza cărora o constituie bifidum-sau/ și lactobacterii (linex, bifidumbacterina, bifidoc, lacidofil, iogurt, lactacid etc.).

Lynex – liofilizat din *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bifidum* și *Streptococcus faecum*, rezistent la antibiotice și chimioterapice. Acest preparat menține și reglează echilibrul fiziologic al florei intestinale, creează în intestine mediul acid, nefavorabil pentru flora patogenă, contribuie la absorbția monozaharidelor, stabilizează membranele epitelului intestinal, reglează absorbția electroliților. Se indică copiilor până la 2 ani câte 1 capsulă x 3 ori/zi. Capsula se desface, se amestecă cu ceai, suc. Copiilor de 4-12 ani – câte 1-2 capsule, iar mai mari de 12 ani – câte 2 capsule x 3 ori/zi. Durata unei cure este individuală, dar nu mai puțin de o lună.

Lacidofil – preparat liofilizat din *Lactobacillus rhamnosus* și *Lactobacillus acidophilus* cu activitate antagonistă semnificativă față de microorganismele patogene și contribuie la dezvoltarea bifidobacteriilor și altor microorganisme saprofite. Prezentare – capsule. Pentru copii până la 3 ani, capsula se deschide și conținutul se amestecă cu apă. Doze: copiilor de la 6-12 luni se indică câte o capsulă pe zi; de 1-3 ani – 1 capsulă de 2 ori pe zi; 3-12 ani – 1 capsula de 2-3 ori pe zi; > 12 ani – 1-2 caps. de 3 ori pe zi, 2-3 săptămâni.

Hylak forte este o soluție ce conține produse ale activității vitale a microorganismelor intestinale (lactobacterii, bacterii gram-pozitive, gram-negative-simbionte), acid lactic, lactoză, aminoacizi. Numai 1 picătură inhibă 10 mlrd. microorganisme. Contribuie la crearea pH-ului stomacului, intestinelor și la restabilirea microbiocenozei.

Doze: nou-născuți – 10 pic. × 3 ori/zi; 1-3 ani – 15-30 pic. × 3 ori/zi; 4-6 ani – 20 pic. × 3 ori/zi; 7-14 ani – 30-40 pic. × 3 ori/zi; 14 ani – 40-60 pic. × 3 ori/zi.

Enterol – preparat liofilizat din *Saccharomyces boulardii* [3], cu efect antimicrobian. posedă proprietăți antagoniste față de bacteriile patogene și condiționat patogene, care produc diareea. Se utilizează în capsule sau pachete.

Doza constituie 1-2 pachete/zi sau 1-2 pastile/zi. Durata unei cure de tratament este de 1-3 săptămâni. După ameliorarea stării, doza se micșorează în jumătate. Se indică până sau în timpul mesei cu orice lichid afară de lapte.

IV. Terapia cu bacteriofagi. Corecția dereglărilor microflorei aerobe se efectuează cu ajutorul bacteriofagilor [5]. În cazurile în care în masele fecale se depistează enterobacterii (*Klebsiella*, *Proteus* ș.a.), în terapia complexă se administrează bacteriofagi specifici și imunoglobuline de uz peroral: preparatele de bacteriofagi nu sunt toxice. De menționat că, uneori, bacteriofagii pot provoca agravarea tulburărilor digestive prin lezarea unui număr mare de bacterii și eliberarea toxinelor. De asemenea pot apărea erupții alergice. În astfel de cazuri se recomandă de anulat tratamentul și de revenit la el numai după ameliorarea stării bolnavului. Pe durata tratamentului cu bacteriofagi nu se recomandă tratamentul cu biopreparate (eubiotice).

În tratamentul dismicrobismului intestinal se pot utiliza bacteriofagii: *klebsiello* 03, *intestibacteriofag*, *piobacteriofag* polivalent, *stafilococ* etc.

Intestibacteriofag lichid conține filtrate sterile de fagolizate (*schigelle* *Flexner* și *Sonnei*), *salmonelle*: *enteriditis*, *typhimurium* și a., *escherichii* enteropatogene, *protei*, *stafilococi*, *enterococi*), doze prezentate în tabelul 38.

