

## Клинико-этиологические аспекты лимфопролиферативного синдрома у детей 2–3 лет

М. В. Дроздова<sup>1</sup>, С. Н. Ларионова<sup>1</sup>, Е. В. Тырнова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, 190013, Россия  
(И. о. директора – докт. мед. наук, проф. С. А. Карпищенко)

## Clinical and etiological aspects of the lymphoproliferative syndrome in 2–3-year-old children

M. V. Drozdova<sup>1</sup>, S. N. Larionova<sup>1</sup>, E. V. Tyrnova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, 190013, Russia

Цель исследования: оценить клиническую картину патологии лимфоидных структур лимфаденоидного глоточного кольца у детей 2–3 лет и уточнить этиологическую роль герпесвирусной инфекции. Обследованы 47 детей с лимфопролиферативным синдромом, нуждающихся в хирургическом вмешательстве. Выполнены эндоскопия, отомикроскопия, импедансометрия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, шейных и подчелюстных лимфатических узлов, иммуноферментный анализ для определения специфических IgM, IgG к антигенам цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), к ядерному, вирусному капсидному и комплексу ранних антигенов вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), полимеразная цепная реакция в соскобах со слизистой ротоглотки и крови. Сформированы 2 группы больных: I группа с выраженным лимфопролиферативным синдромом ( $n = 25$ ), II группа с умеренно выраженным лимфопролиферативным синдромом ( $n = 22$ ). В I группе по сравнению со II группой статистически значимо чаще выявлены: затруднение носового дыхания (точный тест Фишера,  $p < 0,05$ ), храп и ночное апноэ [ $p < 0,01$ ; отношение шансов (ОШ) – 6,044, 95% доверительный интервал (ДИ) – 1,665 ÷ 21,94]; проявления астеновегетативного и интоксикационного синдромов ( $p < 0,01$ ; ОШ = 8,061, ДИ = 1,888 ÷ 34,42); УЗИ-признаки гепатолиенального синдрома ( $p < 0,05$ ; ОШ = 9,882, ДИ = 1,122 ÷ 87,03). Показания к тонзиллотомии присутствовали только у детей I группы ( $p < 0,001$ ; ОШ = 41,67, ДИ 2,277 ÷ 762,5). Частота выявления маркеров микст ВЭБ + ЦМВ + ВГЧ-6 в I группе выше, чем во II ( $p < 0,05$ ). Маркеры ВЭБ и активные стадии ВЭБ-инфекции чаще выявлены у детей I группы по сравнению со II ( $p < 0,01$ , ОШ = 6,786, ДИ = 1,880 ÷ 24,50;  $p < 0,02$ , ОШ = 5,846, ДИ = 1,373 ÷ 24,90, соответственно). В I группе в 12% случаев в крови выявлен геном ВГЧ-6. Совокупность выявленных иммунологических изменений при лимфопролиферативном синдроме у детей может способствовать персистенции вирусов герпеса в организме и рецидивирующему течению болезни.

**Ключевые слова:** аденоиды, дети, лимфопролиферативный синдром, вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6).

**Для цитирования:** Дроздова М. В., Ларионова С. Н., Тырнова Е. В. Клинико-этиологические аспекты лимфопролиферативного синдрома у детей 2–3 лет. *Российская оториноларингология*. 2019;18(6):18–25. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-6-18-25>

The objective of the study was to assess the clinical signs and symptoms of the pathology of lymphadenoid pharyngeal ring lymphoid structures in 2–3-year-old children and to define the etiological role of herpesviral infection. The study covered 47 children with lymphoproliferative syndrome who needed surgical intervention. The examinations performed included endoscopy, otomicroscopy, impedancemetry, ultrasound of abdomen, cervical and submandibular lymph nodes, enzyme-linked immunosorbent assay to determine specific anti-CMV IgM, IgG, human herpesvirus type 6 (HHV-6), nuclear, viral capsid and early antigen complex of Epstein-Barr virus (EBV), polymerase chain reaction in oropharyngeal mucosa scrapes. The patients were divided into two groups: group I with severe lymphoproliferative syndrome ( $n = 25$ ), group II with moderate lymphoproliferative syndrome ( $n = 22$ ). In comparison with group I, the following symptoms were statistically significantly more frequent in group II: nasal breathing obstruction (Fisher's exact test,  $p < 0.05$ ), snore and night apnea ( $p < 0.01$ ; odds ratio (OR) = 6.044, 95% confidence interval (CI) 1.665 ÷ 21.94); manifestations of asthenic vegetative and intoxication syndromes ( $p < 0.01$ ; OR=8.061, CI 1.888 ÷ 34.42); ultrasound signs of hepatosplenic syndrome ( $p < 0.05$ ; OR = 9.882, CI 1.122 ÷ 87.03). Only the group I children had indications

for tonsillectomy ( $p < 0.001$ ; OR = 41.67, CI 2.277 ÷ 762.5). The frequency of detection of mixed EBV + CMV + HHV-6 markers in group I is higher than in group II ( $p < 0.05$ ). EBV markers and EBV infection active stages were more frequently detected in group I children, than in group II ( $p < 0.01$ , OR = 6.786, CI 1.880 ÷ 24.50;  $p < 0.02$ , OR = 5.846, CI 1.373 ÷ 24.90, respectively). HHV-6 genome was detected in blood in group I in 12% of cases. The integrity of the immunological changes detected in lymphoproliferative syndrome in children may contribute to the persistence of herpesviruses in the body and the recurrent course of the disease.

