

Мезаденит и герпетические инфекции

Г.Р. Фаткуллина, В.А. Анохин

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия

Mesadenitis and herpetic infections

G. R. Fatkullina, V. A. Anokhin

Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan

Рассмотрены варианты течения хронической герпетической инфекции у детей с вовлечением в процесс нескольких мезентериальных лимфатических узлов и формированием воспалительных конгломератов – мезентерита (мезаденита). Приводятся возможные этиологические факторы мезентерита, морфологические изменения в пораженных лимфоузлах: неспецифическая гиперплазия, в ряде случаев – некроз и нагноение. Демонстрируются клинические случаи мезентерита на фоне хронических герпесвирусных инфекций у детей дошкольного возраста с подробным описанием клинических проявлений в виде длительной лихорадки, хронической интоксикации, приступов болей в животе, сопровождающихся неустойчивым стулом. Приводится динамика основных лабораторных маркеров активности герпесвирусов, отслеживаются изменения в показателях инструментальных методов исследования. Обсуждаются возможные патогенетические механизмы формирования подобных проявлений заболевания, роль системного воспалительного ответа и терапевтические подходы с применением противовирусных препаратов и глюкокортикостероидов.

Ключевые слова: дети, мезентерит, мезаденит, инфекции, герпесвирусы, вирус герпеса человека 6-го типа, Эпштейна–Барр вирус, цитомегаловирус, системный воспалительный ответ.

Для цитирования: Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А. Мезаденит и герпетические инфекции. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 167–170. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-167-170

The variants of the course of chronic herpesvirus infection in children with the involvement of several mesenteric lymph nodes in the process and the formation of inflammatory conglomerates – mesenterite (mesadenite) are considered. Possible etiological factors of mesenteritis, morphological changes in affected lymph nodes: nonspecific hyperplasia, in some cases – necrosis and suppuration, are given. Clinical cases of mesenteritis against chronic herpesvirus infections in preschool children are described with a detailed description of clinical manifestations in the form of prolonged fever, chronic intoxication, attacks of abdominal pain accompanied by an unstable stool. Dynamics of the main laboratory markers of herpesvirus activity is given, changes in the indices of instrumental methods of investigation are tracked. Possible pathogenetic mechanisms of the formation of such manifestations of the disease, the role of the systemic inflammatory response and therapeutic approaches with the use of antiviral drugs and glucocorticosteroids are discussed.

Key words: children, mesenteritis, mesadenitis, infections, herpesviruses, human herpesvirus 6, Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, systemic inflammatory response.

For citation: Fatkullina G.R., Anokhin V.A. Mesadenitis and herpetic infections. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(5): 167–170 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-167-170

Мезаденит (мезентериальный лимфаденит, мезентерит) относится к воспалительным заболеваниям мезентериальных лимфоузлов, представляет собой конгломерат из трех и более лимфоузлов размером более 5 мм в правом нижнем мезентериальном квадранте [1, 2]. Микроскопически в лимфатических узлах обнаруживается неспецифическая гиперплазия, в ряде случаев – некроз и нагноение.

В течение последних лет наметился рост заболеваемости мезаденитом среди детского населения, хотя не исключено, что это связано с улучшением диагностики и внедрением ультразвуковой и компьютерной техники. Наиболее подвержены болезни дети в возраст-

те 6–13 лет, причем девочки болеют реже мальчиков [2, 3]. Мезентериальный лимфаденит реже встречается у взрослых, что связано со значительным уменьшением у них частоты язвенного колита [2, 4]. Выделяют специфический (вызванный микобактериями туберкулеза) и неспецифический (вызванный другими возбудителями, бактериями и вирусами) мезадениты.

Неспецифический мезаденит – более распространенный вид болезни, проявляющейся острой и хронической формами [2, 3]. Причины заболевания на сегодняшний день до конца не изучены. При аппендиците и острых кишечных инфекциях мезаденит является следствием патологического (воспалительного) процесса в кишечнике. В подобных ситуациях можно говорить об энтерогенном пути распространения инфекции [3]. По всей видимости, инфекция проникает в брыжеечные лимфоузлы через кровь (гематогенный путь) или по лимфатическим путям (лимфогенный путь). Хотя нельзя исключить попадание возбудителей в кишечник с мокротой или слюной. Известно

© Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., 2017

Адрес для корреспонденции: Фаткуллина Гузель Роальдовна – к.м.н., доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

Анохин Владимир Алексеевич – д.м.н., проф., зав кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета
420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

много случаев развития мезаденита после заболеваний носоглотки и дыхательных путей (ангины, ОРЗ, легочного туберкулеза, инфекционного мононуклеоза, стрепто- и стафилококковой пневмонии, цитомегаловирусной инфекции и др.). При этом инфекция, вероятнее всего, распространяется вместе с заглатываемой мокротой [5]. В литературе формирование мезаденита (мезентерита) чаще связывают с туберкулезом, иерсиниозом, сальмонеллезом и т.д. [2, 6]; нередко уточнить причину не удается. Актуализирует проблему мезентерита риск формирования таких осложнений, как абсцесс, перитонит, сепсис, аппендицит [2, 6].

