

ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ

Кафедра инфекционных болезней с курсом ИДПО

Дисциплина « Инфекционные болезни у детей»

Инфекционный мононуклеоз

Доцент кафедры

инфекционных болезней БГМУ

Просвиркина Татьяна Дмитриевна

Определение

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) – полиэтиологическое заболевание, вызываемое вирусами из семейства Herpesviridae, протекающее с лихорадкой, ангиной, полиаденитом, увеличением печени и селезенки, появлением атипичных мононуклеаров в периферической крови

Классификация по МКБ-10

- В27 – мононуклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом (Эпштейна-Барр вирус)
- В27.1 – цитомегаловирусный мононуклеоз
- В27.8 – инфекционный мононуклеоз другой этиологии
- В27.9 – инфекционный мононуклеоз неуточненный

История изучения ИМ

На протяжении более 120 лет можно выделить несколько периодов.

Первый - клинический период:

- 1885 год- Н. Ф. Филатов описал клинику инфекционного мононуклеоза под названием «идиопатическое воспаление шейных желез»
- 1889 год- немецкий ученый Ф.. Пфейффер (Pfeiffer) описал это же заболевание под названием «железистая лихорадка»

Второй период - клинико-гематологический:

- 1920 год - появилось сообщение Evans о новом заболевании под названием «инфекционный мононуклеоз», при котором кроме лихорадки и ангины, увеличения лимфатических узлов отмечены гематологические изменения (лейкоцитоз, лимфоцитоз)

История изучения ИМ

- **Третий период** - период попыток установить этиологию этого заболевания: 1964-1965 гг. М. А. Эпштейн и Дж. М. Барр (Epstein и Barr) обнаружили вирус герпетической группы, последующие исследования подтвердили, что именно этот вирус является возбудителем инфекционного мононуклеоза
- **Четвертый период** – в 80-90-е годы 20 века проведены **исследования иммуногенеза**. Разработаны и внедрены современные методы диагностики (определение специфических иммуноглобулинов в реакции ИФА и антигенов вируса в полимеразной цепной реакции), и было установлено, что клинико-гематологический мононуклеозоподобный синдром этиологически связан с вирусом Эпштейн-Барр у 51% детей.



ЭТИОЛОГИЯ

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) относится к семейству *Herpesviridae* подсемейства *Gammapherpesviridae* (герпесвирус 4 типа), ДНК-содержащий. Установлено, что ВЭБ имеет глобальное распространение и обнаруживается у населения всего земного шара. Обладает тропизмом к В-лимфоцитам и способен к длительной персистенции в них. Кроме инфекционного мононуклеоза вирус вызывает лимфому Беркита и назофарингеальную карциному.

Данные о ВЭБ

Предполагается этиологическая роль ВЭБ при синдроме хронической усталости и др., в том числе аутоиммунных заболеваний. ДНК ВЭБ выделялась у больных синдромом хронической усталости в 4,8 раза чаще, чем в группе больных с различными хроническими воспалительными процессами.

Эпидемиология

- **Источник инфекции**- больные бессимптомными и манифестными (стертыми и типичными) формами болезни и вирусоносители
- Вирус обнаруживается в течение **2-16 месяцев** после болезни
- **Основной путь передачи** – **воздушно-капельный** через инфицированную слюну, отсюда название болезни – «**болезнь поцелуев**»
- Контагиозность инфекции умеренная в связи с низкой концентрацией вируса в слюне
- Дети нередко заражаются через игрушки, загрязненные слюной больного или вирусоносителя

Эпидемиология

- **Чаще всего болеют дети от 2 до 7 лет** , дети до года составляют **5 - 6 %**, что дает основание судить о врожденном материнском иммунитете.
- До 60% заболевших ИМ – это лица в возрасте 2-20 лет. До 4 лет ИМ у детей может протекать как ОРВИ, в более старшем возрасте в 45% случаев развивается типичная картина болезни.
- Возможны гемотрасфузионный (с донорской кровью), половой и вертикальный (от матери к плоду) пути передачи **ИМ**

ИМ обычно регистрируется в виде **спорадических случаев**, чаще в весенние и осенние месяцы. Описаны семейные случаи заболевания.

