

ОЦЕНКА МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА РОТОГЛОТКИ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ – ВАЖНЫЙ АСПЕКТ ДЛЯ ВЫБОРА РАЦИОНАЛЬНОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

Е.Г. Белова, Т.К. Кускова, Т.П. Бессараб,
Я.М. Ерёмушкина, М.А. Борисова

Резюме. Для ИМ характерны явления дисбактериоза ротоглотки, выражющееся в подавлении аутохтонной микрофлоры полости рта, активизации грибковой флоры и патологической колонизации ротоглотки золотистым стафилококком, β -гемолитическим и эпидермальным стрептококком. Поражение ротоглотки при ИМ является одним из ведущих синдромов. Слизистой оболочке ротоглотки и образованиям лимфаденоидного глоточного кольца принадлежит особая роль. Они не только являются входными воротами инфекции, но и степень, и характер их поражения во многом определяют тяжесть течения болезни, длительность лихорадочного периода и выраженность синдрома интоксикации.

Ключевые слова: Эпштейна-Барр-вирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз, поражение ротоглотки, вирус Эпштейна-Барр, микрофлора.

Инфекционный мононуклеоз (ИМ), вызываемый вирусом Эпштейна-Барр – острое инфекционное заболевание, протекающее с поражением лимфоидной ткани, интоксикацией, характерными гематологическими изменениями (лимфомоноцитоз, появление атипичных мононуклеаров). Одним из наиболее ярких и постоянных клинических признаков ИМ является поражение ротоглотки.

Цель работы – оценка характера изменений микробного пейзажа ротоглотки при инфекционном мононуклеозе.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 126 больных ИМ, в возрасте от 15 до 35 лет, из них лиц до 19 лет – 53,2%. Преобладали лица мужского пола – 62,7%.

Во всех случаях диагноз подтверждался обнаружением в крови специфических антител класса IgM к капсидному антигену и инверсией антител IgM – IgG на 2-м месяце болезни.

У больных оценивался микробный пейзаж ротоглотки с определением чувствительности выделенных культур к антибактериальным препаратам.

Результаты исследований и их обсуждение

В первые 10 суток от начала заболевания поступило 60 пациентов, 57 больных госпитализировано на 10–22-й день болезни. 9 больных оказались в стационаре спустя 22 дня от начала заболевания. Только у 2 пациентов определялись IgM. Через месяц, при контрольном обследовании у всей группы больных наблюдалась инверсия IgM–IgG, что подтверждало диагноз острого ИМ.

Легкое течение заболевания имело место у 21 (15,2%) больного. Средитяжелое течение – у 105 (84,8%) больных. Наиболее частые симптомы представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1

Характеристика симптомов при ИМ

| Симптомы | Абсолютное число больных | % от общего числа больных |
|------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| лихорадка | 126 | 100 |
| слабость | 69 | 54,4 |
| головная боль | 43 | 33,8 |
| боли в глотке | 89 | 70,6 |
| эпифарингит | 126 | 100 |
| катаральный тонзиллит | 43 | 33,8 |
| лакунарный тонзиллит | 83 | 66,1 |
| отек лица, век | 21 | 17,4 |
| затруднение носового дыхания | 42 | 32,4 |
| лимфаденопатия | 115 | 91,2 |
| боль в шее при движении | 37 | 29,4 |
| экзантема | 52 | 41,1 |
| гепатомегалия | 95 | 75,0 |
| спленомегалия | 42 | 32,4 |
| субъиктеричность склер | 34 | 26,5 |

Таблица 2

Изменения в ротоглотке имели место у всех больных ИМ с первых дней заболевания

| Клинические симптомы | Частота (%) выявления клинических симптомов по дням болезни | | | |
|--|---|----------|-----------|-----------|
| | 0–5 д/б | 6–10 д/б | 11–20 д/б | 21–30 д/б |
| гиперемия и инъекция сосудов твердого и мягкого нёба | 100 | 74,5 | 17,5 | 0 |
| гранулы задней стенки глотки | 100 | 29,4 | 0 | 0 |
| увеличение миндалин | 100 | 65,3 | 64,6 | 50,0 |
| лакунарный тонзиллит | 14,3 | 54,8 | 44,2 | 0 |
| петехии на твердом нёбе | 22,2 | 7,9 | 7,0 | 0 |

Вовлечение миндалин имело место у 81 (65,3%) больного с конца первой – начала второй недели болезни. Характер изменений миндалин был различным – от катарального до лакунарного поражения (таблица 3).

