

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ МИОКАРДА У ДЕТЕЙ

Т.А. Руженцова¹, А.В. Горелов¹, Т.В. Смирнова¹, Л.А. Счастливых²

¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

²Детская инфекционная больница № 5, Москва

В статье представлены данные о распространенности, патогенетических и клинических особенностях инфекционных поражений миокарда у детей. Показана необходимость комплексного обследования пациентов с учетом электро- и эхокардиографических результатов, с оценкой уровней активности кардиоспецифичных ферментов. Дана оценка эффективности левокарнитина (Эль-кара) в комплексной терапии миокардитов, миоперикардитов и кардиомиопатий, развивающихся на фоне распространенных острых респираторных и кишечных инфекций.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, острые респираторные инфекции, миокардит, миоперикардит, инфекционная кардиомиопатия, левокарнитин

The article presents data for the incidence, pathogenesis and clinical features of infectious myocardial damage in children. The necessity of a comprehensive examination of the patients with account of electro- and echocardiographic results, with an estimate of cardiac enzymes activity levels is demonstrated. The assessment of efficacy of levocarnitine (Elkar) in the treatment of myocarditis, myopericarditis, and cardiomyopathy, developing on a background of acute respiratory and intestinal infections, is presented.

Key words: acute intestinal infections, acute respiratory infections, myocarditis, myopericarditis, infectious cardiomyopathy, levocarnitine

Во всем мире инфекционные заболевания представляют собой наиболее часто встречающуюся патологию детского возраста. Каждый ребенок болеет до 6–10 раз в год острой респираторной инфекцией и до 4 раз острой кишечной инфекцией (ОКИ). Большинство эпизодов оканчивается выздоровлением. Однако в некоторых случаях развиваются осложнения, затягивающие выздоровление, а иногда и приводящие к жизнеугрожающим состояниям. Сердечно-сосудистая система вовлекается в патологический процесс у 80 % пациентов [1]. У значительной части больных реакции можно считать функциональными, закономерно развивающимися в ответ на инфекционно-воспалительный процесс. Но, по данным проведенных клинических и патологоанатомических исследований, примерно у 5 % детей возможно развитие миокардита, резко ухудшающего течение и прогноз основного заболевания. По статистике, лишь около четверти поражений миокарда, приведших к летальному исходу, были диагностированы при жизни [2].

Многие распространенные возбудители способны оказывать прямое или опосредованное повреждающее действие на сердечную мышцу. Так, вирусы после попадания в кровоток могут

фиксироваться непосредственно на кардиомиоцитах, тем самым индуцируя апоптоз клетки. Присоединение к иммунокомпетентным клеткам крови вызывает выработку лимфоцитами цитокинов. Из них основное значение в разрушении клеток миокарда имеют фактор некроза опухолей α и поверхностный растворимый фактор апоптоза. Показано, что цитокины могут обратимо снижать сократимость миокарда, не вызывая гибели клеток [3]. Воздействуя на клетки эндотелия капилляров, вирусы способствуют активному высвобождению оксида азота, что приводит к расширению сосудов, ухудшению микроциркуляции, возникновению сладж-синдрома, что ведет к нарушению поступления необходимых веществ к активно работающей мышце сердца, в первую очередь кислорода, что также неблагоприятно сказывается на деятельности миокарда. Кардиотоксичным действием обладают такие компоненты инфекционно-воспалительного процесса, как брадикинин, серотонин, лейкотриены, эйкозаноиды, гистамин, лизосомальные ферменты, криоглобулины [4]. Повреждение мембран кардиомиоцитов и митохондрий вызывают свободные радикалы, интенсивно образующиеся в условиях инфекционно-воспалительного про-

цесса. При ОКИ существенное значение имеют водноэлектролитные нарушения. Лекарственные препараты, например анальгин и сульфаниламиды, также могут оказывать токсическое действие на миокард [5–7].

Некоторые вирусы, например относящиеся к группе герпесподобных, способны длительно персистировать в организме, находясь в латентном состоянии, и активизироваться на фоне ослабления иммунитета при присоединении интеркуррентной инфекции. У таких больных развитие клинических, лабораторных, электрокардиографических (ЭКГ) и ультразвуковых (ЭХО-КГ) признаков поражения миокарда зачастую бывает сложно связать с первоначальным этиологическим фактором. Подтвердить диагноз может обнаружение вирусных частиц в биоптатах сердечной мышцы.

