



005051997

На правах рукописи

АДЕИШВИЛИ ПИКРИЯ СОЛОМОНОВНА

**ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЙ РОТОГЛОТКИ И
ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ
МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ.**

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

18 АПР 2013

Москва – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Шамшева Ольга Васильевна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, **Запруднов Анатолий Михайлович**
профессор,

заведующий кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

доктор медицинских наук, **Боковой Александр Григорьевич**
профессор,

заведующий 5-м детским инфекционным отделением ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации.

Ведущее учреждение:

Государственное Учреждение Научно-исследовательский Институт вирусологии имени Д.И. Иванковского Российской академии медицинских наук.

Защита состоится «___» _____ 2013 года в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.02 на базе ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Автореферат разослан «___» _____ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета **Котлукова Наталья Павловна**
д.м.н., профессор

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В последние годы учение об инфекционном мононуклеозе (ИМ) заметно продвинулось. Установлена полиэтиологичность заболевания: различают ЭБВ, ЦМВ и ВГЧ-6 ИМ. Много работ посвящено патогенезу, оценке клинико-лабораторных проявлений, изучен местный иммунитет в ротоглотке, морфология небных миндалин, микробная флора, а также эффективность различных препаратов, которые применяются для лечения ангины при ИМ (Белова Е.Г. 2000; Фомин В.В. и соавт. 2006; Боковой А.Г. 2008; Alpert G. 1984; . Tynell E et al. 1996; Andersson J. 2000; Godshall SE. 2000; Bisno A.L. 2001) Но, несмотря на достигнутые успехи, остаются открытыми многие вопросы клиники и патогенеза. Нет единого мнения о генезе поражения ротоглотки, которое является одним из основных симптомов инфекционного мононуклеоза и протекает в виде катарального или экссудативного тонзиллита - ангины. Нет однозначного ответа на вопрос - является ли ангина при ИМ результатом непосредственного воздействия вируса или возникает из-за присоединения вторичной бактериальной флоры и соответственно, надо ли лечить эту ангину антибиотиками? По всем этим вопросам в литературе идет активная полемика с переменным успехом разных точек зрения.

Так, начиная с 60-х годов XX века считалось, что поражение ротоглотки при ИМ имеет вирусно-бактериальное происхождение, причем роль микробной флоры является определяющей (Тер-Григорова Е.Н. 1960; Балашова Т.Б. 1966, Учайкин В.Ф. 1967; Нисевич Н.И. 1972). Данный факт обосновывал назначение антибактериальной терапии при ИМ.

В последние годы появились работы, указывающие на превалирующую роль вирусных патогенов в развитии ангины у детей с ИМ (Niedobitek G. 1994; Gerssburg E. 2005). При этом приводятся данные о неэффективности антибактериальной терапии при ИМ, протекающем с ангиной (Alpert G., Fleisher GR. 1984; Whitelaw F. et al. 1995; Andersson J. 1996; Cozad J. 1996; Jenson HB. 2000; Yoda K. et al. 2000; Bisno AL. 2001; Fota-Markowska H. et al. 2004; Tsai MH. et al. 2005). Более того, частое использование антибиотиков при лечении ангины у детей с ИМ привело к возросшему числу токсикоаллергических сыпей.

Кроме того, нерациональное употребление антибиотиков приводит к увеличению антибиотикорезистентных микробных штаммов, а также губительно

действует на нормальную микробную флору организма, являющуюся неспецифическим стимулятором иммунной системы (Воробьев А.А. 2004).

Цель исследования: изучение роли бактериальной инфекции в поражении ротоглотки у детей с ИМ для оптимизации терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические проявления поражений ротоглотки отдельно при ЭБВ, ЦМВ, ВГЧ-6 ИМ.
2. Изучить микробный пейзаж ротоглотки бактериологическим методом и методом масс-спектрометрии микробных маркеров.
3. Оценить показатели запрограммированной гибели клеток (апоптоза) и токсинообразующей способности микрофлоры и определить их патогенетическую значимость при ИМ, сопровождающимися экссудативными выпотами и ангинами.
4. Совершенствовать терапию при ИМ с наложениями на миндалинах.

Научная новизна

1. Впервые изучены клинические проявления поражения ротоглотки отдельно при ЭБВ, ЦМВ, ВГЧ-6 ИМ у детей. Показано, что объем, частота и длительность наложений в ротоглотке у детей с ИМ зависят от этиологии заболевания. Наложения на миндалинах при ЭБВ ИМ наблюдаются в 86,6%, при ЦМВ ИМ –45,5%, а ВГЧ-6 ИМ-65%, случаях. Обширные, так называемые плёнчатые наложения, покрывающие всю миндалину, наблюдаются только при ЭБВ ИМ, а также при его сочетании с ЦМВ и/или ВГЧ-6.

2. Впервые изучена роль апоптоза (запрограммированной гибели клеток) при ИМ с помощью определения фосфолипидных компонентов клеточной мембраны. Показано, что, чем выше апоптоз, тем больше выпот в миндалинах. Выявление большого количества лимфоцитов в цитологии мазка свидетельствует о превалирующей роли вируса. Иммуномодулирующее влияние энтеротоксина *St. aureus* на апоптоз клинически выражается более коротким течением ангины.

3. Впервые использован метод масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ) у детей с ИМ. Показано, что у детей с ИМ имеет место дисбиоз ротоглотки, что проявляется клинически значимым увеличением численности бактерий 27 из исследуемых 56 таксонов (на два порядка и более), по сравнению с детьми без поражения ротоглотки. Данный факт патогенетически обосновывает назначение лекарственных средств для восстановления мукозального иммунитета и нормализации микрофлоры.

