

ИНФЕКЦИОЗНА МОНОНУКЛЕОЗА В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

„ЗАТИШИЕ ПРЕД БУРЯ“



д-р Александър Райнов, гм

главен асистент,
отделение по Ушни,
Носни и Гърлени
болести.

Катедра по хирур-
гични болести, УБ
„Лозенец“, гр. София

Честотата на засягане на детската популация с EBV варира в широки граници от 20-80%, като се намира в пряка зависимост от различни фактори: географско положение, етнически и расови особености, социално-икономическо развитие, брой деца в семейството, посещение на детски заведения и др. Най-голямо е несъответствието в данните за прекарана EBV-инфекция в диапазона от 6 до 8-годишна възраст, като липсата на здравни застраховки, лошите битови условия и ниският социално-икономически статус увеличават честотата на прекарана EBV-инфекция в по-ранна

възраст. В неиндустриализираните общества EBV-инфекцията протича обикновено безсимптомно през първите 3 години от живота^[9], докато в развитите индустриални общества възрастовата граница на заболяемостта се измества във втората декада или дори в по-късна възраст^[4]. При инфекциозната мононуклеоза причинена от EBV, не се наблюдава полова предиспозиция^[5], а по-високата честота на заболяването сред представителите на бялата раса, най-вероятно е свързано с по-ранното засягане и субклинично протичане при представителите на афро-американ-

ската^[6]. Първичната CMV инфекция се среща във възрастовия диапазон от 1 до 4-годишна възраст в 43%^[7], като при имунокомпетентни пациенти често протича безсимптомно (като самоограничаваща се инфекция с клиниката на мононуклеозноподобен синдром). След преминаване на първичната инфекция, CMV подобно на останалите херпесни вируси, остава в латентно състояние в организма на гостоприемника и най-често при срив на имунната система се реактивира с развитието на по-сериозни усложнени при имунокомпрометирани пациенти.

Инфекциозната мононуклеоза (infectious mononucleosis, IF) е вирусно заболяване, което се причинява най-често от човешкия γ -херпес вирус – Епщайн-Бар вирус (Epstein-Barr virus, EBV) или човешкия β -херпес вирус – цитомегаловирус (cytomegalovirus, CMV), като първичната инфекция е в ранна детска възраст, а клиничната изява е по-късно – в детско-юношеска възраст (при възрастни пациенти до 25 години^[1]). В световен мащаб EBV-инфекцията се среща изключително често, като се счита, че преди 30-годишна възраст около 90% от човешката популация е била в контакт с причинителя^[2].

Патогенетични особености

EBV (human herpesvirus-4), като представител на фамилията херпесните вируси, е изграден от двоиновверижна ДНК и се характеризира с висок контагиозен индекс. Хората са единственият познат резервоар на EBV. Предаването на инфекцията се осъществява

по въздушно-капков път на разпространение, при контакт („болест на целувката“). Характеризира се със сравнително дълъг инкубационен период от 30 до 50 дни, което затруднява локализирането на източника на заразата^[5]. След първоначалната инокулация вирусите се репликират в орофарингеалните епителни клетки, като след настъпването на клетъчната лиза се отделят т.нар. „вириони“ (неактивна извънклетъчна форма на вирусите), които се разпространяват към съседни структури – сключени жлези и орофарингеалната лимфоидна тъкан. Последвалата вирусна репликация води до навлизането на вирусите в системното кръвообращение (виремия), със засягане на лимфоидната тъкан, черен дроб, слезка и лимфоцитите в периферната кръв. Първоначално EBV засяга паметовите В-лимфоцити, като предизвиква тяхната пролиферация и последващо активиране на Т-клетъчен имунен отговор, съпроводен от клонална експанзия на Т-лимфоцитите. От своя страна, Т-лимфоцитите отделят множество цитокини, които водят до развитието на класическата картина на инфекциозна мононуклеоза. Допълнително, Т-клетъчният имунен отговор предизвиква хиперплазия на лимфоидната тъкан, повишаване броя на лимфоцитите и поява на атипични моноцити в периферната кръв (Downey cells)^[8]. Последвалата литична инфекция в тонзиларната тъкан, едновременно в епителните и лимфоидните структури, води до увеличена вирусна репликация и отделяне на вируса в слюнката, което намалява експоненциално по време на първата година от началото на инфекцията, но не изчезва напълно и остава до живот^[9]. По този начин небните тонзили се превръщат едновременно във входна врата и резервоар за развитие на EBV инфекция^[10]. Други възможни пътища на разпространение на инфекцията са по време на костно-мозъчна^[11] или ор-

