

*О.Ф. Кардаш,
Я.Л. Белавина,
Ю.П. Островский*

Система гемостаза в течение первого года после аортокоронарного шунтирования

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск

Лабораторно – диагностическим аспектом проблемы ведения больных после АКШ является определение гуморальных факторов риска окклюзионно – тромботического процесса. В статье представлены параметры системы гемостаза больных ИБС в течение первого года после хирургической реваскуляризации миокарда и показана их значимость на различных этапах после операции. Ключевые слова: гемостаз, АКШ

Коронарное шунтирование является методом выбора для лечения наиболее тяжелых форм ИБС. Однако опыт послеоперационного наблюдения свидетельствует о постепенном снижении позитивного эффекта операции. Рецидивы стенокардии и прогрессивное ухудшение качества жизни оперированных происходят на фоне нарастающего с годами процесса окклюзирования шунтов и коронарных артерий. Количество больных с инфарктом миокарда и возвратной стенокардией в течение первого послеоперационного года достигает 53% [5]. Поэтому поиск путей “продления жизни шунта” не утрачивает своей актуальности. Лабораторно – диагностическим аспектом этой проблемы является определение гуморальных факторов риска окклюзионно – тромботического процесса [4, 6].

Цель. Оценить состояние системы гемостаза у больных ИБС в течение первого года после аортокоронарного шунтирования.

Материал и методы

В исследовании анализировались данные 50 больных (средний возраст $53,8 \pm 1,5$ лет) стабильной стенокардией 3-4 функциональных классов (ФК) и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, которым была выполнена полная хирургическая реваскуляризация миокарда в условиях искусственного кровообращения (35 пациентов) или на работающем сердце (15 человек). Антиагрегантное лечение ацетилсалициловой кислотой (АСК) в дозе 160 мг/сутки прекращалось за 3-4 дня до операции и возобновлялось через 6 часов после вмешательства.

Агрегационные свойства тромбоцитов изучались с помощью турбидиметрического метода на анализаторе агрегации тромбоцитов АТ-2110 “SOLAR” с динатриевой солью аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) в концентрации $1,5 \cdot 10^{-6}$ М. Динамику агрегационных функций тромбоцитов оценивали по скорости (САТ), степени (СТАТ) и времени агрегации тромбоцитов (ВАТ).

Общепринятыми в гемостазиологии методами определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПТВ), антитромбин III (АТ III), фибриноген (Ф), растворимые фибрин мономерные комплексы (РФМК), Хагеман-зависимый фибринолиз (ХЗФ), индекс резерва плазминогена (ИРП). Исследования выполнялись до операции, интраоперационно, на 1, 3, 7 сутки и через 1, 3, 6, 12 месяцев после.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Excell 7,0 для Windows. Сравнение между группами проводили с помощью t-критерия Student, для непараметрических данных использован тест Fisher. Данные в тексте и

таблицах представлены в виде среднее значение \pm средняя ошибка.

Результаты и обсуждение

Стартовое исследование агрегационных функций тромбоцитов выявило гипо-, нормо- и гиперагрегационные варианты ответа тромбоцитов на АДФ (рис. 1). Первый вариант регистрировался у 26% пациентов и характеризовался уменьшением скорости и степени агрегации, сокращением времени реакции. Нормоагрегация определена у 30% пациентов. Параметры функции тромбоцитов в этом случае не отличались от показателей здоровых лиц. Однако в 66,7% исследований время агрегации тромбоцитов было укорочено. Гиперагрегационное состояние первичного звена гемостаза наблюдалось у 22 (44%) больных. Проявлением гиперагрегации было увеличение скорости и степени агрегации при двухфазном процессе в 16 (72,7%) исследованиях. В 6 (27,3%) случаях период агрегации был укорочен.



Рис. 1 Вариабельность ответа тромбоцитов на стационарном этапе

Учитывая АПТВ, система плазменной коагуляции 46% больных накануне операции характеризовалась повышенной прокоагулянтной активностью, что отражалось в укорочении показателя на 10,3% по сравнению с показателями здоровых лиц ($p < 0,001$). Активность факторов протромбинового комплекса определяла нормальную реализацию II фазы свёртывания крови. Уровень фибриногена ($3,20 \pm 0,13$ г/л) достоверно ($p < 0,001$) превышал средний нормальный показатель ($2,65 \pm 0,07$ г/л), и находился вне пределов физиологического диапазона у 14 (28%) пациентов. Концентрация РФМК более 50 нг/л отмечалась у 12 (24%) больных. Умеренное снижение антитромбина III (до 72%) выявлялось в 26% случаев. Угнетение фибринолитической активности крови было выявлено у 50% больных: ХЗФ удлинялся до $16,5 \pm 0,9$ мин. Таким образом, показатели плазменного гемостаза на дооперационном этапе свидетельствовали о преобладании у больных коагуляционного потенциала над механизмами противосвёртывания, что согласовывается с данными других авторов о состоянии свертывающей системы крови при ишемической болезни сердца [1].

На начальном этапе операции (после вводного наркоза) обнаруживался гипоагрегационный сдвиг вследствие чего у всех больных длительность агрегационного процесса сокращалась вдвое ($p < 0,05$). Влияние наркоза на тромбоциты с гиперагрегационным вариантом ответа также состояло в смещении показателей в сторону гипоагрегации, однако, по отношению к нормальным значениям сохранялись увеличенные скорость и степень агрегации. В системе гемокоагуляции определялся исходный баланс между свёртывающей, антикоагулянтной и фибринолитической активностью крови, наметилась тенденция к снижению уровня фибриногена, вероятно, за счёт гемодилюции (гематокрит снизился до $32,1 \pm 4,5\%$ против исходного $37,0 \pm 5,3\%$, $p = 0,04$) [2].