Практическая значимость

Разработан новый неинвазивный способ определения этиологии ангины при ИМ. В основе метода лежит исследование апоптоза лимфоцитов небных миндалин. Высокий процент апоптотических клеток (47,6%) у детей с поражением ротоглотки при ИМ свидетельствует о ведущей роли вируса в патогенезе ангины. Наличие дисбиоза в ротоглотке обосновывает назначение лекарственных средств, (содержащих бифидумбактерин), направленных на восстановление мукозального иммунитета и нормализацию микрофлоры. Показанием к назначению антибактериальной терапии у больных с ИМ является присоединение бактериальных осложнений (гнойный гайморит, гнойный отит, пиелонефрит и др.), а также изменения со стороны периферической крови – лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг формулы влево в разгаре заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. У детей с инфекционным мононуклеозом объем, частота и длительность наложений в ротоглотке зависят от этиологии заболевания. Наложения на миндалинах при ЭБВ ИМ наблюдаются в 86,6%, при ЦМВ ИМ –45,5%, а ВГЧ-6 ИМ-65%, случаях. Обширные, так называемые плёнчатые наложения, покрывающие всю миндалину, наблюдаются только при ЭБВ ИМ, а также при его сочетании с ЦМВ и/или ВГЧ-6.

2. В генезе ангины у детей с инфекционным мононуклеозом превалирующая роль принадлежит вирусу, о чем свидетельствует выявление большого количества лимфоцитов в цитологии мазка и высокий уровень апоптоза.

3. У детей с инфекционным мононуклеозом имеет место дисбиоз ротоглотки, что проявляется клинически значимым увеличением численности бактерий 27 из исследуемых 56 таксонов (на два порядка и более), по сравнению с детьми без поражения ротоглотки.

4. Данный факт патогенетически обосновывает назначение лекарственных средств для восстановления мукозального иммунитета и нормализации микрофлоры.

Внедрение в практику

Результаты диссертации внедрены в практику работы инфекционной клинической больницы №1 ДЗ г. Москвы, Морозовской детской городской клинической больницы ДЗ г. Москвы. Основные положения работы используются при проведении занятий и чтении лекций студентам на кафедрах детских инфекционных болезней №1 и №2 педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета Росздрава, а также включены в методические пособия для студентов, интернов, ординаторов и врачей.

Апробация диссертации

Материалы диссертации были доложены на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры инфекционных болезней у детей №1 педиатрического факультета, инфекционных болезней у детей №2 педиатрического факультета, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Пирогова Минздравсоцразвития РФ и врачей МДГКБ№1 ДЗМ г.Москвы, 2012 г.

Личный вклад автора

Автором лично проведен отбор пациентов, выполнен весь объем клинических исследований, анализ лабораторных данных, произведена статистическая обработка полученных результатов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 4 в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 70 отечественный и 118 зарубежный источник. Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста,

содержит 6 выписок из историй болезни, 44 таблицы, 10 диаграмм, 5 фотографий и 2 рисунка.

Материалы и методы

Всего под наблюдением находилось 289 детей в возрасте от 6 месяцев до 14 лет. У 249 (86%) детей на основании клинико-лабораторных данных был диагностирован инфекционный мононуклеоз (ИМ), 40 (14%) детей составили группу сравнения. Из 40 детей группы сравнения 15 (37,5%) были с лакунарной ангиной, 25 (62,5%) - без клинических признаков ОРЗ и поражения ротоглотки, поступившие в офтальмологическое отделение по поводу косоглазия, миопии, с травмой глаза или находились в терапевтическом отделении по поводу вегето-сосудистой дистонии.

Среди детей с ИМ девочек было 125 (50,2%), мальчиков- 124 (49,8%). В группе сравнения девочек было 19 (47,5%), мальчиков – 21(52,5%).

249 детей, у которых был диагностирован ИМ, поступили в стационар с различными диагнозами: подозрение на инфекционный мононуклеоз возникло у врачей в 61% случаев (155 детей). Остальные дети поступили в стационар с направляющим диагнозом ОРВИ (17,6%), лакунарная ангина (14,2%), инфекция мочевыводящих путей (2%), дифтерия зева (0,8%), геморрагический васкулит (0,8%), острый гайморит (0,8%), тромбоцитопения (0,8%), лейкоз (0,4%), аллергическая сыпь (0,4%), гипертензионный синдром (0,4%), вегето-сосудистая дистония (0,4%), листериоз (0,4%). Эти данные свидетельствуют о трудностях клинической диагностики ИМ на догоспитальном этапе в связи с наличием схожих симптомов при ОРЗ, ангине, дифтерии, остром лейкозе и других заболеваниях.

У 73 (29%) детей из 249 в анамнезе не отмечались факторы, отягощающие преморбидное состояние. У 176 детей (71%) оно было отягощено разнообразной инфекционной и соматической патологией, в т.ч. хронический тонзиллит (39), хронический аденоидит (17), частые ОРВИ в анамнезе (27), хронический гайморит (1), пищевая аллергия (24), лекарственная непереносимость (20), поллиноз(4), бронхиальная астма (3), бытовая аллергия (4), атопический дерматит (2), нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (1), энурез (2), дисметаболическая нефропатия (1), тубинфицирование (2), хронический пиелонефрит (1), дисбиоз кишечника (9), дискинезия желчевыводящих путей (7), хронический гастрит (1), хронический гастродуоденит(2), хронический гастроэнтерит (1), вегетососудистая

дистония (3), эписиндром (1), фебрильные судороги (1), пролапс митрального клапана (1), пиелозктазия (1).

В клинику дети поступали в разные сроки от начала заболевания: до трех дней – 55 из 229 (24%), до семи дней – 101 (44%), до 14 дней - 59 (26%), позже 14 дня болезни – 14 детей (6%). Таким образом, больше половины детей, находившихся под нашим наблюдением (156 из 229) поступили в стационар в первую неделю болезни (68%), остальные – на 2-3 неделе.

207 детей из 249 (83%) получили антибактериальную терапию на различных этапах заболевания. Большинство детей начали получать антибиотики до поступления в стационар (54%), остальные (61,8%) – в стационаре вплоть до уточнения диагноза или по показаниям (19,8%).

Из 207 детей 149 получали антибиотики 3 и более дней, 58 – 1-2 дня, 42 ребенка не получали антибиотиков.