**Keywords:** adenoids, children, lymphoproliferative syndrome, Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), human herpesvirus type 6 (HHV-6).

**For citation:** Drozdova M. V., Larionova S. N., Tyrnova E. V. Clinical and etiological aspects of the lymphoproliferative syndrome in 2–3-year-old children. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(6):18–25. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-6-18-25>

Аденоидные вегетации являются самой часто встречающейся патологией верхних дыхательных путей у детей, а аденомотомия остается наиболее распространенным хирургическим вмешательством в мире. Аденоидную гиперплазию в детском возрасте считают отражением повышенной иммунологической функции лимфоидной ткани, как в составе слизистой оболочки носа, так и ассоциированной с ней и представленной в виде миндалин, в условиях постоянно присутствующей антигенной вирусно-бактериальной стимуляции начальных отделов респираторной системы [1]. Главным принципом в подходе к хирургическому лечению является основанная на клинической картине заболевания оценка того, наносят ли ощутимый вред ребенку аденоиды в данное время [2]. Полагают, что удаление аденоидов, выполненное по показаниям, не влияя отрицательно на механизм иммунной защиты, имеет высокую эффективность в отношении качества жизни детей, их физического и умственного развития, состояния вентиляции среднего уха [3].

Слизистые оболочки верхних дыхательных путей и ротоглотки служат «входными воротами» для вирусов герпеса, обладающих тропизмом к эпителиальным клеткам и лимфоцитам. Высокая заболеваемость герпесвирусными инфекциями (ГВИ) является одной из актуальных проблем современной мировой медицины. Вирусы семейства *Herpesviridae* способны поражать практически все органы и системы организма-хозяина, вызывая латентную, острую, хроническую и медленную формы инфекции, что позволяет рассматривать герпес как общее системное заболевание организма [4]. Уникальным биологическим свойством вирусов герпеса является способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека, вследствие чего формируется нестерильный иммунитет. При латентной инфекции бета-герпесвирусы локализуются преимущественно в миндалинах, почках и лимфоидной ткани, гамма-герпесвирусы – в лимфоидной ткани. Пожизненная персистенция бета- и гамма-герпесвирусов в иммунокомпетентных клетках может приводить к развитию вторичной иммун-

ной недостаточности с выраженной депрессией как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, неспособностью элиминировать вирус из организма [4].

#### Цель исследования

Оценка клинической картины патологии лимфоидных структур в составе лимфаденоидного глоточного кольца Вальдейера–Пирогова, а именно глоточной и небных миндалин, у детей младшего возраста (2–3 года), с уточнением этиологической роли герпесвирусной инфекции.

#### Пациенты и методы исследования

Отбор больных осуществляли среди обратившихся на консультативный прием СПб НИИ ЛОР для решения вопроса о проведении хирургической санации в области лимфоэпителиального глоточного кольца. В исследование включены 47 детей дошкольного возраста (2–3 года), у которых при объективном обследовании выявлены абсолютные и относительные показания к проведению плановой операции. 91,4% детей посещали детское дошкольное учреждение первый или второй год.

У всех пациентов проводили сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, осмотр ЛОР-органов по общепринятой методике и инструментальный осмотр ЛОР-органов. Для уточнения степени гипертрофии носоглоточной миндалины проводили эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки с использованием ринофиброскопа Karl Storz: покрытие глоточной миндалиной до  $\frac{2}{3}$  хоаны и сошника расценивали как 2-ю степень гипертрофии, свыше  $\frac{2}{3}$  – 3-ю степень. При наличии жалоб на повторные средние отиты и снижение слуха проведены отомикроскопия, тимпанометрия (акустическая импедансометрия, импедансобарометрия) (импедансметр Madzen).

Выполнен рутинный комплекс лабораторных исследований: клинический и биохимический [АЛТ, глюкоза, общий билирубин, креатинин, антистрептолизин-О (АСЛ-О)] анализ крови, общий анализ мочи, коагулологические тесты

[активность протромбина по Квику (%), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов]. В целях уточнения этиологических факторов хронического лимфопролиферативного синдрома исследовали наличие маркеров инфицирования герпесвирусами 4, 5 и 6-го типов: иммуноферментный анализ (ИФА) для определения специфических антител IgM, IgG к антигенам цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), к ядерному (NA), вирусному капсидному (VCA) и комплексу ранних (EA) антигенов вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), а также молекулярно-генетические методы [полимеразная цепная реакция (ПЦР) – диагностика в соскобах со слизистой ротоглотки и крови для выявления вирусной ДНК]. Педиатрический осмотр помимо общего статуса включал ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, шейных и подчелюстных лимфатических узлов.

