



7. *Метод мезодиэнцефальной модуляции дает хороший противорецидивный эффект у больных полипозным риносинуситом.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А. М. Заболевания вегетативной нервной системы / А. М. Вейн. – М.: Медицина, 1991. – 623 с.
2. Добрынин К. Б. Комплексное лечение полипозного риносинусита мезодиэнцефальной модуляцией в послеоперационном периоде / К. Б. Добрынин, Г. М. Портенко // Рос. оторинолар. – 2008. – №3. – С. 187.
3. Коркмазов М. Ю. Положительный эффект биорезонанса в лечении полипов носа / М. Ю. Коркмазов // Рос. ринология. – 2006. – №2. – С. 11.
4. Лазарев В. Н. Состояние вегетативной нервной системы при хроническом синусите у детей / В. Н. Лазарев, А. Е. Суздальцев // Вестн. оторинолар. – 1998. – №1. – С. 35–38.
5. Лиманский С. С. Снижение реактивности носа посредством электрофореза Видиева нерва / С. С. Лиманский, Н. А. Ермакова. //Новости оторинолар. и логопатол. – 1997. – №2 (10). – С. 63–64.
6. Мирокян Р. Г. Дифференциация полипозных риносинуситов и их лечение / Р. Г. Мирокян // Рос. ринология. – 2006. – №2. – С. 12–13.
7. Муминов А. И. Полипозные риносинуситы / А. И. Муминов, М. С. Плужников, С. В. Рязанцев. – Ташкент: Медицина, 1990. – 152 с.
8. Николаевская В. П. Физические методы лечения в оториноларингологии / В. П. Николаевская. – М.: Медицина, 1989. – 254 с.
9. Пономарева Л. И. Использование низкоэнергетического лазерного излучения в противорецидивном лечении полипозного риносинусита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. И. Пономарева. – М., 1995. – 21 с.
10. Портенко Г. М. Сочетанное применение транскраниальной электростимуляции и лейкинферона при полипозном риносинусите / Г. М. Портенко, К. Б. Добрынин // Рос. ринология. – 2001. – №2. – С. 136.
11. Трофименко С. Л. К проблеме лечения больных хроническим полипозным риносинуситом / С. Л. Трофименко // Там же. – 2006. – №2. – С. 16.
12. Шагова В. С. Иммуномодулирующий эффект плазмофереза у больных хроническим рецидивирующим полипозным риносинуситом / В. С. Шагова // Там же. – 2001. – №2. – С. 170.

УДК: 616–002. 6: 616. 323–007. 61]–035. 37

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА-БАРРА В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

М. В. Дроздова, Е. В. Тырнова

*ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи Росмедтехнологий»
(Директор – засл. врач РФ, проф. Ю. К. Янов)*

В последние годы отмечаются значительные изменения в структуре инфекционной патологии человека с преобладанием оппортунистических инфекций (герпесвирусных инфекций, токсоплазмоза и др.), течение которых зачастую сопровождается лимфаденопатиями и вовлечением в инфекционный процесс других органов и систем [7, 10]. В тонзиллярной патологии особое место принадлежит регионарному лимфадениту. Число обращений к врачу детей с шейным лимфаденитом возросло [11], все чаще на этом фоне стали регистрироваться случаи мононуклеозоподобного синдрома. Увеличилось число лиц с лимфаденопатиями инфекционного генеза, что обусловлено как истинным их увеличением, так и улучшением лабораторной диагностики.

По данным М. Р. Богомильского, шейные лимфаденопатии в детском возрасте чаще всего встречаются в оториноларингологической практике. Обычно врачу приходится дифференцировать между 20–27 причинами развития данной патологии [1]. Различают 2 основные группы лимфаденопатий: воспалительного характера (специфические и неспецифические) и невоспалительного характера (при неопластических процессах и др.). Существуют и другие классификации. Реактивные неспецифические лимфаденопатии разделяют на 3 группы: инфекционно-воспалительную, аллергическую и неясного генеза. По частоте встречаемости наибольшую группу составляют лимфаденопатии неясной этиологии (59%).

