

КУВАРДИНА НИНА ОЛЕГОВНА

**ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ПРИ МИКОПЛАЗМЕННОЙ И
ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ**

3.1.21- Педиатрия

3.1.23- Дерматовенерология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор

Шамшева Ольга Васильевна

Доктор медицинских наук, доцент

Полеско Ирина Васильевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор РАН

Тамразова Ольга Борисовна

профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Доктор медицинских наук, профессор

Чебуркин Андрей Андреевич

профессор кафедры детских инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 г в __ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.11 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1) и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

Дубровская Мария Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Проблема внутриклеточных инфекций является высоко актуальной, что связано с их убиквитарностью, трудностью своевременной диагностики, формированием хронической патологии у взрослых и детей.

В настоящее время имеются многочисленные данные о широкой распространенности заболеваний, вызываемых микоплазмами во многих странах мира (Yamazaki T., 2016; Bajantri B., 2018), в том числе и России (Разуваев О.А., 2018) и герпесвирусами (Музыка А. Д., 2016; Сотников И.А., 2017)

Известно о 17 видах микоплазм, для которых человек является естественным хозяином, 5 из которых можно диагностировать по антигенемии, иммунному ответу методами РАГА (реакция агрегат-гемагглютинации), РПГА (реакция пассивной агглютинации) и ИФА (иммуноферментный анализ) (Харламова Ф.С., 2016). Инфекция *Mс. pneumoniae* в 25% случаев может вызывать внелегочные поражения одновременно с поражением респираторного тракта, а нередко и независимо от такового. К внелегочным проявлениям микоплазменной инфекции, особенно в сочетании с герпесвирусной инфекцией относят поражения нервной системы (энцефалиты, миелиты, синдром Гийена-Барре), сердечно-сосудистой системы (перикардиты, миокардиты и эндокардиты), желудочно-кишечного тракта, суставов и кожи (Fan Q., 2015; Narita M., 2016; Bajantri B., 2018; Lofgren D., 2021). Диагностика микоплазмоза сводится к скринингу *Mс. Pneumoniae*, в то же время особенности поражения кожи и слизистых как при инфекции *Mс. Pneumoniae* так другими микоплазмами неизвестны.

Инфицирование герпесвирусами происходит в раннем возрасте. ЭБВ-, ЦМВ-, ВГЧ-6-ассоциированная инфекция является частой причиной инфекционного мононуклеоза, лимфаденопатий, длительного фебрилитета и кожных поражений. (Кан Н.Ю., 2017; Сотников И.А., 2017; Шамшева О.В., 2017; Якушина С.А., 2018).

Одним из звеньев патогенеза микоплазменной и герпетической инфекций, протекающих с поражением кожи и слизистых, является инфекционный васкулит, тем не менее частота и характер поражений, а также дополнительные методы диагностики изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей не установлены, что определяет актуальность исследования.

Степень разработанности темы

В последнее десятилетие активно изучаются этиологические факторы инфекционных экзантем и поражения сердечно-сосудистой системы при стрептококковой, энтеровирусной, парвовирусной инфекциях (Овсянников Д.Ю., 2015; Чебуркин А.А., 2018; Mamyrbayeva M.A.,

2018; Хавкина Д.А., 2020), однако роль микоплазменной и герпесвирусной инфекции изучены недостаточно.

Поражение кожи считается частым внеереспираторным проявлением микоплазменной инфекции (Greco F., 2015; Alerhand S., 2016), регистрируется у 10-25% больных с *Mс. pneumoniae* и расценивается в большинстве случаев как неспецифическое (Narita M., 2016), редко связывается с таким триггером, как микоплазмоз. Среди синдромов поражения кожи, ассоциированных с микоплазменной инфекцией описаны синдром Стивенса-Джонсона, а при сочетании с герпесвирусной инфекцией – геморрагического васкулита (Харламова Ф.С., 2016; Мамурбайева М.А., 2018).

Было показано, что микоплазма вызывает инфекционный васкулит вследствие повреждающего действия инфекционных антигенов и аутоантител на эндотелий сосудов (Kummerle-Deschner, J.B. 2015; Narita M., 2016).

При герпесвирусных инфекциях наиболее хорошо изучены такие поражения кожи, как везикулярные высыпания на слизистой ротовой полости и коже губ, крыльев носа (Шамшева О.В., 2017).

Сочетание герпесвирусных и микоплазменных инфекций у детей при остром и персистирующем вариантах их течения могут являться триггером цитокин-индуцированных реакций и системного сосудистого воспалительного ответа, который ведет к развитию васкулитов, коронарита, миокардита, нефрита, энцефалита, синдрома Стивенса-Джонсона (Fan Q., 2015; Simpson, K.E., 2016; Харламова Ф.С., 2016; Чеботарёва Т.А., 2018).

Изучение распространенности герпесвирус-микоплазменной микст-инфекции проводилось в ограниченном объеме, отсутствуют структурированные данные о поражениях кожи у детей вызываемых сочетанной герпесвирус-микоплазменной инфекциями, не определены их этиологическая структура, алгоритмы диагностики и дифференциальной диагностики.

Цель исследования

Оптимизировать диагностику микоплазменной и герпесвирусной инфекций у детей с поражением кожи и слизистых.

Задачи исследования

1. Определить этиологическую структуру и частоту встречаемости поражения кожи и слизистых у детей с микоплазменной и герпесвирусной инфекциями при моно- и сочетанном течении.
2. Выявить клинические формы поражений кожи и слизистых у детей с активной микоплазменной и герпесвирусной инфекциями в моно- и микст вариантах течения.

3. Установить диагностическую значимость показателей линейной скорости кровотока (ЛСК) и утолщения комплекса интимы-медиа (КИМ) мозговых артерий как проявления инфекционного васкулита.

4. Определить величину титров аутоантител к антигенам эндотелия сосудистой стенки, гладкой мускулатуре и проводящей системе у детей с активной герпесвирусной и микоплазменной инфекциями.

Научная новизна

Установлено, что клинические формы поражения кожи у детей с герпесвирус-микоплазменной инфекцией носят полиморфный характер и представлены полиморфным дермальным васкулитом (68% случаев), герпетическим везикулярным дерматитом (13% случаев), многоформной эритемой (5% случаев), синдромом Стивенса-Джонсона (5% случаев), кольцевидной гранулёмой (7% случаев), токсическим эпидермальным некролизом (2% случаев).

Доказано, что герпесвирус-микоплазменная микст-инфекция одинаково часто выявлялась как у детей с поражением, так и без поражения кожи (82% и 76%, соответственно). Наиболее часто этиологическими факторами являлись ВГЧ-6, *Mc. Pneumoniae*, ЭБВ, *Mc. hominis* (73% и 80%, 70% и 72%, 57% и 65%, 52% и 55%, случаев соответственно).

Установлена диагностическая значимость ускорения показателей линейной скорости кровотока (ЛСК) и утолщения комплекса интимы-медиа (КИМ) мозговых артерий как проявления инфекционного васкулита. Выявлено повышение титров аутоантител к антигенам эндотелия сосудистой стенки, гладкой мускулатуре и проводящей системе у детей с активной герпесвирусной и микоплазменной инфекциями.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Обоснована необходимость включения в диагностику микоплазменной инфекции наряду с *Mc. Pneumonia*, следующих серовариантов: *Mc. arthritis*, *Mc. fermentans*, *Mc. hominis*, *U. urealyticum*.