Статистическая обработка проведена с использованием программы GraphPad Prism 5. Сравнение долей между группами выполнено с использованием точного теста Фишера и показателя отношения шансов (ОШ). Значения  $p < 0,05$  рассматривали как статистически значимые.

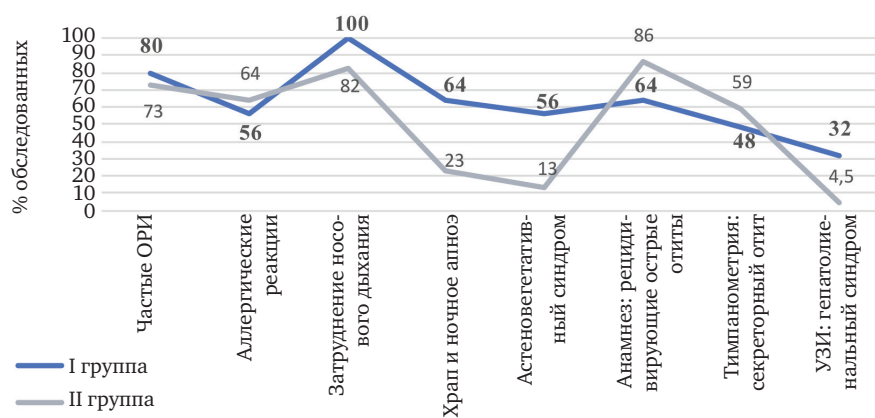
**Результаты исследования**

Все обследованные в нашей работе пациенты были направлены к ЛОР-хирургу для решения вопроса о необходимости оперативного лечения. В зависимости от степени выраженности лимфопролиферативного синдрома сформированы 2 группы больных. В I группу с выраженным лимфопролиферативным синдромом вошли 25 человек, 14 мальчиков и 11 девочек, средний возраст 3 года 5 месяцев. При осмотре ЛОР-органов у детей I группы выявлены аденоидные вегетации

3-й степени, часто – 12 (48%) детей в сочетании с гипертрофией небных миндалин, выраженным подчелюстным и шейным лимфаденитом. Во II группу с умеренно выраженным лимфопролиферативным синдромом вошли 22 ребенка, 12 мальчиков и 10 девочек, средний возраст 3 года 4 месяца. При стандартном осмотре оториноларингологом у детей II группы выявлены аденоидные вегетации 2-й степени без выраженной гипертрофии небных миндалин и подчелюстного лимфаденита.

Клиническая картина лимфопролиферативного синдрома помимо общих черт, присущих обеим обследованным группам, показала определенные различия (рис. 1).

Жалобы на частые простудные заболевания вирусной и бактериальной этиологии, рецидивирующие острые отиты (до 6 эпизодов в год) и аллергические реакции в анамнезе отмечены в обеих группах детей с одинаковой частотой. Частота клинических признаков и симптомов, связанных с гипертрофией лимфоидной ткани носоглотки, таких как заложенность носа, дыхание через рот, храп и апноэ, достоверно повышена в I группе с выраженным лимфопролиферативным синдромом по сравнению со II группой с умеренно выраженным лимфопролиферативным синдромом: затруднение носового дыхания (точный тест Фишера,  $p < 0,05$ ), храп и ночное апноэ ( $p < 0,01$ ; ОШ = 6,044, 95%, доверительный интервал (ДИ) 1,665–21,94). Проявления астеновегетативного и интоксикационного синдромов [субфебрилитет, снижение аппетита у 3 (12%) детей вплоть до дефицита массы тела], нарушение сна, вялость, утомляемость, эмоциональная лабильность) также чаще отмечены в I группе с выраженным лимфопролиферативным синдромом по сравнению со II группой ( $p < 0,01$ ; ОШ = 8,061, ДИ = 1,888–



**Рис. 1.** Клиническая картина у детей 2–3 лет: I группа с выраженным лимфопролиферативным синдромом, II группа с умеренно выраженным лимфопролиферативным синдромом.

**Fig. 1.** Clinical signs and symptoms in the children 2–3 years old: I group with severe lymphoproliferative syndrome, II group with moderate lymphoproliferative syndrome.

