

ДИАГНОСТИЧЕН ПОДХОД ПРИ ДЕЦА С РЕЦИДИВИРАЩИ ИНФЕКЦИИ

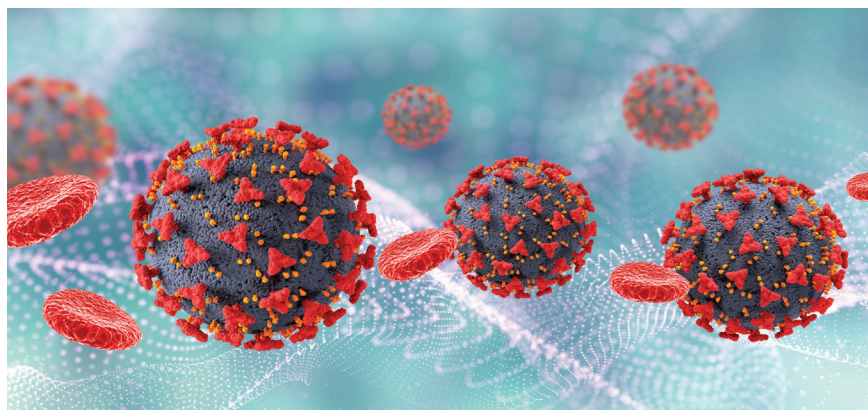


д-р Полина
Костова,
проф. д-р Гергана
Петрова

Клиника по
педиатрия, УМБАЛ
„Александровска“,
Катедра по
педиатрия, МУ-София

Рецидивиращи инфекции са тези, които са твърде много на брой, твърде тежки или твърде дълготрайни. Дефинират се като две или повече тежки инфекции за една година, три или повече респираторни инфекции (напр. синусит, отит, бронхит) за една година или необходимост от антибиотици за два месеца/година. Тежките/сериозни инфекции включват такива със задържащи се прояви на възпаление (напр. фебрилитет) или изискващи постелен режим за седмица или повече (напр. пропускане на училище или други дейности); липса на отговор на перорални антибиотици и/или необходимост от интравенозни антибиотици или хоспитализация; инфекции с необичаен патоген; необичайни усложнения (напр. мастоидит, плеврален излив, абсцеси); или персистиращи лабораторни отклонения (напр. левкоцитоза, повишена скорост на утаяване на еритроцитите [СУЕ]/С-реактивен протеин [CRP], задържащи се промени в образните изследвания).

По-голямата част от децата, които имат рецидивиращи инфекции, особено локализирани в една система от органи, имат повишена експози-



ция, алергия или хронично заболяване, включително вродени аномалии, а не дефект в имунния отговор.

Целта на диагностичния подход е да разграничи децата с вродени грешки на имунитета (IE); наричани още първични имунни дефицити – PID) от „нормалните деца“, които имат повече от средния брой инфекции или от децата, които имат основно заболяване, което имитира инфекция, предразполага децата към определени видове инфекции и/или води до вторична дисфункция на имунната система. Най-често тези категории могат да бъдат определени от анамнезата, физикалния преглед и лабораторните изследвания.

Анамнеза и физикален преглед

Заболявания на майката (HIV, CMV и други) по време на бременността, рисково поведение и излагане на токсини, лекарства с рецепта, забранени наркотици, тютюн и алкохол, могат да увеличат риска от вторичен имунен дефицит при новороденото. Забавеното отделяне на пълната връв (постоянно прикрепване след 30 дни) предполага дефект на левкоцитна адхезия^[1]. Децата с хронични заболявания или имунодефицит често имат лошо наддаване на тегло или дори загуба на тегло, особено при наличие на орални язви, кандидоза или хронична

диария. Децата с хронични белогробни, сърдечни или стомашно-чревни заболявания често са малки поради анорексия, висок разход на енергия или малабсорбция, причинена от инфекция или свръхрастеж на бактерии. Хроничните заболявания и някои PIDs, най-вече синдромите имунодефицити като атаксия-телеангиектазия и синдром на DiGeorge, могат да доведат до забавяне в нервно-психическото развитие. Прогресивна неврологична дисфункция се наблюдава при млади възрастни със синдром на Chediak-Higashi. Забавено проговаряне обаче може да наблюдава и при рецидивиращ и хроничен отит на средното ухо.