86 детей получили 1, 105 – 2, 15 – 3 и 1 ребенок получил 4 антибиотика. Для диагностики ИМ, в том числе и генеза ангины, были проведены следующие исследования:

- Этиологическая расшифровка ИМ методами ИФА (IgM, IgG), ПЦР (ДНК возбудителя в крови, слюне, моче).
- Определение клеточного состава соскоба с миндалин под иммерсионным микроскопом.
- Бактериологические исследования посева из смывов ротоглотки на кровяной и желточной агары, среды Сабуро и МакКонке.
- Впервые был изучен микробный пейзаж ротоглотки методом масс-спектрометрии микробных маркеров. Метод применялся на кафедре кожных болезней и косметологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.
- Впервые был изучен апоптоз клеток с помощью определения фосфолипидных компонентов клеточной мембраны. Также проводилось определение стафилококковых энтеротоксинов А, В и Д на жидкой питательной среде ферментативным гидролизатом казеина.

Помимо указанных исследований, всем детям также проводились исследования общего анализа крови с обязательной микроскопией мазка для

детекции атипичных мононуклеаров и рутинное обследование (общий анализ мочи, физикальное обследование).

Результаты исследований обработаны с использованием статистической программы BIostatistika 4,03. Количественные показатели представлены средними арифметическими значениями с их стандартными отклонениями ($M \pm SD$). Оценка достоверности различий средних абсолютных величин для подборок с нормальным распределением выполнена по t-критерию Стьюдента. Значимость различий относительных величин оценивались по критерию Фишера и критерию z. Статистически значимыми считались различия между выборками при величине $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая картина поражений ротоглотки при инфекционном мононуклеозе.

Клиническая картина поражений ротоглотки была изучена у 97 детей с ИМ различной этиологии. Этиологическая расшифровка ИМ проводилась методами ИФА (IgM, IgG), ПЦР в крови, слюне, моче.

У детей была установлена следующая этиология ИМ:

- ЭБВ-мононуклеоз – у 35 из 97 (36%);
- ЦМВ-мононуклеоз – у 22 из 97 (22,7%);
- ВГЧ-6- мононуклеоз – у 20 из 97 больных (20,6%);
- Микст ЦМВ+ЭБВ-мононуклеоз – у 9 из 97 больных (9,3%);
- Микст ЭБВ+ВГЧ-6-мононуклеоз – у 6 из 97 больных (6,2%);
- Микст ЦМВ+ВГЧ-6-мононуклеоз – у 2 из 97 больных (2,1%);
- Микст ЦМВ+ЭБВ+ВГЧ-6-мононуклеоз – у 3 из 97 больных (3,1%).

Таким образом, в большинстве случаев в этиологии ИМ превалировал ЭБВ – либо в виде моноинфекции (36%), либо в сочетании с ЦМВ и/или ВГЧ-6 (18,6%).

Проведенные исследования показали, что клинические проявления поражений ротоглотки были наиболее выраженными при ЭБВ-этиологии заболевания и при микст ИМ, где присутствовал ЭБВ. Так, при ЭБВ ИМ и микст-ИМ в сочетании с ЭБВ наиболее часто встречались ангина (86,6% и 100% соответственно), гипертрофия миндалин III степени (56,7% и 73,3%), пленчатые наложения (22,6% и 10%); продолжительность ангины также была самая

длительная и составила $7,2 \pm 2,5$ и $6,8 \pm 2,8$ дней соответственно. У трети детей с ЭБВ-ИМ высевалась патогенная микрофлора (35,5%), в т.ч. β -гемолитический стрептококк (9,7%). Интерес представляет тот факт, что наиболее тяжелое течение ЭБВ ИМ наблюдалось в тех случаях, когда ИМ протекал без ангины (3 случая из 4). У этих детей дольше всех держалась температура, отмечалось осложненное течение ИМ, обусловленное развитием гемолитической анемии, тромбоцитопенической пурпуры, абсолютной нейтропенией, что повлияло на длительность пребывания в стационаре.

Не такими выраженными, как при ЭБВ-ИМ, были клинические проявления при ЦМВ-ИМ. При этом никогда не наблюдались пленчатые наложения на миндалинах, длительность ангины была короче и составила в среднем $5 \pm 2,1$ дней, гипертрофия миндалин была, как правило, II степени (59%). Патогенная микрофлора, также как и при ЭБВ ИМ, высевалась у трети детей (35,7%), в т.ч. β -гемолитический стрептококк - в 7,1% случаев. Клинические проявления поражений ротоглотки при ВГЧ-6 ИМ близки к ЦМВ ИМ: у большинства детей с ВГЧ-6 ИМ гипертрофия миндалин была I-II степени (65%), ангина наблюдалась довольно часто (65%), в среднем держалась $5,8 \pm 2,9$ дней и была всегда лакунарной. Патогенная микрофлора, также как и при ЭБВ- и ЦМВ-ИМ высевалась у трети детей (35,5% и 35,7% соответственно).

В связи с тем, что патогенная микрофлора, независимо от этиологии заболевания, высевалась с одинаковой частотой при ЭБВ, ЦМВ, ВГЧ-6 и микст-ИМ – (35,5%, 35,7%, 33,3% и 45 % соответственно) и в качественном отношении не различалась, нами была поставлена следующая задача - определить роль микрофлоры в возникновении ангины как синдрома при ИМ у детей вне зависимости от этиологии.

Состояние микробиоценоза слизистых оболочек ротоглотки у детей с ИМ

Изучение микрофлоры ротоглотки проводилось у 211 детей (у 179 - бактериологическим методом, у 32 детей - методом масс-спектрометрии микробных маркеров).

Из 179 детей с ИМ у которых микробный пейзаж был изучен бактериологическим методом, у 143 детей была диагностирована ангина, у 36 детей наложения отсутствовали.

Качественная и количественная оценка микрофлоры полости рта проводилась согласно критериям, выработанным рядом исследователей (Воробьев А.А, 2004; Поздеев О.К. 2008).