У значительной части больных самостоятельное выздоровление происходит в течение нескольких дней или недель без специального лечения. Однако у некоторых детей возможно длительное сохранение симптоматики, требующей дополнительной терапии [8–10]. Клинические симптомы инфекционных поражений миокарда (ИПМ) неспецифичны и многообразны. Нередко заболевание маскируется симптомами вегетативной дистонии,

Таблица 1. Клинические формы основного заболевания в группах пациентов, включенных в исследование

Клиническая форма	Основная группа (Элькар), n = 30 (100 %)	Группа сравнения "А" (Рибоксин), n = 30 (100 %)	Группа сравнения "В", n = 37 (100 %)
Ринофарингит (%)	20 (67)	17 (57)	11 (30)
Ангина (%)	0	1 (3)	2 (5)
Бронхит (%)	2 (7)	4 (13)	3 (8)
Обструктивный бронхит (%)	2 (7)	0	0
Пневмония (%)	16 (53)	10 (33)	16 (43)
Гастроэнтерит (%)	14 (47)	15 (50)	17 (46)
Гастроэнтероколит (%)	8 (27)	6 (20)	7 (19)

малых аномалий развития сердца [11]. Определенные жалобы предъявляют только дети старшей возрастной группы. Нередко беспокоят одышка (при легких формах только во время физических нагрузок), боли в грудной клетке разнообразного характера, пастозность, кашель. Следует помнить, что при поражениях заднедиафрагмальных отделов сердца могут отмечаться боли в животе, иногда сопровождающиеся диареей в легкой форме. Для своевременной диагностики сердечно-сосудистых осложнений необходимо проводить комплексное обследование детей с определением кардиоспецифических ферментов и белков, учитывать впервые изменения ЭКГ и ЭХО-КГ.

Лечение осложнений должно быть комплексным, включать этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. Исходя из патогенеза ИПМ, важными компонентами являются поддержание энергетического обмена в митохондриях, активизация синтеза АТФ и защита липидного слоя клеточных мембран от повреждения свободными радикалами. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено достаточно большое количество лекарственных средств и биологически активных добавок, способных улучшать метаболические процессы в клетках, стабилизировать кардиомиоциты. Для применения в педиатрической практике необходимо выбирать препарат, достаточно эффективный и вместе с тем безопасный. Этим требованиям соответствует левокарнитин, или витамин В11. В клетках организма он переносит длинноцепочечные жирные кислоты, необходимые для синтеза АТФ, через внутреннюю мембрану митохондрий. Недавно была открыта способность левокарнитина предотвращать апоптоз кле-

ток путем ингибирования церамидов и каспаз. Проведены исследования, подтверждающие его эффективность при синдроме вегетативной дистонии [12], постгипоксических поражениях миокарда [13, 14], нарушениях ритма [15], миокардитах и кардиомиопатиях [10, 11], митохондриальной недостаточности [16].

Цель проведенного нами исследования состояла в оценке эффективности левокарнитина (Элькар) при лечении сердечно-сосудистых осложнений, развивающихся на фоне распространенных острых инфекционных заболеваний у детей.

Пациенты и методы

В исследование были включены 97 детей в возрасте от 1 до 10 лет, госпитализированных в детскую инфекционную больницу № 5 СВАО Москвы с острыми инфекционными заболеваниями, у которых в ходе обследования были впервые в жизни выявлены признаки миокардита, миоперикардита или инфекционной кардиомиопатии (ИКМ). Диагноз подтвержден в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра и рекомендациями Американской ассоциации кардиологов [6, 7, 17, 18] на основании впервые выявленных клинических, электрокардиографических, лабораторных и ультразвуковых данных. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Среди больных были 68 мальчиков и 29 девочек. Основную группу составили 30 пациентов, которым дополнительно к базисной терапии был назначен левокарнитин (Элькар) в дозе 30 мг/кг/сут. В группу сравнения "А" включили 30 пациентов, получавших инозин (Рибоксин), в среднем – 10 мг/кг/сут. Информированное согласие подписывалось одним из родителей. Группу

сравнения "В", в которую вошли 37 детей, не получавших дополнительной метаболической терапии, мы сформировали ретроспективно. Все группы были сопоставимыми по возрасту, полу, этиологической структуре основного заболевания, степени тяжести, осложнениям, сопутствующей патологии и проводимой базисной терапии.