После перенесенной инфекции формируется стойкий пожизненный иммунитет. Литературные данные о повторных заболеваниях отсутствуют. Но пожизненная персистенция вируса предполагает реактивацию инфекции при воздействии определенных факторов, способствующих иммуносупрессии. Например, при инфицировании другими герпесвирусами (ВПГ, цитомегаловирус) или у больных, получавших иммунодепрессанты (S.E.Straus, 1998)

Классификация

В основу классификации положен патогенетический принцип, предложенный Колтыпиным, отражающий **тип, тяжесть и течение болезни**

По типу:

- типичная форма
- атипичная форма: стертая, бессимптомная, висцеральная

По тяжести:

легкая , среднетяжелая, тяжелая (с поражением ЦНС, ССС и др.) форма

По течению:

- острое течение (до 1 мес.)
- затяжное (до 3 месяцев)
- хроническое (до 6 мес.)

Атипичные формы ИМ

- **стертая форма:** протекает со слабо выраженными и быстро проходящими симптомами или под маской острых респираторных заболеваний. диагностируется преимущественно в эпидемических очагах;
- **бессимптомная форма:** протекает с отсутствием клинических симптомов болезни, диагностируется на основании обследования гематологическими, серологическими методами и методом эпидемиологического анализа;
- **висцеральная форма:** отличается тяжелым течением с полиорганным поражением, с вовлечением сердечно-сосудистой, центральной и периферической нервной систем, почек, надпочечников и других жизненно важных органов.

Патогенез

EBV представляет собой В- лимфотропный вирус человека.

Входные ворота ИМ- лимфоидные образования ротоглотки, где происходит абсорбция вируса на слизистой и его репликация с образованием большого количества вирионов. В ротоглотке возникают воспалительные изменения с гиперемией и отеком слизистой оболочки, гиперплазией всех лимфоидных образований, увеличением небных и носоглоточных миндалин, а также всех лимфоидных скоплений на задней стенке глотки («гранулезный» фарингит).

Подобные изменения происходят и в **органах, содержащих лимфоретикулярную ткань**: лимфатические узлах, печени и селезенке, куда вирус попадает гематогенным путем.

Одним из основных звеньев иммуногенеза латентной и манифестной форм инфекционного мононуклеоза является поражение вирусом В-лимфоцитов. Во время первичной EBV инфицируется около 20% циркулирующих В-лимфоцитов, которое сопровождается функциональным изменением в системе цитокинового конвейера.

Увеличение содержания цитокинов клинически проявляется повышением температуры тела, появлением сыпи, увеличением лимфоузлов, печени и селезенки.

По мнению Фомина В.В. с соавторами в основе клинических проявлений при ИМ лежит « цитокиновая буря».

Установлено, что при инфицировании В-лимфоцитов **только в небольшом количестве** в них активно продуцируется вирус, в остальных клетках вирус находится в латентном состоянии. После инфицирования, независимо от проявлений острого периода, всегда наблюдается персистенция вируса в В-клетках памяти на протяжении всей жизни, и количество В-лимфоцитов, несущих вирусную ДНК, у здоровых людей постоянно и составляет приблизительно 1 на 10^5 - 10^6 клеток. **Латентная или иннаппарантная форма болезни** преобладает над манифестной и не требует проведения специфического лечения, несмотря на выявленные положительные маркеры, характерные для EBV инфекции.

В результате поликлональной активации В-лимфоцитов развивается гипериммуноглобулинемия с повышением уровня Ig G антител не только специфического действия, но и к наиболее распространенным в человеческой популяции вирусам (адено-, энтеровирусам, вирусам цитомегалии, простого герпеса и др.). В остром периоде инфекционного мононуклеоза уровень иммуноглобулинов возрастает в 1,5-2 раза выше нормальных их результатов.

Клиника ИМ

Основные симптомы

Инкубационный период ИМ может составлять от 2 до 30 дней, чаще 4-7 дней

Основные симптомы:

1. Лихорадка - начало заболевания чаще всего острое, с подъема температуры до высоких цифр (39 и выше).

В отдельных случаях заболевание начинается постепенно, отмечается субфебрилитет. При этом в течение нескольких дней (2-5 дней) дети жалуются на общее недомогание, понижение аппетита, быструю утомляемость, головную боль.

2. Полиадения

Чаще всего увеличиваются шейные и особенно заднешейные, тонзиллярные лимфатические узлы. Лимфоузлы эластичные, становятся видны на глаз, размеры их варьируют. Иногда может быть отек клетчатки вокруг, поэтому изменяется конфигурация шеи.

Помимо этого могут увеличиваться бронхиальные и мезентериальные лимфоузлы.

Инфекционный мононуклеоз

- Шейная лимфаденопатия



Третий характерный признак ИМ- в 85% случаев- **синдром ангины.** Очень часто небные миндалины и язычок увеличены и отечны, могут соприкасаться. Гиперемия ротоглотки и боль в горле незначительные. Наложения (налеты) на небных и носоглоточной миндалинах появляются в первый день болезни , иногда спустя 3-4 дня. Могут носить различный характер – лакунарная, фолликулярная, некротическая ангина. При появлении налетов температура становится выше, ухудшается общее состояние.