Оценка агрегационных свойств тромбоцитов на этапе наложения кожных швов в сравнении с предыдущим этапом и показателями здоровых лиц обнаружила значительное угнетение их функции более выраженное у пациентов, аортокоронарное шунтирование которым было выполнено в условиях искусственного кровообращения (ИК). В этом периоде в плазме периферической крови отмечалось снижение уровня тромбоцитов по сравнению с исходной величиной ($p < 0,001$), но в пределах физиологических колебаний. Количество гипоагрегационных графиков, на которых регистрировалось высокодостоверное ($p < 0,001$) снижение функции клеточного звена гемостаза по всем исследуемым параметрам, увеличилось до 80%. Гиперагрегационный ответ тромбоцитов на стимул АДФ отсутствовал. В 20% случаев наблюдались агрегатограммы с нормальными скоростными значениями. Однако вторичная агрегация не регистрировалась, что определяло укорочение времени агрегации в целом.

Показатели плазменного гемостаза свидетельствовали о гипокоагуляционном состоянии свертывающей системы. Несмотря на адекватную нейтрализацию гепарина протамина сульфатом, отмечалось торможение протромбинообразования (ПТВ составило $18,8 \pm 2,2$ с, $p = 0,04$ по сравнению с показателями здоровых лиц), снижение уровня фибриногена до $2,3 \pm 0,1$ г/л (преимущественно у больных после операции в условиях ИК-1, $9 \pm 0,1$ г/л, $p = 0,04$), как по сравнению с исходными, так и с параметрами здоровых ($p < 0,05$).

В течение первого часа после операции у всех больных сохранялись показатели плазменного гемостаза предыдущего этапа, однако отмечалось повышение агрегационного потенциала, возможно, за счёт выброса в кровоток молодых активных форм клеток [6].

Согласно схеме терапии после АКШ всем больным в течение суток назначался аспирин в дозе 160 мг. Антиагрегантное влияние АСК проявлялось стабильным отсутствием второй фазы агрегации на 3 сутки у 45 (90%) больных при тех же условиях постановки агрегационного теста (АДФ 1,5 мкМ), при которых тромбоциты здоровых лиц реагируют необратимым склеиванием и развитием двухфазной агрегации. Признаком, сопутствующим отсутствию вторичной агрегации и, соответственно, значительному укорочению времени реакции, была нормальная или сниженная степень агрегации в 84% исследований. Однако, несмотря на однотипную антиагрегантную терапию, тромбоциты сохраняли вариабельность ответа. В интервале между первыми и седьмыми сутками после операции отмечались гиперагрегация у 16% (на 3 сутки) и 22% (на 7 сутки) пациентов, в 10% случаях регистрировалась вторая волна агрегации, что свидетельствовало об отсутствии антиагрегантного эффекта ацетилсалициловой кислоты (рис. 1).

Состояние плазменного гемостаза на первые сутки после операции характеризовалось нормальной активностью факторов, определяющих реализацию I и II фаз свёртывания крови, восстановлением уровня фибриногена без достоверной ($p > 0,05$) разницы между группами больных, которым АКШ было выполнено в условиях ИК или на работающем сердце.

Известно, что обширные оперативные вмешательства сопровождаются интенсификацией коагуляционных механизмов, обусловленной массивной тромбопластинемией [5]. Роль вторичного звена гемостаза в развитии неблагоприятных кардиальных исходов после аортокоронарного шунтирования спорна [7, 9]. Однако мы наблюдали гиперактивацию факторов протромбиназообразования

(укорочение АПТВ до $32,3 \pm 1,3$ с), повышение концентрации растворимых фибриномономерных комплексов на $245,1 \pm 10,8\%$ с 3 суток послеоперационного периода (рис. 2).