Большинство пациентов были в возрасте от одного до трех лет. Все заболевшие были госпитализированы с первых по четвертые сутки от момента начала основного заболевания. Преобладали дети со среднетяжелым состоянием. У большей части имело место сочетание симптомов острого респираторного заболевания (ОРЗ) и ОКИ. Почти у половины детей были выявлены пневмония, преимущественно односторонняя, в единичных случаях – острый (иногда обструктивный) бронхит или ангина. ОКИ у большинства пациентов проявлялась в виде гастроэнтерита, значительно реже – гастроэнтероколита. Клинические формы представлены в табл. 1.

С целью определения возбудителя всем больным проведен анализ мазков из носа и зева, а также фекалий с использованием полимеразной цепной реакции, бактериологических и серологических методов. Этиология была установлена немногим более чем у половины больных. Полученные данные представлены в табл. 2. Наиболее часто определялись вирусы парагриппа. У 7 детей было выявлено одновременно от 2 до 4 возбудителей.

Для уточнения характера патологии и определения объема необходимой терапии мы провели клинический осмотр, выполнили клинический и биохимический анализы крови, регистрировали ЭКГ на 12-канальном аппарате Cardiovit AC104PC (SHILLER, Швейцария); ЭХО-КГ выполнили с

Таблица 2. Этиологическая структура групп пациентов, включенных в исследование

Этиология заболевания	Основная группа (Элькар), n = 30 (100 %)	Группа сравнения "А" (Рибоксин), n = 30 (100 %)	Группа сравнения "В", n = 37 (100 %)
Парагрипп (%)	9 (30)	6 (20)	11 (30)
Аденовирусная инфекция (%)	3 (10)	4 (13)	5 (14)
Респираторно-синциальная инфекция (%)	2 (7)	0	3 (8)
Сальмонеллез (%)	3 (10)	5 (17)	6 (16)
Иерсиниоз (%)	1 (3)	0	0
Ротавирусная инфекция (%)	4 (13)	4 (13)	5 (14)
Норавирусная инфекция (%)	0	0	1 (3)
Неуточненное ОРЗ (изолированно) (%)	3 (10)	5 (17)	7 (19)
Неуточненная ОКИ (изолированно) (%)	5 (17)	3 (10)	2 (5)
Неуточненное ОРЗ в сочетании с неуточненной ОКИ (%)	5 (17)	7 (23)	5 (14)

помощью ультразвукового аппарата ACCUVIX XQ (MEDISON, Корея). ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях с расшифровкой по общепринятой методике [19].

ЭХО-КГ проведена в одно-, двумерном и доплеровских (импульсно-волновом, непрерывно-волновом) режимах с применением цветного картирования. Определили конечные размеры левого желудочка в систолу и в диастолу, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) в систолу и в диастолу, толщину задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в систолу и в диастолу, размеры правого желудочка и предсердий; оценили состояние клапанов и перикарда. С помощью компьютерной программы вычислили конечные объемы левого желудочка в систолу и диастолу, ударный и минутный объемы, фракцию выброса, фракцию укорочения, массу миокарда левого желудочка. С целью оценки диастолической функции желудочков в импульсно-волновом режиме измерили максимальные скорости трансмитрального и транстрикуспидального потоков в начале (пик Е) и конце (пик А) диастолы, продолжительность фазы изоволюмического расслабления, время замедления раннего диастолического наполнения. Полученные значения сопоставили с нормативными показателями для соответствующей площади поверхности тела [20, 21].

Активность кардиоспецифичных ферментов измерили с применением количественного оптимизированного ультрафиолетового теста: МВ-креатинфосфокиназы (МВ-КФК), α -гидроксibuтиратдегидрогеназы (α -ГБДГ) и аспарагиновой трансаминазы (АСТ).

На 12–15-й день провели повторные осмотр, лабораторную диагностику, ЭКГ, ЭХО-КГ.

Спустя месяц после начала лечения всех пациентов пригласили на осмотр и дополнительное обследование. При сохранении симптоматики терапию продолжили еще в течение месяца. По результатам обследования на 56–64-й день терапии по необходимости лечение продлевали еще на месяц, после чего оценивали итоговую эффективность.