В патогенезе наложений на миндалинах имеет значение бактериальная или грибковая флора.





4. При поражении носоглоточной миндалины появляется заложенность носа, **затруднение носового дыхания**, сдавленность голоса и храпящее дыхание полукрытым ртом.

При этом выделений из носа не бывает (!)

Поражение лимфоидного носоглоточного аппарата при инфекционном мононуклеозе обуславливает у каждого третьего ребенка характерный **«аденоидный» вид**: лицо одутловато, веки отечны, рот открыт, голос становится гнусавым.

Инфекционный мононуклеоз



- Увеличенные шейные лимфатические узлы. Дыхание полуоткрытым ртом



- Увеличенные передне-шейные лимфатические узлы

Гепатолиенальный синдром

Печень увеличивается у **98 %** больных с первых дней болезни, максимума размеры достигают к **4-10** дню. Край печени –острый, плотный, слегка болезненный при пальпации. В половине случаев печень выступает не более **2 см** ниже реберной дуги, в остальных случаях- на 2,5-5 см.Иногда отмечается **небольшая желтушность кожи и склер, которая может сохраняться 2-3 недели.** Параллелизма между рамерами печени и желтухи нет. Печень уменьшается **к концу 1 месяца, иногда** может сохраняться **3 месяца.** Функциональные пробы печени(билирубин, АлАТ) увеличены незначительно.

Увеличение селезенки при ИМ отмечается в те же сроки, что и печени. Нормализуются раньше, **к концу 3 недели.**

Второстепенные симптомы ИМ

- Инфекционный токсикоз. Выраженность токсикоза характеризуют вялость, анорексия, снижение аппетита (в 32% случаев), головная боль, тошнота, рвота
- Одутловатость лица, пастозность век
- Боли в горле, боли в животе
- Экзантема. На 2-3 день болезни может появиться скарлатинозоподобная, папулезная, а при тяжелой форме- геморрагическая сыпь. Сохраняется не более 4-7 дней. Обратное развитие сыпи-шелушение

ИМ у детей до первого года жизни

В начале заболевания отмечается насморк, иногда кашель, высыпания на коже встречаются чаще, рано появляется ангина с налетами.

Не встречаются пакеты лимфоузлов, а продолжительность гепатолиенального синдрома обычно не превышает 1 недели.

Осложнения ИМ

В 3% случаев в результате активации микробной флоры организма возникают осложнения: бронхопневмония, отит, синусит, стоматит, лимфаденит.

Чаще всего это происходит при присоединении ОРВИ или наслоения бактериальной инфекции .

Такие больные нуждаются в тщательном дополнительном обследовании.

Прогноз при ИМ

В основном течение заболевания благоприятное, при адекватном иммунном ответе заканчивается выздоровлением.

По мнению отдельных авторов и их наблюдений, EBV может протекать с рецидивами или в хронической форме, когда проявления сохраняются более 6 месяцев.

Летальные исходы редкие. По данным литературы, наиболее частой причиной является разрыв селезенки. Наблюдались тяжелые поражения нервной системы с развитием менингоэнцефалитов и полирадикулоневритов, в том числе принимающих хроническое течение.

Смерть при ИМ возможна из-за наслоения вторичной инфекции, особенно стафилококковой.

Лабораторная диагностика ИМ

Общий анализ крови с лейкоформулой - лейкоцитоз с лимфо-моноцитозом, выявление атипичных мононуклеаров более 10%, ускоренная СОЭ

ИФА крови на обнаружение антител к вирусу Эпштейна- Барра (ВЭБ) – VCA - Ig M, EA - Ig G , EBNA- Ig G:

ПЦР крови, слюны – выявление ДНК вируса

ИФА на ВПГ, цитомегаловирус, аденовирус, ВГ

Биохимический анализ крови

ИФА сыворотки крови на обнаружение антител к ВЭБ

Титры антител Ig M и G к капсидному антигену (VCA) появляются в крови больных в первые недели заболевания и достигают пика на 3-4-й неделе. Специфические антитела класса IgM циркулируют в течение 1-3 месяцев и являются маркером острой инфекции. Наличие их более 3-х месяцев свидетельствует о затяжном течении ИМ. Ig G к VCA определяются всю жизнь.