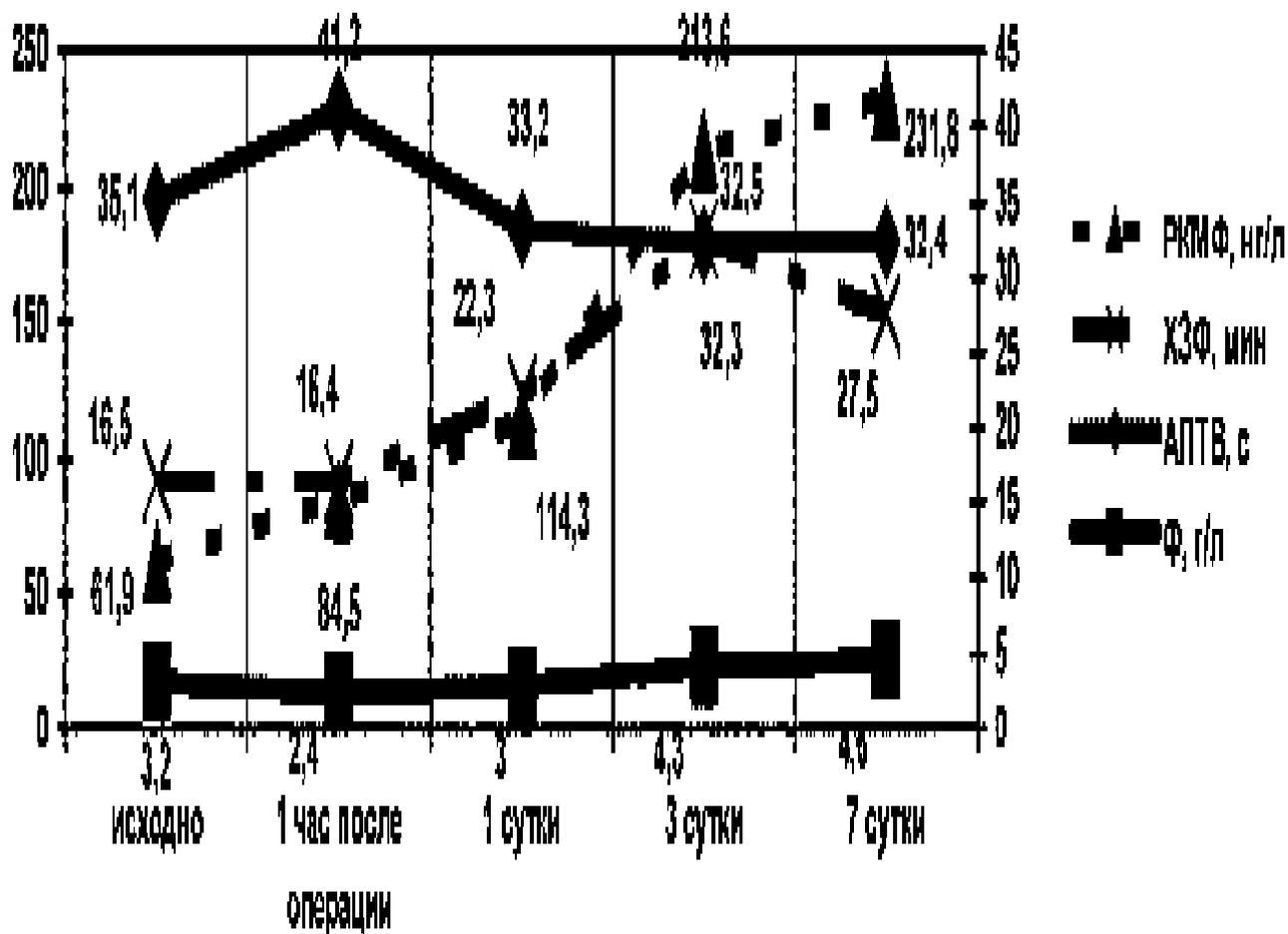


Рис. 2. Динамика параметров свертывающей системы на стационарном этапе

Активации свертывающих механизмов способствовало нарастание ($p < 0,001$) содержания фибриногена до $4,6 \pm 0,9$ г/л, а также значительное угнетение ($p < 0,001$) фибринолитической активности: ХЗФ был удлинен до $27,5 \pm 1,7$ мин, индекс резерва пламиногена (ИРП) снижен до $69,5 \pm 2,0\%$. Гиперкоагуляция в послеоперационном периоде сочеталась с гиперагрегацией тромбоцитов у 16% (на 3 сутки) и у 22% (на 7 сутки) больных, у остальных проявлялась самостоятельно.

Следовательно, с первых суток наблюдаемые больные демонстрировали гиперактивацию свертывающей системы и вариабельность агрегации тромбоцитов на фоне угнетения фибринолитической активности плазмы крови и повышения концентрации фибриногена. Следует отметить этапность изменений в клеточном и плазменном звеньях гемостаза. Наибольшая функциональная активность тромбоцитов регистрировалась на 1 сутки послеоперационного периода, в то время как гиперкоагуляционные нарушения максимально проявлялись с 3 суток после операции. В эти же сроки (с 3 суток) происходило снижение фибринолитического потенциала (рис. 2).

В отдаленном периоде после АКШ состояние клеточного гемостаза 24 больных с высокой чувствительностью к АСК на стационарном этапе характеризовалось ингибированием секреторной фазы агрегации тромбоцитов (ВАТ_{1,5} $135,4 \pm 9,1$ с, $p < 0,001$ в сравнении со здоровыми) со снижением СТАТ_{1,5} до $35,4 \pm 2,4\%$ (рис. 3) через 1 и 3 месяца после операции у 91,7% пациентов. В 8,3% случаев отмечалась нормализация

амплитудных параметров агрегатограммы (СТАТ1,5 составила $52,8 \pm 4,7\%$), что являлось признаком ускользания от антиагрегантного влияния ацетилсалициловой кислоты. К 6 месяцу наблюдения отмечено увеличение количества тромбоцитов (с $281,5 \pm 13,2 \cdot 10^9/\text{л}$ до $345,4 \pm 8,1 \cdot 10^9/\text{л}$, $p=0,027$) и нормо-/гиперварианта ответа тромбоцитов на АДФ до 12,5%. Отсутствие блокады секреторной фазы регистрировалось у одного (4,2 %) больного, что свидетельствовало об отсутствии влияния аспирина на функцию тромбоцитов.



Рис. 3. Агрегационная активность тромбоцитов в отдаленном периоде после АКШ у больных с высокой (А) и низкой (Б) чувствительностью к аспирину

Через 1 год после реваскуляризации миокарда степень вторичной агрегации (СТАТ1,5) значимо ($p=0,002$) увеличилась ($48,1 \pm 2,9\%$ против $35,4 \pm 2,4\%$ на 7 сутки) по сравнению с ранним послеоперационным этапом, но не достигала уровня значений здоровых лиц ($56,78-76,82\%$). Гиперагрегация отмечалась в 4,2%, нормаагрегация – в 8,3%, т.е. ускользание от антиагрегантного воздействия аспирина в течение первого послеоперационного года наблюдалось у 12,5% больных с высокой чувствительностью к АСК в стационаре.

Среди 26 больных, продемонстрировавших на стационарном этапе низкую чувствительность к АСК, через 1 и 3 месяца после операции отмечалось недостоверное снижение активности тромбоцитов по сравнению с аналогичными показателями на 7 сутки ($p=0,10$). На этапе 6 месяцев в 26,9% случаев наблюдалось восстановление чувствительности к аспирину (произошло снижение СТАТ1,5, укорочение ВАТ1,5), что привело к незначимому ($p_{7\text{сутки}}=0,23$) уменьшению параметров клеточного гемостаза в целом по данной группе больных.

Состояние вторичного звена гемостаза на начало амбулаторного этапа характеризовалось укорочением 1 фазы свертывания на $25,4 \pm 2,1\%$, повышением уровня фибриногена на $71,9 \pm 9,4\%$, растворимых комплексов мономеров фибрина в 1,5-8,4 раза, замедлением фибринолиза в 1,8-4,9 раза (рис. 4).