Клиническими особенностями поражения кожи у детей с микоплазменной и герпесвирусной инфекциями являются: воспалительный характер кожных поражений; симметричность локализации - преимущественно на нижних конечностях (в первую очередь на голених); этиологическая связь с герпесвирус-микоплазменной инфекцией; острое или периодически обостряющееся течение.

Детям с кожными заболеваниями и рецидивирующими респираторными инфекциями, церебрастеническим синдромом, лимфаденопатией, субфебрилитетом неясного генеза следует проводить диагностику герпесвирусной и микоплазменной инфекций.

Диагностика герпесвирусной и микоплазменной инфекций должна быть комплексной и

включать лабораторные и инструментальные методы исследования: РАГА, РПГА и ИФА для микоплазменной инфекции и ИФА, ПЦР с количественным определением копий ДНК герпесвирусов в крови, моче и слюне, а также НРИФ для определения антигенов герпесвирусов в клетках крови; для исключения васкулита других органов - УЗДГ брахиоцефальных и транскраниальных артерий, ЭКГ, ЭХО-КГ, определение уровня антикардиальных антител.

Методология и методы исследования

Работа проводилась на базе ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой», ООО «Вэссел Клиник». Клинико-лабораторное исследование выполнено у 115 детей в возрасте от 12 мес. до 18 лет с 2018 по 2021 год, у которых была диагностирована микоплазменная и герпесвирусная инфекция в моно- и сочетанном варианте с поражением и без поражений кожи и слизистых. Применялись клинические, лабораторные и инструментальные методы исследований. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Поражение кожи в сочетании с рецидивирующими респираторными инфекциями, церебрастеническим синдромом, лимфаденопатией, субфебрилитетом неясного генеза в 52% случаев являются симптомами герпесвирусной и микоплазменной инфекций у детей, что требует проведения соответствующей дифференциальной диагностики, которая позволяет обосновать своевременную этиотропную терапию и улучшить прогноз заболевания.

2. Ассоциированными с герпесвирус-микоплазменной инфекцией у детей являются полиморфный дермальный васкулит (68% случаев), герпетический везикулярный дерматит (13% случаев), многоформная эритема (5% случаев), синдром Стивенса-Джонсона (5% случаев), кольцевидная гранулёма (7% случаев), токсический эпидермальный некролиз (2% случаев).

3. Изменения в линейной скорости кровотока и деформация комплекса интима-медиа сосудистой стенки диагностируются у детей с герпесвирусной и микоплазменной инфекцией с поражением кожи и слизистых в 95% случаев, что косвенно свидетельствует о системном поражении сосудистой стенки.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов подтверждается представленными исходными данными, достаточным числом наблюдений, использованием общепринятых методов

исследования, а также современными методами статистической обработки полученного материала.

Основные положения диссертации доложены на XVIII Конгрессе детских инфекционистов с международным участием (Москва, 2019); на X Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт – Петербург, 2019); на инфекционной секции Московского общества детских врачей (Москва, 2019, 2020); на I Российском форуме с международным участием «Пролиферативный синдром в биологии и медицине» (Москва, 2020.)

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ для освещения основных научных результатов диссертационных исследований.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенных исследований внедрены в лечебную работу инфекционного отделения №2 ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (гл. врач – Османов И.М.); пульмонологического отделения ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (гл. врач Горев В.В.), медицинского центра «Вэссел-клиник» (гл. врач – Остапущенко О.С.); в учебный процесс кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Положения диссертации соответствуют паспортам специальностей 3.1.21 – Педиатрия, 3.1.23 – Дерматовенерология. Результаты работы соответствуют области исследования специальности педиатрия, а именно пунктам 1 - изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений; 3 - сопровождение детей с хроническими рецидивирующими болезнями; результаты исследования соответствуют области исследования специальности дерматовенерология, а именно пунктам 1 – особенности дерматозов у детей, подростков и взрослых; 3 - кожные проявления патологии внутренних органов и системных заболеваний; 6 - методы профилактики развития и рецидивирования дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи.

Личный вклад автора в разработку темы

Личный вклад автора в получении результатов, изложенных в диссертации,

осуществлялся на всех этапах исследования. Выполнен анализ литературы по теме работы, курация больных, заполнение медицинской документации, сбор, систематизация и анализ полученного материала, непосредственное участие в проведении большинства диагностических и клинических исследований. Полученные данные обработаны с использованием современных статистических программ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и списка литературы.

Список литературы включает 114 источников, в том числе 64 отечественных и 50 зарубежных авторов. Работа содержит 3 выписки из историй болезни, 19 таблиц, 37 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика больных и методов исследования

В ходе данной работы было обследовано 115 детей в возрасте от 12 мес. до 18 лет, поступивших на обследование и лечение в боксированные отделения ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», инфекционно–боксированные отделения «ДГКБ им. З.А. Башляевой» в период с 2018 по 2021 год с различными диагнозами, а также в «Вэссел-Клиник» для катamnестического и амбулаторного наблюдения. Для исследования были отобраны дети с активно текущими герпесвирусными и микоплазменными инфекциями в моно- и сочетанном варианте с поражением и без поражений кожи и слизистых, что подтверждалось у них обнаружением ДНК вирусов в ПЦР крови, повышением титра IgG в 4 и более раз и/ или наличием IgM/ наличием антигенов герпесвирусов в мононуклеарах периферической крови. Активную микоплазменную инфекцию подтверждали обнаружением АГ микоплазм методами РАГА и РПГА, а также наличием антител классов IgM и IgG. Исследование проводилось в 2 этапа (Рисунок 1).

Обследование детей включало в себя: сбор и изучение анамнеза (семейный анамнез, учёт места жительства, сведения о наличии профилактических прививок/ результатов туберкулиновых проб), анализ жалоб ребёнка и его родителей, клинический осмотр, а также лабораторные (вирусологические, бактериологические, серологические) и инструментальные методы исследования (ЭКГ, ЭХО- КГ, УЗИ органов брюшной полости, УЗДГ сосудов головы и шеи(Ультразвуковая система MedisonSonoAceX8).

Забор крови для ИФА происходил путём набора 5 мл венозной крови в сухую пробирку. Забор крови для иммунологических и молекулярно-генетических исследований осуществлялся в пробирку с антикоагулянтом (ЭДТА).