Среди возможных причин мезентерита в литературе упоминаются различные представители семейства *Herpesviridae* [1–3]. По определению ВОЗ, сегодня мы переживаем пандемию герпесвирусных инфекций: инфицированность взрослого и детского населения различными штаммами вирусов семейства *Herpesviridae* достигает 65–90% [7–13]. Широкий тканевый тропизм вирусов, способность их к персистенции и латенции, формирование не только острой, но и хронической форма инфекций, ассоциация с рядом тяжелых неинфекционных процессов (онкологическая и сердечно-сосудистая патология, трансплантология) — основные моменты, которые определяют особое место герпесвирусных инфекций в структуре вирусных процессов человека [13, 14]. Согласно собственным исследованиям, среди 147 детей с хроническими герпесвирусными инфекциями мезентерит отмечен нами у 11,6%. Приводим примеры мезентерита как проявления хронической герпесвирусной инфекцией.

Клинический пример 1

Мальчик, 4 лет. Обратились в Республиканскую клиническую инфекционную больницу (РКИБ) г. Казани по поводу длительной (более 5 мес) субфебрильной температуры, слабости, периодических интенсивных болей в животе, сопровождающихся неустойчивым стулом, резкой слабостью, рвотой. Из анамнеза заболевания известно, что 6 мес назад перенес острое заболевание, сопровождавшееся фебрильной лихорадкой, выраженным ринитом, интенсивными болями в животе. После исключения острой хирургической патологии ребенок был госпитализирован в соматический стационар, где получал антибиотики, преднизолон, иммуноглобулин внутримышечно двукратно. После выписки в последующие месяцы отмечалась постоянная субфебрильная температура с периодическими (один раз в месяц) ее подъемами до 39°C и более в течение 4–5 дней, схваткообразными болями в животе, жидким или кашицеобразным стулом. Трижды был госпитализирован в стационар, каждый раз исключалась хирургическая патология, назначались антибиотики, пробиотики, симптоматические средства. Перечисленные мероприятия эффекта не давали. При обращении в РКИБ г. Казани отмечались

субфебрильная лихорадка, слабость, одутловатость лица, задержка стула в течение недели, боли в животе. Объективно: лимфаденопатия шейных лимфоузлов, тонзиллофарингит, бледность и одутловатость лица.

Результаты проведенных исследований. В общих анализах крови через месяц после первого эпизода повышения температуры — лимфоцитоз до 72% (в последующем 68–75%); гемоглобин 101 г/л (в последующем 99–103–98 г/л). Через 2,5 мес после первого эпизода повышения температуры, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, — увеличение поджелудочной железы, фиксированный перегиб в области дна желчного пузыря, внутрибрюшные лимфоузлы единичные, с сохранной структурой, до 11 мм в диаметре. Через 4,5 мес, по данным повторного УЗИ, на фоне выраженного метеоризма в правой подвздошной области определялась свободная жидкость однородного характера до 24 мм, в левой подвздошной области — незначительное количество. У нижнего края правой доли печени и правом латеральном кармане множественные лимфоузлы (до 11–13 и 10 мм соответственно) пониженной эхогенности и однородной структуры, часть из них сгруппирована в пакеты размером 20×45 мм. Печень и селезенка не увеличены; увеличена поджелудочная железа (без изменений структуры).

Исследование на иерсиниозы, туберкулез — результат отрицательный. В общем анализе и биохимическом анализе крови — лимфоцитоз 68%, гемоглобин 98 г/л, повышен уровень аланинаминовой и аспаратаминовой трансаминаз в 2 и 3 раза соответственно, прокальцитонин 0,2 нг/мл. В общем анализе мочи — оксалаты ++; амилаза мочи 18 норм. В кале гельминты и простейшие не обнаружены. Исследование кала на патогенную и условно-патогенную флору — результат отрицательный. В анализе кала на дисбактериоз кишечника — снижение нормофлоры. Кальпротектин выше нормы в 1,5 раза. Исследования крови на ВИЧ, возбудители гепатита, сифилиса отрицательные. Исследование на туберкулез отрицательно. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови обнаружена ДНК вируса герпеса человека (ВГЧ) 6-го типа — 700 копий/мл; в слюне ДНК ВГЧ 6-го типа — 5400 копий/мл; IgG к ВГЧ 6-го типа положительные (коэффициент позитивности 7,9). Маркеры активности других герпесвирусов не обнаружены.