Через 1 месяц после операции произошло восстановление уровня фибриногена ($3,0 \pm 0,7$, $p_{здоровые}=0,17$), фибринолитической активности (ХIIа-зависимый фибринолиз-ХЗФ-достиг уровня нормальных параметров $11,2 \pm 1,3$ мин, $p_{здоровые}=0,16$). Вместе с тем, сохранялось ускорение протромбинаобразования (АПТВ составляло $30,1 \pm 1,3\text{с}$, $p_{здоровые}=0,02$), повышение концентрации растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ $116,0 \pm 14,7$ нг/л, $p_{здоровые}=0,03$) и умеренное снижение индекса резерва плазминогена (ИРП $87,5 \pm 2,3\%$ $p_{здоровые}=0,04$).

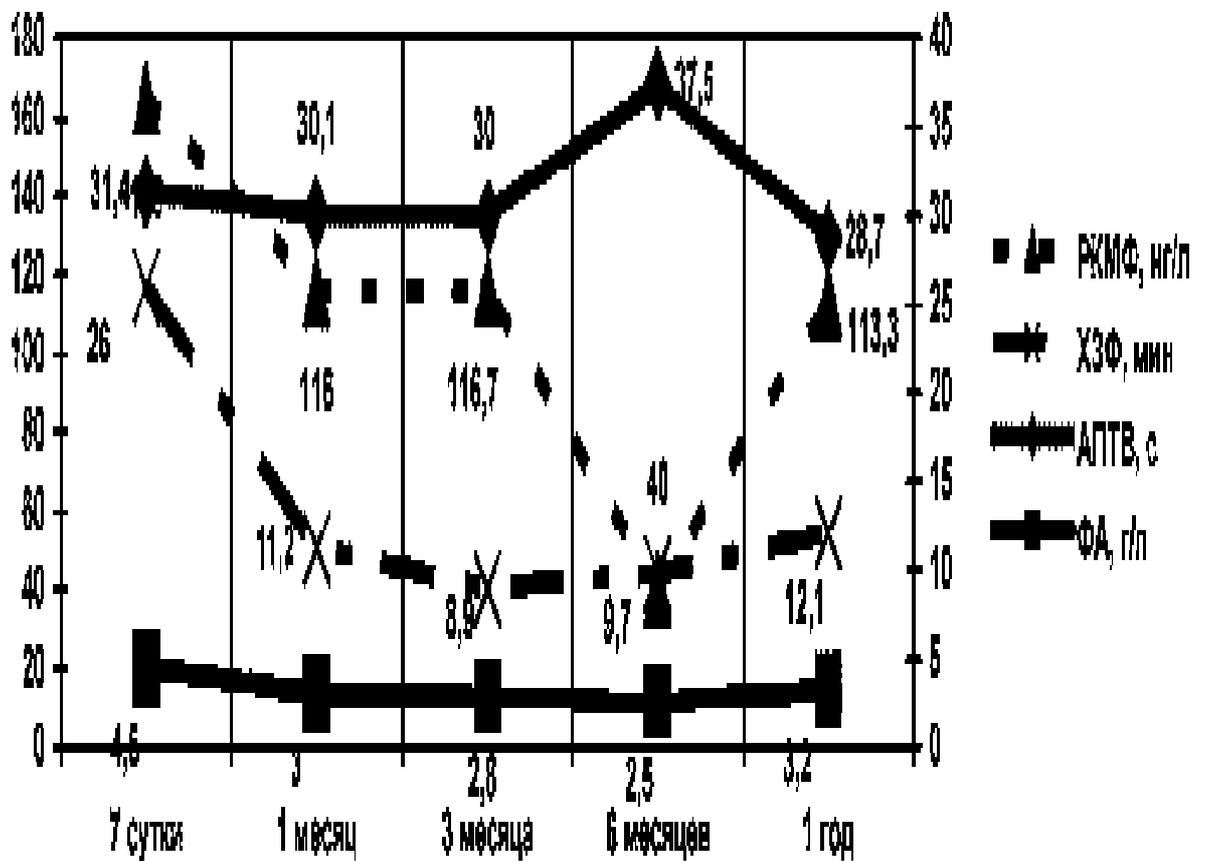


Рис. 4. Динамика параметров свертывающей системы на амбулаторном этапе

Нормализация ИРП регистрировалась в 3 месяца, АПТВ и РКМФ-через полгода после АКШ. Однако состояние прокоагулянтной активности было неустойчивым: к году после реваскуляризации миокарда наблюдалось сокращение АПТВ до $28,7 \pm 1,1$ с, уровень РКМФ составлял $113,3 \pm 14,4$ нг/л. Таким образом, в отдаленном послеоперационном периоде сохранялась повышенная тромбогенность в связи с гиперфункцией клеточного звена гемостаза, повышением прокоагулянтной активности и депрессией фибринолиза.

Выводы. 1. Серьезную опасность в первые сутки после операции представляет повышенная кровоточивость в связи с гипокоагуляционным сдвигом, обусловленным хирургическим вмешательством. Наиболее востребованными в этом периоде экспресс – диагностическими тестами является количество тромбоцитов, активированное парциальное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПВ), фибриноген, растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ), антитромбин III (АТ III).

2. Интервал между 3 и 7-ми сутками является периодом повышенной тромбогенной опасности. У 58% больных отмечается интенсификация диссеминированной внутрисосудистой коагуляции в связи с выраженной активацией I фазы свертывания, значительным повышением фибриногена, растворимых комплексов мономеров фибрина, депрессией фибринолиза, снижением уровня плазминогена. Гиперкоагуляционные нарушения проявляются как самостоятельно, так и параллельно с гиперагрегацией тромбоцитов. Диагностически актуальной на данном этапе является констелляция тестов, оценивающая систему гемостаза, так как в этом периоде наиболее высок риск артериального или венозного тромбообразования.