» EBV (human herpesvirus-4), като представител на фамилията херпесни вируси, е изграден от двойноверижна ДНК и се характеризира с висок контагиозен индекс. Хората са единственият познат резервоар на EBV.



ганна трансплантация^[12], както и при кръвопреливане^[13].

CMV инфекцията (human herpesvirus-5) е със значително по-нисък контагиозен индекс в сравнение с EBV. Заразяването най-често се извършва при непосредствен близък контакт с телесните течности (слюнка, урина, семенна течност, кърма) или по кръвен път (трансфузия/трансплантация)^[14].

Клиника

В ранна детска възраст (<4-годишна възраст) EBV-инфекцията най-често протича безсимптомно или като самоограничаваща се лекостепенна грипоподобна инфекция, която клинически не може да бъде диференцирана от често срещаните през този период вирусни фарингити и/или тонзилофарингити. През пубертета и през втората декада от живота (15/25-годишна възраст) заболяването протича с изразена симптоматика, сред която се оформя следната триада: адинамия, висока температура и лимфаденопатия. Обикновено заболяването започва със силно изразена умора и обща отпадналост.

Адинамията е един от най-изразените симптоми, който може да продължи до 2 месеца. Независимо че при IF не се наблюдава полово предилекция, е интересно да се отбележи, че при момичетата този симптом се среща почти два пъти по-често в сравнение с момчетата^[15]. Температурата може да варира от субфебрилна до силно повишена (40.5°C), предимно в следобедните часове, като може да продължи от 1 до 3 седмици. Независимо от високата температура, пулсът остава нормален или относително бавен (релативна брадикардия), като тахикардия се среща изключително рядко.

Лимфаденопатията обикновено е си-

метрична и обхваща предимно шийната област, като по-често се засягат задните шийни лимфни възли, но практически всички групи лимфни възли в областта на шията могат да бъдат засегнати (предни шийни и субмандибуларни лимфни възли), а в редки случаи това може да бъде и единствената клинична изява на EBV-инфекция. Нерядко лимфаденопатията може да генерализира и да обхване аксиларните и ингвинални зони. Обикновено лимфните възли са слабо палпаторно болезнени, несласнали с околните тъкани. Наличието на увеличени кубитални лимфни възли, част от повърхностната лимфна дренажна система на горния крайник – 2/3 на брой, разположени от медиалната повърхност на лакътя на 4-5 cm над trochlea humeri между бицепса и трицепса, се считат за суспектни за IF. Трябва да се има предвид, че тези лимфни възли се засягат още при ходжиновите и неходжиновите лимфоми. От оториноларингологична гледна точка, най-отчетливата и постоянна симптоматика е свързана с развитието на остър тонзилофарингит, който клинически се проявява със силна болка и затруднено преглъщане. Обикновено небните тонзили са силно увеличени до степен на допирание на техните медиални повърхности („целуващи се“ тонзили), което обуславя и изразената обструкция в горните дихателни пътища (ГДП). Приблизително в 1/3 от случаите се касае за ексудативен тонзилофарингит, при който се установяват плътни, жълтеникави налели, покриващи по-голямата част от свободните повърхности на небните тонзили. Клиниката на острия EBV-асоциран тонзилофарингит продължава по-продължително време (7/21 дни) в сравнение с острия тонзилофарингит, причинен от Streptococcus pyogenes (Group A Beta-Hemolytic Streptococcus, GABHS), не се повлиява от антибиотици и често се установява бактериална суперинфекция с GABHS, което допъл-

нително затруднява диагнозата^[16]. В около 50-60% от случаите се наблюдават петехии по лигавичната повърхност на границата между твърдото и мекото небце^[17]. Увулата често е хиперемизирана и оточна. През първата седмица от началото на заболяването могат да се наблюдават преходни отоци на горните клепачи.