Диагноз: хроническая герпесвирусная (ВГЧ 6) инфекция в стадии активной репликации, мезаденит, серозит, тонзиллофарингит. Сопутствующие заболевания: дискинезия желчевыводящих путей; синдром дисбактериоза кишечника дефицитный, субкомпенсированный, 1-й степени. Анемия смешанной этиологии 1-й степени.

Назначена комплексная противовирусная терапия ацикловиром *per os* в течение 3 нед в индуцирующем режиме, с последующим переходом на поддерживающую терапию в течение 2 нед + препарат интерферона α -2b *per rectum* по пролонгированной схеме, в дальней-

шем инозина пранобекс per os. Через 2 нед от начала терапии появились единичные эпизоды нормальной температуры, в последующем (еще через 3 мес) с полной ее нормализацией. С момента начала противовирусной терапии прекратились эпизоды подъема температуры до фебрильных цифр. ДНК ВГЧ 6 в крови методом ПЦР через 2 мес — 200 копий/мл; исчезновения полное через 4 мес; в слюне — через 2–4–7 мес (от начала терапии) — 4500 — 1300 — 0 копий/мл соответственно.

Свободная жидкость в брюшной полости перестала определяться через 2 мес; внутрибрюшные лимфоузлы, по данным УЗИ, через 2 мес — единичные до 6–7 мм в диаметре; не визуализировались через 3 мес терапии. Периодические боли в животе полностью прекратились к 5-му месяцу, стул нормализовался через 6 мес курации больного. Срок наблюдения в консультативно-диагностическом кабинете г. Казани — 1 год 9 мес, ситуация стабильная, активности герпесвирусов нет, жалоб нет.

Клинический пример 2.

Девочка 3 лет. Родилась от первой беременности, протекавшей с гестозом, анемией, ОРВИ на сроке 31 нед, хронической внутриутробной гипоксией плода. Родоразрешение кесаревым сечением на сроке 39 нед. Масса при рождении 3250 г, длина тела 51 см. Родители девочки обратились в РКИБ г. Казани с жалобами на ежемесячные (в течение 8 мес) подъемы температуры до фебрильных значений, проявления гнойного тонзиллита в течение нескольких дней, рецидивирующий афтозный стоматит (3 эпизода за 1,5 мес). Назначение антибиотиков эффекта не дало, от глюкокортикостероидов эффект сомнительный. Консультирована иммунологом: аутовоспалительный синдром Маршалла? Рекомендовано применение преднизолона 1 мг/кг в течение 3 дней.

На момент обращения в РКИБ г. Казани: ребенок отстает в физическом развитии. Кожа бледная, без сыпи; на слизистой ротовой полости две свежие афты; миндалины рубцово изменены. Увеличены шейные лимфоузлы, максимальный диаметр 2,5 см. Печень +2,5 см из-под края реберной дуги по среднечлочковой линии, селезенка + 1 см из-под реберной дуги. Температура тела на момент обращения в пределах нормы (последний эпизод фебрильной лихорадки 10 дней назад). В общем анализе крови — лейкоцитоз ($12,04 \cdot 10^9 / л$), сдвиг лейкоформулы влево (палочкоядерных лейкоцитов 12%), СОЭ 16 мм/ч. Обращает на себя внимание периодическое снижение уровня гемоглобина в крови 90–101 г/л; лимфоцитоз 65–71% (по данным амбулаторной карты пациента). В биохимическом анализе крови уровень С-реактивного белка повышен в 3 раза, антистрептолизин-О, ревматоидный фактор — в пределах референтных значений. Патологически значимой микрофлоры из зева и носа не выделено. В общем анализе мочи без отклонений, моча стерильна. Незначительно

повышен уровень общего IgM, другие иммуноглобулины в пределах возрастной нормы.