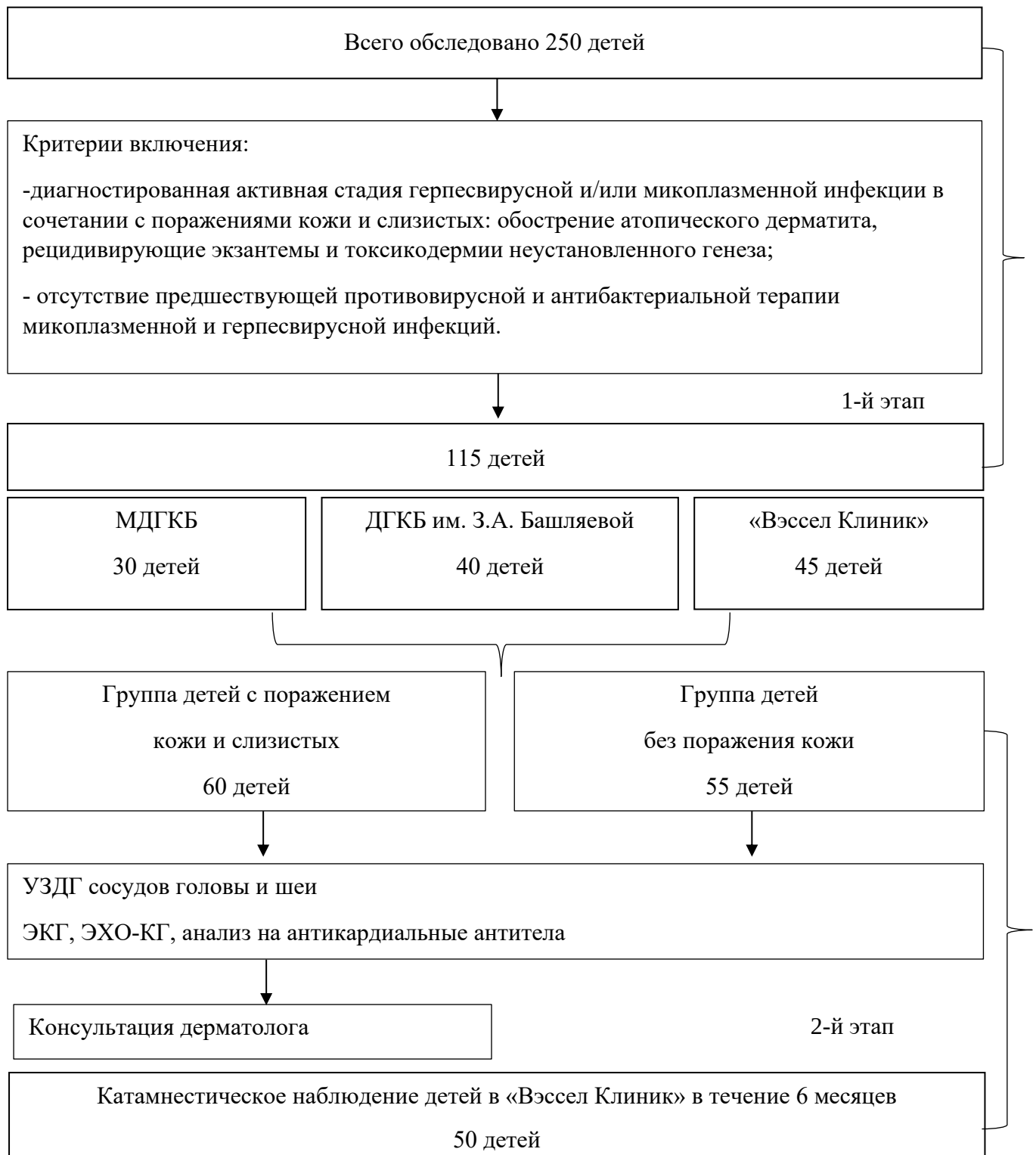


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Определение серологических маркеров герпесвирусной инфекции методом ИФА проводилось в лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ НИИЭМ им. Гамалеи (заведующая лабораторией – профессор, д.б.н. Н.В. Каражас). Для проведения данного исследования использовали тест-систему «Векто-стрип» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Методом ИФА в сыворотках крови также определяли антитела классов IgM и IgG к пневмоцистам в диагностической системе «ПневмоцистоСкрин» (НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи). Для выявления в сыворотках крови методом ИФА АТ классов IgM и IgG микоплазмам использовались специфические тест-системы: к *Mс. hominis* ("МикоплазмоСкрин"), *U. urealyticum* ("УреагениСкрин") и *Mс. pneumoniae* ("МикопневмоСкрин"), выпущенные ЗАО «Ниармедик-плюс» при НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. Постановка реакций осуществлялась в строгом соответствии с инструкциями к тест-системам.

Для выявления антигенов микоплазм проводили реакции агрегат-гематглютинации (РАГА), согласно соответствующим инструкциям в планшетах микротитратора «Такачи» с V-образными лунками в лаборатории НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи.

В непрямой реакции иммунолюоресценции (НРИФ) определяли наличие антигенов герпесвирусов. Для проведения данной реакции использовали высокотитражную сыворотку и разработанную тест-систему в лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ НИИЭМ им. Гамалеи.

С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР real-time) в цельной крови, моче, слюне определяли ДНК ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, ЭБВ, ВГЧ- 6. На программируемом амплификаторе «Терцик» проводили синтез ДНК (ДНК – Технология, г. Москва, Россия) ПЦР с детекцией в режиме реального времени осуществляли набором «АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора). Детекция продуктов ПЦР - амплификации в количественном варианте проводилась прибором «iQiCycler» (Bio-Rad, США). Проведение реакций осуществляли согласно рекомендациям производителя тест- систем.

Наличие антикардиальных антител, направленных против различных антигенов миокарда (эндотелию капилляров, кардиомиоцитам, гладкомышечным клеткам сосудов, волокнам проводящей системы сердца, ядрам кардиомиоцитов) определяли в НИИ Педиатрии (лаборатория патоморфологии и иммунологии) методом непрямой иммунофлюоресценции на срезах миокарда быка. В качестве вторых антител применяли АТ к IgG человека, меченные ФИТЦ (флюоресцеина изотиоцианат), производства ФГБУ НИИЭМ им. Гамалеи либо поликлональные кроличьи антитела Pab (Rabbitanty-Human, F(ab')₂ IgG\Fitc, ДАКО. Реакцию считали положительной, если под люминисцентном микроскопом выявляли насыщенное зеленое свечение. Титры 1:80 расценивались как положительные, 1:160 — клинически значимые, 1:320 и более — как высоко положительная реакция. В норме уровни антикардиальных антител ≤1:40.

Статистические методы анализа

Статистический анализ полученных в результате исследования данных осуществлялся на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ MS EXCEL и IBMSPSS 26. Для статистической обработки полученных данных использовали язык R, программное обеспечение RStudio (пакеты tidyverse, ggplot2, ggpubr, googlesheets4, tidymodels, rstatix, nnet). Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова, анализа значений асимметрии и эксцесса и построением графиков qqplot и гистограмм распределения. При изложении результатов пользовались методами параметрической статистики. Количественные показатели представлены в форме среднего значения (M) $\pm$ стандартное отклонение (S), номинальные показатели N и процент. При сравнении более двух категориальных переменных с непрерывными значениями использовался многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) при распределении непрерывных переменных, близкому к нормальному. Для сравнения результатов между независимыми неправильно распределёнными выборками применяли критерий Т-тест. Для сравнения категориальных переменных строились таблицы частот, которые в последствии проверялись с помощью теста χ^2 с поправкой Йетса, при количестве человек в группе меньше 5 использовался очный тест Фишера. Для изучения влияния одного или нескольких факторов на рассматриваемый признак проводилось построение многофакторной логистической. Если зависимая переменная имела более двух категорий использовалась мультиномиальная логистическая регрессия. Качество моделей проверялось с помощью информационного критерия Акаике (AIC) или тест отношения правдоподобия, предикторы оценивались с помощью отношения шансов. Все гипотезы принимались на уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наши исследования выявили широкую распространенность микоплазменной и герпесвирусной микст-инфекции у детей в возрасте от 12 месяцев до 18 лет, одинаково часто диагностируемую у детей с васкулитом как с поражением кожи и слизистых, так и без поражения (82% против 76%) (Рисунки 2, 3).