Живите атенюирани ваксини, прилагани в ранна детска възраст, включително Bacillus Calmette-Guérin (BCG), ротавирусна и перорална полиомиелитна ваксина, са противопоказани при някои PID (напр. агамаглобулинемия, комбиниран имунодефицит или такива с Менделова чувствителност към атипични микобактерии). Пациенти с дефицит на Т-клетки или които са на имunosупресивни лекарства, включително глюкокортикоиди, могат да развият прогресиращи инфекции след ваксини с живи вируси. Дете, което развива инфекции въпреки имунизацията, може да има имунодефицит и трябва да бъде оценено, включително измерване на отговора на антителата към ваксината. Излагането на майката на имunosупресивни лекарства, като азатиоприн или неговите метаболити, е добре известна причина за лимфопения при новороденото.

Наличието на членове на семейството с подобни заболявания, повтарящи се инфекции, необяснима смърт или автоимунно заболяване

предполага възможността за генетично заболяване. Моделите на наследяване са променливи. Много имунодефицити имат X-свързано предаване (напр. някои форми на агамаглобулинемия и хронична грануломатозна болест – CGD). Автозомно-рецесивен модел се наблюдава при състояния като някои дефекти на комплемента и атаксия-телеангиектазия. Може също да се наблюдава непостоянна фамилен тенденция (напр. общ променлив имунодефицит – CVID, селективен IgA дефицит, синдром на хиперимуноглобулин Е). Запитването за кръвно родство е важно, когато се разглеждат автозомно-рецесивни имунодефицити. Някои имунодефицити са по-често срещани в определени етнически популации (напр. Artemis-дефицитен SCID при Навахо и атаксия-телеангиектазия при Амишите/Менонитите). Разпитва се за инфекции сред членовете на семейството, включително за такива като туберкулоза, мононуклеоза, хепатит В, херпес симплекс и ХИВ.

Домът, работната среда на родителите и детската градина или училището трябва да бъдат проучени за експозиции, като например болни съученици, алергени, тютюнев дим, замърсена вода, домашни любимци, селскостопански животни, разтворители и токсини, както и местоположение в близост до промишлени предприятия^[2,3]. Предишни пребивания и пътувания до далечни страни може да са важни при излагане на инфекциозни агенти или алергени. Посещението на детска градина и училище увеличава риска от излагане на респираторни патогени.

Всяка тежка инфекция при иначе имунокомпетентен гостоприемник е достатъчен стимул за изследване

на имунната недостатъчност. Инфекциите, които се появяват малко след раждането, могат да бъдат вторични като преждевременно пукнат околоплоден мехур, врождана инфекция, излагане на инфекция по време на раждането или аспирация. Негоносените бебета, особено тези, които се нуждаят от назални или интравенозни катетри, са изложени на висок риск от инфекция.

Вторичните имунодефицити, в резултат на злокачествено заболяване, нефротичен синдром или стомашно-чревни проблеми, често започват след 2-годишна възраст. Стомашно-чревните разстройства могат да причинят загуба на протеин или дефицит на специфични витамини или минерали поради малабсорбция. Постъпването в детска градина или училище често води до респираторни и стомашно-чревни инфекции. По-леките дефицити на антитела (напр. дефицит на IgA и селективен дефицит на антитела) и комбинираните имунодефицити също се появяват за първи път на тази възраст. Като примери, персистиращата кандигоза предполага хронична мукокутанна кандигоза (CMCC), атаксия с инфекции предполага атаксия-телеангиектазия, а забавянето на растежа с инфекции предполага комбиниран имунодефицит или хипоплазия хрущял-коса.

Необичайно е рецидивиращите инфекции да се появят за първи път след шестгодишна възраст, въпреки че дефекти на адаптивната памет могат да се появят в млада възраст. ХИВ инфекцията и други полово-предавани болести трябва да се имат предвид при позрастващите. Два или повече епизода на бактериален менингит или сепсис предполагат

комплемент или друг вроген имуниен дефект^[4]. Кандидозата предполага СМСС. По това време може да се появи CVID с ранно начало. Инфекции, свързани с васкулитни лезии, артрит или повтаряща се треска, предполагат автоимунно или автовъзпалително заболяване. Свързането на автоимунни цитопении (особено автоимунна тромбоцитопения и автоимунна хемолитична анемия) с рецидивирани инфекции е често срещана проява при CVID.