Специфические антитела IgM и IgG к ранним антигенам (ЕА) выявляются в остром периоде у 70-90% больных и циркулируют обычно не более 2-3 месяцев, длительное выявление их свидетельствует о переходе в хроническую форму. Иногда антитела к ЕА обнаруживаются у вирусоносителей при первичном инфицировании, и увеличение титров антител IgM и IgG к VCA и ЕА являются индикатором реактивации вируса Эпштейна Барр.

Антитела класса IgG к нуклеарному антигену (EBNA) определяются в крови только через 1-3 месяца от начала болезни.

Их концентрация сохраняется длительное время, затем снижается и низкие титры могут определять всю жизнь.

Инструментальные методы исследования

1. УЗИ органов брюшной полости
(комплексное)
2. Электрокардиограмма (ЭКГ)
3. Рентгенограмма органов грудной клетки

При неврологической симптоматике

1. Нейросонография
2. Электроэнцефалография (ЭЭГ)

Методы специальной диагностики при ИМ

Используются при проведении дифференциальной диагностики, в частности:

- Бактериологическое исследование (бак.посев) слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, обязательно на ВЛ для идентификации бактериальной этиологии острого тонзиллита.
- Бактериологическое исследование (бак.посев) крови на стерильность при лихорадке более 10 дней и наличие нескольких органных поражений.

Основные клинические признаки ИМ

поражаются преимущественно дети и взрослые до 20 лет

начало болезни **чаще острое**, реже постепенное

высокая, длительная лихорадка, которая сохраняется в течение **7 - 15 дней**

Синдром ангины лакунарно-фолликулярный характер тонзиллита с налетами различного характера

частое сочетание тонзиллита с назофарингитом, увеличение носоглоточной миндалины, приводящее к нарушению носового дыхания

лимфаденопатия с преимущественным увеличением передних и заднешейных лимфоузлов

гепато-спленомегалия

пятнисто-папулезная экзантема

Дифференциальный диагноз ИМ с острым тонзиллитом (бактериальной ангиной)

- При ангине у детей , как и при ИМ, начало болезни острое, температура тела может быть субфебрильной или фебрильной, достигая иногда высоких цифр 39°C. Больные предъявляют жалобы на боль при глотании, боль при открывании рта, снижение аппетита и нечастую рвоту. При осмотре зева отмечается гиперемия миндалин, налеты желто-зеленоватые, рыхлые, творожистой консистенции. Увеличиваются подчелюстные лимфоузлы (подчелюстной лимфаденит).
- Лейкоцитоз **обычно выше**, чем при инфекционном мононуклеозе, отмечается **нейтрофилез**.
- При бактериальной ангине отмечается клинический эффект от назначения антибактериальной терапии через 2-3 дня, чего не наблюдается при инфекционном мононуклеозе.

Дифференциальный диагноз ИМ с дифтерией

- В результате охвата прививками 98% детей, в большинстве регионов РФ дифтерии не наблюдается. Группой риска по возникновению дифтерии являются дети, приехавшие из областей Средней Азии, других регионов и не имеющие данных о проведении прививок.
- Наибольшие трудности в диагностике представляют **локализованные формы дифтерии** у привитых детей, когда отсутствует отек миндалин, не наблюдается застойной гиперемии и появляются легко снимающиеся налеты белого цвета и отмечается подчелюстной лимфаденит. Диагноз дифтерии устанавливается после бактериологического исследования и выделения токсигенного штамма коринебактерий.
- При **распространенной форме дифтерии зева** температура тела достигает своего максимума уже в первые дни болезни и держится 3-5 дней, особенностью окраски зева при дифтерии является застойная гиперемия дужек, налеты серовато-белого цвета, гладкие, блестящие, снимаются с трудом и не растираются между шпателями

Дифференциальный диагноз ИМ с токсической дифтерией

- Характерный клинический признак токсической дифтерии – наличие обширных налетов на миндалинах и **отек подкожной шейной клетчатки** различной степени выраженности.
- Симптомы инфекционного токсикоза более выражены.
- Отличает ИМ от дифтерии зева наличие кроме синдрома ангины гепато-лиенального синдрома, характерных изменений в крови: лимфоцитоз и атипичные мононуклеары.





Дифференциальный диагноз ИМ с аденовирусной инфекцией

- Может протекать в виде следующих основных форм: ринофарингита, фаринго-конъюнктивальной лихорадки, конъюнктивита, кератоконъюнктивита. Эти формы не требуют проведения дифференциального диагноза с инфекционным мононуклеозом.
- Однако у части детей аденовирусная инфекция напоминает ИМ. При этой форме у детей на фоне лихорадки, которая может продолжаться 5-7 дней, отмечаются симптомы тонзиллита, передне-шейного лимфаденита и гепатолиенального синдрома.
- В гемограмме регистрируется умеренный лейкоцитоз, лимфо-моноцитоз, появляются в ранние сроки болезни атипичные мононуклеары, число которых не превышает 10%.
- Определение специфических антител IgM к аденовирусам подтверждает диагноз аденовирусной инфекции.