При анализе серологических и молекулярно-генетических результатов выявлено, из герпесвирусов в обеих группах чаще всего в комбинации выявлялся ВГЧ-6 (73% и 80%, соответственно), а из серовариантов Микоплазмы - *Mс. pneumoniae* (70% и 72%, соответственно). На втором месте по частоте в обеих группах определялись ЭБВ (57% и 65%, соответственно) и *Mс. hominis* (52% и 55%, соответственно). Детей с маркерами только герпесвирусной или

микоплазменной инфекций было 11 из 60 с поражением кожи и 14 из 55 без поражения кожи, что составило 18% и 25%, соответственно.



Рисунок 2



Рисунок 3

В группе детей с поражением кожи микоплазменная инфекция выявлялась у 2-х человек (3%), при этом у обоих детей одновременно выделялись несколько видов микоплазм и инфекция протекала в острой фазе, о чем свидетельствовала антигенемия и наличие антител класса IgM ко всем микоплазмам. Одновременно выявлялись 3 патогена (1) и 4 патогена (1): *Mc. pneumonia* в комбинации с другими микоплазмами (*Mc. fermentans*, *Mc. hominis*, *Mc. arthritidis*). Детей с маркерами герпесвирусных инфекций было 9 (15%), из них один вирус был выделен у 6 и несколько вирусов - у 3-х человек. Выделялись ЭБВ (3), ЦМВ (1), ВГЧ-6 (2), а также их сочетания - ВПГ1+ ЦМВ+ВГЧ-6 (1), ЭБВ+ВГЧ-6 (1), ВПГ1+ВГЧ-6 (1). У всех детей инфекция протекала в острой фазе, о чем свидетельствовала антигенемия и антитела класса IgM и IgG в диагностически значимом титре. В ходе исследования нами были выявлены клинические формы болезней поступивших на обследование детей с активной микоплазменной и герпесвирусной инфекциями и выделена группа больных с поражением кожи и слизистых.

Клинические диагнозы детей с активной микоплазменной и герпесвирусной инфекциями при поступлении представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Клинические диагнозы детей (n=115) с активной микоплазменной и герпесвирусной инфекциями при поступлении, n (%)

Диагнозы при поступлении	Группа	
	Основная (n=60)	Сравнения (n=55)
Острая респираторная инфекция (ОРИ), осложнённая:	26 (43)	28 (51)
- обструктивным бронхитом	10 (17)	9 (16)
- пневмонией	6 (10)	2 (4)
Синдром утомляемости после перенесённой вирусной болезни	8 (13)	7 (13)
Увеличение лимфатических узлов неутончённое	4 (7)	3 (5)
Лихорадка неясного происхождения	3 (5)	10 (18)
Инфекционный мононуклеоз / Реконвалесцент инфекционного мононуклеоза	1/1 (2/2)	1/2 (2/4)
Неврастения	1 (2)	4 (7)
Судороги неясного генеза	1 (2)	0 (0)
Рецидивирующие поражения кожи и слизистых:	15 (25)	-
Кольцевидная эритема	4 (7)	
Полиморфный васкулит	7 (12)	
Герпетический везикулярный дерматит	4 (7)	

В ходе обследования детей с поражением кожи и слизистых нами были поставлены диагнозы болезней кожи и изучены их клинические проявления (Таблица 2).

Таблица 2 - Нозологическая структура поражений кожи у детей основной группы (n=60), n (%)

Диагноз	Количество (%)
Полиморфный дермальный васкулит	41 (68)*
Герпетический везикулярный дерматит	8 (13)
Многоформная эритема:	7 (12)
- Многоформная эритема неутончённая	3 (5)
- Синдром Стивенса-Джонсона	3 (5)
- Токсический эпидермальный некролиз	1 (2)
Кольцевидная гранулёма	4 (7)

Примечание: * - $p < 0,0001$

Клинические проявления дермального васкулита встречались статистически значимо чаще ($p < 0,0001$) по сравнению с остальными кожными синдромами. Высыпания отличались полиморфизмом, проявлялись в виде уртикарных (19 из 41/46%), петехиальных (14 из 41/ 34%), геморрагических высыпаний (8 из 41/20%). Клинически проявления васкулита выражались в виде периодически рецидивирующих морфологически разнообразных кожных поражений. Зачастую первичная локализация определялась на голенях в виде волдырей, геморрагических пятен разного размера, воспалительных бляшек, пузырьков, эрозий (Рисунки 4, 5, 6).



Рисунок 4. Девочка 4 года (уртикарный тип)



Рисунок 5. Мальчик, 16 лет (геморрагический тип)



Рисунок 6. Мальчик, 13 лет (петехиальный тип)

Были верифицированы патогены в этой группе детей (Рисунок 7).

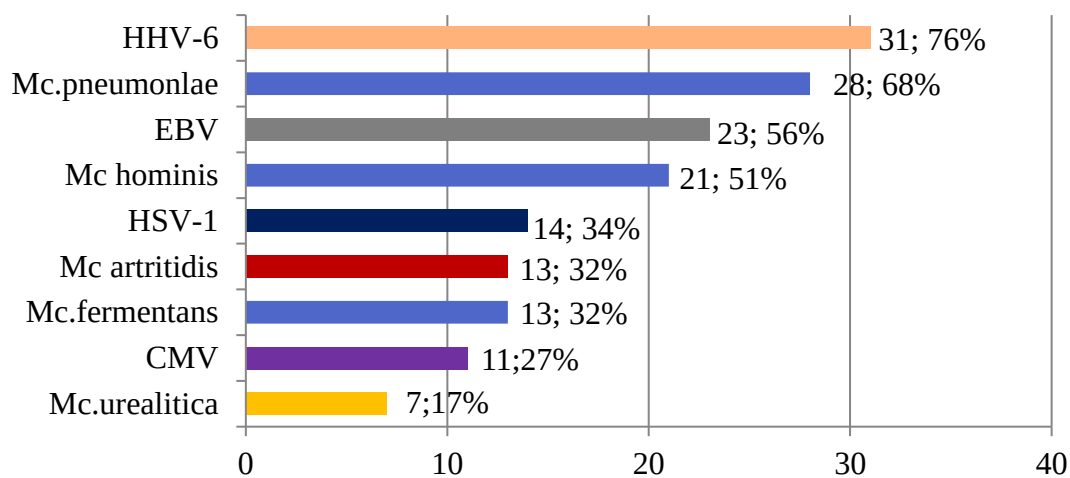


Рисунок 7 - Выявленные инфекционные агенты у детей с полиморфным дермальным васкулитом (n=41), n (%)

Как видно из рисунка, у детей с полиморфным дермальным васкулитом выявлялись такие патогены, как ВГЧ-6 (76%), ЭБВ (56%), а также *Mc. pneumoniae* (68%) и *Mc.hominis* (56%)

У 7 детей был поставлен диагноз: Многоформная эритема: многоформная эритема неутонченная (n=3), синдром Стивенса-Джонсона (n=3) и токсический эпидермальный некролиз (n=1). Также 4 пациентам был поставлен диагноз кольцевидной гранулемы.

У половины детей с многоформной эритемой выявлялись ВПГ-1 (4/57%), ВГЧ-6 (4/57%) и *Mc. pneumoniae* (4/57%).

Многоформная эритема наблюдалась у 5 детей с герпесвирус-микоплазменной инфекциями, у 2 детей с микоплазмозом и проявлялась внезапным появлением эритематозных элементов (Рисунки 8, 9).



Рисунок 8. Мальчик Л., 4 года



Рисунок 9. Девочка К., 16 лет

У 3 детей синдром Стивенса-Джонсона развился в остром периоде микоплазменной пневмонии (с 6 по 9 день болезни) и характеризовался возникновением множественных полиморфных высыпаний по всему телу с образованием волдырей различных размеров, которые, легко разрушаясь, формировали обширные мокнущие поверхности. У 1 пациента ССД трансформировался в ТЭН (Рисунки 10, 11).