Таблица  
Рекомендованный объем оперативного вмешательства при лимфопролиферативном синдроме у детей 2–3 лет

Table

Recommended surgery in the children 2–3 years old with lymphoproliferative syndrome

Оперативное вмешательство	I группа с выраженным лимфопролиферативным синдромом		II группа с умеренно выраженным лимфопролиферативным синдромом	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Аденотомия изолированная	7	28	11	50
Одноэтапная аденотомия + тонзиллотомия	10	40	–	–
Одноэтапная аденотомия + тонзиллотомия + тимпаностомия барабанной перепонки	2	8	–	–
Одноэтапная аденотомия + тимпанопункция или тимпаностомия барабанной перепонки	6	24	11	50
Всего: аденотомия	25	100	22	100

34,42). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости статистически значимо чаще выявило УЗИ-признаки гепатолиенального синдрома, проявившегося увеличением печени, селезенки, мезентериальных лимфоузлов в I группе с выраженным лимфопролиферативным синдромом по сравнению со II группой ( $p < 0,05$ ; ОШ = 9,882, ДИ = 1,122 ÷ 87,03). Частота выявления секреторного отита инструментальными методами не зависела от степени аденоидной гиперплазии и составила свыше половины в обеих обследованных группах.

На основании жалоб и результатов объективного, в том числе инструментального, исследования ЛОР-органов всем обследованным детям (100%) рекомендовано оперативное лечение (табл.). Объем рекомендованного хирургического вмешательства в обследованных группах был различным: показания к тонзиллотомии присутствовали только у детей (12 чел., 48%) I группы с выраженным лимфопролиферативным синдромом ( $p < 0,001$ ; ОШ = 41,67, ДИ = 2,277 ÷ 762,5).

В клиническом анализе крови при лимфопролиферативном синдроме отклонения от границ

референтного диапазона отмечены с одинаковой частотой в обеих обследованных группах: относительные лимфоцитоз у 32 и 23%, нейтропения у 32 и 18%, моноцитоз у 52 и 27% детей I и II групп, соответственно. Нарушения в системе гемостаза при лимфопролиферативном синдроме также встречались с одинаковой частотой: удлинение АЧТВ у 20 и 9%, снижение активности протромбина по Квику (%) у 16 и 4,5% детей I и II групп, соответственно. Кроме того, у детей I группы отмечено высокое содержание тромбоцитов и в 8% случаев угнетение адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов. Концентрация АСЛ-О у всех обследованных детей находилась на очень низких уровнях.

При лимфопролиферативном синдроме у детей 2–3 лет наблюдали высокую степень инфицированности герпесвирусами ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6, оцениваемую по наличию маркеров герпесвирусных инфекций (ГВИ) в крови (рис. 2). Частота выявления маркеров микст герпесвирусных инфекций ВЭБ+ЦМВ+ВГЧ-6 выше в I группе с выраженным лимфопролиферативным синдромом по сравнению со II группой ( $p < 0,05$ ). У детей

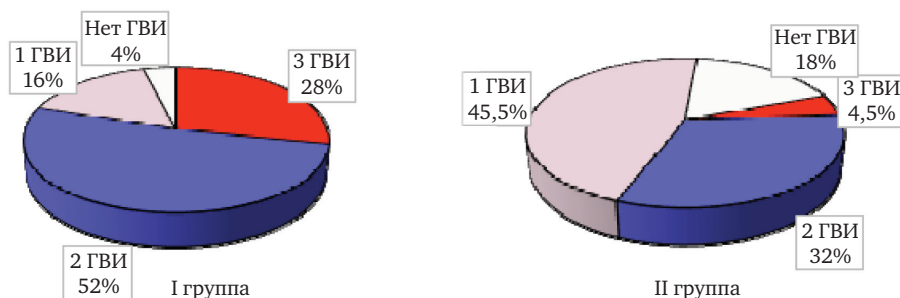


Рис. 2. Частота инфицированности герпесвирусными инфекциями (ГВИ): ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 – у детей 2–3 лет: I группа с выраженным лимфопролиферативным синдромом, II группа с умеренно выраженным лимфопролиферативным синдромом.

Fig. 2. Herpesvirus infections (EBV, CMV, HHV-6) rate in the children 2–3 years old: I group with severe lymphoproliferative syndrome, II group with moderate lymphoproliferative syndrome.

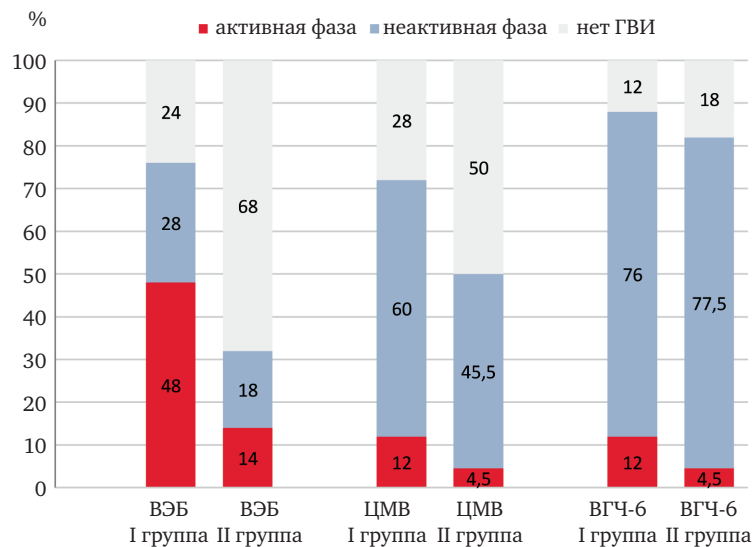


Рис. 3. Стадии герпесвирусных инфекций у детей 2–3 лет: I группа с выраженным лимфопролиферативным синдромом, II группа с умеренно выраженным лимфопролиферативным синдромом.