Результаты ранее проведенных исследований крови на вирусы простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, Эпштейна–Барр вирус (ЭБВ), ВГЧ 6, цитомегаловирус (ЦМВ) методом ПЦР — отрицательные (чувствительность тест-системы с 1000 копий/мл), соскоб буккального эпителия на ЭБВ — отрицательный. Иммуноферментным анализом (ИФА) выявлены IgM к капсидному антигену (VCA) ЭБВ, IgM к ВПГ 1 и 2; IgG к ядерному антигену (NA) ЭБВ не обнаружены. С учетом неполного спектра маркеров герпесвирусных инфекций и низкой чувствительности применявшегося метода ПЦР проведено дополнительное обследование. Полученные результаты: в крови методом ПЦР (чувствительность метода <10 копий/мл) обнаружена ДНК ВГЧ 6-го типа — 600 копий/мл, ЭБВ — 300 копий/мл, цитомегаловирус — отрицательный; в слюне — ВГЧ 6-го типа — 1000 копий/мл, ЭБВ — 100 копий/мл, ЦМВ — отрицательный. Методом ПЦР выделена ДНК ВПГ 1. Методом ИФА обнаружены IgG к ВГЧ 6 с коэффициентом позитивности 11,6; антитела IgM и IgG к ЦМВ отрицательные.

Установлен диагноз: хроническая активная сочетанная герпесвирусная инфекция (ВГЧ 6+ЭБВ), мононуклеозоподобный синдром; инфекция, обусловленная ВПГ 1, локализованная (афтозный стоматит) форма, рецидивирующая. Назначена комплексная противовирусная терапия: ацикловир per os 4 нед + препарат интерферона α -2b per rectum по пролонгированной схеме, в дальнейшем инозина пранобекс per os. Через 2 мес после начала противовирусной терапии наблюдался один эпизод повышения температуры до 38,3°C, без налетов в зеве, с небольшим увеличением селезенки. Состояние купировалось через 3 дня самостоятельно, маркеров активности герпесвирусов не обнаружено. Через 6 мес начала посещать детский сад. Через 8 мес стойкой ремиссии вновь гипертермия до 39°C без налетов в зеве. Отмечено повышение уровня С-реактивного белка в 5 раз, СОЭ 32 мм/ч, сдвиг лейкоформулы влево (палочкоядерные лейкоциты 6%), увеличение верхнечелюстных лимфоузлов и подчелюстной слюнной железы слева. Проведено комплексное обследование на маркеры активности герпесвирусных инфекций. Получены результаты: в крови методом ПЦР обнаружены ДНК ВГЧ 6-го типа — 460 копий/мл и ДНК ЦМВ — 360 копий/мл; в слюне ВГЧ 6-го типа — 131 000 копий/мл, ЦМВ — 82 400 копий/мл. В сыворотке крови методом ИФА обнаружены IgM к ЦМВ (IgG были отрицательными); IgG ВГЧ 6 (коэффициент позитивности 13,5); IgG к NA ЭБВ положительные (произошла сероконверсия).

Диагноз: ЦМВ-инфекция первичная, сиалоаденит. Сопутствующее заболевание: герпесвирусная (ВГЧ 6) инфекция, хроническая, реактивированная. Вновь назначена комплексная противовирусная терапия. Однократно введен дексазон внутримышечно.

Через месяц симптоматика купировалась. В крови ДНК ВГЧ 6 и ЦМВ исчезли через 1 и 1,5 мес соответственно (исследовались методом ПЦР). Через 2 мес произошла полная сероконверсия по ЦМВ-инфекции.

Заключение

Особенностью представленных случаев сочетанной герпетической инфекции у детей является формирование затяжного процесса на фоне выраженной воспалительной активности. Ранее проведенные собственные исследования подтверждают активацию маркеров воспаления у значительного числа больных герпетическими инфекциями [7, 9, 14]. Вероятнее всего, именно сочетанные варианты герпесвирусной