К патогенной флоре мы относили:

- β -гемолитический стрептококк группы А и В;
- представителей постоянной (аутохтонной облигатной) микрофлоры ротоглотки со сплошным ростом в препарате, а именно непатогенную *Neisseria* и негемолитический стрептококк, в том числе *Str. viridans*;
- представителей аутохтонной микрофлоры из группы факультативных микроорганизмов - *St. aureus*, определявшихся в титрах $>10^3$, грибы рода *Candida* со сплошным ростом в препарате;
- представителей транзитной (аллохтонной) микрофлоры из других областей, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, *Echerichia coli*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacteria aeruginosa*, (обитающие в норме в кишечнике) *Staphilococcus saprofiticus* (обитающие в норме на кожных покровах и слизистых мочевыводящих путей).

Из 143 детей с ангинами у 60 детей (41,9%) высевалась патогенная флора, при этом из 8 детей с осложненным течением ИМ, патогенная флора высевалась всего в 3-х случаях. У 83 (58,1%) детей высевалась непатогенная флора. (Таблица 1)

Таблица 1

Патогенная микрофлора ротоглотки при ИМ у детей с ангинами

Патогенная микрофлора ротоглотки	Кол-во (n=60)	%
1. Патогенные кокки		
β -гемолитический стрептококк группы А	4	6,7
β -гемолитический стрептококк группы В	1	1,7
2. Представители постоянной (аутохтонной облигатной) микрофлоры, сплошной рост в препарате		
<i>Neisseria</i> (непатогенная)	3	5
<i>Str. viridans</i> + <i>neisseria</i> (непатогенная)	3	5
3. Представители аутохтонной микрофлоры из группы факультативных микроорганизмов, определявшихся в титрах $>10^3$		
<i>St. aureus</i> $> 10^3$	24	40
<i>St. aureus</i> $> 10^3$ + <i>e. coli</i>	2	3,3
<i>St. aureus</i> $> 10^3$ + <i>Candida</i>	2	3,3
4. Представители транзитной (аллохтонной) микрофлоры:		
- обитающие в норме в кишечнике		
А) неферментирующая грамотрицательная палочка	4	6,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	5
Б) Представители семейства <i>Enterobacteria</i> :		
<i>Echerichia coli</i>	3	5
<i>Serracia</i>	2	3,3
<i>Citrobacter</i>	1	1,7
<i>Enterobacteria aeruginosa</i>	1	1,7
- Обитающие в норме на кожных покровах и слизистых мочевыводящих путей		
<i>Staphilococcus saprofiticus</i>	2	3,3
Представители грибковой флоры со сплошным ростом в препарате:		
<i>Candida</i>	5	8,3
Всего	60	100%

Из данных таблицы видно, что из патогенной флоры наиболее часто высеивался *St. aureus* (46,6 %), являющийся представителем аутохтонной микрофлоры из группы факультативных микроорганизмов. Однако его количество превышало 10^3 , что позволило отнести его к патогенной флоре. β -гемолитический стрептококк группы А был выделен всего у 4 детей (6,7%). Был также обнаружен сплошной рост *Neisseria* (непатогенная) (5%) и *Str. viridans+neisseria* (непатогенная) (5%).

Представители транзиторной (аллохтонной) микрофлоры, способные вызвать ангину у детей, были выделены нами у 16 из 60 детей, что составило 26,7%. К ним относились возбудители, обитающие в норме в кишечнике, а также на кожных покровах и слизистых мочевыводящих путей: неферментирующая грамотрицательная палочка (11,7%), *Enterobacteria* (11,7%), *Staphilococcus saprofiticus* (3,3%).

У 36 из 177 детей с ИМ отсутствовали наложения в зеве. Также, как у детей с ангинами, у детей без наложений, патогенная флора высевалась в половине случаев.

Патогенная флора ротоглотки у детей при ИМ без наложений представлена в таблице 2.

Таблица 2

Патогенная флора ротоглотки у детей при ИМ без наложений

Патогенная микрофлора ротоглотки	Кол-во (n=18)	%
1.Патогенные кокки		
β-гемолитический стрептококк группы А	1	5,6
β-гемолитический стрептококк группы В	1	5,6
2.Представители постоянной (аутохтонной облигатной) микрофлоры сплошной рост в препарате		
<i>Str. viridians</i>	1	5,6
<i>Neisseria</i>	1	5,6
<i>Str. viridians</i> + <i>neisseria</i> (непатогенная)	3	16,7
3.Представители аутохтонной микрофлоры из группы факультативных микроорганизмов, определявшихся в титрах >10³		
<i>St. aureus</i> > 10 ³	6	33
<i>St. aureus</i> > 10 ³ + <i>e. coli</i>	1	5,6
4.Представители транзитной (аллохтонной) микрофлоры		
- обитающие в норме в кишечнике		
<i>Citrobacter</i>	1	5,6
<i>Proteus mirabilis</i>	1	5,6
5.Обитающие в норме на кожных покровах и слизистых мочевыводящих путей		
<i>Staphylococcus saprofiticus</i>	2	11,1
Всего	18	100

Из данных таблицы видно, что из патогенной флоры наиболее часто высеивался *St. aureus* (33%) в количестве >10³; β-гемолитический стрептококк группы А был выделен у 1 ребенка (5,6%), группы В – также у 1 ребенка (5,6%). Был также обнаружен сплошной рост *Neisseria* (непатогенная) (5,6%), *Str. viridians* (5,6%) и *Str. viridians*+ *neisseria* (непатогенная) (16,7%).

Представители аллохтонной микрофлоры были выделены у 4-х из 16 детей, что составило 22,3%, в т.ч. *E.coli* (5,6%), *Citrobacter* (5,6%), *Proteus mirabilis* (5,6%), *Staphylococcus saprofiticus* (11,1%).

Таким образом, по данным бактериологического исследования, у детей с ИМ в клинике которых имела место ангина, патогенная флора обнаруживалась практически также часто как и при отсутствии ангины - в 41,9% случаев против 50%. В качественном отношении микрофлора ротоглотки у детей с ИМ с наложениями и без наложений также была представлена одинаково: стафилококки, стрептококки, непатогенные нейссерии.