Таблица 3
Характеристика поражения миндалин у больных ИМ

| Характер тонзиллита | Количество больных | | Сроки появления ангины (д/б) M±m | Сроки инволюции ангины (д/б) M±m |
|---------------------|--------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | Абсолютное число | % числа больных с тонзиллитом | | |
| катаральный | 12 | 14,8 | 6±0,2 | 13±0,3 |
| лакунарный | 45 | 55,6 | 9±0,6 | 17±0,6 |
| фолликулярный | 21 | 25,9 | 9±0,4 | 17±0,2 |
| некротический | 3 | 3,7 | 4±0,03 | 14±0,1 |

Нами проведено исследование микробного пейзажа ротовоглотки у 104 больных ИМ (табл. 4).

В связи с тем, что больные поступали в различные сроки от начала болезни, у 7 человек (6,7%) обследование проведено в дебюте заболевания (до 5-го дня болезни), а остальных 97 (93,3%) – в периоде разгаря. В качестве контроля были обследованы 30 практически здоровых студентов в возрасте от 18 до 25 лет.

Таблица 4
Микробный пейзаж ротовоглотки у больных ИМ

| Микроорганизм | Больные ИМ n=104 | | Контрольная группа n=30 | |
|--|----------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
| | Концентрация | Частота выявления в % | Концентрация | Частота выявления в % |
| <i>α-гемолитический стрептококк</i> | $6,9 \cdot 10^{3-4}$ | 64,6 | $1,7 \cdot 10^{5-7}$ | 100 |
| <i>Коагулазанегативный стафилококк</i> | $2,7 \cdot 10^{4-5}$ | 60 | $9,9 \cdot 10^{5-6}$ | 57,9 |
| <i>β-гемолитический стрептококк</i> | $2,8 \cdot 10^1$ | 5,2 | 0 | 0 |
| <i>S. fecalis</i> | $0,9 \cdot 10^{1-2}$ | 1,8 | 0 | 0 |
| <i>S. aureus</i> | $5,3 \cdot 10^4$ | 31,9 | $5,2 \cdot 10^{1-3}$ | 5,3 |
| <i>C. albicans</i> | $1,5 \cdot 10^{2-4}$ | 23,5 | $1,0 \cdot 10^{1-2}$ | 5,3 |
| <i>C. tropicalis</i> | $8,6 \cdot 10^{1-3}$ | 0,9 | 0 | 0 |
| <i>C. pseudotropicalis</i> | $2,6 \cdot 10^{1-2}$ | 2,6 | 0 | 0 |
| <i>Micrococci spp.</i> | $1,9 \cdot 10^{1-3}$ | 3,5 | $1,1 \cdot 10^{3-4}$ | 5,3 |
| <i>E. coli</i> | $6,9 \cdot 10^{1-2}$ | 5,5 | $5,2 \cdot 10^{1-2}$ | 5,3 |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | $1,7 \cdot 10^{1-3}$ | 1,7 | 0 | 0 |
| <i>S. epidermidis</i> | $1,9 \cdot 10^{1-2}$ | 5,2 | 0 | 0 |

В контрольной группе микрофлора была представлена β -гемолитическим стрептококком и коагулазанегативным стафилококком. В отдельных случаях в небольшом количестве выделялись микрококки, кишечная палочка, золотистый стафилококк и *C. albicans*.

