

ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ ГНОЙНЫХ ЛИМФАДЕНИТОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ИНФЕКЦИИ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА-БАРР, ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОНКОМАРКЕРА LMP-1

**FEATURES OF ACUTE PURULENT
LYMPHADENITIS OF THE MAXILLOFACIAL
REGION AND NECK IN CHILDREN
AGAINST THE BACKGROUND
OF INFECTION WITH THE EPSTEIN-BARR
VIRUS, THE DIAGNOSTIC ROLE
OF THE ONCOMARKER LMP-1**

**M. Agarova
D. Kharitonov
A. Filin
T. Samoilenko**

Summary. The aim of the study. To assess and describe the clinical and laboratory characteristics, morphological features of acute purulent lymphadenitis of the maxillofacial region and neck against the background of Epstein-Barr virus infection in children.

Material and Methods. We analyzed 30 cases of acute purulent lymphadenitis of the maxillofacial region and neck in children from 3 to 7 years old against the background of Epstein-Barr virus infection, which was confirmed by laboratory. 9 people were diagnosed with an acute Epstein-Barr virus infection, 21 people had an exacerbation of a chronic infection. All patients underwent a comprehensive examination, including measurement of body temperature, general and biochemical blood tests, immunogram, ultrasound examination of the abdominal cavity. Bacteriological seeding, morphological examination and immunohistochemistry for latent membrane protein-1 were performed on the surgical material.

Result. The ratio of boys to girls was 3:1. The dominant localization of inflammation of the lymph node was the upper lateral part of the neck (n=20). In 24 cases, lymphadenitis was preceded by a viral infection clinic, among them one child with infectious mononucleosis. Body temperature during treatment was mostly subfebrile (n=18). According to the general blood test during hospitalization, the following were detected: leukocytosis (n=23), increased ESR (n=23), anemia (n=8), thrombocytosis (n=16). According to the biochemical study of blood, an increase in the level of SGOT (n=13), SGPT (n=5) was established. Ultrasound examination of the abdominal cavity revealed hepatomegaly (n=5), splenomegaly (n=3), mesadenitis (n=1), diffuse liver changes (n=1). According to the results of bacteriological

Агапова Маргарита Александровна

Челюстно-лицевой хирург Клиники семейной
медицины, заочный аспирант, ФГБОУ ВО «Воронежский
государственный медицинский университет им.
Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж
tagarova03@yandex.ru

Харитонов Дмитрий Юрьевич

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Воронежский
государственный медицинский университет им.
Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж
duhdoct@mail.ru

Филин Андрей Анатольевич

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Воронежский
государственный медицинский университет им.
Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж
filinan@yandex.ru

Самойленко Татьяна Валерьевна

К.б.н., ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, г. Воронеж
antailkka@mail.ru

Аннотация. Цель исследования. Оценить и описать клинико-лабораторные характеристики, морфологические особенности острых гнойных лимфаденитов челюстно-лицевой области и шеи на фоне инфекции вируса Эпштейна-Барр у детей.

Материал и методы. Проанализировано 30 случаев острого гнойного лимфаденита челюстно-лицевой области и шеи у детей с 3 до 7 лет на фоне инфекции вируса Эпштейна-Барр, которая подтверждена лабораторно. У 9 человек диагностирована острая инфекция вируса Эпштейна-Барр, у 21 человека обострение хронической инфекции. Всем пациентам проведено комплексное обследование, включающее измерение температуры тела, общий и биохимический анализы крови, иммунограмму, ультразвуковое исследование брюшной полости. На операционном материале выполнены бактериологический посев, морфологическое исследование и иммуногистохимия на латентный мембранный протеин-1.

Результаты. Соотношение мальчиков к девочкам было 3:1. Доминирующей локализацией воспаления лимфоузла являлся верхнебоковой отдел шеи (n=20). В 24 случаях лимфадениту предшествовала клиника вирусной инфекции, среди них один ребенок с инфекционным мононуклеозом. Температура тела при обращении в основном была субфебрильной (n=18). По общему анализу крови при госпитализации были выявлены: лейкоцитоз (n=23), повышение СОЭ (n=23), анемия (n=8), тромбоцитоз

seeding from the surgical wound, half of the sampling did not give seeding, in other cases gram-positive cocci were isolated. Histological examination revealed the following morphological features: follicular (n=21), parafollicular (n=7) and paracortical (n=7) hyperplasia; sinus histiocytosis (n=5), plethoric vessels with severe endothelial edema (n=15), hemorrhages (n=8), necrosis (n=8). An immunohistochemical study of the oncomarker LMP-1 was performed in 30 lymph nodes obtained during surgery. The virus was identified in lymphocytes localized perifollicularly in 18 cases (60%).