Подобный лимфопролиферативный синдром возникает при инфекционном мононуклеозе. Инфекционный мононуклеоз характеризуется лихорадкой, недомоганием, генерализованной и регионарной лимфаденопатией, тонзиллитом, увеличением печени и селезенки, желудочно-кишечным дискомфортом, поликлональной гипергаммаглобулинемией; гетерогемагглютинацией, увеличением числа одноядерных элементов в гемограмме. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза мало специфичны, и заболевание часто не диагностируется. Мононуклеоз имеет множественную этиологию; наиболее общий инфекционный агент – вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ). Этот ДНК-содержащий вирус относится к подсемейству *Gamma Herpesviridae* рода *Gymphocryptovirus* и является вирусом герпеса человека 4 типа [3, 8]. При инфекционном мононуклеозе происходит репликация вируса в эпителии носоглотки и слюнных желез, поликлональная активация В-лимфоцитов в плазмочиты с появлением бласттрансформированных В-лимфоцитов – атипичных мононуклеаров, синтезирующих гетерофильные антитела. Геном вируса сохраняется в В-лимфоцитах пожизненно. Первичное инфицирование характеризуется литической репликацией вирусной ДНК, вирусным производством и лизисом инфицированной клетки. Локализация эффективного ВЭБ инфицирования *in vitro* ограничена первичными В-лимфоцитами.

Основной путь передачи вируса Эпштейна-Барра – воздушно-капельный, фактор передачи – контаминированная вирусом слюна. Возможно заражение через содержащие вирус пищевые продукты, а также бытовым путем через руки и предметы обихода. ВЭБ распространен достаточно широко. В раннем возрасте инфекция протекает бессимптомно, а в подростковом и юношеском возрасте протекает доброкачественно как заболевание – инфекционный мононуклеоз. По современным данным клиническая форма заболевания, обусловленного ВЭБ, отличается при первичном инфицировании и при реактивации [2]. При первичной инфекции наиболее распространенной формой является инфекционный мононуклеоз (табл. 1). Мононуклеоз обычно диагностируется серологически измерением антител к гетерофильному антигену Пауля-Буннеля.

Таблица 1

Клинические формы заболеваний, обусловленных вирусом Эпштейна–Барра

Стадия ВЭБ-инфекции	Количество больных	EA		VCA		NA
		IgM	IgG	IgM	IgG	IgG
Инкубационный период или отсутствие инфицирования	n=10 (25%)	-	-	-	-	-
Инфицирование	n=30 (75%)					
Активная фаза	n=12 (40%)					
Поздняя первичная инфекция	n=7 (22%)	∂	+	∂	+	∂
Реактивация	n=5 (18%)	+	⇒⇌	+	⇒⇌	+
Паст-инфекция	n=18 (60%)					
Ранняя паст-инфекция	n=9 (30%)	-	+	-	+	+
Поздняя паст-инфекция	n=9 (30%)	-	-	-	+	+

Дифференциальная и клиническая диагностика инфекционного мононуклеоза может быть затруднена многообразием проявлений заболевания, в связи с чем, особое значение приобретает лабораторная диагностика, которая имеет методы, основанные на обнаружении возбудителя и методы выявления антител к вирусу в сыворотке крови. Наиболее распространенными из них являются методы выявления специфических антител.

Целью настоящего исследования явилось уточнение этиологической роли вируса Эпштейна-Барра в развитии острого лимфопролиферативного синдрома у детей с острой лимфаденопатией, признаками острого тонзиллита и аденоидита.

Материал и методы. Проведено клиничко-лабораторное обследование 239 детей в возрасте от 2 до 15 лет в период развернутой (острой) клинической картины с подозрением на инфекци-



онный мононуклеоз. Продолжительность заболевания составила от 2 до 6 дней (в среднем 3 дня). Отбор больных осуществлялся из числа обратившихся на амбулаторно-поликлинический прием или направленных на консультацию в приемно-поликлиническое отделение СПб НИИ ЛОР с острой лимфаденопатией, гипертрофией лимфоидной ткани носоглотки и признаками острого тонзиллита и/или фарингита.