В 50% от случаите с инфекциозна мононуклеоза се наблюдава спленомегалия^[18], като слезката може да бъде палпирана на около 2-3 cm под лявата ребрена гръба и обикновено е свързана с лека до умерена палпаторна болезненост. Спленомегалията се развива през първата седмица от началото на заболяването, достига своя максимум през 2^{ра}-3^{та} седмица и постепенно търпи обратно развитие. Сравнително по-рядко се среща хепатомегалия, която клинически протича с оскъдна симптоматика. При деца по време на пубертета рядко (до 10%) може да се развие преходна жълтеница, докато честотата на чернодробните усложнения при възрастни пациенти достига до 30%. В около 5% от случаите с EBV-инфекция може да се наблюдава морбилиформен обрив, който засяга крайниците и цялото тяло. Подобен сърбящ, макуло-папулозен обрив се получава почти винаги в детска възраст след неправилно назначаване на антибиотици от β-лактамна група (най-често амоксицилин), при погрешно диагностициране на вирусната мононуклеоза като GABHS тонзилофарингит^[19]. При възрастни пациенти честотата на това усложнение варира от 27.8% до 69 %^[20].

Усложнения

Руптура на слезката е рядко срещано (<0.5%) животозастрашаващо усложнение, което се наблюдава предимно при индивидите от мъжки пол^[21].

EBV-индуцираната спленомегалия може да доведе по-често до спонтанна руптура на слезката или в следствие на лекостепенна травма^[22], най-често в първите 3-4 седмици от началото на заболяването^[23]. Това налага избягването на активно физическо натоварване минимум 1 месец след пълното обратно развитие на слезката. Клинически руптурата на слезката се проявява с болка в горния-ляв абдоминален квадрант или болка в областта на лявото рамо (синдром на Kehr), която се дължи на дразненето на диафрагмалните нерви – резултат от развитието на хемоперитонеум в коремната кухина^[24]. Клиничната картина съвпада с тази на едно шоково състояние – тахикардия, хипотония, олигоурия, както и анемичен синдром (вследствие кръвозагубата). От лабораторните показатели се наблюдават: левкоцитоза, спадане на хемоглобина и хематокрита, повишаване на чернодробните трансамини.

Неврологичните усложнения в детска възраст се срещат в около 1% от случаите с EBV-инфекция^[25] и включват: енцефалит, асептичен менингит, Guillain-Barré синдром, гърчова симптоматика, пареза на черепно-мозъчни нерви (като най-често се засягат лицевият и зрителният нерв) и психози. EBV-асоциираните енцефалити се проявяват най-често с церебеларна дисфункция, прогресират бързо и обикновено се самоограничават.

Хематологичните усложнения се срещат в около 25-50% от случаите^[26], като най-често протичат като преходни състояния и включват – гранулоцитопения, тромбоцитопения и хемолитична анемия. При острите форми на тромбоцитопения и гранулоцитопения се наблюдават допълнителна бактериална суперинфекция и кръвене, най-често от горните дихателни пътища под формата на епистаксис.

Освен развитието на инфекциозна

мононуклеоза, EBV е свързан с около 1% от всички тумори в световен мащаб^[27], като най-често неговото участие се предполага в патогенезата на различни лимфопролиферативни, епителни (назофарингеален карцином) и мезенхимални (гладко-мускулни и фоликуларни гендритно-клетъчни) неоплазми^[28]. Към лимфопролиферативните заболявания, свързани с EBV, спадат ходжкиновите и неходжкиновите лимфоми. Burkitt лимфомът е най-често срещаният бързо растящ В-клетъчен неходжкинов лимфом в детска възраст, който се среща предимно в екваториална Африка.

Диагностика

Три типични лабораторни показателя са необходими за поставяне на диагнозата „инфекциозна мононуклеоза“ – лимфоцитоза, наличие поне на 10% атипични лимфоцити в периферната кръв и положителни серологични проби.