Рисунок 10. Мальчик Д., 16 лет



Рисунок 11. Мальчик Г., 11 лет

Следующим этапом нашего исследования было изучение функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с персистирующими микоплазменной и герпесвирусной инфекциями в зависимости от формы инфекционного процесса (моно- или сочетанная герпесвирус-микоплазменная).

Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных сосудов и транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга было проведено у 113 из 115 детей с микоплазменной и герпесвирусной инфекциями для определения линейной скорости кровотока в артериях Виллизиева круга: средних, передних, задних мозговых артериях, позвоночных артериях (экстракраниальный отдел) и основной артерии, а также качественной оценки состояния комплекса интима-медиа (КИМ) сосудов брахиоцефального отдела. Изучалась дифференцировка на слои, их неоднородность, наличие уплотнения и утолщения сосудистой стенки. У 81 ребёнка было выявлено только уплотнение КИМ (Таблица 3).

Таблица 3 - Состояние КИМ у детей с микоплазменной и герпесвирусной инфекциями (n=113), n (%)

КИМ	Основная группа (n=59)	Группа сравнения (n=54)	X ²	p-value
Уплотнён	56 (94,9)	25 (46,2)	32,834	0,001
Не уплотнён	3 (5,0)	29 (53,7)		

У детей основной группы статистически значимо чаще ($p \leq 0,001$) выявлялось уплотнение КИМ сосудов брахиоцефального отдела.

При оценке изменений скоростных и спектральных параметров в парных мозговых артериях у детей с активной герпесвирус-микоплазменной инфекцией, мы использовали усреднённые нормативные показатели кровотока по интракраниальным артериям у здоровых детей в зависимости от возраста. Нами было выявлено превышение возрастных нормативных значений у всех обследованных детей ($n=113$), что могло быть обусловлено изменением эластичности церебральных артерий у детей с герпесвирус-микоплазменной инфекцией (Таблица 4).

Таблица 4 - Показатели ЛСК артерий Виллизиева круга у детей с микоплазменной и герпесвирусной инфекциями ($n=113$), см/сек ($M \pm SD$)

Мозговые артерии	Основная группа ($n=55$)	Группа сравнения ($n=60$)	p-value
СМА	$159,02 \pm 41,71$	$149,73 \pm 32,81$	0,261
ПМА	$130,17 \pm 30,81$	$120,56 \pm 31,64$	0,05
ЗМА	$109,41 \pm 26,53$	$103,42 \pm 21,92$	0,264
ОА	$102,09 \pm 21,56$	$96,62 \pm 22,17$	0,687
ПА	$74,28 \pm 19,98$	$70,84 \pm 17,15$	0,603

У детей основной группы ЛСК по передним мозговым артериям была статистически значимо выше ($p=0,05$), чем у детей группы сравнения.

Таким образом, у детей с поражением кожи на фоне длительно текущих микоплазменной и герпесвирусной инфекций, независимо от сочетания патогенов, выявлены статистически значимые изменения стенки мозговых артерий, характеризующиеся уплотнением КИМ ($p < 0,001$), и ускорение линейной скорости кровотока в передних мозговых артериях.

При инфекционном васкулите развивается иммунопатологическое воспаление сосудов, что может приводить к функциональным нарушениям сердечно-сосудистой системы. Для оценки функционального состояния ССС 94 ребенка (51 ребенок с поражением и 43 ребенка без поражения кожи) были обследованы методами ЭКГ, ЭХО-КГ (Таблица 5).

Таблица 5 - Частота синусовой аритмии при ЭКГ у детей с микоплазменной и герпесвирусной инфекциями ($n=94$), n (%).

Показатели ЭКГ	Основная группа ($n=51$)	Группа сравнения ($n=43$)	X ²	p-value
Синусовая аритмия	32 (62,7)	14 (32,5)	8,508	0,004
Синусовый ритм	19 (37,3)	29 (67,5)		

По результатам электрокардиографического исследования нарушение ритма выявлялось у 46 детей с герпесвирус-микоплазменной инфекцией (50%). Однако, статистически значимо чаще ($p < 0,05$) синусовая аритмия регистрировалась у детей основной группы. (Рисунок 12).

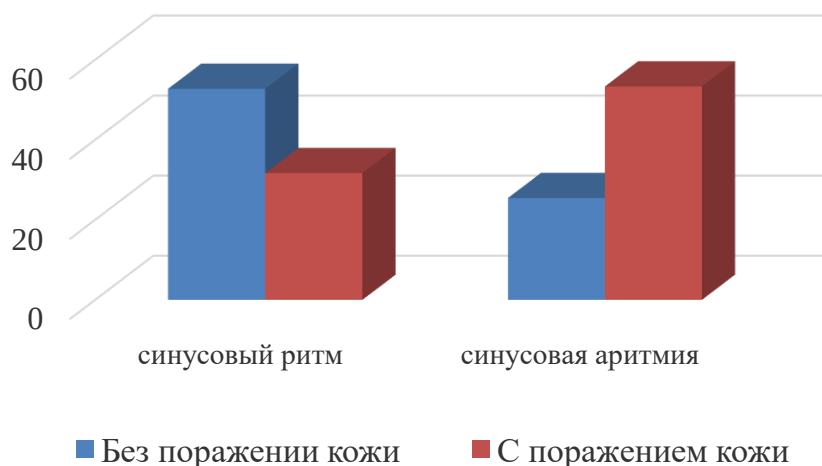


Рисунок 12 - Частота синусовой аритмии на ЭКГ у детей с микоплазменной и герпесвирусной инфекциями (n=94).

У 87 детей с микоплазменной и герпесвирусной инфекциями были определены титры антикардиальных антител (аутоантител) к различным структурам сердца: кардиомиоцитам и их ядрам, гладкой мускулатуре и эндотелию сосудов сердца, проводящей системе сердца (Рисунок 13).

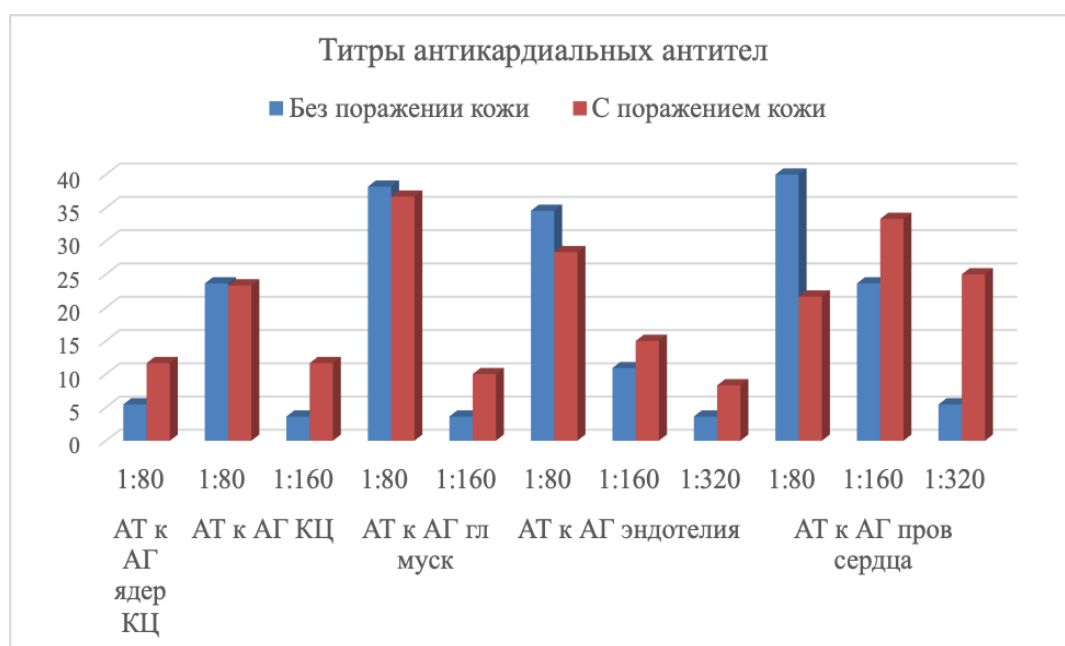


Рисунок 13 - Показатели титров антикардиальных антител у детей с микоплазменной и герпесвирусной инфекциями (n=87).