3. На амбулаторном этапе активность протромбиназообразования и системы фибринолиза к 1-3 месяцу после реваскуляризации миокарда возвращается на

дооперационный уровень. Однако у 44% больных наблюдается гиперактивность клеточного звена гемостаза. В позднем послеоперационном периоде наибольшую значимость приобретают исследования, отражающие патогенетические механизмы позднего стенозирования: агрегатометрия.

Литература

1. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии.-Москва.-1999. – 121с.
2. Despotis G.J., Joist J.H. Goodnough L. T. Monitoring of hemostasis in cardiac surgical patients: impact of point-of-care testing on blood loss and transfusion outcomes// *Clinical Chemistry*, 1997, V 43, 1684-1696
3. Mutsushito Kikura, Tomosue Takada, Shigehito Sato Age-and sex-specific incidence, risk, and latency period of a perioperative acute thromboembolism syndrome (PATS) // *Thromb. and hemostasis*. – 2004. – V. 91. – P. 725-732
4. Paparella D., Galeone A., Venerri MT. et al Activation of the coagulation system during coronary artery bypass grafting: comparison between on-pump and off-pump techniques// *J Th CV Surg* – 2006. – V. 131. – P. 290-297
5. The Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease // *N Engl J Med*. – 1996. – V. 335. – P. 217-225
6. Zimmermann N., Kienzle P., Weber A.-A., et al Aspirin resistance after coronary artery bypass grafting // *J Thoracic Cardiovasc Surg*. – 2001. – V. 121. – P. 982-984

*Е. П. Кишкурно**,
*Т. В. Амвросьева***

Энтеровирусные индуцированные поражения сердца у детей

*БГМУ**,

*НИИ эпидемиологии и микробиологии МЗ РБ***

Проведен анализ этиологических и клинических особенностей поражения сердца у детей во время вспышки энтеровирусной инфекции (ЭВИ) в г.Минске в 2003 г. Выявлено широкое разнообразие клинических проявлений инфекции в виде мио-, перикардитов, аритмий, нарушений проводимости, ЭКГ-синдромов, регистрируемых на фоне энтеровирусной инфекции, вызванной вспышечными вирусами ЭКХО 30 и ЭКХО 6. Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, поражение сердца, клинические формы.

Нарушения сердечно-сосудистой системы при инфекционной патологии имеют многоплановый и многофакторный характер. В той или иной степени они могут наблюдаться при любой генерализованной инфекции и влиять на тяжесть течения и исход болезни. В некоторых случаях имеется непосредственное действие инфекционного агента на ткани сердца и клетки сосудов, как, например, это наблюдается при энтеровирусных заболеваниях [6, 7, 11].

По данным ВОЗ энтеровирусные инфекции сердца (ЭВИС) являются регулярно регистрируемой в мире патологией. В зависимости от возбудителя ЭВИС имеет вполне определенную долю в структуре общей инфекционной заболеваемости, составляющую около 4% от общего числа зарегистрированных вирусных заболеваний [10]. Наибольшее число ЭВИС обусловлено вирусами Коксаки В как по абсолютному показателю, так и по количеству случаев на 1000 зарегистрированных вирусных инфекций [7]. Второе место среди возбудителей ЭВИС (по удельному весу в инфекционной патологии) занимают вирусы Коксаки А, далее следуют вирусы ЕСНО и полиовирусы. При этом важно обратить внимание на обнаруживаемые различия в доминировании тех или иных типов указанных вирусов. Наиболее часто ассоциированными с ЭВИС, по данным ВОЗ, являются вирусы Коксаки В2 (4%), В3, В6, В1 и ЕСНО 16 (3%) [7].

Исследованиями Е.П.Когут [5] установлено, что вирусы Коксаки А являются этиологическими агентами при инфекционно-аллергическом и интерстициальном миокардите

В последние годы наметилась четкая тенденция активизации энтеровирусной инфекции (ЭВИ) в мире, о чем свидетельствуют постоянно регистрируемые в разных странах эпидемические подъемы заболеваемости и вспышки. Республика Беларусь не является исключением [1, 2,3].

Последняя вспышка ЭВИ произошла в г. Минске в 2003г. (на лечении в ЛПУ ГДИКБ находилось 1519 человек). Установлено, что данная вспышка была обусловлена вирусами ЭКХО 30, ЭКХО 6 и Коксаки В 5 и явилась наиболее крупной и серьезной по своим масштабам и последствиям. В предыдущие годы эндемичными для г. Минска были вирусы ЭКХО 13, ЭКХО 16 и Коксаки В3, которые наиболее часто циркулировали в человеческой популяции и обнаруживались в питьевой и сточных водах [2]. Широкий тропизм энтеровирусов обуславливает разнообразие вызываемых ими клинических проявлений с

вовлечением практически всех органов и тканей. Наиболее часто встречаемые клинические формы ЭВИ (серозный менингит, герпангина и др.) хорошо описаны. Однако крупные вспышки имеют свои особенности.