Так как, при классическом бактериологическом исследовании, не представляется возможным оценить роль некультивируемых микроорганизмов в инфекционном процессе, возникла необходимость верифицировать и количественно определить состав микробного сообщества в ротоглотке при ИМ у детей другим более информативным методом. Мы использовали метод масс-спектрометрии микробных маркеров, который позволяет получить информацию о количестве структурных мономерных химических компонентов, входящих в состав липидов микробной клетки специфичных для таксонов микроорганизмов разного уровня – от вида до семейства.

Изучение маркеров микроорганизмов ротоглотки методом масс-спектрометрии микробных маркеров было проведено у 32 детей от 3-х до 14 лет, в т.ч. у 22 детей с ИМ с поражением ротоглотки. Группу сравнения составили 10 детей без ИМ и клинических признаков острой респираторной вирусной инфекции, которые находились на лечении в офтальмологическом отделении МДГКБ г. Москвы с диагнозами: миопия, травма глаза, увеит, помутнение роговицы, перелом орбиты (таблица 3).

Усредненный состав и количество микроорганизмов в мазке у детей с ИМ в разные периоды заболевания и группы сравнения (n=22)

Таблица 3

Микроорганизмы	Группа сравнения (n=10)	Период разгара (n=10)	Период реконвалесценции (n=12)
<i>Streptococcus sp.</i>	2304	2469	3419
<i>Eubacterium lentum</i> (группа А)			
	132	339	343
<i>Bacillus cereus</i>	112	124	163
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	72	4153	2580
<i>Str. pneumonia</i>	25	37	67
<i>Nocardia, 14:1d11</i>	570	2090	1124
<i>Moraxella/Neisseria</i>	51	341	217
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	8	11
<i>Propionibacterium</i>	16	583	440
<i>Bacillus megaterium</i>	10	76	56
<i>Clostridium propionicum</i>	47	233	186
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	0
<i>Selenomonas</i>	20	110	282
Актиномицеты	111	118	446
<i>Pseudonocardia</i>	100	81	105
<i>Streptomyces</i>	28	559	418
<i>Clostridium ramosum</i>	6276	11875	10572
<i>Fusobacterium/Haemophilus</i>	16	376	437
<i>Alcaligenes</i>	43	63	78
<i>Penep</i>	0	0	0
<i>Flavobacterium</i>	2	6	0
<i>Rhodococcus</i>	267	221	284
<i>Staphylococcus intermedius</i>	97	210	402
<i>Porphyromonas</i>	3	155	107
<i>Corineform CDC-group XX</i>	321	310	300
<i>Streptococcus A/Lactobacillus</i>	9867	11772	10906
<i>Campylobacter mucosalis</i>	227	254	538
<i>Mycobacterium/Candida</i>	882	1083	1356
<i>E. coli</i>	9	11	229
<i>Eubacterium moniliforme sbsp</i>	17	442	116
<i>Cl.difficile</i>	226	411	338
<i>Actinomadura</i>	0	0	0
<i>Prevotella</i>	127	365	552
<i>Eubacterium/Cl. coccoides</i>	1390	8866	6515
<i>Bacteroides fragilis</i>	31	665	510
<i>Staphylococcus</i>	261	219	190
<i>Bifidobacterium</i>	100	933	180
<i>Helicobacter pylori, h18</i>	185	196	253
<i>Clostridium perfringens</i>	285	292	435
<i>Enterococcus</i>	604	632	576
<i>Eubacterium</i>	12	0	85
<i>Propionibacterium/Cl. subterminale</i>	813	4057	1824
<i>Streptococcus mutans</i>	682	1043	1326
<i>Herpes</i>	43	413	223
Микр грибы, кампестерол	1961	774	900
<i>Nocardia asteroides</i>	126	359	155
<i>Цитомегаловирус</i>	221	2230	611
Микр грибы, ситостерол	27710	984	11788
<i>Propionibacterium acnes</i>	235	1519	798
<i>Ruminococcus</i>	6	22	0
<i>Actinomyces 10Me14</i>	385	364	407
<i>Blautia coccoides</i>	676	812	477
<i>Enterococcus</i>	0	0	0
<i>Actinomyces viscosus</i>	467	1610	1552
<i>Propionibacterium jensenii</i>	28	422	419
<i>Afipia, Helicobacter mustelae</i>	0	0	0
Среднее количество микробов	1020	1150	1150

численность микроорганизмов в ячейках указана для удобства сопоставления, уменьшенными на пять порядков. Таким образом, напр., численность *Streptococcus sp.* в группе сравнения составляет 2304×10^5

Как видно из данных таблицы, у детей с ИМ и без ИМ микрофлора ротоглотки в качественном отношении не различалась. В то же время при ИМ отмечался дисбиоз ротоглотки. Так, по данным МСММ отмечалось клинически значимое увеличение численности бактерий 27 из исследуемых 56 таксонов (на два порядка и более). К ним относились следующие виды микроорганизмов: *Moraxella*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* (оральные и анаэробные *S. mutans*), *Prevotella*, *Propionibacterium* (*P. acnes*, *P. jensenii*, *P. freudenreichii*), группа видов *Eubacterium/Clostridium*, актинобактерий, *Streptomyces*, *Actinomyces* *Bacteroides fragilis*, вирусы герпеса и другие микроорганизмы.

Наибольшая кратность увеличения концентрации маркеров микроорганизмов отмечена у фузобактерий, бактериоидов, стрептомицетов, анаэробного пептострептококка. До 30 раз и более увеличивалась численность *Peptostreptococcus anaerobius* и пропионобактерий, на порядок возрастала численность бактерий группы *Eubacterium/Clostridium*, а также стрептококков, нокардий, превотел, актиномицетов.

Концентрация маркеров других микроорганизмов не превышала в среднем уровень колонизации слизистой зева у детей группы сравнения. К ним относились представители родов *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, часть *кlostридий*, *Pseudonocardia*. Микроскопические грибы (не кандиды) - плесневые, дерматофиты и другие оказались в дефиците у детей с ИМ, по сравнению с детьми без ИМ.

Исследование вирусов семейства герпес показало, что у детей с ИМ концентрация вируса в слизистой ротоглотки была достоверно выше, чем у детей группы сравнения - $43,2 \pm 7,9 \times 10^5$ и $309,2 \pm 51,1 \times 10^5$ соответственно ($p < 0,05$).