В ходе исследования было выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение уровня антител к антигенам волокон проводящей системы сердца у детей основной группы.

При определении повышения титров антикардиальных антител к антигенам ядер кардиомиоцитов, антигенам кардиомиоцитов, антигенам гладкой мускулатуры и эндотелию сосудов сердца в зависимости от формы инфекции статистически значимых различий выявлено не было. Повышение уровня антител до 1:80 расценивалось нами как незначительное изменение от нормативных значений (0-1:40), что не является клинически значимым. В то же время титры 1:160 и 1:320 интерпретировались как клинически значимые, что требовало консультации кардиолога. Наиболее значимые различия в сравниваемых группах (с поражением и без поражения кожи) наблюдались при исследовании уровней антител к антигенам волокон проводящей системы сердца. Так, из 87 обследованных детей, титры антител 1:80 определялись у 13 (21,67%) детей основной группы и 22 (40,00%) детей группы сравнения, в то время как титры 1:160 - у 20 (33,33%) и 13 (23,64%), соответственно, а титры 1:320 - у 15 (25,00%) и 3 (5,45%), соответственно. Нами была проанализирована частота встречаемости высоких уровней антител у всех детей с герпесвирус-микоплазменной инфекцией (Таблица 6).

Таблица 6 - Частота повышения титров антикардиальных антител к антигенам волокон проводящей системы сердца у детей с микоплазменной и герпесвирусной инфекциями ($n=87$), n (%).

Титр	Основная группа ($n=48$)	Группа сравнения ($n=39$)	X-squared	p-value	OR (ДИ)
1:160- 1:320	35 (72,91)	16 (41,02)	7.7549	0.005357	3.9 (1,57; 9,53)
1:40-1:80	13 (27,08)	23 (58,97)			

Исходя из данных таблицы видно, что у детей с высоким титром антикардиальных антител к антигенам волокон проводящей системы сердца риск возникновения поражений кожи возрастает почти в 4 раза. Высокий уровень антител к антигенам проводящей системы сердца наблюдался у 35 (40%) детей основной группы, из которых у 16 диагностирована синусовая аритмия, что может свидетельствовать о повреждении структуры проводящей системы.

В ходе исследования мы проанализировали связь между повышением уровня антикардиальных антител и повышением линейной скорости кровотока мозговых артерий (Рисунок 14). Как видно из рисунка, прослеживается связь между показателями линейной скорости кровотока по передней мозговой артерии и высоким титром антител к антигенам гладкой мускулатуры. Так, этот показатель был статистически значимо выше ($p < 0,05$) у детей основной группы с высоким титром антител к антигенам гладкой мускулатуры по сравнению с детьми этой же группы с нормальными показателями титров антител.

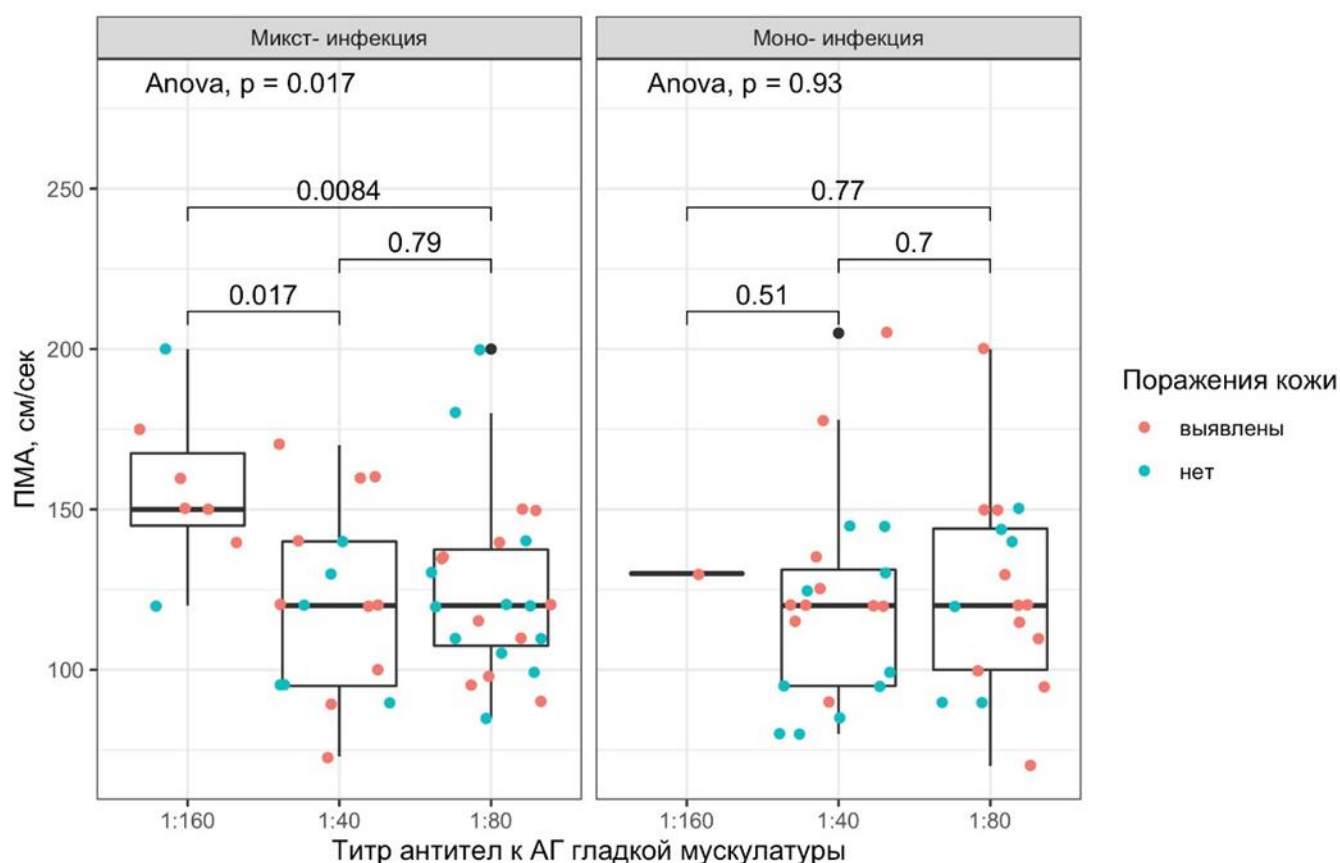


Рисунок 14 - Показатели ЛСК по ПМА и титров антител к антигенам гладкой мускулатуры у детей обеих групп с герпесвирус- микоплазменной инфекциями (n=87)

Клинически значимое повышение титра антикардиальных антител к различным структурам сердца отмечалось у 51 из 87 детей с герпесвирус-микоплазменной инфекциями (59%). Данные наблюдения подтверждают течение инфекционного васкулита и могут свидетельствовать о начавшемся поражении сердечно - сосудистой системы. Наиболее высокие титры отмечались к антигенам эндотелия и проводящей системы сердца.