Лабораторное экспресс обследование включало тесты иммунодиагностики, выявляющие дискретные антигены, являющиеся маркерами тяжести воспалительных процессов, инфекционного мононуклеоза и стрептококковой инфекции бета-гемолитическим стрептококком, позволяющие проводить серологические исследования в минимальном объеме, необходимом для постановки клинического диагноза.

Материалом для исследования служила свежая чистая сыворотка капиллярной и/или венозной крови. Методы исследования:

- гемагглютинационный тест для качественного экспресс определения гетерофильных антител, ассоциированных с инфекционным мононуклеозом (ИМ), в сыворотке крови человека;
- слайд-тесты для качественного и количественного экспресс определения содержания С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антистрептолизина-О (АСЛ-О) в сыворотке крови методом латексной иммуноагглютинации.

Принцип метода основан на опосредованном взаимодействии антигена исследуемой пробы со специфическими антителами против этого антигена, иммобилизованными на поверхности латексных частиц (латекс-агглютинация) и эритроцитов лошади, к которым добавлены латексные частицы (гемагглютинация). В качестве носителей антигенов или антител используются частицы полистирольного латекса или эритроциты лошади, которые служат носителями антигена и при образовании иммунных агрегатов играют роль «мостиков» между молекулами антител. Использованы коммерческие наборы экспресс-тестов.

Специфичность: используемые в наборах антитела к СРБ, РФ и антиген против стрептолизина-О высоко специфичны по отношению к СРБ, РФ и АСЛ-О человека, соответственно, и не дают перекрестных реакций с другими белками сыворотки в условиях тестирования. Специфичность ИМ Quick test 99,6% (только 0,4% ложноположительных результатов), стабилизированный реагент не реагирует с нормальными антителами Форссмана, т. е. тест выявляет острый случай ИМ, а не анамнестический.

Чувствительность: тесты дают положительные реакции с неразбавленной сывороткой при содержании СРБ 6 мг/л и выше, РФ 8 МЕ/мл и выше, АСЛ-О 200 МЕ/мл и выше в соответствии со стандартами ВОЗ. Чувствительность ИМ Quick test 98% (ложноотрицательный результат возможен при расовых различиях).

Гемагглютинационный и латексные экспресс-тесты являются скрининговыми микрометодами и позволяют получить результат в течение 40–50 минут, что весьма удобно в условиях амбулаторно-поликлинического приема.

Результаты. При клиническом обследовании у всех детей наблюдали лимфопролиферативный синдром, сочетающийся с инфекционно-воспалительным, интоксикационным и астеновегетативным синдромами, симптомами обострения тонзиллита и аденоидита. У половины больных выявлены признаки кардиального и артралгического синдромов. У больных отмечалась субфебрильная или фебрильная температура тела, озноб, головная боль, общая слабость, боли в горле, заложенность носа, боли в области сердца, в мышцах и крупных суставах.

При объективном осмотре выявлен лимфопролиферативный синдром с выраженной гипертрофией небных и глоточных миндалин, признаками острого тонзиллита и аденоидита. Функция носового дыхания была резко нарушена. В области латеральной поверхности шеи, на границе верхней и средней трети грудино-ключично-сосцевидной мышцы визуально определялись 1–2 лимфатических узла, болезненных и чувствительных при пальпации, неспаивающихся друг с другом и с окружающими тканями. Величина лимфатических узлов колебалась от 1 до 3 см. В большинстве случаев процесс был двусторонним.

Оценку тяжести воспалительной реакции проводили путем определения СРБ – основного из белков острой фазы воспаления. СРБ является наиболее специфичным и наиболее чув-



ствительным качественным и количественным лабораторным индикатором воспаления и некроза [9]. В 100% случаев на момент обращения у детей обнаружено повышение концентрации острофазового реактанта СРБ: у 64,5% детей в 1,5–2 раза, у 34,5% – в 4–8 раз, у 3 детей – в 16 раз (96 мг/л). Степень повышения СРБ соответствовала клинической оценке тяжести состояния ребенка: 6–12 мг/л – удовлетворительное, 24–48 мг/л – средней тяжести, 96 мг/л – тяжелое. СРБ – компонент неспецифического иммунного ответа, который вырабатывается на ранних стадиях после проникновения антигена в организм. СРБ усиливает подвижность лейкоцитов. Связываясь с Т-лимфоцитами, он влияет на их функциональную активность, инициируя реакции преципитации, агглютинации, фагоцитоза и связывания комплемента. Важное клиническое значение имеет количественное определение СРБ. Повышение концентрации СРБ является самым ранним признаком инфекции, а эффективная терапия проявляется снижением концентрации. Повышение СРБ в крови начинается через 14–24 часа с момента начала воспаления и исчезает в ходе реконвалесценции [15.].