Циклоферон

Препарат из группы индукторов эндогенного интерферона. По сути является этиопатогенетическим препаратом.

В таблетках применяется с 4 лет.

Дозы : 4-6 лет — 1 таблетка в день;

7 - 11 лет — 2-3 таблетки на прием;

Старше 11 лет — по 3-4 таблетки .

Для в/в и в/м инъекций - детям с 4 лет, по схеме, через день, суточная доза 6-10 мг/кг массы тела.

Зовиракс (Ацикловир)

- В таблетках применяется детям старше 2 лет - по 1 таблетке 5 раз/сут каждые 4 часа в течение 5 дней
- Внутривенно капельно разрешен к применению у детей с рождения, режим дозирования устанавливается в зависимости от массы тела

Лечение ИМ

Антибиотики

Антибиотики при ИМ назначаются строго по показаниям, с учетом бактериальной этиологии ангины, детям раннего возраста при тяжелых формах болезни с выраженными некротическими изменениями в ротоглотке, в случае резко выраженного нейтрофиллеза в ОАК.

Также антибиотики назначаются при осложняющих течение болезни пневмонии и гнойном отите.

- При среднетяжелой и тяжелых формах ИМ рекомендуются:
- аминогликозиды- амикацин
- макролиды: азитромицин, кларитромицин
- цефалоспорины 3 поколения: цефтриаксон, цефотаксим
- цефалоспорины 4 поколения- цефепим
- меропенем

!!! Внимание

В лечении ИМ **нельзя** применять
антибиотики из группы
аминопенициллинов из-за
выраженного **аллергизирующего**
действия - возникновения
токсикоаллергического дерматита



*Рисунок 2. Пациент М., 11 лет. Инфекционный
мононуклеоз, токсико-аллергический дерматит*



**ЮКОМПЛЕКСНАЯ СЫПЬ НА
ДИЛЛИНЫ ПРИ ИНФ.МОНОНОКЛЕОЗЕ**



Лечение ИМ

Средства симптоматической терапии:

Жаропонижающие - парацетамол, ибупрофен

Глюкокортикоиды – при средне-тяжелой и тяжелой формах ИМ - преднизалон, дексаметазон из расчета 1-3 мг/кг (по преднизалону) коротким курсом, по убывающей схеме

Инфузионная терапия с целью дезинтоксикации

Антигистаминные средства при наличии экзантемы (кларитин, зиртек)

При затруднении носового дыхания — антиконгестанты (називин и др.)

Витамины

Гепатопротекторы (гептрал, урсосан)

Пробиотики

Методы не медикаментозного лечения:

- физиотерапевтические методы лечения;
- физические методы снижения температуры;
- санация верхних дыхательных путей (носовых ходов);
- аэрация помещения;
- гигиенические мероприятия.

Критерии выздоровления

- стойкая нормализация температуры в течение 3 дней и более;
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие воспалительного процесса в рото-, носоглотке;
- уменьшение размеров лимфатических узлов;
- нормализация или значительное уменьшение размеров печени и селезенки;
- нормализация уровня трансаминаз (АлАТ).

Диспансерное наблюдение

Длительность наблюдения - 12 месяцев, 5 обязательных осмотров педиатра; врачом – инфекционистом по показаниям

Лабораторное обследование:

- ОАК и АЛАТ- 1 раз в 3 мес.
- Ф50 через 3 и 6 мес. от начала заболевания
- УЗИ ОБП, ПЦР, ИФА – по показаниям

Медотвод от вакцинации : при легкой и средне-тяжелой форме – на 3 мес.

При тяжелой форме – на 6 мес.

Освобождение от физкультуры – на 3 мес.

Ограничение инсоляции на 12 мес.

Профилактика ИМ

- Больного изолируют в домашних условиях или в условиях стационара в отдельном боксе или с детьми, имеющими аналогичную нозологию до полного клинического выздоровления (в среднем на 2-3 недели). После клинического выздоровления ребенок допускается в образовательную организацию без противоэпидемических ограничений. Мероприятия в очаге не проводятся. Необходимо обеспечение больного отдельной посудой, предметами ухода.
- Карантинно-изоляционные мероприятия в отношении контактных лиц не организуются.
- Специфическая профилактика инфекционного мононуклеоза не разработана.



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!