Conclusion. Taking into account the data obtained, the examination, treatment tactics and dispensary observation of patients should be carried out in the context of oncological alertness.

Keywords: lymphadenitis in children, lymphadenitis on the background of EBV, LMP-1, tumor marker for lymphadenitis.

(n=16). У четверых детей был нормальный анализ крови по всем показателям. По биохимическому исследованию крови было установлено повышение уровня АсАт (n=13), АлАт (n=5). По ультразвуковому исследованию внутренних органов диагностированы гепатомегалия (n=5), спленомегалия (n=3), мезоденит (n=1), диффузные изменения печени (n=1). По результатам бактериологического посева из операционной раны половина забора не дала высевок, в остальных случаях выделены грамположительные кокки. При гистологическом исследовании определены следующие морфологические признаки: фолликулярная (n=21), парафолликулярная (n=7) и паракортикальная (n=7) гиперплазия; синусный гистиоцитоз (n=5), полнокровные сосуды с выраженным отеком эндотелия (n=15), кровоизлияния (n=8), некроз (n=8). Выполнено иммуногистохимическое исследование онкомаркера LMP-1 30 лимфоузлов, полученных во время операции. Вирус идентифицировался в лимфоцитах локализованных перифолликулярно в 18 случаях (60%).

Заключение. С учетом полученных данных обследование, тактику лечения и диспансерного наблюдения пациентов необходимо проводить в контексте онкологической настороженности.

Ключевые слова: лимфаденит у детей, лимфаденит на фоне ВЭБ, латентный мембранный протеин-1, онкомаркер при лимфаденитах.

Введение

Число пациентов с воспалением периферических лимфатических узлов лица и шеи составляет значительную долю среди стационарных хирургических больных (15–20%) [1]. Большинство острых лимфаденитов челюстно-лицевой области и шеи у детей неodontогенные [2]. Главной этиологией является инфекционный процесс, вызванный семейством герпес вирусов, в подавляющем большинстве непосредственно вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) [3,4].

Данный возбудитель является онковирусом и может способствовать развитию различных видов злокачественных новообразований, таких как лимфома Беркитта, Ходжкина [5].

Одним из онкогенных белков ВЭБ, приводящих к трансформации опухолевых клеток, является латентный мембранный протеин-1 (LMP-1) [6].

Первичная инфекция ВЭБ происходит в ротоглотке, и В-клетки инфицируются в этой области. При выполнении иммуногистохимии на LMP-1 выявляется окраска антигена в клетках миндалин и крови [7]. Однако, инфицированные ВЭБ В-клетки могут быть обнаружены вне кровяного русла и ротоглоточной области. Так, например, LMP-1 выявлен в аппендиксе и околоободочных лимфатических узлах. [8].

Дети с острыми лимфаденитами обслуживаются врачами разного профиля: педиатрами, инфекционистами, онкогематологами, оториноларингологами, детскими хирургами, челюстно-лицевыми хирургами [9]. Поскольку гемобластозы занимают первое место по распространенности злокачественных новообразований у детей [10], медицинские работники, осуществляющие лечение вышеупомянутой патологии, должны тщательно проводить дифференциальный диагноз и придерживаться принципов онкологической настороженности.

Цель

Целью данного исследования было оценить и описать клинико-лабораторные характеристики детей с острыми гнойными лимфаденитами челюстно-лицевой области и шеи на фоне инфекции вируса Эпштейна-Барр.

Материал и методы исследования

Мы проанализировали 30 историй болезней детей с 3 до 7 лет, находящихся на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии Областной Детской Клинической Больницы № 2 г. Воронежа в период с 2017 по 2019 годы с клиническим диагнозом L04.0 острого гнойного лимфаденита на фоне инфекции вируса Эпштейна Барр. Данный возбудитель подтвержден лабораторно методами ПЦР и ИФА. Оценива-

Лейкоциты	Поступление	Выписка		СОЭ	Поступление	Выписка
Норма	7	27		Норма	7	17
До $15 \times 10^9/\text{л}$	13	3		До 20 мм/ч	7	9
Выше $15 \times 10^9/\text{л}$	10	0		Выше 20 мм/ч	16	4

Рис. 1. Показатели общего анализа крови.