Более глубокий анализ показал, что у детей с ИМ в разгаре болезни, по сравнению с детьми в периоде реконвалесценции, значимо (на 2 порядка и выше) была увеличена численность бактерий, относящихся к облигатной микрофлоре ротоглотки, а именно бактерий группы *Eubacterium* и *Propionibacterium*, а также цитомегаловирусов ($p > 0,05$). Также у них отмечалось статистически значимое повышение бифидобактерий (933×10^5 против 180×10^5) ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что у детей с ИМ, с ангиной и без ангины, микрофлора ротоглотки в качественном

отношении не отличается от микрофлоры детей из группы сравнения (без ИМ и поражения ротоглотки). Однако в количественном отношении у всех детей с ИМ независимо от периода заболевания и наличия ангины имеет место дисбиоз микрофлоры ротоглотки, а именно клинически значимое увеличение численности бактерий 27 из 56 исследуемых таксонов. В разгаре заболевания, по сравнению с периодом реконвалесценции, также достоверно повышается численность бифидобактерий.

Можно предположить, что дисбиоз возникает вследствие снижения защитной роли мукозального иммунитета в условиях вирусного поражения лимфоидных образований ротоглотки, при этом активизируются колонисты небных миндалин. Возможно, что значимое повышение численности бифидобактерий в периоде разгара ИМ, по сравнению с периодом реконвалесценции, является компенсаторным, позволяя организму, с одной стороны, справиться с интоксикацией и уменьшить токсинообразующий пул микроорганизмов, а с другой стимулировать Т - и В - лимфоциты, НК, и макрофагально-фагоцитарное звено иммунитета. С этих позиций оправдано назначение препаратов, предназначенных для коррекции микробиоценоза ротоглотки.

Клеточный состав соскоба из ротоглотки, апоптоз и токсинообразующая способность *St. aureus* при поражении слизистых оболочек ротоглотки у детей с инфекционным мононуклеозом.

Для определения генеза ангины при ИМ нами были изучены клеточный состав соскоба из ротоглотки у 15 детей и количество клеток вступивших в апоптоз у 40 детей от 3-х до 14 лет.

Цитологическое исследование соскоба с миндалин под иммерсионным микроскопом было произведено у 15 детей, в том числе с ИМ (5), ЛА (5); группу сравнения составили 5 детей без клинических признаков ОРЗ, без гиперемии слизистых ротоглотки.

Нами было выявлено, что у всех детей без поражения ротоглотки в соскобах с миндалин обнаружен полиморфный эпителий в больших количествах, а также единичные клетки (лимфоциты и нейтрофилы) 2-4 в поле зрения.

При ИМ в соскобе миндалин были обнаружены полиморфный эпителий в большом количестве, а также большое количество лимфоидных элементов, среди которых встречались атипичные мононуклеары.

У всех детей с ЛА в соскобах с миндалин обнаружен полиморфный эпителий в больших количествах, значительное количество сегментоядерных нейтрофилов, остальные клетки были лимфоциты, а в единичных случаях встречались эозинофилы. Ни у одного ребенка с ангиной не было выявлено в соскобах с миндалин клеток, похожих на атипичные мононуклеары.

Количество клеток находящихся в апоптозе в соскобе миндалин было изучено у 40 детей, в т.ч. у 20 детей с ИМ, 10 – с лакунарной ангиной и 10 - без признаков ОРВИ, составивших группу сравнения. Показатели апоптоза у детей с ангинами и без ангины представлены в таблице 4.

Таблица 4

Количество клеток находящихся в апоптозе в соскобе миндалин у детей (n=40)

Диагноз	Апоптоз клеток %
Инфекционный мононуклеоз (n=20)	47,6±12,4
Лакунарная ангина (n=10)	36,3±12,5
Группа сравнения (n=10)	8,6±2,6

Из данных таблицы видно, что наименьшее количество клеток, вступивших в апоптоз в соскобе миндалин, было у детей без поражения ротоглотки и составило 8,6±2,6%. При этом самый низкий показатель апоптоза у этих детей был 4,6%, а самый высокий-14,9%.

Наибольшее количество клеток вступивших в апоптоз в соскобе миндалин было у детей с ангинами при ИМ. Средний показатель апоптоза в соскобе миндалин составил 47,6±12,4 %. При этом, самый низкий показатель апоптоза в этой группе составил 30,9%, а самый высокий - 63,2%.

У детей с ЛА клетки находящиеся в апоптозе в соскобе миндалин были ниже, чем при ИМ ($47,6 \pm 12,4$ %, $p > 0,05$), однако без статистически достоверной значимости. Средний показатель апоптоза составил $36,3 \pm 12,5$ %. При этом самый низкий показатель апоптоза в этой группе был 19%, а самый высокий- 51,7%.

В зависимости от периода заболевания динамика количества клеток, вступивших в апоптоз в соскобе с миндалин у детей с ИМ в зависимости от периода заболевания представлена в таблице 5.

Таблица 5

Количество клеток находящихся в апоптозе в соскобе миндалин у детей с ИМ (n= 20)

Инфекционный мононуклеоз (n= 20)	Кол-во апоптотических клеток,	
	%	
Период разгара	60,95	
Период реконвалесценции	33,5	

Как видно из данных таблицы, наиболее высокий процент клеток вступивших в апоптоз наблюдался у детей с ИМ на фоне разгара заболевания – $60,95 \pm 2,2$ %; при угасании клинических симптомов ангины наблюдалось и снижение показателя апоптоза. На фоне угасания клинических симптомов ангины показатель апоптоза снизился до $33,5 \pm 3,3$ % ($p < 0,05$).