Клинические проявления ЭВИС зависят от степени вовлечения миокарда в патологический процесс. При этом могут наблюдаться как легкие нарушения функциональной активности миокарда, так и тяжелые поражения сердечной деятельности с дилатацией всех камер сердца и значительным нарушением систолической функции. Морфологически при энтеровирусных поражениях сердца отмечается характерное изменение поперечно-полосатой мускулатуры (тусклый сероватый или коричневый цвет), что является патогномичным признаком Коксаки-вирусной инфекции и обусловлено непосредственным воздействием на нее возбудителя с развитием ценкеровского некроза, острого или хронического миозита. Коксаки вирусы обладает высокой тропностью к тканям сердца, в которых сначала развиваются альтернативно-деструктивные процессы, обусловленные прямым цитотоксическим действием вируса, а в последующем возникает вирусиндуцированное воспаление с формированием мио-эндо-и перикардита. В дальнейшем могут развиваться диффузный кардиосклероз, вторичная дилатационная кардиомиопатия и даже клапанные пороки сердца [4]. Есть сведения, что энтеровирусная протеаза АА прямо разрывает дистрофиновый комплекс в кардиомиоцитах. Это показано в экспериментальных работах на мышцах, зараженных вирусом. У пациентов с миокардитом, вызванным вирусом Коксаки В2, биопсия миокарда показала инфильтративное воспаление и миоцитоллиз. В клетках обнаруживались энтеровирусные белки VP1. По мнению некоторых исследователей, разрушение гликопроинового комплекса кардиомиоцитов лежит в основе патогенеза энтеровирусиндуцированной дилатационной кардиомиопатии [8]. Существует определенная связь между типом энтеровируса и вызываемым им клиническим синдромом. Вирусы Коксаки В2,3,4,5 являются серотипами, вызывающими единичные случаи полиомиелитоподобных заболеваний, наиболее часто поражающих мышцу сердца и вызывающих миокардиты и энцефаломиокардиты у новорожденных, а также миокардит и перикардит у детей старшего возраста. Вирусы ЕСНО 1, 6, 9, 19 также могут вызывать миокардит и перикардит.

Энтеровирус типа 71 был впервые выделен в 1969г. и в течение многих лет вызывал эпидемии с большой смертностью в разных странах. Причиной смерти являлись ромбэнцефалиты, стволовые энцефалиты, легочно-сердечная недостаточность. Считают, что механизм поражения сердца (вызывающий легочно-сердечную недостаточность) при ЭВИ связан, в том числе, с массивным выбросом катехоламинов, что ведет к инактивации парасимпатической системы за счет чрезмерной активации симпатической нервной системы, т.е. развивается «катехоламиновый шторм». Катехоламины обладают кардиотоксическим действием на миокард, а также запускают механизм апоптоза кардиомиоцитов. Считается, что апоптоз играет главную роль в патогенезе сердечной недостаточности у пациентов с ЭВИ [9].

Интерес представляют также сообщения о сосудистых поражениях при Коксаки-инфекциях. Описаны поражения коронарных сосудов и аорты при экспериментальном заражении мышей вирусом Коксаки В4 с развитием системного флебита и артериита.

Настоящая работа посвящена анализу клинических и этиологических особенностей поражений сердца у детей во время вспышки ЭВИ в г. Минске летом-осенью 2003 года.

Результаты и обсуждение

В период вспышечной заболеваемости из 1519 больных, поступивших с диагнозом ЭВИ в ЛПУ «ГДИКБ», у 101 пациента (6,9% от всех поступивших больных) развились различные поражения сердца. Они были изолированными или в сочетании с другими клиническими проявлениями. Всего было проанализировано 66 историй болезни детей с различными поражениями сердца, у которых до настоящего заболевания не было изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. В случае сочетания миокардита с менингитом диагноз ЭВИ лабораторно был подтвержден (у 6,7% больных) обнаружением РНК ЭВ методом ПЦР в ликворе. У остальных пациентов диагноз подтверждался обнаружением антиэнтеровирусных иммуноглобулинов класса М методом ИФА в ликворе и сыворотке крови. У 90% больных были обнаружены энтеровирусные антигены в фекалиях. Параллельное обнаружение маркеров ЭВИ методом ПЦР и ИФА имело место у 54,9% больных. У наблюдаемых нами с поражениями сердца на клеточных культурах были выделены два серотипа энтеровирусов – ЭКХО 30 и ЭКХО 6. Вирус Коксаки В5 не был выделен ни от одного пациента данной группы, несмотря на его широкое присутствие у больных другими формами ЭВИ во время вспышки.

Все больные с поражениями сердца были разделены на четыре возрастные группы: 0-3 года (9,8%), 4-6 лет (42,4%), 7-11 (31,8%), 12-17 (16,7%). Изолированные миокардиты имели место у 6 больных из всех 66 (9,1%). Миокардиты в сочетании с гепатитом энтеровирусной этиологии были отмечены у 10 больных (15,2%). У 6 пациентов развился диффузный миокардит (9,1%), у 7 (10,6%)-перикардит. У остальных детей (80,3%) миокардит сочетался с серозным менингитом.

Большинство детей было госпитализировано в первые дни болезни (78,6%), что свидетельствовало о тяжести их состояния. При проведении сравнительного анализа клинического течения инфекции установлено, что клиническая манифестация поражений сердца развивалась на 4-6 сутки от начала заболевания. Диагноз миокардит ставился, исходя из следующих критериев, рекомендованных Нью-Йоркской кардиологической ассоциацией.

I Абсолютные признаки: 1. Увеличение размеров сердца (при отсутствии выпота в перикарде). 2. Наличие сердечной недостаточности. 3. Изменения на ЭКГ (нарушения функций автоматизма, проводимости, возбудимости, реполяризации и др.). 4. ЭХО кардиографические изменения: дилатация полостей сердца, удлинение фракции выброса, снижение сократительной способности левого желудочка. Каждый из критериев информативен сам по себе и свидетельствует о достоверном поражении миокарда.