Исходя из этих данных можно сделать вывод о том, что персистенция вирусно-вирусных и вирусно-бактериальных ассоциаций приводит к деструктивным поражениям эндотелия сосудов и проводящей системы сердца, а также к различным кожным поражениям, которые свидетельствуют или являются отражением более выраженного проявления инфекционного васкулита.

Обсуждение результатов исследования

Проведённые нами сравнительные исследования показали широкую распространённость герпесвирус-микоплазменной микст-инфекции у детей с поражением кожи и без поражения (82% и 76%, соответственно). Следует отметить, что комбинации патогенов у обследованных детей были вариабельны, одновременно у одного ребёнка могли выделяться до 7 патогенов. Из герпесвирусов в обеих группах чаще всего в комбинации определялся ВГЧ-6 (73% и 80%, соответственно), а из серовариантов Микоплазмы - *Мс. pneumoniae* (70% и 72%, соответственно). На втором месте по частоте встречаемости - ЭБВ (57% и 65%) и *Мс. hominis* (52% и 55%).

Из 60 детей основной группы, лишь у 10 жалобы на клинические проявления на коже и слизистых возникли впервые при герпесвирус-микоплазменной инфекции, к которым относились синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема не уточнённая, полиморфный дермальный васкулит по геморрагическому и уртикарному типам, токсический эпидермальный некролиз. У остальных 50 детей отмечались жалобы на рецидивирующие поражения кожи.

Также было выявлено, что у детей основной группы статистически значимо чаще ($p < 0,0001$) отмечались клинические проявления полиморфного дермального васкулита (41/68%) в виде уртикарных (19/46%), петехиальных (19/46%), геморрагических высыпаний (4/8%).

Нами было отмечено, что в этиологической структуре полиморфного дермального васкулита выявлялись такие патогены, как ВГЧ-6 (78%), ЭБВ (56%), а также *Mc. pneumoniae* (68%) и *Mc.hominis* (56%). У 8 детей с герпетическим везикулярным дерматитом статистически значимо чаще определялась активная ВПГ-1 инфекция ($p < 0,01$). У половины детей с многоформной эритемой выявлялись ВПГ-1 (4/57%), ВГЧ-6 (4/57%) и *Mc. pneumoniae* (4/57%). При обследовании 3-х детей с синдромом Стивенса-Джонсона, у 2-х определялась герпесвирус-микоплазменная инфекция (*Mc. hominis*, *Mc. pneumoniae*, *U. urealiticum* + ВПГ1+ЭБВ+ВГЧ-6; *Mc. pneumoniae*+ ВПГ 1+ ЦМВ+ЭБВ) и у 1-го ребенка – микоплазмоз (*Mc. hominis*+ *Mc.pneumoniae*+ *Mc.arhtritidis* + *Mc. fermentans*). У детей с кольцевидной гранулёмой выявлен ЭБВ (4/100%), ВГЧ-6 (3/75%) и *Mc. pneumoniae* (2/50%).

В результате исследований показано, что дермальный васкулит, выявленный у детей с герпесвирусной и микоплазменной инфекциями, не являлся изолированным, а носил системный характер с преимущественным поражением сердца и головного мозга.

В литературе обсуждается вопрос о росте численности детей старшего возраста с цереброваскулярными заболеваниями, в основе которых лежит сосудистая патология, сформированная в раннем возрасте, генез которой до конца не изучен (Kummerle-Deschner J.B.2015; Скрипченко Н.В, 2017). Согласно нормативным данным показателей мозгового кровотока у детей разного возраста, появилась возможность корректной оценки нарушений, сформированных при различных патологиях (Рычкова И.В.,2007; Абрамова М.Ф, 2014). В ходе нашего исследования, при анализе результатов УЗДГ сосудов головы и шеи, нами было выявлено, что всех детей с герпесвирус-микоплазменной инфекцией отмечалось повышение скорости кровотока в артериях Виллизиева круга и у 72% уплотнение КИМ сосудистой стенки в большей или меньшей степени выраженности, что указывало на изменение эластичности церебральных артерий, как проявление васкулита и поствоспалительного фиброза в исходе воспалительного процесса в сосудах. Таким образом, у детей с поражением кожи на фоне длительно текущих микоплазменной и герпесвирусной инфекций, независимо от сочетания патогенов, выявлены статистически значимые изменения стенки мозговых артерий, характеризующиеся уплотнением КИМ ($p < 0,001$), и ускорение линейной скорости кровотока в передних мозговых артериях ($p=0,05$). Статистически значимых различий у детей с моно- и микст- инфекцией в обеих группах выявлено не было.

По данным ряда исследователей, герпесвирусы обладают тропизмом к эндотелию кровеносных сосудов, а последствием перенесённой ЭБВ- инфекции может быть развитие

коронарита, как выраженное проявление морфологических сосудистых мальформаций (Толстикова Т. В., 2009; Хавкина, Д.А., 2020; Челпан, Л.Л., 2011).

Для изучения функционального состояния сердечно-сосудистой системы в нашем исследовании дети с поражением кожи (51) и без поражений кожи (43) с герпесвирус-микоплазменной инфекцией были обследованы методами ЭКГ, ЭХО-КГ и крови на антикардиальные антитела.

В результате полученных данных было обнаружено, что у 50% обследованных детей было выявлено нарушение ритма. Однако, по нашим наблюдениям, статистически значимо чаще ($p < 0,05$) синусовая аритмия регистрировалась у детей основной группы, что может свидетельствовать о более глубоком повреждении сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, наши данные показывают, что титры аутоантител, расценивающиеся как клинически значимые (1:160) и высоко положительные (1:320) определялись чаще у пациентов с поражением кожи, в то время как у пациентов с васкулитом без кожных поражений чаще выявлялись показатели 1:80 (при норме $\leq 1:40$). Определение высокого уровня антикардиальных антител у детей с сердечно-сосудистой патологией может служить дополнительным маркером наличия миокардита и доказательством иммуно-воспалительного характера процесса.

Таким образом, изменение титра антикардиальных антител отмечалось у большинства детей (75%) на фоне герпесвирус-микоплазменной инфекции, однако их уровни варьировали от 1:80 (незначительного изменения) до 1:320 (высоко положительные) к различным структурам сердца. Данные наблюдения подтверждают течение инфекционного васкулита и могут свидетельствовать о начавшемся поражении сердечно - сосудистой системы

Нами были выявлены следующие клинические особенности у детей с поражением кожи и герпесвирус-микоплазменной инфекциями: статистически значимо чаще ($p < 0,001$) верифицировалась микст-инфекция, поражения кожи носили полиморфный характер, но не были связаны с приёмом лекарственных препаратов, уплотнение КИМ сосудистой стенки, нарушения ритма по ЭКГ, повышение линейной скорости кровотока в артериях Виллизиева круга, повышение титра антикардиальных аутоантител, преимущественно к антигенам эндотелия и проводящей системы сердца.