Tabelul 38

Doze și modul de administrare a intestibacteriofagului (ml)

Vârsta	Doza pentru o priză	
	Per os	Per rectum
Până la 6 luni	10	10
6 luni – 1 an	10-15	20
1-3 ani	15-20	30
>3 ani	20-30	40-60

Cura de tratament – 7-10 zile. Copiilor primei lună de viață în primele două zile preparatul se dizolvă în apă fiartă de două ori. Se poate administra concomitent cu alte medicamente, inclusiv cu antibiotice. Copiii după 3 ani și adulții înainte de a lua bacteriofag vor consuma apă minerală.

V. Fermentoterapia. Preparatele enzimatice în dismicrobismul intestinal se indică pacienților cu dereglări de digestie și malabsorbție: *pancreatină*, *kreon*, *mezim forte*, *abomină* și a. Dozele preparatului și durata curei de tratament se stabilesc individual, în funcție de gravitatea bolii copilului și vârstă. Durata pri-

mei cure este de 2-4 săptămâni, în continuare se trece la cure alternante, de exemplu: 4 zile se administrează și 3 zile se face pauză. Se recomandă administrarea enzimelor în combinație cu biopreparatele.

VI. Vitaminoterapia. Vitaminoterapia în dismicrobismul intestinal este o terapie de substituție, ținând cont de faptul că întraintestinal se notează dereglări de sinteză a vitaminelor. Sunt indicate în doze de vârstă vitaminele B1, B2, B3, Bc (acid folic), B6, acidul ascorbinic, vitamina A și E. Inițial se indică cura de terapie cu tiamină (B1), riboflavină (B2), niacină (B3), piridoxină (B6), acid ascorbinic. Peste 2-3 săptămâni se indică vitaminele A și E, acid folic și pantotemat (B15). Durata unei cure este de 30 zile.

VII. Enterosorbantele. În dismicrobismul intestinal, ele se recomandă numai în cazuri separate, cu scop de absorbție a agenților microbieni și a produselor metabolismului din tractul gastrointestinal (Enterogel, Neosmectină, Enterodez, Polifepan, etc.).

VIII. Terapia antibacteriană. Terapia antibacteriană în dismicrobismul intestinal este indicată numai în cazuri unice de enterocolită sau în dismicrobismul intestinal decompensat (bacteriemie, septicemie) [1].

Se administrează enteral. Numai copiilor în vârstă de până la 3-4 luni, concentrația terapeutică de antibiotice în intestine poate fi acumulată prin administrarea parenterală. În cazurile severe de enterocolită sau bacterimie este indicată administrarea orală și parenterală a antibioticelor, conform antibiogramei agentului patogen. În cazul în care agentul patogen nu a fost identificat, se recomandă administrarea de nifuroxazid sau alte antiseptice (Ercefuril, Co-trimoxazol). Nifuroxazid nu se absoarbe din tractul digestiv, nu acționează sistemic, dar posedă proprietăți antiseptice asupra florei intestinale gram-negative și gram-pozitive. Se administrează în suspensie (220 mg/5ml) sau comprimate – 0,1. Doze: copiii de la 2 până la 6 luni – 2,5-5 ml de 2 ori pe zi; 6 luni-6 ani – 5 ml 3 ori/zi, mai mari de 6 ani – 5 ml 4 ori/zi sau 2 comprimate de 4 ori/zi. Durata unei cure este de 7 zile. Se admit cure repetate la necesitate.

IX. Terapia de imunocorecție. Este indicată în dismicrobismul intestinal cu evoluție trenantă sau cronică în scopul ameliorării imunității locale. Se utilizează: Lizozim, Groprinozină, Lipocid, Nucleinat de sodiu, Kipferon și al.

Lizozymul este un factor nespecific de protecție, enzimă de origine proteică. Se administrează oral câte 5-10 mg/kg pe zi în 4 prize. Durata unei cure este individuală și constituie 1-3 săptămâni.

Nucleinat de sodiu -0,05-0,1 × 3 ori/zi 10 zile.

X. Fitoterapia Se utilizează în scop antiinflamator, spasmolitic, mucilaginos, antiseptic.

Efect antiinflamator preponderent prezintă: rodia, fructele de arin, coaja de stejar, nucul grecesc, calendula, mușetelul, pojarănița, pătlagina ș.a.

Efect mucilaginos și aglutinant au: amidonul, afinul, mălinul, alteea, orezul, ovăzul.