Уровень СРБ отражает интенсивность воспалительного процесса при ревматизме, острых бактериальных, грибковых, паразитарных и вирусных инфекциях, хронических воспалительных заболеваниях, осложнениях в хирургии и др. Количественный мониторинг СРБ при инфекционной патологии имеет дифференциально-диагностическое значение [15]: при вирусных инфекциях уровень СРБ повышается умеренно, не более чем 10-кратно; более выраженное нарастание СРБ свидетельствует о бактериальной, гнойно-септической инфекции. Измерение уровней СРБ использовано также для оценки эффективности проводимого лечения, т. к. определение СРБ является предпочтительным по сравнению с СОЭ, изменения которой могут служить косвенным признаком текущего воспалительного или иного патологического процесса [9]. Динамическое наблюдение показало, что при уменьшении тяжести воспаления концентрация СРБ быстро снижалась до 10 мг/л.

У 36% детей (87 чел.) обнаружены повышенные титры АСЛ-О в 2–3 раза (400–600 МЕ/мл), свидетельствующие об этиологической роли бета-гемолитического стрептококка в патогенезе острого лимфопролиферативного синдрома. Это согласуется с данными литературы о том, что верхние дыхательные пути, а именно, небные и глоточные миндалины становятся входными воротами для стрептококковой инфекции [4] и главенствующей роли *Streptococcus pyogenes* в этиологии острых тонзиллофарингитов [6, 14].

У 60 обследованных детей (25% случаев) в возрасте от 2 до 15 лет выявлены положительные гетерофильные антитела, ассоциированные с инфекционным мононуклеозом. Одной из характерных черт заболевания ИМ является высокая концентрация в сыворотке крови гетерофильных антител к гетерофильному антигену (эритроциты барана, быка, лошади), которая наблюдается у 90% больных ИМ [13]. Гетерофильные антитела синтезируются атипичными мононуклеарами – бласттрансформированными В-лимфоцитами, в связи с чем, гематологическое исследование имеет определенное значение: характерно увеличение числа лимфоцитов – свыше 15% по сравнению с возрастной нормой и появление атипичных мононуклеаров – свыше 10% от всех лейкоцитов. Однако не следует переоценивать диагностическое значение лейкоцитарной формулы, т. к. увеличение числа одноядерных элементов и появление атипичных одноядерных элементов могут наблюдаться при ряде вирусных заболеваний (цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, корь, краснуха, острые респираторные заболевания, ветряная оспа, инфекционный гепатит и др.). Существует ряд реакций гетероагглютинации: Пауля-Буннеля, Хэнгенуциу-Дэйхера-Пауля-Буннеля-Дэвидсона, Ловрика, Гоффа и Бауэра, Ли-Дэвидсона и др. Гетерофильные антитела появляются только в начальной (острой) фазе заболевания и исчезают, когда болезнь идет на убыль. Для выявления уровня гетерофильных антител нами использован классический дифференциальный тест Дэвидсона, модификацией которого является ИМ Quick test. В наших наблюдениях гетерофильные антитела обнаруживались, начиная с 3 дня болезни, и сохранялись по 30 день. Таким образом, обнаружением гетерофильных антител у 25% детей с острой картиной лимфопролиферативного синдрома подтвержден диагноз ИМ, вызванного вирусом Эпштейна-Барра. Выявленные при первичном обследовании концентрации СРБ свидетельствуют, что у обследованных больных преобладало легкое (65%) или средней тяжести (35%) течение ИМ, СРБ нормализовался к концу 2 недели.