Изолирането на един и същи микроорганизъм многократно от едно място предполага структурен дефект, докато изолирането на организъм от нормално стерилно място предполага подлежащ дефект в имунитета. Някои имунодефицити обикновено се появяват при инфекции, причинени от "сигнатурни" микроорганизми. Рецидивирани синопулмонарни инфекции с капсулирани микроорганизми (напр. пневмококи, *Haemophilus influenzae* тип b) предполагат аномалии на В-клетките. Рецидивирало пневмококово заболяване предполага PID като агамаглобулинемия или дефект на комплемента. Вторичният имуниен дефицит, дължащ се на сърповидно-клетъчна анемия, аспления (вродена или вторична), ХИВ/СПИН или нефротичен синдром също води до рецидивирала пневмококова болест^[5]. Пневмонията, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*), е отличителен белег на дефицит на CD40 лиганд и други първични или вторични Т-клетъчни имунодефицити, включително SCID и Т-клетъчни дефекти, свързани с HIV или имunosупресивна терапия^[6]. *Pseudomonas* сепсис може да възникне при фагоцитни нарушения или при тежък имуниен дефицит на антигела или Т-клетки, но също така е характерна и за пациенти с муковис-

цидоза, изгаряния или наранявания на меките тъкани или неутропения. Ентеровирусният менингоенцефалит може да бъде началната изява при деца с Х-свързана агамаглобулинемия (XLA)^[7]. Рядко се среща при деца, получаващи имуноглобулинова заместителна терапия – подкожен имуноглобулин (SCIG) или интравенозен имуноглобулин (IVIG). *Aspergillus*, *Staphylococcus aureus*, коагулазо-отрицателни стафилококи, *Serratia marcescens* и *Chromobacterium violaceum* са често срещани микроорганизми, открити в абсцеси или инфекции на меките тъкани при пациенти със CGD^[8]. Рецидивирани стафилококови кожни инфекции, абсцеси, белодробни кисти или пневмония са характерни за хипер-ИгЕ синдром. Продължителната и тежка кандидоза, включваща букалната лигавица, езика и небцето, може да бъде най-ранният признак на анормален Т-клетъчен имунитет^[9,10]. Инвазивна инфекция с видове *Neisseria* (*N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*) възниква при пациенти с дефицит на късните компоненти на комплемента (C5 до C9). Инфекция с ваксинални щамове след живи ваксини, включително перорален ротавирус, перорален полиомиелит, морбили, варицела или BCG, предполага PID. Неуспех на ваксината (напр. повтаряща се варицела или херпес зостер при ваксинираното дете) също предполага клетъчен имуниен дефицит. Дълбоки или системни инфекции с нетуберкулозни микобактерии предполагат дефицит на имунитет тип 1, включително пътищата на интерферон-гама или интерлевкин (IL) 12.

Физикален преглед

Физикалният преглед при деца с пов-

тарящи се инфекции дава информация за общото им състояние и може да установи стигми, характерни за алергично заболяване, хронично заболяване или имуниен дефицит.

Общият външен вид, поведението и активността на детето са първите показатели за общото му състояние. Жизнените показатели (включително сатурация, ако има съмнение за сърдечно или белодробно заболяване) трябва да бъдат отбелязани. Необичайният дисморфичен външен вид може да означава генетичен синдром. При малките бебета трябва да се измерва обиколката на главата. Растежът и развитието се документират чрез растежни криви и основните етапи на съзряване. Загубата на тегло или незадоволителният растеж се предполага от загуба на мускули или атрофия на мастните натрупвания на седалището. При някои синдромни имунодефицити се наблюдава дълбока недостатъчност на растежа (напр. нанизъм).

Трябва да се определи наличието на остър или хроничен среден отит, тъй като инфекциите на горните дихателни пътища са най-честата рецидивирала инфекция. Слухът трябва да се оцени при деца с рецидивирал отит. Дренажните се уши и перфорираните тимпанични мембрани предполагат имуниен дефицит.

Блед вид на лицето без анемия, тъмни кръгове под очите, конюнктивит, напречна гънка на носа, назална конгестия и бистра секреция от носа предполагат алергия. Гноен секрет от носа, постназално стичане и намален рефлекс на повръщане са в съответствие с хроничен синусит. Гранулиран фаринкс могат да се наблюдават или при алергичен ринит, или при хроничен синусит. Язвите в

устата, гингивитът, кандидозата на лигавиците и лошото съзъбие предполагат имунен дефицит. Намалени или липсващи сливици и цервикални лимфни възли при наличие на повтарящи се респираторни инфекции предполагат дефицит на антитела. Носните полипи предполагат муковисцидоза.