Выполненная нами работа позволяет более широко взглянуть на проблему сочетанной герпесвирус-микоплазменной инфекций у детей с поражением кожи и слизистых, выявляет широкую распространённость микст-инфекций по сравнению с моно-инфекцией, подтверждает ведущую роль инфекционных агентов в формировании вторичных инфекционных васкулитов, которые приводят к поражениям кожного покрова и других органов, осложняя течение инфекционного заболевания и формируя часто осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Полученные в ходе исследования результаты могут быть использованы в практике педиатра для выявления у детей с рецидивирующими поражениями кожи и слизистых маркеров активной герпесвирусной и микоплазменной инфекций, что будет способствовать своевременному назначению адекватной этиотропной и патогенетической терапии.

ВЫВОДЫ

1. У детей с рецидивирующими поражениями кожи и слизистых активно текущие герпесвирусная и микоплазменная инфекции в 82% случаев протекают как микст-инфекция ($p<0,001$). В анамнезе этих детей имеют место частые рекуррентные респираторные инфекции, лимфаденопатии неясного генеза, лихорадка неясного происхождения, церебрастенический синдром.

2. Активная герпесвирусная/микоплазменная моно- и микст-инфекция у детей с рецидивирующими поражениями кожи и слизистых статистически значимо чаще представлена ВГЧ-6 и *Mc.pneumoniae/Mc.hominis*, по сравнению с *U.urealyticum* ($p<0,001$) и *Mc.arthritis*, *Mc.fermentans* ($p<0,001$).

3. Клинические формы поражения кожи у детей с герпесвирус-микоплазменной микст-инфекцией полиморфны, однако имеют общие признаки: воспалительный характер кожных поражений; симметричность локализации - преимущественно на нижних конечностях (в первую очередь на голенях); острое или периодически обостряющееся течение.

4. Поражения кожи и слизистых при микоплазменной и герпесвирусной инфекциях представлены полиморфным дермальным васкулитом (68%), герпетическим везикулярным дерматитом (13%), многоформной эритемой (5%), синдромом Стивенса-Джонсона (5%), кольцевидной гранулёмой (7%), токсическим эпидермальным некролизом (2%).

5. У детей с поражением кожи и слизистых на фоне длительно текущих микоплазменной и герпесвирусной инфекций, независимо от сочетания патогенов, выявлены статистически значимые изменения толщины стенки мозговых артерий, характеризующиеся уплотнением КИМ ($p<0,001$) и ускорением линейной скорости кровотока в передних мозговых артериях ($p=0,05$).

6. У детей с поражением кожи и слизистых на фоне длительно текущих микоплазменной и герпесвирусной инфекций, независимо от сочетания патогенов, выявлено статистически значимое ($p<0,05$) повышение уровня антител к антигенам волокон проводящей системы сердца и ассоциировано с повышенной частотой нарушений сердечного ритма.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с рецидивирующими поражениями кожи и слизистых необходимо проводить обследование на выявление маркеров активной герпесвирусной и микоплазменной инфекций. При этом этиологический спектр маркеров (антител и антигенов) микоплазменной инфекции должен включать не только *Mc. pneumoniae*, но и *Mc. hominis*, *U. urealyticum*, *Mc. arthritis*, *Mc.fermentans*.

2. Для подтверждения герпесвирусной и микоплазменной инфекций необходимо использовать комплексный подход, который включает: РАГА, РПГА и ИФА для микоплазменной инфекции и ИФА, ПЦР с количественным определением копий ДНК вируса в крови, моче и слюне, а также НРИФ для герпесвирусной инфекции.

3. Детям с герпесвирус-микоплазменной инфекциями с целью исключения инфекционного васкулита необходимо включение в план обследования УЗДГ брахиоцефальных и транскраниальных артерий, ЭКГ, ЭХО-КГ, анализ крови на антикардиальные антитела.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кувардина, Н.О. Роль сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции при поражениях кожи у детей / Н.О. Кувардина, Ф.С. Харламова, И.В. Полеско, О.В. Шамшева, О.С. Остапущенко. //Детские инфекции. - 2019. - Т. 18 №3. - С. 5 -10
2. Кувардина, Н.О. Поражения кожи при микоплазменной инфекции у детей: междисциплинарная проблема. / Н.О. Кувардина, Ф.С. Харламова, И.В. Полеско, О.В. Шамшева, Э.Р. Самитова, О.С. Остапущенко. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2019. - Т.98 №5. - С. 159-167
3. Кувардина, Н.О. Кардиоваскулярная патология у детей, страдающих сочетанной герпесвирусной и микоплазменной инфекциями. / Н.О. Кувардина, Ф.С. Харламова, И.В. Полеско, О.В. Шамшева, И.Ю. Сизтлова, Э.Р. Самитова, О.С. Остапущенко. // Материалы всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». Приложение 1- 2019. - №4. - С. 83-84
4. Кувардина, Н.О. Роль сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекций при поражениях кожи у детей / Н.О. Кувардина, Ф.С. Харламова, И.В. Полеско, О.В. Шамшева, А.Н. Шувалов. // Материалы XVIII Конгресса детских инфекционистов России. «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». - 2019.- Т.18.- С. 98-99
5. Кувардина, Н.О. Синдром Стивенса–Джонсона как проявление микоплазменной инфекции. /Н.О. Кувардина, Ф.С. Харламова, О.В. Шамшева, И.В. Полеско, Н.Ю. Егорова, Н.А. Гусева, В.Ф. Учайкин, А.Н. Шувалов,И.В. Коваленко// Вопросы практической педиатрии. 2020. -№3.- С. 46–52.
6. Кувардина, Н.О. Поражения кожи и слизистых при сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции у детей. / Н.О. Кувардина, Ф.С. Харламова, И.В. Полеско, О.В. Шамшева, Э.Р. Самитова, Ю.В. Романова, О.С. Остапущенко. // Материалы I Российского форума с международным участием. 2020.- С. 113- 132

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антиген	ПЦР realtime - ПЦР с детекцией в реальном времени
АТ- антитело	РАГА- реакция агрегат-геммагглютинации
БЦА – брахиоцефальные артерии	РИФ – реакция иммунофлюоресценции
ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6 типа	РНГА – реакция непрямой геммагглютинации
ВПГ – вирус простого герпеса	РНК – рибонуклеиновая кислота
ГВИ- герпесвирусная инфекция	РПГА – реакция пассивной геммагглютинации
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота	РСК - реакция связывания комплемента
ЗМА – задняя мозговая артерия	СМА- средняя мозговая артерия
ИМ- инфекционный мононуклеоз	ССД- Синдром Стивенса-Джонсона
ИФА – иммуноферментный анализ	ТЭН- токсический эпидермальный некролиз
КИМ- комплекс интима-медиа	ЦМВ - цитомегаловирус
КЦ- кардиомиоцит	УЗДГ -ультразвуковая диагностика
ЛСК – линейная скорость кровотока	ЭБВ – Эпштейн – Барр вирус
МЭ- многоформная эритема	ЭБВИ- Эпштейн-Барр вирусная инфекция
МЭЭ- многоформная экссудативная эритема	ЭКГ -электрокардиограмма
НРИФ- непрямая реакция иммунолюоресценции	ЭХО-КГ- эхокардиограмма
ОА- общая артерия	HHV6 – герпес вирус человека 6 тип
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция	
ПА- позвоночная артерия	
ПМА – передняя мозговая артерия	