Таким образом, определение клеточного состава и содержание апоптотических клеток в миндалинах ротоглотки при ИМ у детей выявило высокий процент лимфоцитов и эпителиальных клеток вступивших в апоптоз. Можно полагать, что в условиях вирусного поражения лимфоидных образований ротоглотки запускается лимфопрлиферативная линия патогенеза. Апоптотические клетки поглощаются макрофагами, образуя фаголизосомальные вакуоли, где клетки разрушаются и вместе с нерасщепленными остатками (белково-зернистый детрит) «выбрасываются» из фагоцитов во внеклеточную среду. При значительной выраженности этого процесса можно наблюдать наложения на миндалинах. Исходя из того факта, что ЭВВ обладает тропизмом преимущественно к В-лимфоцитам лимфоидной ткани, в том числе миндалин, фолликулы которых заполнены в основном В-клетками, а ВГЧ-6 и ЦМВ - к Т-лимфоцитам, можно объяснить наличие более частых, объемных и

продолжительных по времени наложений на миндалинах именно при ЭБВМ, чем при ВГЧ-6 и ЦМВМ. При снижении защитной роли мукозального иммунитета активизируются колонисты небных миндалин, и тогда процесс приобретает смешанный вирусно-бактериальный характер. В то же время обнаружение значительного количества сегментоядерных нейтрофилов в цитологии соскоба с миндалины у детей с ЛА свидетельствует о ведущей роли бактериальной флоры возникновении ангины.

Одним из факторов, влияющих на апоптоз является стафилококковый энтеротоксин, обладающий суперантигенной активностью и способствующий гиперпродукции цитокинов - ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО, интерферона гамма, которые действуют на Т - клеточный иммунный ответ, направленный на вирусные и внутриклеточные АГ. Поэтому мы изучили токсинообразующую способность *St. aureus*. и их влияние на течение ангин при ИМ.

В 10 случаях из 11 *St. aureus*, выделенные из ротоглотки на фоне ангины у детей с ИМ продуцировали один или несколько энтеротоксинов (СЭ) типов А, В, Д.

Одновременно два энтеротоксина (СЭА и СЭВ) продуцировали 6 штаммов *St. aureus*, три энтеротоксина СЭА, СЭВ и СЭД – 3 штамма и один энтеротоксин СЭА продуцировал 1 штамм *St. aureus*.

Назначение антибиотиков подавляло выработку энтеротоксина. Из 10 детей, 5 получали антибиотики и 5 находились на симптоматическом лечении. Результаты проведенных исследований показали, что длительность лихорадочного периода и ангины была в среднем на 2 суток короче у детей, не получавших антибиотики, по сравнению с детьми, находившимися на антибактериальной терапии. Так, продолжительность лихорадки составила соответственно $8,1 \pm 0,7$ и $9,8 \pm 1,4$ дней ($p > 0,05$); ангины – $7,5 \pm 1,2$ и $5,6 \pm 0,7$ дней соответственно ($p > 0,05$).

Таким образом, наши результаты свидетельствуют о положительном иммуномодулирующем влиянии энтеротоксина *S. aureus* на апоптоз, что клинически выражалось более коротким течением ангины у детей. При наличии токсинообразующего штамма стафилококка продолжительность лихорадки и экссудативного выпота на миндалинах укорачивались. Назначение антибиотиков подавляло выработку энтеротоксина, что проявлялось более длительным течением заболевания.

Результаты антибактериальной терапии поражений слизистых оболочек ротоглотки у детей с ИМ

С целью изучения влияния антибиотиков на течение ангины при ИМ у детей нами были изучены клинические проявления поражений ротоглотки у 143 детей с ангинами от 3-х до 14 лет в зависимости от приема антибиотиков. У всех детей ИМ был подтвержден обнаружением атипичных мононуклеаров в периферической крови, положительным Лаим-тестом или нахождением ДНК возбудителя в крови, слюне, моче и антител (IgM, IgG) в сыворотке крови.

Нами был сделан вывод об отсутствии влияния антибиотиков на течение ангины, а также на продолжительность и величину температурной реакции у детей с ИМ.

Так, оказалось, что самый короткий период лихорадки отмечался у детей с ангинами, с патогенной микрофлорой, и не получавших антибиотики ($7,6 \pm 4,4$ дней). В то же время более длительно лихорадили дети с ангинами с непатогенной микрофлорой, получавшие и не получавшие антибиотики ($9,9 \pm 5,2$ и $9,8 \pm 5,0$ дней соответственно, $p > 0,05$). Во всех группах температура повышалась до фебрильных значений ($> 38,5$ °C) с одинаковой частотой.

Гиперемия слизистой ротоглотки при ИМ отмечалась во всех группах в 100% случаев, независимо от того высевалась патогенная или непатогенная флора. Болезненность при глотании одинаково часто наблюдалась как у детей, у которых высевалась патогенная флора, так и у тех, у которых высевалась непатогенная флора – 82,5% и 93,6% соответственно ($p > 0,05$).

Из 143 детей с ангинами при ИМ только в 4-х случаях в смывах с поверхности миндалин был выделен β -гемолитический стрептококк группы А. Уровень АСЛ-О у 3-х детей определялся в динамике болезни: при поступлении и через 7-10 дней после первого обследования. Нарастания титра АСЛ-О не наблюдалось ни в одном случае, и его уровень оставался в пределах нормы (норма - до 250 МЕ/мл). У одного ребенка уровень АСЛ-О определялся однократно и также был в норме - 62,5 МЕ/мл. Таким образом, мы расценили данный факт как носительство.

У большинства детей с ИМ во всех группах наблюдалась гипертрофия миндалин II-III степени вне зависимости от высеваемой флоры. Продолжительность ангины в среднем составила 7 дней.

Со стороны периферической крови выявленные изменения во всех группах включали лейкоцитоз с увеличением содержания одноядерных клеток, в том числе мононуклеаров, и не зависели от высеваемой флоры.

В то же время, у 8 детей с ИМ, протекающим с сопутствующими бактериальными заболеваниями (гнойный гайморит, гнойный отит, пиелонефрит), со стороны лейкоцитарной формулы отмечались изменения, характерные для бактериальных инфекций - лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг влево. Количество лейкоцитов у этих детей в среднем составило $11,9 \pm 6,7 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов - $72,4 \pm 13,8\%$, лимфоцитов и моноцитов - $31,0 \pm 15,4\%$. Эти дети получали антибактериальную терапию.