Продуктивната или спастичната кашлица предполага бронхит, пневмония или астма. Асиметрията на гръдния кош, увеличеният задно-преден диаметър на гръдния кош и rectus excavatum са свързани с астма и хронично белодробно заболяване. Трябва да се отбележат сухи свиркащи и разнокалибрени влажни хрипове и необичайни звуци при дишане. Барабанни пръсти и ноктите тип „часовниково стъкло“ предполагат дългогодишно белодробно или сърдечно заболяване, IBD или хронична инфекция.

Атопичен дерматит (екзема), екскориации и дермографизъм предполагат алергично заболяване. Въпреки това няколко синдрома на имунна недостатъчност са свързани с екзема, включително Wiskott-Aldrich, хипер-IgE синдроми, IPEX, синдром на Omenn, дефицит на фосфоглюкоматаза 3 (PGM3), CARD11 и атипични форми на SCID. Кожни грануломи, импетиго или незаздравяващи рани предполагат антитяло или фагоцитен имунодефицит или комбиниран имунодефицит (като по-леки форми на дефицит на гена за активиране на рекомбинацията – RAG). Обриви по лицето, витилиго, алоpecia и васкулитни лезии предполагат аутоимунитет. Тези аутоимунни прояви могат да се наблюдават и при пациенти с атипични форми на SCID.

Имунодефицитните нарушения могат да се характеризират с изо-

билие или недостиг на лимфоидна тъкан (напр. сливици, лимфни възли, галак)^[11]. Липсата на лимфна тъкан предполага XLA или SCID. Агенопатията и хепатоспленомегалия често се наблюдават при усилване на функцията на фосфатидилинозитол 3-киназа (PI3K), В-клетъчни нарушения (напр. CVID, дефицит на IgA) или HIV инфекция. Гнойният агент е често срещан при CGD.

Констелациите от определени находки са характерни за специфични синдроми на имунна недостатъчност^[4]. Например:

- Атаксия, телеангиектазия и забавяне на развитието ➔ Атаксия – телеангиектазия.
- Петехии, лесно кървене, екзема и хронично оттичане на ушите ➔ Wiskott-Aldrich синдром.
- Груби черти с лицева асиметрия, хронична екзема, дълбоко разположени абсцеси и сколиоза ➔ Хипер-IgE синдром.
- Нисък ръст с метафизарна дистрофия и тънка коса ➔ Cartilage-hair hypoplasia.
- Вродено сърдечно заболяване, забавяне на развитието и дисморфична физиономия с ниско поставени уши, хипертелоризъм, обърнати наголу очи и микрогнатия ➔ DiGeorge синдром.
- Ранна поява на себорееен дерматит и алоpecia ➔ някои форми на SCID.
- Орални язви, гингивит и импетиго ➔ CGD или дефекти на левкоцитната адхезия.
- Окулокутанен албинизъм ➔ Chediak-Higashi disease.
- Неправилното съзъбие, намаленото изпотяване и рядката коса, свързана с чести инфекции ➔ ектодермална дисплазия.

- Дерматомиозитоподобен обрив ➔ XLA.
- Подобен на лупус обрив ➔ ранни дефекти на системата на комплемента.
- Обширни брадавици или молускум контагиозум при Т-клетъчни нарушения, вродени имунни дефекти или синдрома на брадавична хипогамаглобулинемия и миелокатексис ➔ WHIM.

Лабораторни изследвания

Първоначалната лабораторна оценка на деца с рецидивираща инфекция зависи от анамнезата за миналите заболявания и физикалния преглед^[4]. Изследванията следва да се насочат върху компонента на имунната система, който най-вероятно е отговорен за предходните боледувания.

Обичайно се изследва следният първоначален панел:

- Пълна кръвна картина (ПКК) с диференциално броене (ДКК).
- Биохимични изследвания, включително електролити, глюкоза, урея азот в кръвта (BUN), креатинин и албумин.
- Изследване на урина.
- Скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ) и/или С-реактивен протеин (CRP).
- Нива на IgG, IgM, IgA и IgE.