инфекции — активаторы системного воспалительного ответа. Представленные довольно редкие проявления герпесвирусных инфекций у детей требуют учета всего комплекса клинических и лабораторных маркеров, в том числе с оценкой их динамического мониторинга. Многоликость индуцируемых герпесвирусами процессов требует настроженности специалистов различного профиля в отношении их своевременной диагностики и выбора оптимального комплекса терапевтических мероприятий. Эффект от применения глюкокортикостероидов в подобных случаях объясним с точки зрения купирования воспаления, но не решает проблемы терапии основного патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Macari M., Hines J., Balthazar E., Megibow A. Mesenteric adenitis: CT diagnosis of primary versus secondary causes, incidence, and clinical significance in pediatric and adult patients. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178 (4): 853–858.
2. Putrus A.S. Mesenteric Lymphadenitis Mesenteric Lymphadenitis: Background, Pathophysiology, Etiology. 2017; <http://emedicine.medscape.com/article/181162-overview>
3. Sanchez T.R., Corwin M.T., Davoodian A., Stein-Wexler R. Sonography of abdominal pain in children: appendicitis and its common mimics. *J Ultrasound Med* 2016; 35 (3): 627–635. DOI: 10.7863/ultra.15.04047
4. Frisch M., Pedersen B.V., Andersson R.E. Appendicitis, mesenteric lymphadenitis, and subsequent risk of ulcerative colitis: cohort studies in Sweden and Denmark. *BMJ* 2009; 338: b716. DOI: 10.1136/bmj.b716.
5. Zinzuk J., Wójcikiewicz P., Kisluk J., Fil D., Kemona A., Dadan J. Mesenteric lymphadenitis caused by Yersinia enterocolitica. *Prz Gastroenterol* 2015; 10 (2): 118–121. DOI: 10.5114/pg.2014.47504
6. Sheridan A.D., Ehrlich L., Morotti R.A., Goodman T.R. Sonographic distinction between acute suppurative appendicitis and viral appendiceal lymphoid hyperplasia («pink appendix») with pathological correlation. *Ultrasound Q* 2015; 31 (2): 95–98. DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000146
7. Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Шайдуллина А.Х., Гарипова И.Д., Айбатова Г.И. Мононуклеозоподобный синдром у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61 (5): 132–135. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-132-135. [Fatkulina G.R., Anokhin V.A., Shaydullina A.Kh., Garipova I.D., Aybatova G.I. Mononucleosis-like syndrome in children. *Ros vestn perinatol i pediater* 2016; 61 (5): 132–135. (in Russ)] DOI: <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-132-135>.
8. Мартынова Г.П., Богвилене Я.А., Искра И.П., Стrogанова М.А., Гура О.А., Соколова О.А. Клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза у детей. Лечение и профилактика. *Научно-практический медицинский журнал* 2015; 4 (16): 29–35. [Martynova G.P., Bogvilene Ja.A., Iskra I.P., Stroganova M.A., Gura O.A., Sokolova O.A. Clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis in children. Treatment and prevention. *Nauchno-prakticheskij meditsinskij zhurnal* 2015; 4 (16): 29–35. (in Russ)]
9. Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Джафарова А.Н. Диссеминированные герпетические инфекции у детей на современном этапе. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2015; 60 (5): 174–178. [Fatkulina G.R., Anokhin V.A., Jafarova A.N. Disseminated herpes infections in children at the present stage. *Ros vestn perinatol i pediater* 2015; 60 (5): 174–178. (in Russ)]
10. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна–Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4-го типа). Методические рекомендации. *Украинский медицинский журнал* 2011; 2-III: 30–36. [Kazmirchuk V.E., Maltsev D.V. Diagnosis and treatment of infections caused by Epstein-Barrvirus (the human herpes virus 4 type). *Methodical recommendations. Ukrainskij medicinskij zhurnal* 2011; 2-III: 30–36. (in Russ)]
11. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. Методические рекомендации. *Украинский медицинский журнал* 2011; 5-VII: 33–40. [Kazmirchuk V.E., Maltsev D.V. Diagnosis and treatment of infections caused by the human herpesvirus type 6. *Methodical recommendations. Ukrainskij medicinskij zhurnal* 2011; 5-VII: 33–40. (in Russ)]
12. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека. *Украинский медицинский журнал* 2012; 5-IX/X: 94–106. [Kazmirchuk V.E., Maltsev D.V. recommendations for the treatment of herpesvirus infections of the human. *Ukrainskij medicinskij zhurnal* 2012; 5-IX/X: 94–106. (in Russ)]
13. Khanna R., Smith C. Cellular immune therapy for viral infections in transplant patients. *Indian J Med Res* 2013; 138: 796–807.
14. Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Азюкова Р.И. Анемия хронического заболевания и герпетические инфекции у детей. *Практическая медицина* 2014; 9 (85): 151–154. DOI: 10.7448/IAS.15.2.17372. [Fatkulina G.R., Anokhin V.A., Azyukova R.I. Anemia of chronic disease and herpetic infections in children. *Prakticheskaya meditsina* 2014; 9 (85): 151–154. (in Russ)] DOI: 10.7448/IAS.15.2.17372.

Поступила 18.08.17

Received on 2017.08.18

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.