В клиническом анализе крови в разгар заболевания у большинства обследованных детей отмечен лейкоцитоз ($9 \times 10^9 / \text{л} - 15 \times 10^9 / \text{л}$), нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, ускорение СОЭ, характерные для бактериальной инфекции. Среди детей с положительным тестом на гетерофильные антитела, ассоциированные с ИМ, только у 63% отмечены патогномичные для ИМ сдвиги в гемограмме: умеренный лейкоцитоз со значительным преобладанием (до 80–90%) лимфомононуклеарных клеток с характерной широкой и базофильной цитоплазмой. Часть из них имела обычную морфологию (лимфоциты, моноциты), другие мононуклеары атипичны со значительной степенью полиморфности. Процентное содержание атипичных мононуклеаров составляло 8–12%. У трети больных с положительным тестом на гетерофильные антитела, ассоциированные с ИМ, мононуклеарная реакция периферической крови отсутствовала, наблюдались неспецифические признаки вирусной инфекции, что снижает диагностическую ценность клинического анализа крови и требует проведения дополнительных лабораторных исследований.

Полученные результаты верификации диагноза инфекционный мононуклеоз у детей с подозрением на ИМ согласуются с данными других авторов, что в 70% случаев предварительные диагнозы инфекционного мононуклеоза или ангины оказываются ошибочными [5]. Кроме того, 25% – уровень лабораторного подтверждения диагноза ИМ может быть также связан с тем обстоятельством, что синдром ИМ имеет множественную этиологию: 90–95% случаев ИМ связано с ВЭБ; остальные случаи связаны с цитомегаловирусом, инфекцией *Toxoplasma gondii*, ВИЧ, аденовирусом или краснухой.

Более чем у половины больных с верифицированным диагнозом инфекционного мононуклеоза (57%) одновременно повышен АСЛ-О в 2–3 раза, т. е. имела место микст ВЭБ-стрептококковая инфекция; в 4,3% случаев повышен РФ (в т. ч. у 4-летнего мальчика в 5 раз).

Проведенное исследование показало высокую частоту острого лимфопролиферативного синдрома у пациентов детского возраста в оториноларингологических учреждениях. Многообразие причин острого лимфопролиферативного синдрома усложняет дифференциальную диагностику. Этиологическая лабораторная диагностика заболеваний инфекционной природы должна включать методы выявления инфекционного агента (микроскопические, иммунологические методы поиска антигенов возбудителей в исследуемом материале, генетические методы обнаружения нуклеиновых кислот возбудителя в пробе) и подтверждаться методами выявления активного иммунного ответа, чаще всего нарастания титра антител к возбудителю (серодиагностика) или сенсибилизации (аллергодиагностика), а также неспецифическими лабораторными тестами, по характеру отклонения которых можно заподозрить патологические изменения, характерные для инфекционных процессов определенной этиологии. Оптимальным при выборе метода всегда является использование комплексного подхода, предусматривающего последовательное применение взаимоуточняющих методик.

Проведенное лабораторное экспресс обследование с выявлением дискретных антигенов – маркеров остроты и тяжести воспалительного процесса, инфекционного мононуклеоза и стрептококковой инфекции позволило верифицировать диагноз у 60% детей с острым лимфопролиферативным синдромом, в том числе диагноз ИМ, вызванного вирусом Эпштейна-Барра, у 25% детей.

Установление этиологии заболевания необходимо для проведения адекватной этиологической и патогенетической терапии. При заболевании, обусловленном стрептококковой инфекцией, была назначена комбинация антибиотика амоксициллина и клавулановой кислоты. Применение таких препаратов, как аугментин и амоксициллин, сопровождалось выраженным улучшением клинической картины. При инфекционном мононуклеозе назначение антибактериальных препаратов группы ампициллина противопоказано, так как у 60–100% пациентов развивается экзантема, не являющаяся аллергической реакцией на препарат. У детей с ВЭБ-инфекцией требовалась принципиально другая тактика лечения и ведения. При выявлении развернутой клинической картины инфекционного мононуклеоза больные нуждались в наблюдении инфекциониста и требовали проведения мер, направленных, с одной стороны, на снятие интоксикации (инфузионная терапия, антипирики, витамины), на уменьшение лим-



фоидной инфильтрации, с другой стороны, учитывая длительную персистенцию возбудителя, необходимым являлось назначение противовирусных препаратов.