ли пол, возраст, количество койко-дней, локализацию лимфаденита, его этиологию, срок заболевания, температуру на момент обращения, общий анализ крови, биохимию, иммунограмму, УЗИ внутренних органов, результаты посева из операционной раны, стандартное морфологическое исследование препаратов, окрашенных обзорной окраской гематоксилин-эозином. Так же, на удаленных лимфатических узлах провели иммуногистохимию на латентный мембранный протеин-1. Для приготовления срезов использовались те же парафиновые блоки, что и для гистологического исследования. Иммуногистохимический метод применялся с использованием стандартных протоколов, использовались моноклональные мышинные антитела LMP Clones CS1–4. Полученный материал фотографировался. Проводилась оценка количества EBV позитивных клеток в поле зрения.

Результаты исследования и их обсуждения

Взятые в исследование пациенты выписаны из отделения челюстно-лицевой хирургии, трое первично были госпитализированы в инфекционное отделение, один в реанимационное. Среднее количество койко-дней составило 14. Из 30 детей мальчиков было 21, девочек 9. Максимальное количество случаев встречалось в возрасте 5 лет у 8 человек.

Всем детям было проведено исследование на герпетические вирусы методами ИФА и ПЦР. У 9 человек диагностирована острая инфекция вируса Эпштейна-Барр, у 21 человека обострение хронической инфекции ВЭБ. У одного ребенка авидность IgG была 45%, у остальных 20 авидность была высокой степени, от 58 до 100%. У четырех детей выявлена микст инфекция. Обострение хронической инфекции вируса Эпштейна-Барр сочеталось у одного ребенка с обострением хронической инфекцией вируса герпеса VI типа, у троих с острой цитомегаловирусной инфекцией.

Преобладающей локализацией лимфаденита был верхнебоковой отдел шеи ($n=20$), на втором месте — поднижнечелюстная область (в три раза меньше, $n=7$), единичные случаи околоушно-жевательной ($n=3$) и под подбородной ($n=1$) областей. У одного ребенка расплавленные лимфоузлы были сразу в двух анатомических областях — на шее и в околоушно-жевательной области с одной стороны. Еще у одного ребенка был двусторонний шейный лимфаденит: с одной стороны проведено оперативное лечение, с другой консервативное.

В 24 случаях воспалению лимфоузлов предшествовала вирусная инфекция, среди них один ребенок с инфекционным мононуклеозом. У 4х детей заболевание возникло на фоне здоровья, единичные эпизоды после перенесенного отита, переохлаждения. У шестерых детей после госпитализации отмечались катаральные явления в виде ринита, фарингита, которых не было при поступлении.

Основная масса пациентов (67%) обратились за медицинской помощью в стационар в течение первых трех дней от появления увеличенного лимфатического узла. 80% госпитализированных детей были прооперированы в течение первых суток, после обращения. Трое детей были оперированы дважды, им была проведена ревизия раны с 10 по 13 сутки.

Температура при обращении была нормальной у 5 человек, субфебрильной у 18, фебрильной у 7. Температура тела выше 39 градусов не была зарегистрирована ни в одном случае. Температурный график в течение стационарного периода у детей отличался друг от друга. У 12 детей температура нормализовалась в течение 2х дней после вскрытия гнойного очага и была нормальной до выписки. У 18 детей после операции и нормализации температуры отмечалась субфебрильная (у троих фебрильная) лихорадка с 5 по 9 сутки.

Общий анализ крови на момент поступления представлен на рис. 1.

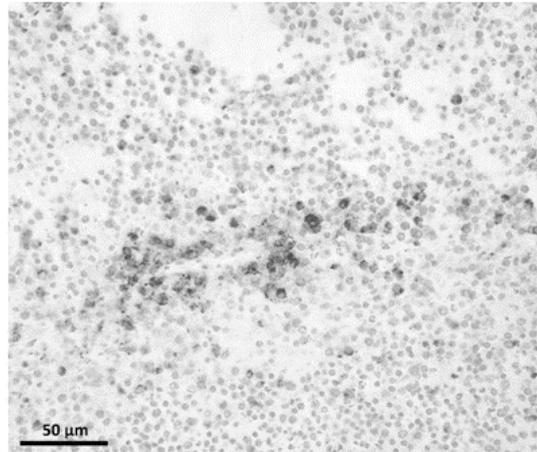


Рис. 2. Группа лимфоцитов с положительной экспрессией с антителами к EBV. Иммуногистохимия, гематоксилин.