При 40-70% от пациентите с EBV-инфекция се наблюдава левкоцитоза ($10-20 \times 10^9/L$). Приблизително при 90% от пациентите се наблюдава лимфоцитоза, която се позитивира през 2^{ра}-3^{та} седмица от началото на заболяването и може да персистира в продължение на 1-2 месеца.

Атипичните моноцити (клетки на Downey) са с големи размери, имат голямо ядро с неправилна форма и плътност по-ниска от плътността на ядрото на обикновените лимфоцити. Това са най-често цитотоксични, поликлонално активирани CD8 Т-субпопулация. EBV-инфекцията предизвиква пролиферация на В-лимфоцитната популация и последваща продукция на голямо разнообразие от антитела, включително и т.нар. хетерофилни антитела, които не са специфични за вирусния причинител и аглу-

» Освен развитието на инфекциозна мононуклеоза, EBV е свързан с около 1% от всички тумори в световен мащаб^[27]

тинират клетки от други биологични видове. Използваните в миналото серологични тестове за определяне на хетерофилните антитела (Monospot и Paul-Bunnell) имат ниска специфичност и понастоящем не се използват в рутинната клинична практика. Като златен стандарт за серологична диагностика на инфекциозна мононуклеоза се използват специфични за EBV антитела, насочени към вирусния капсиден антиген (virus capsid antigen, VCA) и нуклеарния антиген (nuclear antigen, NA). Антителата от клас IgM срещу VCA, постепенно се увеличават и достигат своя максимум през първите 2-6 седмици от началото на острата инфекция, след което постепенно намаляват през следващите 2-3 месеца, поради което се използват като маркер за остро настъпила инфекциозна мононуклеоза^[6]. Антителата от клас IgG срещу VCA, както и антителата към NA се позитивират в серума на пациентите от 3 до 12 месеца след острото начало, по време на конвалесцентния период и служат като маркер за прекарана EBV-инфекция^[29].

Диференциална диагноза

CMV-инфекцията е най-често сре-

щаната EBV-негативна инфекциозна мононуклеоза. Като основен рисков фактор се счита контактът с деца под 3-годишна възраст (в детските ясли и градини)^[30], а предаването на инфекцията се осъществява чрез не-добре измити ръце при пряк контакт с телесните течности (слюнка, урина и др.)^[31]. Острият CMV-свързан фарингит е по-слабо изявен клинически от EBV-индуцирания, а честотата на усложненията (като руптурата на слезката) е значително по-малка. От лабораторните изследвания характерно за CMV-инфекцията е по-ниският брой атипични лимфоцити в периферната кръв. Доказването на прекарана остра цитомегаловирус вирусна инфекция се извършва чрез позитивиране на антитела от клас IgM в серума на пациента.

Стрептококов тонзилофарингит – независимо че има голямо сходство в клиничната картина, при GABHS свързаната инфекция не се наблюдава хепато-спленомегалия или атипични лимфоцити в периферната кръв на пациентите. При около 33% от случаите на IF се наблюдава допълнително инфектиране с бета-хемолитични стрептококи от група А, при което извършването на експресни тестове (гърлен секрет) не могат да диференцира остро настъпилата стрептококова инфекция на ГДП, от вероятна бактериална суперинфекция към подлежаща EBV-инфекция. Липсата на ефективност на антибиотичната терапия и/или появата на обрив след употребата на β-лактамни антибиотици, засилват подозренията за инфекциозна мононуклеоза.

Токсоплазмозата е зооантропоноза, която се причинява от паразита *Toxoplasma gondii*, като заразяването става при контакт с крайния гостоприемник – котката, която изхвърля ооцисти в околната среда чрез изпражненията си. Заразяването на междинния гостоприемник (човека) става чрез контаминирани с ооцисти храна и вода. Клиниката е близка до EBV-индуцираната инфекция, но липсва специфичната за мононуклеоза серология, а диагнозата токсоплазмоза се поставя чрез откриването на IgM антитела срещу *Toxoplasma gondii* в острата фаза на възпалението.