Статистическая обработка всех полученных данных осуществлялась на персональном компьютере с использованием программы Statistica, версия 6.1. Вычислялись среднее значения (М), ошибка среднего арифметического (m), критерий значимости "р" с помощью теста Вилкоксона. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам обследования, на основании сочетания впервые выявленных клинических симптомов, изменений ЭКГ, повышения активности кардиоспецифичных ферментов, дан-

ных ЭХО-КГ почти у половины детей, вошедших в исследование, диагностирован острый инфекционный миокардит, реже – миоперикардит. В остальных случаях нарушения соответствовали ИКМ. Дети с неярко выраженными т. н. функциональными нарушениями или кардиопатией в нашем исследовании не участвовали. Степень тяжести определяли в соответствии с международными рекомендациями [6, 7, 22]. Как следует из табл. 3, все группы пациентов были полностью сопоставимы между собой по кардиологическим осложнениям и степени их тяжести.

Среди клинических симптомов наиболее часто отмечали систолический шум (92%), приглушенность или глухость тонов сердца (48%), повышение артериального давления (32%), тахикардию, не адекватную температуре тела (26%), брадикардию, не соответствующую фазе заболевания (20%). Реже наблюдали артериальную гипотензию (20%), расширение перкуторных границ сердца (16%), пастозность (5%). Изменения на ЭКГ касались в основном (78%) процессов реполяризации. Отмечали сглаженность (40%) или инверсию (15%) зубца Т, депрессию (22%) или элевацию (18%) сегмента ST в двух отведениях или более. Повышение электрической активности желудочков (левого и/или правого) наблюдали у 32% детей. Те или другие нарушения внутрижелу-

Таблица 3. Нозологические формы сердечно-сосудистых осложнений в группах пациентов, включенных в исследование

Нозологическая форма	Основная группа (Элькар), n = 30 (100 %)	Группа сравнения "А" (Рибоксин), n = 30 (100 %)	Группа сравнения "В", n = 37 (100 %)
Острый миокардит, легкое течение (%)	6 (20)	7 (23)	5 (14)
Острый миокардит, среднетяжелое течение (%)	9 (30)	6 (20)	8 (22)
Острый миоперикардит, легкое течение (%)	0	2 (7)	1 (3)
Острый миоперикардит, среднетяжелое течение (%)	2 (7)	0	1 (3)
ИКМ (%)	13 (43)	15 (50)	22 (59)

дочковой проводимости регистрировались у 39 % детей. Реже регистрировали снижение вольтажа зубцов R (22 %) и атриовентрикулярную блокаду 1-й степени (5 %). У большинства (72 %) пациентов одновременно отмечали сочетание от двух до четырех нарушений.

В анализе крови у всех пациентов, включенных в исследование, обнаружено повышение активности одного, двух или трех кардиоспецифических ферментов. У 43 % больных наблюдали гиперферментемию одновременно по МВ-КФК, α -ГБДГ и АСТ. Несколько реже отмечали сочетанное повышение активности МВ-КФК и α -ГБДГ (33 %), а еще реже – МВ-КФК и АСТ (6 %). Изолированное увеличение уровня МВ-КФК было у 11 % больных, α -ГБДГ – у 6 %.

По результатам ЭХО-КГ увеличение размеров одной или более камер сердца мы выявили у 45 % детей – чаще всего по типу эксцентрической гипертрофии. У 18 % детей отмечено снижение сократимости миокарда левого желудочка. В 42 % случаев регистрировали утолщение ЗСЛЖ, в 8 % – МЖП. По результатам доплерографического исследования нарушение диастолической функции одного (48 %) или обоих желудочков наблюдалось у 92 % пациентов, что выражалось в нарушении соотношения пиков E и A, увеличении времени изоволюмического расслабления, снижении времени замедления. У 18 % детей наблюдали патологическую регургитацию на одном или более клапанах, что, как правило, сочеталось с эксцентрической гипертрофией желудочков и расширением предсердий.

Спустя 2 недели с момента начала лечения левокарнитином у всех больных мы наблюдали положительную динамику в клинической картине по уровню кардиоспецифических ферментов, по данным ЭКГ и ЭХО-КГ.