Уровень лейкоцитов на момент обращения достаточно разнообразен у данного контингента пациентов. При выписке повышенный уровень лейкоцитов оставался только у 3х пациентов, в среднем был $12,5 \times 10^9/\text{л}$. У ребенка с инфекционным мононуклеозом были повышены моноциты 12%, у одного ребенка описаны в анализе лимфоциты с плазматической цитоплазмой 5%.

У половины пациентов при поступлении отмечался уровень СОЭ выше 20 мм/ч, при выписке повышенная скорость оседания эритроцитов сохранялась у 13 человек, в среднем 19,6 мм/ч.

Первая степень анемии была зафиксирована у 8 человек, при выписке сохранялась только у трех, причем уровень гемоглобина был ниже, чем при поступлении. Тромбоцитоз выявлен у 16 человек, к выписке держался у 11.

Четверо детей имели абсолютно нормальный общий анализ крови по всем показателям на фоне гнойного процесса.

По биохимическому исследованию крови было установлено повышение уровня АсАт у 13 человек, АлАт у 5 человек, АлАт повышался вместе с АсАт. В единичных случаях повышались тимоловая проба (n=2), амилаза (n=2), СРБ (n=2).

По проведенной иммунограмме повышение уровня IgA зарегистрировано у 5 детей, снижение у одного. Повышение уровня IgM обнаружено у 3, снижение у 5. Изменений по IgG не было ни у одного пациента.

По проведенному УЗ исследованию внутренних органов диагностированы гепатомегалия (n=5), сплено-

мегалия (n=3), мезоденит (n=1), диффузные изменения печени (n=1).

По результатам бактериологического посева половина забора не дала высевок. У четверых выделен *Str. β-haemolyticus*, у троих *Staph. aureus*, у двоих *Staph. haemolyticus*. В единичных случаях определяются *Staph. epidermidis*, *Staph. saprophyticus*, *Staph. cohnii*, *Str. viridans*, *Str. pyogenes*.

При гистологическом исследовании операционного материала был выявлен ряд изменений. Фолликулярная гиперплазия наблюдалась в 21 случаях (70%), из них в 7 (23%) сочеталась с парафолликулярной гиперплазией. Паракортикальная гиперплазия описана у 7 человек (23%), из них в 5 случаях (17%) сочеталась с фолликулярной гиперплазией. Большинство проанализированных случаев имели смешенноклеточную инфильтрацию (57%), лейкоцитная инфильтрация была у шестерых (20%), лимфоцитарная инфильтрация без лейкоцитарной примеси была у 7 (23%). Морфологические признаки синусного гистиоцитоза удалось обнаружить в 5 случаях (17%), при этом клеточный состав их был представлен преимущественно гистиоцитами.

Вторым по встречаемости морфологическим признаком, обнаруживаемым в исследованных лимфатических узлах, были полнокровные сосуды с выраженным отеком эндотелия, в 15 случаях из 30 (50%). Кровоизлияния описаны в 8 случаях (27%), из них в двух образцах они были крупноочаговые.

В восьми из исследованных случаев (27%) наблюдались картины некроза, в двух препаратах участки абсцедирования. Гистологическая картина лимфоузла пациента, перенесшего инфекционный мононуклеоз, не отличалась

от морфологических признаков других изучаемых лимфоузлов. У одного пациента описана лимфоидная ткань в виде полей клеток с иммунобластной морфологией.

Иммуногистохимически в 18 случаях (60%) была определена положительная экспрессия к EBV-антигенам рис. 2, вирус идентифицировался в лимфоцитах локализованных перифолликулярно.

Экспрессия была выражена неравномерно, встречались как единичные клетки с экспрессией, так и группы клеток — небольшие очаги. Выраженная экспрессия EBV наблюдалась в четырех случаях, когда большое количество иммунных клеток были EBV положительными. Еще в одном случае экспрессия наблюдалась на мембранах воспалительных клеток в синусоидах.

Заключение

В свете современных исследований, врачи, занимающиеся лечением лимфаденитов, должны иметь представление не только о классических бактериальных гнойных лимфаденитах, но и о вирусно-бактериальных, ВЭБ ассоциированных.