Fig. 3. Herpesvirus infections stages in the children 2–3 years old: I group with severe lymphoproliferative syndrome, II group with moderate lymphoproliferative syndrome.

II группы с умеренно выраженным лимфопролиферативным синдромом преобладающим этиологическим агентом единственной герпесвирусной инфекции служил ВГЧ-6.

Этиологическая расшифровка герпесвирусных инфекций показала (рис. 3), что маркеры ВЭБ-инфекции чаще выявлены у детей I группы с выраженным лимфопролиферативным синдромом по сравнению со II группой ( $p < 0,01$ , ОШ = 6,786, ДИ = 1,880 ÷ 24,50). Активность ВЭБ-инфекции, характеризующаяся обнаружением вирусного генома в лимфоцитах (+ПЦР), наличием ранних антител IgG EA и высоких концентраций IgG VCA, также чаще установлена у детей I группы с выраженным лимфопролиферативным синдромом по сравнению со II группой ( $p < 0,02$ , ОШ = 5,846, ДИ = 1,373 ÷ 24,90). При выявлении активности ВЭБ-инфекции пациенты направлены к инфекционисту, оперативное лечение отложено. Частота инфицирования ЦМВ и активность ЦМВ-инфекции (выявление IgM, IgG) в обследованных группах не различались. Частота инфицирования ВГЧ-6 и активность ВГЧ-6-инфекции (выявление IgG) при лимфопролиферативном синдроме у детей обеих групп также не различались. В I группе с выраженным лимфопролиферативным синдромом у 3 детей (12%) в крови выявлен геном ВГЧ-6 (+ПЦР), гипертрофии аденоидов у этих детей сопутствовала гипертрофия небных миндалин 2–3-й степени.

### Обсуждение

На каждом возрастном этапе ребенок имеет морфологические, физиологические, иммунологические особенности, которые создают опреде-

ленные предпосылки для течения патологического процесса. Отмечают, что проведение аденоидэктомии у детей моложе 36 месяцев опасно в связи большим риском развития дегидратации и кровотечения [3]. Предпринятый нами тщательный анализ клинической картины лимфопролиферативного синдрома у детей 2–3 лет выявил показания к оперативному лечению, в первую очередь затруднение носового дыхания и патологию среднего уха, в 100% случаев. Аналогичные клинические возрастные особенности установлены у детей дошкольного возраста с экссудативным средним отитом и хроническим аденоидитом, по данным визуально-аналоговой шкалы у детей 3–6 лет в наибольшей степени выражены жалобы на снижение слуха и ночное апноэ [5].

Данные литературы и результаты собственных наблюдений свидетельствуют о том, что дети вовлекаются в эпидемический процесс герпесвирусных инфекций в достаточно раннем возрасте. Герпесвирусы применяют разнообразные механизмы, позволяющие им увеличивать время эффективной репликации и распространения вирусных частиц, герпесвирусы дополнительно способны уклоняться от иммунной системы организма хозяина за счет индукции состояния латентности [4]. Принято считать, что заражение ВГЧ-6 происходит преимущественно в первые два года жизни ребенка. Документально установлена этиологическая роль ВГЧ-6 в 90% случаев при синдроме внезапной экзантемы у детей раннего возраста (от 1 месяца до года), сопровождающемся лимфаденопатией [6]. У детей 1–3 лет с рецидивирующими респираторными заболеваниями признаки активной инфекции ВГЧ-6 выявили

в 63,6% случаев, маркеры инфицированности ВГЧ-6 у 100% пациентов [7]. У обследованных нами детей 2–3 лет с лимфопролиферативным синдромом в 85% случаев детектированы маркеры инфицированности ВГЧ-6. ВГЧ-6 способен активировать другие герпесвирусы, персистирующие в организме в латентном состоянии, до активной репликации и развития манифестных форм инфекции. Длительная персистенция ВГЧ-6 манифестирует в виде лимфопролиферативных иммуносупрессивных заболеваний. Обнаружена гомологичность ВГЧ-6 с ЦМВ – более 50%. Частота инфицирования ЦМВ обследованных нами детей 2–3 лет с лимфопролиферативным синдромом составила 61,7%, тогда как при синдроме внезапной экзантемы, сопровождающемся лимфаденопатией, ЦМВ обнаружен у 44% детей [6], а у детей 1–3 лет с рецидивирующими респираторными заболеваниями инфицированность ЦМВ составила 100%, в том числе реактивация ЦМВ-инфекции в 27% случаев [7]. При персистенции ЦМВ выделяют две стадии: стадию продуктивной репликации и стадию латенции, которые не являются стабильными в течение жизни человека, сменяют одна другую. Реактивация ЦМВ обычно не сопровождается какими-либо симптомами и для организма человека протекает незаметно. Наряду с ВГЧ-6 и ЦМВ у детей раннего возраста (до года) при синдроме внезапной экзантемы, сопровождающемся лимфаденопатией, в ряде случаев обнаружен ВЭБ [6]. Большинство детей инфицируется ВЭБ к 3 годам, а все население – к 18 годам. При рецидивирующих заболеваниях верхних дыхательных путей все дети 1–3 лет инфицированы ВЭБ, активные стадии заболевания установлены в 36,3% случаев [7].