Выводы

1. Объем, частота и длительность наложений в ротоглотке у детей с ИМ зависят от этиологии заболевания. Наложения на миндалинах при ЭБВ ИМ наблюдаются в 86,6%, при ЦМВ ИМ -45,5%, а ВГЧ-6 ИМ-65%, случаях. Обширные, так называемые плёнчатые наложения, покрывающие всю миндалину, наблюдаются только при ЭБВ ИМ, а также при его сочетании с ЦМВ и/или ВГЧ-6.

2. У детей с ИМ независимо от этиологии заболевания имеет место дисбиоз ротоглотки. По данным МСММ отмечается клинически значимое увеличение численности бактерий 27 из исследуемых 56 таксонов (на два порядка и более) по сравнению с детьми без поражения ротоглотки. В периоде разгара ИМ, по сравнению с периодом реконвалесценции, достоверно повышается численность бифидобактерий.

3. В патогенезе экссудативного тонзиллита у детей с ИМ ведущая роль принадлежит апоптозу: чем выше апоптоз, тем больше выпот. Выявление большого количества лимфоцитов в цитологии мазка свидетельствует о превалирующей роли вируса. Более короткое течение ангины у детей с высеvom из ротоглотки токсинообразующего штамма *St. aureus* по сравнению с детьми без высева, объясняются иммуномодулирующим влиянием стафилококковых энтеротоксинов на апоптоз.

4. Показанием к назначению антибактериальной терапии у больных с ИМ является присоединение бактериальных осложнений (гнойный гайморит, гнойный отит, пиелонефрит), а также изменения со стороны периферической крови - лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг формулы влево в разгаре заболевания.

5. Наличие дисбиоза в ротоглотке у детей с ИМ патогенетически обосновывает назначение лекарственных средств для восстановления иммунитета (в частности мукозального) и нормализации микрофлоры.

Практические рекомендации

1. Показанием к назначению антибактериальной терапии у детей с ИМ, являются бактериальные осложнения, сопровождающиеся гематологическими изменениями в разгаре заболевания (лейкоцитоз, нейтрофиллез, сдвиг влево).
2. Детям с ИМ рекомендуется назначение препаратов, предназначенных для коррекции микробиоценоза ротоглотки.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Адеишвили П.С. Поражение ротоглотки при Эпштейна-Барр вирусном мононуклеозе у детей. / П.С. Адеишвили, В.П. Бойцов, Н.А. Гусева и др. // Материалы VIII конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей», Москва, 2009 г., с. 4.
2. Адеишвили П.С. Лечение Эпштейна-Барр вирусного мононуклеоза у детей на современном этапе / Л.Н.Гусева, Н.Ю. Егорова, П.С. Адеишвили и др. // **Детские инфекции- 2010 г., т.9, № 3, с.57-60.**
3. Адеишвили П.С. Инфекционный мононуклеоз у детей: диагностика, лечение и наблюдение в катамнезе / Н.Ю. Егорова, Л.Н.Гусева, П.С. Адеишвили и др. // **Педиатрия. Журнал им Г.Н. Сперанского -2010г., №4 с.73-79.**
4. Адеишвили П.С. Особенности микрофлоры ротоглотки при инфекционном мононуклеозе у детей. / В.П. Бойцов, П.С. Адеишвили, Н.А.Гусева и др. // Материалы IX конгресса детских инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей», Москва, 2010 г., с. 12-13.
5. Адеишвили П.С. Апоптоз в генезе ангины при инфекционном мононуклеозе у детей. / В.Ф. Учайкин, П.С. Адеишвили, Н.А. Гусева и др. // X Конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей», Москва, 2011 г., с. 113.
6. Адеишвили П.С. Исследование микробиоценоза ротоглотки методом масс-спектрометрии микробных маркеров у детей с инфекционным мононуклеозом./

П.С. Адеишвили, И.В. Полеско, Г.А. Осипов Г.А. и др. /Детские инфекции- 2012 г., т.11, № 1, с.12-16.

7. Адеишвили П.С. Современные представления о поражении ротоглотки при инфекционном мононуклеозе (обзор). / П.С. Адеишвили, О.В. Шамшева , Н.А. Гусева Н.А. и др. /Детские инфекции- 2012 г., т.11, № 3, с.42-45.

Список сокращений

АГ - антиген

АМ – атипичные мононуклеары

АСЛ – О - антистрептолизин

АТ - антитело

ВГЧ - 6 - вирус герпеса человека VI типа

ВГЧ - 6 ИМ - мононуклеоз, вызванный вирусом герпеса человека VI типа

ВПС – врождённый порок сердца

ЖКТ – желудочно – кишечный тракт

ИМ – инфекционный мононуклеоз

ИФА – иммуноферментный анализ

МСММ – масс-спектрометрия микробных маркеров

ОАК - общий анализ крови

ОРЗ – острое респираторное заболевание

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РИФ – реакция иммунофлюоресценции

СЭ – стафилококковый энтеротоксин

ТАР- токсико-аллергическая реакция

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦМВ-ИМ – цитомегаловирусный инфекционный мононуклеоз

ЭБВ – вирус Эпштейна-Барр

ЭБВ-ИМ – Эпштейн-Барр-вирусный инфекционный мононуклеоз

anti CMV IgM, IgA, IgG – антитела к ЦМВ - иммуноглобулины
класса М, А, G

anti EA EBV IgM, IgG – антитела к раннему антигену вируса

Эпштейна – Барр – иммуноглобулины класса М, G
anti HHV – 6 IgM, IgA, IgG – антитела к вирусу герпеса человека
VI типа – иммуноглобулины класса М, А, G
anti VCA EBV IgM, IgG – антитела к капсидному антигену вируса
Эпштейна – Барр – иммуноглобулины класса М, G
CTL – специфические цитотоксические лимфоциты
IL – интерлейкин
S-IgA – секреторный IgA

Заказ № 82-П/03/2013 Подписано в печать 29.03.2013 Тираж 100 экз. Усл. п.л. 1,2



“Цифровичок”, тел. (495) 649-83-30
www.cfr.ru ; e-mail: info@cfr.ru