У всех больных ИМ отмечались изменения в микробиоценозе рогоглотки, не только в периоде разгара болезни, но и в начале болезни. Выявлено подавление аутохтонной микрофлоры: количество β -гемолитического стрептококка и коагулазанегативного стафилококка в 100% случаев снижено ($6,9 \cdot 10^{3-4}$ и $2,7 \cdot 10^{4-5}$ соответственно против $1,7 \cdot 10^{5-7}$ и $9,9 \cdot 10^{5-6}$ в контроле, $p < 0,05$). Намного чаще, чем у здоровых людей и в значительно больших концентрациях выделялись золотистый стафилококк и дрожжевые грибы ($5,3 \cdot 10^4$; $1,5 \cdot 10^{2-4}$ против $5,2 \cdot 10^{1-3}$; $1,0 \cdot 10^{1-2}$; $p < 0,05$). Кроме того, у больных ИМ обнаруживались микроорганизмы, которые у здоровых людей не встречаются: *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis* ($8,6 \cdot 10^{1-4}$; $2,6 \cdot 10^{1-2}$ против 0; 0 $p < 0,05$), β -гемолитический стрептококк, *S. fecalis*, *S. epidermidis*. Дрожжеподобные грибы были выделены у 27% больных. Здесь преобладала *C. albicans* (87% случаев), реже встречалась *C. tropicalis* (3,4%) и *C. pseudotropicalis* (9,6%). Несмотря на явную активизацию грибковой флоры, ни у одного из больных не определялся псевдомицелий, обнаружение которого, является основным критерием при постановке диагноза грибковой инфекции. Таким образом, выявленные изменения следует рассматривать только как патологическую колонизацию дрожжеподобными грибами, а не как кандидозный фарингит и тонзиллит.

В 27% случаев выделялись ассоциации из 2, 3, 4 и 2,7% случаев – из 5 условно-патогенных микроорганизмов.

При сравнении микрофлоры рогоглотки у больных с поражением миндалин и у пациентов с явлениями фарингита оказалось, что у больных с фарингитом не выделялся β -гемолитический стрептококк, *S. fecalis*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, эпидермальный стрептококк, хотя имело место подавление аутохтонной флоры (снижалось содержание β -гемолитического стрептококка и коагулазанегативного стафилококка) и увеличение количества золотистого стафилококка. Изредка выделялся *Acinetobacter spp.*

У больных с ангинами (лакунарная, фолликулярная) явления дисбактериоза рогоглотки были более глубокими: помимо снижения процентного содержания представителей нормальной флоры, выделялись культуры β -гемолитического стрептококка, *S. fecalis*, *S. epidermidis*, а также *S. aureus* ($2,1 \cdot 10^{3-5}$ против $1,4 \cdot 10^{2-4}$ при фарингитах $p < 0,05$).

Следует отметить, что если стрептококки (β -гемолитический и *S. fecalis*) выявлялись в небольших количествах (10^{2-4}), то уровень колонизации

золотистым стафилококком у больных с явлениями ангины был клинически значимым ($2,1 \cdot 10^{3-5}$). Кроме того, имела место активизация грибковой флоры, чего не отмечалось у пациентов с фарингитом. Значительно повышалось количество *C. albicans* ($6,8 \cdot 10^{3-4}$ против $1,0 \cdot 10^{1-2}$ у здоровых людей, $p < 0,05$), выделялись культуры *C. tropicalis* и *C. pseudotropicalis*.

Поскольку часть больных ИМ еще до поступления в стационар получали лечение β -лактамными антибиотиками (пенициллин, ампициллин, ампиокс), мы решили выяснить, как отражается прием антибактериальных препаратов на состоянии микрофлоры рогоглотки.