Efect antiseptic prezintă: pojarănița, calendula, eucaliptul, pătlagina, mușete-lul, rostopasca ș.a

Acțiune spasmolitică posedă: valeriana, menta, pojarănița ș.a.

Rețetele se compun conform manifestărilor clinice, ținând cont de vârsta copilului și patologia concomitentă. În practica pediatrică sunt de preferință compozițiile alcătuite din minimum 2-3 componente fitoterapeutice.

XI. Tratamentul local. în formele trenante și cronice ale dismicrobismului intestinal cu manifestări clinice de enterocolită se recomandă tratamentul local cu uleiuri de cătină albă, de măcieș, de măsline, de piersici, caratolină. Uleiurile se administrează prin cateter intrarectal 1 dată în zi după scaun. Cura de tratament este de 7-10 aplicații.

Tratamentul medicamentos al dismicrobismului intestinal la copii se efectuează în două etape:

I. Blocarea florei condiționat patogene:

- a) administrarea bacteriofagului specific;
- b) în caz de dismicrobism decompensat-antibiotice.

II. Restabilirea florei normale:

- biopreparate;
- fermenți;
- regimul dietetic;
- produse vegetale;
- enterosorbenți;
- vitaminoterapia;
- fitoterapia;
- terapia imunomodulatoare;
- tratament local.

La copiii cu dismicrobism intestinal de gradele I și II, tratamentul se începe cu etapa a II-a.

Programul se determină individual. De regulă, durata tratamentului este de 3-4 săptămâni. Se pot efectua cure repetate, schimbând preparatele.

E important de a înlătura cauzele (endo- și exogene) care condiționează dezvoltarea dismicrobismului intestinal.

PROFILAXIA DISMICROBISMULUI INTESTINAL

Se începe cu mult timp înainte de nașterea copilului prin: corecția disbacteriozei genitalelor externe la femei și corecția disbacteriozei intestinale (ideal – înainte de a deveni gravidă).

Se efectuează prin utilizarea de:

- lactate acidofile;
- biopreparate (per os și intravaginal).

În scopul protecției tractului genital și gastrointestinal, preparatele biologice și imune se indică:

- femeilor la care în timpul gravidității s-au constatat:
 - colpită;
 - infecții acute virale sau bacteriene;
 - acutizarea patologiilor cronice (tonsilite, sinuzite, otite);
 - dismicrobism intestinal;
 - maladii alergice;
 - gestoză (nefropatii);
 - anemie;
- femeilor care au fost tratate cu corticosteroizi;
- femeilor la care se planifică operația cezariană;
- gravidelor din grupul de risc (cu maladii-inflamatorii ale tractului urogenital și gastrointestinal; în caz de nașteri complicate; cu leziuni de placentă).

Biopreparatele sunt indicate nou-născuților: de la mame cu maladii inflamatorii, cu infecții intrauterine, cu aplicare tardivă la sân; cu alimentare artificială precoce; de la mame care nu au rezultate pozitive în urma terapiei antenatale a dismicrobismului.

Se recomandă, de asemenea, administrarea bifidobacterinei, lactobacterinei, acilacului în combinație cu lizozimul.

Profilaxia dismicrobismului intestinal la nou-născuți și la copii mai mari va fi realizată prin alimentația naturală și corectă a copilului, profilaxia maladiilor infecțioase, îndeseobi intestinale, utilizarea rațională a antibioticelor etc.

Dismicrobismul intestinal rămâne o problemă de actualitate persistentă, în special pediatrie, care necesită o continuă studiere în plan științific și practic, atât fundamental, cât și clinic.

Bibliografie

1. Galețchi A. și coaut. Dismicrobism intestinal la copii. Ghid practic. Chișinău, 2008.
2. Medtorrents.con/blog/dismicrobismul- intestinal-la-copil-tabloul-clinic-diagnostic-profilul-serologic-tratament/2016-07-25-206.
3. Szajewska H. Kolodziei M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Oct;42(7):793-801
4. Wordl Gastroenterology organisation. Francisco Guarner și a. Пробиотики и пребиотики, февраль, 2017.
5. М.К.Бехтерева, В.В. Иванова. Место бактериофагов в терапии инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Педиатрия*, 2014, № 2.