Заключение. Комбинация методов лабораторного скрининга позволила провести удобную диагностику мононуклеозного синдрома и с высокой степенью достоверности установить факт текущего контакта с вирусом Эпштейна-Барра у 25% обследованных детей с острым лимфопролиферативным синдромом.

Этиологическим фактором острого лимфопролиферативного синдрома в 36% случаев явилась острая стрептококковая инфекция. Острый лимфопролиферативный синдром у 25% детей обусловлен инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна-Барр, в половине случаев сочетанным со стрептококковой инфекцией.

Уточнение этиологии лимфаденопатии инфекционного генеза является необходимым условием проведения этиотропной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомильский М. Р. Шейные лимфаденопатии у детей / М. Р. Богомильский, С. В. Пчеленок // Вестн. оторинолар. – 2004. – №6. – С. 49–55.
2. Герпесвирусные инфекции: особенности патогенеза, диагностики, лечение / С. Г. Марданглы, Г. И. Кирпичникова, В. А. Неверов и др. // Лабораторная диагностика. – 2006. – №4. – С. 20–22.
3. Клиническое значение иммунологических маркеров ВЭБ-инфекции при инфекционном мононуклеозе у детей. / Л. М. Куртасова, И. А. Ольховский, Е. Ю. Якунина и др. // Клин. лаб. диагн. – 2005. – №12. – С. 44–46.
4. Мальцева Г. С. Роль бета-гемолитического стрептококка группы А в тонзиллярной патологии. / Г. С. Мальцева // Рос. оторинолар. – 2007. – №3(28). – С. 131–139.
5. Пархоменко В. П. Инфекционный мононуклеоз у детей / В. П. Пархоменко, А. Ф. Виноградов. // Рос. мед. журн. – 2005. – №2. – С. 56–58.
6. Покровский В. И. Стрептококки и стрептококкозы / В. И. Покровский, Н. И. Брико, Л. А. Ряпис. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 544 с.
7. Пчеленок С. В. Шейная лимфаденопатия при хроническом тонзиллите и гипертрофии аденоидных вегетаций у детей. Локальная цитокиноterapia: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. В. Пчеленок. – М., 2007. – 26 с.
8. Родионова О. В. Инфекционный мононуклеоз: клиника, новые подходы к диагностике и терапии у детей: Пособие для врачей. / О. В. Родионова, О. А. Аксенов, А. А. Букин. – СПб., 2000. – 15 с.
9. СОЭ и СРБ: что предпочтительней? / Ю. В. Первушин, В. В. Вельков, Л. С. Путренко и др. // Лаборатория. – 2007. – №1. – С. 14.
10. Тимофеева Г. И. Клинико-лабораторное обоснование лечения детей с регионарным шейным лимфаденитом на фоне хронической патологии лимфоидного кольца глотки: Автореф. дис. ...канд. мед. наук / Г. И. Тимофеева. – СПб., 2000. – 24 с.
11. Хмельницкая Н. М. Шейный лимфаденит: проблемы патогенеза и клиники / Н. М. Хмельницкая, А. В. Полевщиков, Г. И. Тимофеева // Новости оторинолар. и логопатол. – 1999. – №4. – С. 114–121.
12. Шейные лимфаденопатии при хронических воспалительных процессах лимфоглоточного кольца у детей / С. В. Пчеленок, М. Р. Богомильский, Л. В. Ганковская и др. // Детская больница. – 2007. – №2 (28). – С. 24–29.
13. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection. / J. I. Cohen // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 481–492.
14. Cunningham M. W. Pathogenesis of group A streptococcal infections / M. W. Cunningham. // Clin. Microbiol. Rev. – 2000. – Vol. 13. – P. 470–511.
15. Jaye D. L. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics / D. L. Jaye, K. B. Waites. // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1997. – Vol. 16, №8. – P. 735–746, quiz. 746–747.