II Относительные критерии: 1. Боли в сердце. 2. Изменение звучности тонов. 3. Ригидность ритма. 4. Ритм галопа. 5. Апикальный систолический шум. 6. Изолированные ЭКГ нарушения. Диагноз поражения миокарда только по относительным критериям достоверен при наличии 4 и более признаков, вероятен, но сомнителен-при наличии 3 признаков. В пользу миокардита свидетельствуют следующие признаки: 1. Связь клиники поражения миокарда с инфекцией-на фоне последней или в течение 2-6 недель после нее. 2. Вариабельность сочетаний клинических и, особенно ЭКГ симптомов поражения миокарда в динамике

заболевания. 3. Присоединение поражений других оболочек сердца. 4. Одновременное развитие воспалительных изменений других органов (васкулит, нефрит, полисерозит и др.). 5. Наличие неспецифических показателей воспаления в анализе крови (увеличение СОЭ, альфа-2 фракции глобулинов, КФК, ЛДГ, СРБ и др.). 6. Явное положительное влияние на течение болезни терапии противовоспалительных препаратов. Наиболее значимыми признаками поражения миокарда являются 2, 3, 6. Каждый их этих признаков сам по себе при наличии поражения миокарда верифицирует диагноз миокардит. Признаки 1, 4, 5, а также биохимические показатели (АСТ, КФК, ЛДГ, СРБ, сиаловые кислоты), ЭХОКГ являются относительными и свидетельствуют в пользу миокардита при наличии поражения миокарда только в сочетании друг с другом (не менее 2-х). По нашим наблюдениям, мальчики и девочки болели с одинаковой частотой, хотя в литературе имеются данные, что ЭВИ встречается у лиц преимущественно мужского пола. Изменения на ЭКГ и ЭХОКГ у детей с энтеровирусными инфекциями сердца представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные изменения параметров ЭКГ, ЭХОКГ у больных с ЭВИ

Параметры	Категории детей с ЭВИ, сопровождающейся поражением сердца			
	0-3 года n=6	4-6 лет n=28	7-11 лет n=21	12-17 лет n=11
Средний возраст детей в группе	2,86±0,24	5,14±0,14	8,75±0,28	14,9±0,46
Сроки развития поражения сердца (день болезни)	4,16±0,54	5,69±0,36	5,1±0,3	4,8±0,6
ЭКГ: Частота сердечных сокращений	102±14,5	77±4,19	79,3±5,23	60,8±4
Зубец P (0,08)	0,07±0,004	0,07±0,001	0,07±0,001	0,082±0,003
Интервал PQ	0,1±0,01 (0,114)	0,11±1,004	0,125±0,005	0,12
Интервал QT	0,3±0,017 (0,42-0,27***)	0,33±0,008 (0,33-0,35)	0,31±0,026 (0,34-0,42)	0,37±0,047 (0,39-0,37)
Систолический показатель (45,65**)	47,7±2,49	47,3±1,73	46,84±2,66	39,11±2,2
Брадикардия	2	6	4	3
Низковольтная ЭКГ	1	13	5	7
Изменения в миокарде левого желудочка	3	12	15	3
Нестабильный ритм	0	12	5	3
ЭКГ – синдромы (укороченный PQ, WPW, СРРЖ):	0	2	17	0
Артериальное давление (АД) Систолическое	90±3,53	92,8±1,27	94,25±1,507	103±2,9
Диастолическое	57,5±2,5	59±0,96	55,5±1,53	63±2,26
ЭхоКГ: Дополнительная жидкость в перикарде	0	4	1	2
Дилатация полостей	0	4	4	0

*-нормальная продолжительность интервалов (Н.А.Белоконь, М.Б.Кубергер. Болезни сердца и сосудов у детей/М: Медицина, 1987)

** -оценивался по формуле Л.И.Фогельсона

***-использовалась формула Базетта.

Заболевание обычно начиналось остро с повышения температуры. Основной жалобой были боли в сердце давящего характера, у старших детей были жалобы на перебои в сердце. У детей младшего возраста отмечалось снижение аппетита, вялость, беспокойство, появлялась рвота, бледность кожных покровов, боли в животе, увеличение размеров печени при этом АЛТ, АСТ, ГГТП, показатели обмена билирубина оставались, как правило, в норме. Аускультативно отмечалось ослабление первого тона, а на верхушке сердца появление систолического шума,

нерегулярный ритм со склонностью к брадикардии, снижение артериального давления. В это же время отмечалось повышение КФК, ЛДГ, сиаловых кислот, СРБ в биохимическом анализе крови. Повышение суммарной КФК отмечалось во всех возрастных группах. Наибольшее значение КФК отмечалось в возрастной группе 4-6 лет. Обращает на себя внимание повышение содержания СРБ во всех возрастных группах, особенно у детей 4 возрастной группы. Максимально повышенный СРБ отмечался в возрастной группе 12-17 лет ($13,2 \pm 3,44$). АСТ, АЛТ находились в пределах нормы у всех (Таблица 2). На ЭКГ выявлялись нарушения процессов реполяризации, деформация конечной части желудочкового комплекса (снижение сегмента ST с одновременным уплощением зубца T). У 22,7% больных отмечалась брадикардия, особенно у детей 4-6 лет. Увеличение электрической активности левого желудочка отмечалось у 55% больных. Нарушение ритма сердца (синусовая бради- и тахикардия, экстрасистолы, СА-блокады, АВ-блокады) наблюдалось у 30,3% больных, особенно у детей 4-6 лет. ЭКГ-синдромы (укороченный PQ, WPW, СРРЖ) регистрировались у 28,8% детей, наиболее часто они встречались у детей 7-11 лет. Тяжелое течение миокардитов, осложненных перикардитом, встречалось чаще у детей в возрасте 4-6 лет (в 14,3% случаев). По данным ЭХОКГ снижение сократительной функции миокарда отмечалось в 30% случаев и в 12,1% - дилатация полостей сердца.