URGENTE ÎN MALADIILE INFECȚIOASE LA COPII

1. Neurotoxicoza (encefalopatia toxiinfecțioasă).
2. Șocul septic (toxiinfecțios).
3. Deshidratarea severă (șocul hipovolemic).
4. Laringotraheita stenozantă (crupul viral, crupul difteric).
5. Insuficiența respiratorie acută (sindromul bronhoobstructiv).
6. Sindromul de coagulare intravasculară diseminată.
7. Sindromul hemolitico-uremic Gasser.
8. Sindromul convulsiv febril.

Bibliografie

1. Craiu Mihai, Gheorghina Ion. Tratatamentul deshidratării acute la copilul cu gastroenterită. Revista Română de Pediatrie. Volumul LXII, Nr.1, 2013.
2. Protocol clinic național. Infecția meningococică la copil, 2017.
3. Pediatria. Sub redacția prof.univers.Nineli Revenco, Chișinău, 2014.
4. Protocoale clinice standardizate în urgențe pediatrice. Sub redacția P.Stratulat, L. Dolghieru, Chișinău, 2010, 223 p.
5. Protocoale de diagnostic și tratament în pediatrie. Coord.dr. Mircea Nanulescu. București, Ediția medicală Amaltea, 2017.

Calendarul vaccinarilor obligatorii în Republica Moldova

ANEXA 2

Vârsta efectuării vaccinării	Hepati-tei virale B HepB	Tuber-culozei BCG	Polio-mielitei VPO/ VPI	Infecției cu rota-virus RV	Infecției Hib Hib	Infecției cu pneumo-coci PC	Difteriei, tusei convulsive DTP	Difteriei, tetanosului, rubeolei DT/Td	Rujolei, oreionului, rubeolei ROR	Note
24 de ore	HepB-0									În maternitate
2-5 zile		BCG 1								În maternitate
2 luni	HepB-1		VPO-1	RV-1	Hib-1	PC-1	DTP-1			Concomitent în aceeași zi: injectabil intramuscular HepB+DTP+Hib în com- ponența vaccinului pentavalent, PC și VPI separat cu diferite seringi și în diferite locuri anatomice; VPO și RV picături în gură
4 luni	HepB-2		VPO-2	RV-2	Hib-2	PC-2	DTP-2			
6 luni	HepB-3		VPO-3 VPI		Hib-3		DTP-3			
12 luni						PC-3			ROR-1	Separat cu diferite seringi și în diferite locuri anatomice
22-24 de luni			VPO-4				DTP-4			Concomitent, peste 16-18 luni după vaccinare
6-7 ani			VPO-5					DT	ROR-2	VPO-5 și DT – concomitent primăvara, până la admiterea copiilor la școală; ROR-2 toamna (în clasa I)
15-16 ani								Td	ROR-3	Concomitent (clasa 9), separat cu diferite seringi și în diferite locuri anatomice
Adulții: La 20, 30, 40, 50 și 60 de ani								Td		Imunizarea este efectuată la atingerea vârstei indicate

Notă: 1. Vaccinările opționale recomandate în mod individual, inclusiv contra plătă: contra Papilomavirusului uman – fetele de la vârsta de 12 ani două doze cu interval de 6 luni între ele; gripei – de la vârsta de 6 luni anual; hepatitei virale A – de la vârsta de 1 an 1 doză persoanele nevaccinate; infecției meningococice – vaccinuri mono- sau polivalente ne conjugate – de la vârsta de 2 ani, conjugate – de la vârsta de două luni; varicellei – de la vârsta de 9 luni pentru persoane care n-au suportat infecția; tusei convulsive cu component pertusis acelușar – membrii familiilor și îngrijitorilor bebelușilor.

2. Vaccinarea împotriva altor boli infecțioase (holera, tularemia, febra tifoidă, bruceloza etc.) va fi efectuată grupelor de populație cu risc sporit de infectare, în funcție de situația epidemiologică și în conformitate cu deciziile Ministerului Sănătății.

3. Imunizarea împotriva febrei galbene, encefalitei acariene, pestei va fi aplicată persoanelor care pleacă în regiunile endemice în mod individual, inclusiv contra plătă.

https://msmps.gov.md/sites/default/files/legislatie/ordinul_1409.pdf



Întreprinderea de Stat
Firma Editorială-Poligrafică „Tipografia Centrală”,
MD-2068, Chișinău, str. Florilor, 1