У 60% детей с острыми гнойными лимфаденитами, вызванными вирусом Эпштейна-Барр определяется экспрессия онкогенного белка LMP-1 на поверхности перифолликулярно расположенных лимфоцитов. Все дети с острыми лимфаденитами должны быть обследованы на ВЭБ. Тактику лечения и диспансерного наблюдения необходимо проводить с учетом онкологической настороженности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агапова М.А., Харитонов Д.Ю., Корытина И.В., Подопригора А.В. Ретроспективный анализ острых лимфаденитов челюстно-лицевой области и шеи у детей. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2021; Т. 15; № 4; 134–139. [Agarova MA, Charitonov DY, Korytina IV, Podoprigora AV. Retrospective analysis of acute lymphadenitis of the maxillofacial region and neck in children. Sistemnii analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemah. 2021; T. 15; № 4; 134–139. (In Russ.).] <https://doi.org/10.36622/vstu.2021.20.4.020>
2. Железный П.А., М.В. Колыбелкин М.В., Изюмов О.А. [и др.] Характеристика одонтогенных и неодонтогенных воспалительных процессов челюстно-лицевой области в детском возрасте. Институт стоматологии. 2018; 2(79); 63–65. [Zelazny MV, Kolybelkin MV, Izyumov AO and others. Characterization and neoantigenic odontogenic inflammatory processes of maxillofacial area in children. Institut stomatologii 2018; 2(79); 63–65. (In Russ.).] EDN XURVQL
3. Дерюшева, А.В. Об этиологии лимфаденопатии у детей. Фундаментальная наука в современной медицине 2020: Материалы сателлитной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Минск, 14 апреля 2020 года. 2020; 55–58. [Deryusheva AV. Ob etiologii limfadenopatii u detei. Fundamentalnaya nauka v sovremennoi medicine 2020_ Materiali catellitnoi nauchno_ prakticheskoi konferencii studentov i molodih uchenih Minsk 14 aprelya 2020 goda. 2020; 55–58. (In Russ.).] EDN FOBRBL
4. Котлова В.Б., Кокорева С.П. Клинико-лабораторные особенности хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей. Прикладные информационные аспекты медицины. 2017; Т. 20; № 3; 133–136. [Kotlova VB, Kokoreva SP. Kliniko_ laboratornie osobennosti hronicheskoi Epshteina_ Barr virusnoi infekcii u detei. Prikladnie informacionnie aspekti medicine. 2017; T. 20; № 3; 133–136. (In Russ.).] EDN ZCQDYT.
5. Rickinson AV. Co-infections, inflammation and oncogenesis: future directions for EBV research. Semin Cancer Biol. 2014 Jun; 26:99–115. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2014.04.004>
6. Дидук, С.В, Смирнова К.В. Возможный механизм регуляции функциональной активности онкогена LMP1 вируса Эпштейна-Барр. Российский биотерапевтический журнал. 2012; Т. 11; № 2; 17. [Diduk SV, Smirnova KV. Vozmojnii mehanizm regulyacii funkcionalnoi aktivnosti onkogeno LMP1 virusa Epshteina_ Barr. Rossiiskii bioterapevticheskii jurnal. 2012; T. 11; № 2; 17. (In Russ.).] EDN PXJVXD.
7. Шарипова, Е.В. Клинико-лабораторная характеристика и возрастные особенности инфекционного мононуклеоза у детей: специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни», 14.03.02 «Патологическая анатомия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шарипова Елена Витальевна. — Санкт-Петербург, 2012. — 26 с. — EDN QHZVTL.
8. Delecluse S, Tsai MH, Shumilov A, et al. Epstein-Barr Virus Induces Expression of the LPAM-1 Integrin in B Cells In Vitro and In Vivo. J Virol. 2019; 93(5): e01618–18. Published 2019 Feb 19. doi:10.1128/JVI.01618–18
9. Национальные клинические рекомендации по диагностике лимфаденопатий, 2018. — URL: https://npngo.ru/uploads/media_document/281/1f167737-5f09-47d7-a25b-c43b0cfe916e.pdf
10. О.Г. Желудкова, В.Г. Поляков, М.Ю. Рыков, Н.А. Сусулева, И.А. Турабов Клинические проявления онкологических заболеваний у детей: практические рекомендации / под ред. В.Г. Полякова, М.Ю. Рыкова — СПб.: Типография Михаила Фурсова, 2017. — 52с.

© Самойленко Татьяна Валерьевна (antailkka@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»