Лечение

Лечението при инфекциозна мононуклеоза е симптоматично. Употребата на ацикловир или други противовирусни пепарати няма доказана клинична ефективност. Кортикостероидите рядко намират приложение в лечението на IF, единствено в случаите на силно изразена обструкция в облас-

тта на горните дихателни пътища, тромбоцитопения или хемолитична анемия. В тези случаи е препоръчително хоспитализиране на децата, с цел преодоляване на дехидратацията и възстановяване на водно-солевия баланс. Най-често кортикостероидите се прилагат парентерално, под формата на пулс-терапия в дозировка 0.5/1 mg/kg, в продължение на 7 дни. Употребата на кортикостероиди трябва да бъде изключително добре прецизирана поради опасност от подтискане на клетъчния имунитет и последващо развитие на EBV-инфекция^[32]. От нестероидните противовъзпалителни средства с най-голяма ефективност, като антипиретик и обезболяващо средство в детска възраст, се използва ацетаминофен. Участието в контактни спортове и активно физическо натоварване, които могат да доведат до руптура на слезката трябва да бъдат отложени 1-2 месеца след пълното възстановяване на спленомегалията, което изисква извършването на ехографски контрол.

Заклучение

Характерът на протичането на инфекциозната мононуклеоза – ранно, почти безсимптомно начало, последващ дълъг латентен период и развитие в по-късна възраст на клинична картина със сериозни оплаквания и потенциални тежки усложнения, определя голямата социална значимост на заболяването, напомняйки на бомба с часовников механизъм. Това налага дълбочено познаване на патогенезата и особеностите на клиничното протичане на заболяването от страна на медицинските специалисти, които първи се сблъскват със заболяването – общопрактикуващи лекари, педиатри и оториноларинголози. Уеднаквяването на диагностичните критерии и тясното интердисциплинарно съ-

» Уеднаквяването на диагностичните критерии и тясното интердисциплинарно сътрудничество са в основата на ефективното лечение на инфекциозната мононуклеоза в детска възраст.

трудничество са в основата на ефективното лечение на инфекциозната мононуклеоза в детска възраст. ■