Обследование, проведенное в конце 1-го месяца, показало полное выздоровление 16 (53 %) больных основной группы. У 6 (20 %) детей нормализация всех показателей отмечена через 2 месяца, еще у 5 (17 %) – через 12 недель. Стойкие изменения спустя

Рис. 1. Средние сроки нормализации исследованных показателей при миокардитах, миоперикардитах и кардиомиопатиях в сравниваемых группах детей

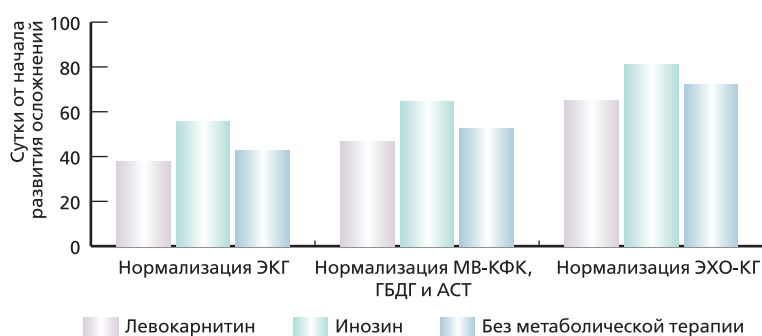
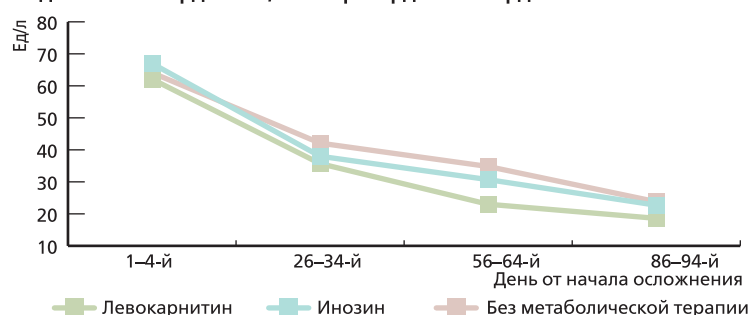


Рис. 2. Средние уровни активности МВ-КФК в динамике в сравниваемых группах детей с миокардитами, миоперикардитах и кардиомиопатиях



3 месяца мы наблюдали лишь у троих пациентов. У одного ребенка отмечен пролапс митрального клапана с регургитацией в сочетании с небольшой гиперферментемией и неспецифическими изменениями на ЭКГ, у другого – нарушение диастолической функции с миграцией водителя ритма, у третьего – нарушение реполяризации с гипертрофией задней стенки левого желудочка по данным ЭХО-КГ.

На рис. 1 показаны средние сроки нормализации ЭКГ, уровней активности кардиоспецифических ферментов и показателей ЭХО-КГ в сравниваемых группах. Статистическая обработка данных с применением теста Вилкоксона показала, что добавление левокарнитина (Элькара) способствовало достоверно более ранней нормализации по всем параметрам по сравнению с группой детей, не получавших метаболических препаратов. Достоверных отличий от пациентов, принимавших инозин (Рибоксин), не отмечено – возможно, из-за небольшого количества обследованных.

Средние уровни активности кардиоспецифических ферментов в динамике на фоне приема левокарнитина были существенно ниже, чем в группах сравнения. Динамика среднего уровня активности МВ-КФК как самого чувствительного из применявшихся лабораторных показателей показана на рис. 2. Видно, что у больных, получавших левокарнитин, наблюдали более выраженное снижение ферментемии к концу 2-го и 3-го месяцев наблюдения, чем при приеме инозина или в отсутствие метаболической терапии.