Более тяжелое течение герпесвирусных инфекций отмечается после первичного инфицирования, когда отсутствуют специфические антитела к вирусу герпеса, у детей раннего возраста с незрелой иммунной системой, при иммунодефицитных состояниях различного генеза [4]. У обследованных нами детей с лимфопролиферативным синдромом маркеры инфицирования ВЭБ выявлены в 44,6% случаев, в том числе активная стадия инфекции у 31,9% детей, направленных амбулаторно-поликлиническими учреждениями на хирургическое лечение. Аналогичные данные о том, что хронический лимфопролиферативный синдром у 30% детей, направленных на оперативное лечение в СПб НИИ ЛОР, обусловлен активной фазой ВЭБ-инфекции, сообщали еще в 2008 году [8].

Инфекционный процесс рассматривают как функцию инфекционной экосистемы «возбудитель – хозяин – биотоп». Современные методические подходы позволяют микробиологам оценить присутствие герпесвирусов в микробиоме верх-

них дыхательных путей. В ткани аденоидов детей 2–9 лет, которым была проведена аденоидэктомия или аденотонзиллэктомия (с или без установки вентиляционной трубки), методом ПЦР установлено наличие ДНК ВЭБ в 11,9% образцов гипертрофии аденоидов и 13,3% образцов хронического аденоидита, для ЦМВ ДНК-положительность составила 4,7 и 6,6% соответственно [9]. Молекулярно-генетическое исследование вирусно-бактериальных ассоциаций в биотопе глоточной миндалины у детей 2–6 лет показало, что как в группе детей с изолированными аденоидными вегетациями, так и у детей с сочетанием гипертрофии глоточной и небных миндалин экспрессия ДНК-маркеров ВЭБ на аденоидной ткани в 2 раза ( $p < 0,01$ ) выше, чем у здоровых детей, не имеющих гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца и рецидивирующих острых респираторных инфекций [10]. У детей раннего и дошкольного возраста с гипертрофией глоточной миндалины и локальной экспрессией ДНК-маркеров *Streptococcus pyogenes* экспрессия ДНК-маркера ВЭБ на 40% ( $p < 0,05$ ) выше, чем у детей, поверхность глоточных миндалин которых не экспрессировала молекулярные маркеры *Str. pyogenes* [11]. Различия экспрессии генома ЦМВ в биотопе глоточной миндалины обследованных групп не обнаружены [10, 11]. Экспрессию ДНК-маркера ВЭБ в глоточном биотопе рассматривают в качестве одного из маркеров недостаточности мукозального иммунитета в слизистой оболочке носа и глотки у детей [11].

Известно, что основными очагами латенции ЦМВ и ВГЧ-6 являются моноциты и их предшественники, эндотелиальные клетки сосудов микроциркуляторного русла, Т-лимфоциты. ВЭБ пожизненно персистирует в В-лимфоцитах. Гистологическими и иммуногистохимическими методами показана активация клеток моноцитарно-макрофагальной линии, усиленная пролиферативная активность Т-клеток диффузной лимфоидной ткани и В-лимфоцитов вторичных фолликулов, лимфоидная гиперплазия на уровне сосудистого слоя глоточной миндалины при исследовании удаленных аденоидов [1]. По мнению авторов, эти изменения могут быть связаны как с неэффективной консервативной терапией (иммуномодуляторы, антибиотики, глюкокортикоиды, противовирусные препараты), так и с персистенцией герпесвирусов и стрептококковой инфекцией [1]. Герпесвирусы не только персистируют, но и репродуцируются в клетках иммунной системы, обуславливая гибель или снижение функциональной активности этих клеток, что способствует развитию вторичных иммунодефицитных состояний, поддерживая длительную персистенцию, таким образом, возникает своеобразный «порочный круг» [4].

Анонимное анкетирование по вопросам организации медицинской помощи детям дошкольного и младшего школьного возраста с хроническим аденоидитом показало, что врачи-оториноларингологи в 100% случаев считают заболевание междисциплинарной проблемой не только ЛОР-врача, но также педиатра и иммунолога. Среди необходимых дополнительных методов исследования 87,8% врачей отметили необходимость серологических исследований (антитела к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типа, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр), 95,12% – оценку иммунного статуса. В контексте современного развития иммунологии расширение перечня серологических исследований в оториноларингологии диктует необходимость не только назначений обследования, но и грамотной их клинической интерпретации [12].