5. Waninger KN, Harcke HT. Determination of safe return to play for athletes recovering from infectious mononucleosis: a review of the literature. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine* 2005; 15:410-416.
6. Heath CW, Jr., Brodsky AL, Potolsky AI. Infectious mononucleosis in a general population. *American journal of epidemiology* 1972; 95:46-52.
7. Just-Nubling G, Korn S, Ludwig B, Stephan C, Doerr HW, Preiser W. Primary cytomegalovirus infection in an outpatient setting--laboratory markers and clinical aspects. *Infection* 2003; 31:318-323.
8. Maki DG, Reich RM. Infectious mononucleosis in the athlete. Diagnosis, complications, and management. *The American journal of sports medicine* 1982; 10:162-173.
9. Hadinoto V, Shapiro M, Greenough TC, Sullivan JL, Luzuriaga K, Thorley-Lawson DA. On the dynamics of acute EBV infection and the pathogenesis of infectious mononucleosis. *Blood* 2008; 111:1420-1427.
10. Berger C, Hug M, Gysin C et al. Distribution patterns of beta- and gamma-herpesviruses within Waldeyer's ring organs. *Journal of medical virology* 2007; 79:1147-1152.
11. Shapiro RS, McClain K, Frizzera G et al. Epstein-Barr virus associated B cell lymphoproliferative disorders following bone marrow transplantation. *Blood* 1988; 71:1234-1243.
12. Hanto DW, Frizzera G, Purtilo DT et al. Clinical spectrum of lymphoproliferative disorders in renal transplant recipients and evidence for the role of Epstein-Barr virus. *Cancer research* 1981; 41:4253-4261.
13. Cerber P, Walsh JH, Rosenblum EN, Purcell RH. Association of EB-virus infection with the post-perfusion syndrome. *Lancet* 1969; 1:593-595.
14. Taylor GH. Cytomegalovirus. *American family physician* 2003; 67:519-524.
15. Candy B, Chalder T, Cleare AJ et al. Predictors of fatigue following the onset of infectious mononucleosis. *Psychological medicine* 2003; 33:847-855.
16. Rush MC, Simon MW. Occurrence of Epstein-Barr virus illness in children diagnosed with group A streptococcal pharyngitis. *Clinical pediatrics* 2003; 42:417-420.
17. Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *American family physician* 2004; 70:1279-1287.
18. Brichkov I, Cummings L, Fazylov R, Horovitz JH. Nonoperative management of spontaneous splenic rupture in infectious mononucleosis: the role for emerging diagnostic and treatment modalities. *The American surgeon* 2006; 72:401-404.
19. van der Linden PD, van der Lei J, Vlug AE, Stricker BH. Skin reactions to antibacterial agents in general practice. *Journal of clinical epidemiology* 1998; 51:703-708.
20. Renn CN, Straff W, Dorfmueller A, Al-Masaoudi T, Merk HF, Sachs B. Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity. *The British journal of dermatology* 2002; 147:1166-1170.
21. Sergeant SR, Johnson SM, Ashurst J, Johnston G. Epstein-Barr Virus-Associated Atraumatic Spleen Laceration Presenting with Neck and Shoulder Pain. *The American journal of case reports* 2015; 16:774-777.
22. Rothwell S, McAuley D. Spontaneous splenic rupture in infectious mononucleosis. *Emergency medicine* 2001; 13:364-366.
23. Safran D, Bloom GP. Spontaneous splenic rupture following infectious mononucleosis. *The American surgeon* 1990; 56:601-605.
24. Auwaerter PG. Infectious mononucleosis: return to play. *Clinics in sports medicine* 2004; 23:485-497, xi.
25. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *The New England journal of medicine* 2010; 362:1993-2000.
26. Kutok JL, Wang F. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annual review of pathology* 2006; 1:375-404.
27. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2006; 118:3030-3044.
28. Carbone A, Gioghini A, Dotti G. EBV-associated lymphoproliferative disorders: classification and treatment. *The oncologist* 2008; 13:577-585.
29. Bruu AL, Hjetland R, Holter E et al. Evaluation of 12 commercial tests for detection of Epstein-Barr virus-specific and heterophile antibodies. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 2000; 7:451-456.
30. Bale JF, Jr., Petheram SJ, Souza IE, Murph JR. Cytomegalovirus reinfection in young children. *The Journal of pediatrics* 1996; 128:347-352.
31. Bale JF, Jr., Zimmerman B, Dawson JD, Souza IE, Petheram SJ, Murph JR. Cytomegalovirus transmission in child care homes. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 1999; 153:75-79.
32. Gulley ML. Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. *The Journal of molecular diagnostics : JMD* 2001; 3:1-10.

книжопус:

1. Chovel-Sella A, Ben Tov A, Lahav E et al. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics* 2013; 131:e1424-1427.
2. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Annals of neurology* 2010; 67:824-830.
3. Fry J. Infectious mononucleosis: some new observations from a 15-year study. *The Journal of family practice* 1980; 10:1087-1089.
4. Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. I. Clinical and general laboratory findings. *Pediatrics* 1985; 75:1003-1010.

Инфекциозна мононуклеоза

Детската популация, заразена с EBV, варира в границите 20-80%

Бронхиална астма

5-10% от децата страдат от това заболяване

Ентеровирусни диарии

Хроничната диария е с продължителност над 14 дни



СПЕЦИАЛЕН ГОСТ:

г-р Донка Узунова

Началник на Неонатологичното
отделение към ИИ САГБАЛ Шейново

РЕСПИРАТОРНО СИНЦИТИАЛЕН ВИРУС

РСВ е най-честият причинител на вирусни заболявания на долните дихателни пътища при кърмачета или малки деца до 5-годишна възраст. Около 10-15% от болелите деца се нуждаят от специализирана педиатрична помощ, а според различни статистики за 0.7-2% от болелите инфекцията е фатална.

АВГУСТ

08
2016

фокус на броя

ПЕДИАТРИЯ

СКАНИРАЙ С GSM



ISSN 1314-0345