Таблица 2

Биохимические показатели крови у детей с поражением сердца при ЭВИ

Биохимические показатели	0-3 года n=6	4-6 лет n=28	7-11 лет n=21	12-17 лет n=11
Калий (ммоль/л)	$4,23 \pm 0,15$	$4,13 \pm 0,1$	$4 \pm 0,06$	$4,07 \pm 0,1$
Натрий (ммоль/л)	$140 \pm 1,4$	$140,29 \pm 0,85$	$138,1 \pm 0,66$	$140,6 \pm 1,08$
Хлор (ммоль/л)	$101,66 \pm 1,45$	$100 \pm 0,87$	$97,6 \pm 0,54$	$99,16 \pm 1,07$
Общий белок (г/л)	$71,75 \pm 4,24$	$74,12 \pm 1,83$	$72,4 \pm 1,29$	$70,61 \pm 2,15$
АСТ (32-38 Е/л)	$30 \pm 3,22$	$29 \pm 2,9$	$28,25 \pm 3,05$	$29,77 \pm 7,67$
АЛТ (31-41 Е/л)	$29,8 \pm 7,55$	$27,11 \pm 3,88$	$36,42 \pm 7,9$	$45,1 \pm 9,32$
Тимоловая (ЕД)	$1,65 \pm 0,1$	$1,68 \pm 0,19$	$1,98 \pm 0,17$	$1,81 \pm 0,46$
Серомукоид (ЕД)	$0,18 \pm 0,024$	$0,23 \pm 0,012$	$0,21 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,03$
СРБ (менее 5 мг/л)	6	$11 \pm 1,69$	$8,11 \pm 1,77$	$13,2 \pm 3,44$
КФК (25-200 Е/л)	$375,6 \pm 89$	435 ± 108	$415 \pm 278,9$.
ЛДГ (240-480 Е/л)	$538,6 \pm 57,53$	$437,7 \pm 29,53$	$396,33 \pm 37,7$.

Изменения периферической крови у детей с ЭВИ, сопровождающейся миокардитом, представлены в таблице 3. При сравнении гемограмм в зависимости от возраста можно отметить, что у всех детей отмечался умеренный лейкоцитоз

нейтрофильного характера, с тенденцией к ускорению СОЭ в первой возрастной группе.

Таблица 3

Изменение периферической крови у детей с поражениями сердца при ЭВИ в зависимости от возраста

	0-3 года n=6	4-6 лет n=28	7-11 лет n=21	12-17 лет n=11
Эритроциты (10^9 /л)	4,2±0,1	4,11±0,04	4,4±0,07	4,2±0,12
Гемоглобин (г/л)	125±6,6	128±1,2	134±1,77	130,7±2,21
Тромбоциты (10^9 /л)	272±9,8	272±0,4	262,6±8,9	259±16,5
Гематокрит (%)	39,5±9,1	45,3±7,5	41±0,8	40±1,3
Лейкоциты (10^9 /л)	13,3±1	11,9±0,5	11,8±0,9	10,2±1,2
Эозинофилы (%)	1,6±0,3	1,5±0,32	1,7±0,4	1,6±0,2
Палочкоядерные (%)	7,8±2,5	6,75±0,8	6,14±1,2	6±1,3
Сегментоядерные (%)	64,2±2,8	70,3±12	70,1±2,4	62,7±3,6
Лимфоциты (%)	24,1±2,4	19±1,3	18,9±1,7	25,8±3,6
Моноциты (%)	3,2±0,8	4±0,5	3,7±0,4	4,1±0,7
СОЭ (мм/ч)	15,6±2,8	13,6±1	12,8±1,3	13,6±2,5

Выводы:

1. Отличительной особенностью вспышки ЭВИ в г.Минске в 2003г. явилось частое поражение сердечно-сосудистой системы у детей в виде миокардитов и миоперикардитов.
2. Тяжелое течение миокардитов, развитие перикардитов чаще встречалось у детей раннего возраста и 4-6 лет жизни.
3. Характерной особенностью анализируемой ЭВИС была ее связь с вирусами ЭКХО 30 и ЭКХО 6 при отсутствии таковой с вирусом Коксаки В5, который активно выделялся во время вспышки ЭВИ от больных менингитом и герпангиной.

Литература

1. Амвросьева Т.В., Поклонская Н.В., Позин С.Г. и др. Связь вирусного загрязнения питьевой воды с эпидемической заболеваемостью энтеровирусными инфекциями в Республике Беларусь // здравоохран. – 2004.-№10,-С.24-28
2. Амвросьева Т.В., Титов Л.П. Малдерс М. и др. «Водная вспышка серозного менингита в Беларуси, вызванная вирусом ЕСНО 30» // Ж.микроб., эпид., иммун.- 2001,-№ 1, С. 21-25
3. Бочаров Е.Ф. / Автореф.дисс.....канд.мед.наук //Персистентная Коксаки-вирусная инфекция
4. В.С.Тимошенко, В.И.Колесников и др. Актуальные вопросы здравоохранения/ Сборн. науч. тр. практ здрав. Приморского края и кафедр ВГМУ посвящается 95-летию гор. больницы г.Спаска-Дальнего, с. 41-42
5. Когут Е.П. // Автореф.дисс.....канд.мед.наук, Хабаровск, 1970
6. Н.Д.Ющук, П.Г.Филипов и др. Поражение сердечно-сосудистой системы при инфекционных болезнях /Сердце.-Т. 2.-№ 6.-С. 280-284
7. Banatvala J.E. London: Ervard Arnold. //Viral infections of the heart Ed., 1993
8. Cornel Badorff; Kirk U et al. Med. Microbiol. Immunol (2004) 193: 121-126. “Distrophin disruption in enterovirus-inducet...”
9. Fu Y., Chi C., Chiu Y.; Hsu S., Hwang B. et al. Archivea of disease in childhood. Vol. 89, is: 4, apr 2004. “Cardiac complications of enterovirus rhombencephalitis”
10. Padalko E., E. Verbeden and ol. Inhibition of Coxsakie B3 Virus Induced Myocarditis

in Mice by (2) 3-4 Dichlorophenoxy)-5-Nitrobenzotrile. //J. of Med. Virol. 72: 263-267 (2004)

11. Tkami T., Nakayama T., Kawaschina H. et al. //J. Med. Virol. 2002 – Feb. 66 (2) 224-8.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