**Заключение**

Ведущим этиологическим агентом активных стадий герпесвирусных инфекций при лимфопролиферативном синдроме у детей 2–3 лет является

вирус Эпштейна–Барр. С практической точки зрения представляется обоснованным деление клинической картины лимфопролиферативного синдрома на две когорты (выраженный и умеренный), поскольку половина детей первой группы находится в активной стадии ВЭБ-инфекции, что служит противопоказанием для проведения оперативного вмешательства.

Наличие ВГЧ-6 инфекции у больных с сочетанной герпесвирусной инфекцией может усугублять течение патологического процесса. Совокупность выявленных иммунологических изменений может способствовать персистенции вирусов герпеса в организме и рецидивирующему течению болезни. Представляется целесообразным включение в протокол предоперационного обследования (стандарт диагностики и лечения) при лимфопролиферативном синдроме у детей младшего возраста (2–3 лет) скрининга герпесвирусных инфекций и консультации инфекциониста.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Быкова В. П., Белавина П. И., Рязанская А. Г., Юнусов А. С. Состояние глоточной и небных миндалин у детей при современном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и глотки, включающем назначение иммуномодулирующих препаратов. *Российская ринология*. 2018;26;2:3–14. <https://doi.org/10.17116/rosrino20182623>
2. Богомильский М. Р. Аденоиды. *Вестник оториноларингологии*. 2013;3:61–64.
3. Русецкий Ю. Ю., Латышева Е. Н., Спиранская О. А., Пашкова А. Е., Малявина У. С. Иммунологические последствия и риски аденотомии. *Вестник оториноларингологии*. 2018;2:73–76. <https://doi.org/10.17116/otorino201883273-76>
4. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей; под ред. В. А. Исакова. СПб.: СпецЛит, 2013. 2-е изд., перераб. и доп. 670 с.
5. Карпова Е. П., Наумов О. Г., Бурлакова К. Ю. Аденоидит у детей с экссудативным средним отитом. Материалы VIII Петербургского международного форума оториноларингологов России. СПб., 2019:59–60.
6. Бортникова О. Г., Зотова В. В., Смирнова В. Н., Дитор М. П., Безручко Н. Ф., Богуш Ж. А. Вирус герпеса человека 6-типа как причина экзантемы у детей раннего возраста. *Российский иммунологический журнал*. 2008; 11;2–3:147.
7. Лысенкова М. Ю., Каражас Н. В., Мелехина Е. В., Рыбалкина Т. Н., Веселовский П. А., Бурмистров Е. М., Бошняк Р. Е., Музыка А. Д., Горелов А. В. Герпесвирусные инфекции у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями. *Детские инфекции*. 2018; 17;2:17–21. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-17-21>
8. Дроздова М. В., Тырнова Е. В. Клинико-лабораторный мониторинг хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей с лимфопролиферативным синдромом. *Российская оториноларингология*. 2008;6:50–55.
9. Karlıdağ T., Bulut Y., Keleş E., Alpay H. C., Seyrek A., Orhan İ., Karlıdağ G. E., Kaygusuz İ. Presence of herpesviruses in adenoid tissues of children with adenoid hypertrophy and chronic adenoiditis. *Kulak burun bogaz ihtisas dergisi : KBB = Journal of ear, nose, and throat*. 2012;22;1:32-37. <https://doi.org/10.5606/kbbihtisas.2012.006>
10. Шабалдина Е. В., Ахтямов Д. Р., Деева Н. С., Шабалдин А. В., Филипенко М. Л. Особенности локальной экспрессии вирусно-бактериальных ДНК-маркеров в биотопе глоточной миндалины у детей раннего и дошкольного возраста с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца. Материалы VIII Петербургского международного форума оториноларингологов России. СПб., 2019:109–110.
11. Шабалдина Е. В., Ахтямов Д. Р., Горшкова С. В., Деева Н. С., Шабалдин А. В., Филипенко М. Л. Клинико-анамнестические особенности детей раннего и дошкольного возраста с гипертрофией глоточной миндалины и локальной экспрессией ДНК-маркера Streptococcus pyogenes. *Российская оториноларингология*. 2018;6:64–71. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-6-64-71>
12. Сидоренко Д. Р., Терскова Н. В., Шнайдер Н. А. Реальное положение и «вынужденный» спрос опознавания неврологической коморбидности при хроническом аденоидите. *Российская оториноларингология*. 2018.4(95):92–98. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-4-92-98>