Допълнителните тестове, които често се правят включват:

- Измерване на общ комплемент (CH50) за пациенти с анамнеза за сепсис или инфекция с Neisseria.
- Тестове за вируси – човешки имунодефицитен вирус (HIV) при деца

със забавено начало на тежка инфекция или с необяснима лимфопения. Тестването за ХИВ трябва да се основава на полимеразна верижна реакция (PCR), а не на антитела при пациенти, оценени за първичен имунен дефицит.

- Анализ на лимфоцити чрез поточна цитометрия за оценка на Т, В и клетки естествени убийци (NK).
- Титри на антитела срещу антигени на ваксината, включително тетанус, дифтерия и пневмокок. При кърмачета под една година изохемагмутинините (IgM и IgG антитела срещу антигените на кръвната група) също могат да бъдат полезни.

Генетичното изследване не е включено, като първоначалният пакет от изследвания и неговото извършване следва да бъде проведено след консилиум от лекуващите лекари и имунолози.

Лечение на децата с рецидивиращи инфекции

- Инфекциите трябва да бъдат своевременно разпознати и агресивно лекувани. Трябва да се започне емпирична антибиотична терапия в очакване на резултатите от микробиологичното изследване.
- Могат да се прилагат профилактични антибиотици в зависимост от вида на подозираното заболяване.
- Живи вирусни ваксини (напр. перорални полиомиелитни, перорални ротавирусни, варицела, морбили-паротит-рубеола – MMR, жълта треска, интраназален грип) и живата ваксина *Bacillus Calmette-*

Guerin (BCG) не трябва да се прилагат на детето. Членовете на семейството могат да получат ваксини срещу варицела, MMR и херпес зостер, но не и перорални ваксини срещу полиомиелит или едра шарка. Неактивната противогрипна ваксина може да бъде предпочитана при домашни контакти на някои имунокомпрометирани лица.

- Постекспозиционна инфекциозна профилактика може да е необходима след излагане на варицела.
- Трябва да се използват само олъчени, левкоцит-филтрирани, инактивирани от вируси продукти, ако е необходимо кръвопреливане или кръвопреливане на тромбоцити.

Интравенозен имуноглобулин (IVIG) или подкожен имуноглобулин (SCIG) не трябва да се прилага, докато не бъде извършена цялостна оценка на имунната система на пациента. Използването им следва да бъде запознато при доказан PID. ■

Книгопис:

1. Woroniecka M, Ballou M. Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr Clin North Am*. 2000 Dec;47(6):1211-24. doi: 10.1016/s0031-3955(05)70268-6. PMID: 11130993.
2. Paradise JL, Rockette HE et al. Otitis media in 2253 Pittsburgh-area infants: prevalence and risk factors during the first two years of life. *Pediatrics*. 1997 Mar;99(3):318-33. doi: 10.1542/peds.99.3.318. PMID: 9041282.
3. DiFranza JR, Lew RA. Morbidity and mortality in children associated with the use of tobacco products by other people. *Pediatrics*. 1996 Apr;97(4):560-8. PMID: 8632946.
4. Bonilla FA, Khan DA et al. Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, the American College of Allergy, Asthma & Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Nov;136(5):1186-205.e1-78. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049. Epub 2015 Sep 12. PMID: 26371839.
5. Mason EO Jr, Wald ER et al. Recurrent systemic pneumococcal disease in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Jun;26(6):480-4. doi: 10.1097/INF.0b013e31805ce277. PMID: 17529863.
6. Buckley RH. The multiple causes of human SCID. *J Clin Invest*. 2004 Nov;114(10):1409-11. doi: 10.1172/JCI23571. PMID: 15545990; PMCID: PMC525750.
7. McKinney RE Jr, Katz SL, Wilfert CM. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients. *Rev Infect Dis*. 1987 Mar-Apr;9(2):334-56. doi: 10.1093/cid/9.2.334. PMID: 3296100.
8. Winkelstein JA, Marino MC et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000 May;79(3):155-69. doi: 10.1097/00005792-200005000-00003. PMID: 10844935.
9. Fischer A. Primary T-lymphocyte immunodeficiencies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2001 Feb;20(1):3-26. doi: 10.1385/CRIAI:20.1.3. PMID: 11269227.
10. Fischer A. Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clin Exp Immunol*. 2000 Nov;122(2):143-9. doi: 10.1046/j.1365-2249.2000.01359.x. PMID: 11091267; PMCID: PMC1905779.
11. Paul ME, Shearer WT. The child who has recurrent infection. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1999; 19:423.