Оказалось, что явления дисбактериоза у пациентов, получавших антибактериальные препараты, были более выраженным, чем у не леченых больных. В большей степени была подавлена аутохтонная флора – коагулазанегативный стафилококк ($3,0 \cdot 10^{2-3}$ против $5,8 \cdot 10^{3-4}$ у не леченых, $p < 0,05$) и в меньшей степени β -гемолитический стрептококк ($1,3 \cdot 10^{3-4}$ против $5,2 \cdot 10^{2-4}$). Активнее вегетировали дрожжеподобные грибы *C. albicans* ($2,2 \cdot 10^{3-4}$ против $2,5 \cdot 10^{1-2}$ у не леченых, $p < 0,05$), *C. tropicalis*, не выявлявшиеся у больных, которые не получали антибактериальной терапии.

Уровень колонизации *S. aureus*, который в силу своего клинически значимого количества мог быть причиной гнойных наложений на миндалинах, после приема антибиотиков был гораздо выше, чем у нелеченых больных ($2,2 \cdot 10^{4-5}$ против $8,8 \cdot 10^{1-2}$ у здоровых людей, $p < 0,05$).

Таким образом, лечение антибактериальными препаратами усугубляло явления дисбиоза рогоглотки у больных с ИМ, не приводя при этом к снижению температуры и купированию симптомов интоксикации. Оно лишь усиливало патологическую колонизацию слизистой оболочки рогоглотки золотистым стафилококком и дрожжеподобными грибами, а также подавляло нормальную микрофлору полости рта. Длительность ангины у больных, получавших антибактериальные препараты, не отличалась от таковой у не леченых и составила $8 \pm 0,5$ сут. при фолликулярной, $8 \pm 0,6$ сут. – при лакунарной ангине.

Выходы

Всё вышесказанное позволяет считать поражение рогоглотки при ИМ одним из ведущих синдромов. Слизистой оболочке рогоглотки и образованиям лимфаденоидного глоточного кольца принадлежит особая роль. Они не только являются входными воротами инфекции, но и степень, и характер их поражения во многом определяют тяжесть течения болезни, длительность лихорадочного периода и выраженность синдрома интоксикации.

Для ИМ характерны явления дисбактериоза ротоглотки, выражющееся в подавлении аутохтонной микрофлоры полости рта, активизации грибковой флоры и патологической колонизации ротоглотки золотистым стафилококком, β-гемолитическим и эпидермальным стрептококком. Эмпирическое назначение антибиотиков при ИМ нецелесообразно, поскольку оно приводит к усугублению дисбиоза полости рта, не влияя при этом на сроки санации ротоглотки.

Литература

1. Бехало В.А. Клиника, лечение и лабораторная диагностика герпесвирусных заболеваний человека : руководство для врачей / В.А. Бехало, А.Н. Ловенецкий. – М.: НИАрмедин плюс, 1998. – 5 с.
2. Гурцевич В.Э. Гены латентной инфекции Эпстайна-Барр их роль в возникновении неоплазии / В.Э. Гурцевич, Т.А. Афанасьева // ВИЧ/СПИД и родственные проблемы. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 68–75.
3. Данилюк Н.К. Вирус Эпстайна-Барр и серодиагностика связанных с ним заболеваний / Н.К. Данилюк // Информационный бюллетень «Новости Вектор-Бест». – 2000. – № 4.
4. Малащенко И.К. Клинические формы хронической Эпстайна-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И.К. Малащенко, Н.А. Дидковский, Ж.П. Сарсания [и др.] // Леч. Врач. – 2003. – № 9. – С. 32–38.
5. Хахалин Л.Н. Герпесвирусные заболевания человека / Л.Н. Хахалин, Е.В. Соловьёва // Клин. фармакология и терапия. – 1998. – Т. 7.
6. Ющук Н.Д. Лекции по инфекционным болезням / Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. – М.: Медицина, 2007. – 1032 с.
7. Инфекционные болезни: национальное руководство. [Серия «Национальные руководства»] / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 776–784.
8. Cohen J.J. Epstein-Barr virus and the immune system (hide and seek) / J.J. Cohen // JAMA. – 1997. – Vol. 278. – P. 510–513.