Таким образом, при парагриппе, аденовирусной, респираторно-синцитиальной и ротавирусной инфекциях, а также при сальмонеллезе у детей возможно развитие миокардитов, миоперикардитов и ИКМ. Необходимым компонентом терапии являются метаболические препараты. Добавление к основной терапии левокарнитина (Элькара) способствует сокращению продолжительности заболевания при ИПМ у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Финогеев Ю.П., Лобзин Ю.В., Волжанин В.М. и др. Поражения сердца при инфекционных болезнях. СПб., 2003, 251 с.
2. Dancea A, Cote A, Rohlicek C, et al. Патология сердца при неожиданной внезапной смерти у детей раннего возраста // Вопросы современной педиатрии. 2002. Т. 1(6). С. 15–20.
3. Burianac J, Buserb P, Erikssona U. Myocarditis: the immunologist's view on pathogenesis and treatment. *Swiss Med Wkly* 2005;15:359–64.
4. Палеев Н.Р., Левина Л.И. Некоронарогенные заболевания сердца: миокардиты, кардиомиопатии, дистрофии миокарда. // В кн. Диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей в 3 т. / Под общей ред. Ф.И. Комарова Т. 1. Болезни сердечно-сосудистой системы, ревматические болезни / Под ред. Е.Е. Горина М., 1991. С. 251–300.
5. Амосова Е.Н., Ангалуца П.А., Викторов А.П. и др. Лекарственные поражения сердца // Терапевтический архив. 1991. № 8. С. 147–151.
6. Wynne J, Braunwald E. The cardiomyopathies. In book: Braunwald E., Zipes D. P., Libby P., eds. "Heart Disease: A Textbook of cardiovascular Medicine". Philadelphia, 2005:1697–718.
7. Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М., 2008. 324 с.
8. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Миокардиты в клинической практике: современные представления о старой болезни // РМЖ. 2001. № 10. С. 423–26.
9. Руженцова Т.А., Горелов А.В., Мельникова Г.В. Нарушения функции миокарда у детей, больных острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии // Инфекционные болезни. 2009. № 7(1). С. 38–42.
10. Руженцова Т.А. Состояние миокарда у детей, больных острыми кишечными инфекциями. Дисс. канд. мед. наук. 2006. 162 с.
11. Руженцова Т.А., Горелов А.В., Смирнова Т.В. и др. Метаболическая терапия при миокардитах и кардиомиопатиях, развившихся у детей, больных распространенными острыми инфекционными заболеваниями // Инфекционные болезни. 2010. Т. 8(3). С. 39–45.
12. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Захарова И.Н. и др. Коррекция кардиальных изменений при вегетативной дистонии у детей и подростков: акцент на эффективность энерготропной терапии // Consilium medicum. Педиатрия. 2009. № 3. С. 109–113.
13. Гнусев С.Ф., Шибеев А.Н., Федерякина О.Б., Иванов Д.А. Современные подходы к диагностике и лечению гипоксической ишемии миокарда у новорожденных. III Российский Конгресс "Современные технологии в педиатрии и детской хирургии". М., 2004. С. 166.
14. Ледяев М.Я., Заячникова Т.Е., Леденев Б.Б. и др. Метаболическая терапия постгипоксической кардиопатии у новорожденных. III Российский конгресс "Современные технологии в педиатрии и детской хирургии". М., 2004. С. 185.
15. Петров В.И., Ледяев М.Я., Заячникова Т.Е. и др. Динамика параметров электрокардиограммы и вариабельности сердечного ритма у новорожденных с транзиторной ишемией миокарда на фоне лечения препаратом Элькар // Педиатрическая фармакология. 2003. № 1(3). С. 60–3.
16. Леонтьева И.В. Роль L-карнитина в метаболизме миокарда и возможности его применения для лечения заболеваний сердца (научный обзор). М., 2002. 32 с.
17. Гуревич М.А. Проблема некоронарогенных заболеваний миокарда в клинической практике // РМЖ. 1998. Т. 6(24). С. 1523–31.
18. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*. 2006;113:876–90.
19. Макаров Л. М. ЭКГ в педиатрии. М., 2002. 274 с.
20. Детская ультразвуковая диагностика / Под ред. М.И. Пыкова, К.В. Ватолина М., 2001. С. 114–274.
21. Функциональная диагностика в кардиологии. В 2 томах / Под ред. Л.А. Бокерия, Е.З. Голуховой, А.В. Иваницкого М., 2005.
22. Орлова Н.В., Парийская Т.В. Кардиология: новейший справочник педиатра. М., 2003. 618 с.

Информация об авторах:

Руженцова Татьяна Александровна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.
Тел. 8 (499) 182-15-56, e-mail: ruzhencova@post.ru;

Горелов Александр Васильевич — доктор медицинских наук, профессор Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.
Тел. 8 (499) 182-09-92;

Смирнова Татьяна Васильевна — аспирант клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.
Тел. 8 (499) 182-09-92;

Счастлиых Лариса Александровна — заведующая лабораторией детской инфекционной больницы № 5 Москвы.
Тел. 8 (499) 182-11-56