## REFERENCES

1. Bykova V. P., Belavina P. I., Ryasanskaya A. G., Yunusov A. S. The state of the pharyngeal and palatine tonsils in the children under the modern conditions of infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract and the pharynx including the application of the immunotropic medications. *Rossiiskaya rinologiya*. 2018;26;2:3–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rostrino20182623>
2. Bogomil'sky M. R. Adenoids. *Vestnik otorinolaringologii*. 2013; 3:61–64. (In Russ.). <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/3/030042-46682013314>
3. Rusetskii Yu. Yu., Latysheva E. N., Spiranskaya O. A., Pashkova A. E., Malyavina U. S. The immunological consequences and risks of adenoidectomy. *Vestnik otorinolaringologii*. 2018;2:73-76. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino201883273-76>
4. Isakov V. A., Arhipova E. I., Isakov D. V. *Herpesviral infections in human* (2nd edition, revised and enlarged): Guidelines for physicians. Saint-Petersburg.: SpecLit, 2013. 670 p. (In Russ.).
5. Karpova E. P., Naumov O. G., Burlakova K. Yu. Adenoiditis in children with otitis media effusion. Abstracts of the VIII Petersburg international forum of otolaryngologists of Russia. Saint-Petersburg, 2019:59–60. (In Russ.).
6. Bortnikova O. G., Zotova V. V., Smirnova V. N., Ditor M. P., Bezruchko N. F., Bogush Zh. A. Virus herpesa cheloveka 6-tipa kak prichina ekzantemy u detey rannego vozrasta. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*. 2008;11;2–3:147. (In Russ.).
7. Lysenkova M. Yu., Karazhas N. V., Melekhina E. V., Rybalkina T. N., Veselovsky P. A., Burmistrov E. M., Boshyan R. E., Musika A. D., Gorelov A. V. Herpesvirus infections in children with recurrent respiratory diseases. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2018;17;2:17-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-17-21>
8. Drozdova M. V., Tyrnova E. V. Kliniko-laboratornyy monitoring khronicheskoy Epstein-Barr virusnoy infektsii u detey s limfoproliferativnym sindromom. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2008;6:50–55. (In Russ.).
9. Karlıdağ T., Bulut Y., Keleş E., Alpay H. C., Seyrek A., Orhan İ., Karlıdağ G. E., Kaygusuz İ. Presence of herpesviruses in adenoid tissues of children with adenoid hypertrophy and chronic adenoiditis. *Kulak burun bogaz ihtisas dergisi : KBB = Journal of ear, nose, and throat*. 2012;22;1:32-37. <https://doi.org/10.5606/kbbihtisas.2012.006>
10. Shabaldina E. V., Akhtyamov D. R., Deeva N. S., Shabaldin A. V., Filipenko M. L. Features of local expression of viral and bacterial DNA markers in the pharyngeal tonsil biotope in children of early and preschool age with hypertrophy of pharyngeal lymphoid ring. Abstracts of the VIII Petersburg international forum of otolaryngologists of Russia. Saint-Petersburg, 2019:109–110. (In Russ.).
11. Shabaldina E. V., Akhtyamov D. R., Gorshkova S. V., Deeva N. S., Shabaldin A. V., Filipenko M. L. Clinical and anamnestic features of children of early and preschool age with hypertrophy of the pharyngeal tonsil and local expression of DNA marker of *Streptococcus pyogenes*. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2018; 6:64-71. (In Russ.). <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-6-64-71>
12. Sidorenko D. R., Terškova N. V., Shnayder N. A. The actual situation and the “forced” demand for identification of neurological comorbidity in chronic adenoiditis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2018;4:92–98. (In Russ.). <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-4-92-98>

**Информация об авторах**

**Дроздова Марина Владимировна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения, зав. отделением реконструктивной хирургии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); тел. +7 (812) 316-28-88, e-mail: drozdova1504@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8883-498X>

**Ларионова Софья Николаевна** – младший научный сотрудник отдела разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); тел.: +7 (812) 316-28-88, e-mail: larionova33@rambler.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8118-9639>

✉ **Тырнова Елена Валентиновна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лабораторно-диагностического отдела, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); тел. +7 (812) 317-84-43. e-mail: 7101755@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8421-0499>

**Information about the authors**

**Marina V. Drozdova** – MD, leading research associate, Department of the development and implementation of high-tech treatment methods, head Department of reconstructive surgery, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech (Russia, 190013, Saint Petersburg, 9, Bronnitskaya str.); tel. +7 (812) 316-28-88, e-mail: drozdova1504@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8883-498X>

**Sofia N. Larionova** – junior research associate, Department of the Development and Implementation of High-Tech Treatment Methods, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech (Russia, 190013, Saint Petersburg, 9, Bronnitskaya str.); tel. +7 (812) 316-28-88, e-mail: larionova33@rambler.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8118-9639>

✉ **Elena V. Tyrnova** – MD Candidate, senior research associate, Department of Laboratory Diagnostic Department, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech (Russia, 190013, Saint Petersburg, 9, Bronnitskaya str.); tel. +7 (812) 317-84-43, e-mail: 7101755@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8421-0499>