ОЦІНКА МІКРОБНОГО ПЕЙЗАЖУ РОТОГЛОТКИ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ МОНОНУКЛЕОЗІ – ВАЖЛИВИЙ АСПЕКТ ДЛЯ ВИБОРУ РАЦІОНАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ

Є.Г. Бєлова, Т.К. Кускова, Т.П. Бессараб, Я.М. Єрьомушкіна, М.А. Борісова

Резюме. Для інфекційного мононуклеозу характерні явища дисбактеріозу ротоглотки, що виражається у придушенні аутохтонної мікрофлори порожнини рота, активізації грибкової флори і патологічної колонізації ротоглотки золотистим стафілококом, β-гемолітичним і епідермальним стрептококком. Ураження ротоглотки при інфекційному мононуклеозі є одним з провідних синдромів. Слизовий оболонці ротової порожнини і утворенням лімфаденоїдного глоткового кільця належать особливу роль. Вони не тільки є вхідними воротами інфекції, але і ступінь і характер їх ураження, багато в чому визначають тяжкість перебігу хвороби, тривалість гарячкового періоду і вираженість синдрому інтоксикації.

Ключові слова: Епштейна-Бар-вірусна інфекція, інфекційний мононуклеоз, ураження ротоглотки, вірус Епштейна-Бар, мікрофлора.

AN ESTIMATION OF MICROBIOLOGICAL LANDSCAPE OF OROPHARYNX AT INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IS AN IMPORTANT ASPECT FOR THE CHOICE OF RATIONAL TACTIC OF TREATMENT

**E.G. BELOVA, T.K. KUSKOVA, T.P. BESSARAB,
Ya.M. YEREMUSHKINA, M.A. BORISOVA**

Summary. *The infectious mononucleosis is accompanied by dysbacteriosis of oropharynx, activation of the fungal flora and pathological colonization. Extent defeat of a limfoidny ring defines eight of a clinical course.*

Key words: *Epstein-Barr viral infection, infectious mononucleosis, the defeat of the oropharynx, Epstein-Barr virus, microflora.*

УДК 616.36-002.2:615.37-08

СТАН Т-КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ ГЕПАТИТІ С З ЦИТОКІНІНДУКОВАНИМИ ТИРЕОЇДНИМИ УРАЖЕННЯМИ

I.A. Боброва

Резюме. *В роботі представлени результати дослідження Т-клітинного імунітету в динаміці комбінованої противірусної терапії хворіх на хронічний гепатит С з тиреоїдними ускладненнями в порівнянні з пацієнтами з незміненою цитоподібною залозою.*

Ключові слова: *противірусна терапія, хронічний гепатит С, тиреоїдні ускладнення, Т-клітинний імунітет, імунна система.*

В умовах неадекватної противірусної імунної реактивності та підсилення схильності до автоімунних проявів спотворюється вплив імунотропних і противірусних засобів (в першу чергу – інтерферонів та їх індукторів) з частим розвитком несприятливих наслідків – побічних реакцій, негативних явищ [1, 2, 3, 6, 7]. Доведено, що імунні та автоімунні порушення при HCV-інфекції різноманітні й охоплюють клітинну та гуморальну ланки імунної системи [14, 15, 17]. Особливий інтерес являє вивчення Т-клітинного імунітету, який відіграє ключову роль в функціонуванні клітин, клітинних взаємодіях та розвитку імунних запальних реакцій. За думкою В.Є. Казмірчук та Л.В. Ковальчук [4, 5], хвороби імунної системи призводять до формування не тільки добре відомого інфекційного синдрому, але і автоімунної, алергічної (і, навіть, онкологічної) патології людини.

При HCV-інфекції, антивірусна Т-клітинна відповідь грає важливу роль в елімінації вірусу, бо нейтралізуючі антитіла досить часто виявляються неефективними. Імунний статус хворих на HCV-інфекцію вивчений досить ретельно [14, 15, 17]. За даними D.E. Kaplan та співавторів [18], A. Folgori