

© Коллектив авторов, 2005

М.К. Соболева, Е.Г. Соболева, М.Е. Скоблякова

## ПЕРВИЧНЫЙ ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Кафедра педиатрии лечебного факультета (зав. проф. М.К. Соболева) Новосибирской государственной медицинской академии, Детский кардиоревматологический центр г. Новосибирск, РФ

Представлены результаты наблюдения 62 детей и подростков (возраст от 3 мес до 14 лет) с первичным инфекционным эндокардитом (ПИЭ). Инъекционные наркоманы исключены из исследования. Установлено, что особенностями современного ПИЭ являются поликлапанное поражение, более частое, чем у взрослых, вовлечение митрального клапана в воспалительный процесс, слабая выраженность лабораторных признаков иммунопатологической фазы воспаления, переход острой его формы в подострую под влиянием антибактериальной терапии, быстрота (в течение 1—3 недель) формирования пороков. Общая и госпитальная летальность при ПИЭ составила 10%, у излеченных клапанная недостаточность развилась в 80% случаев, среди которой преобладала недостаточность I степени. Количество пороков с клапанной недостаточностью II и III степени в последние годы снизилось в 2 раза в связи с применением длительной (до 6 недель) комбинированной антибактериальной терапии.

Article presents the results of examination of 62 children and adolescents at the age of 3—14 years old with native infectious endocarditis (NIE). Drug-addict patients were excluded from examination. Authors showed next current peculiarities of NIE: multivalvular lesion, more frequent mitral valve involvement in comparison with grown-up patients, low intensity of immune inflammation laboratory signs, transformation of acute from in subacute one under the influence of antibiotic therapy, quickness of valvular insufficiency forming (within 1—3 weeks). Total and intrahospital lethality in NIE patients was 10%; survived patients developed valvular insufficiency in 80% of cases, and I degree of insufficiency dominated among them. Number of cases with II—III degree of valvular insufficiency reduced last decade thanks to prolonged (up to 6 weeks) and combined antibiotic therapy.

Первичный инфекционный эндокардит (ПИЭ) — тяжелое инфекционное, чаще бактериальное, системное заболевание с первоначальным поражением неизменных до болезни клапанов сердца и пристеночного эндокарда. Болезнь сопровождается бактериемией, деструкцией клапанов, эмболическим, тромбеморрагическим, иммунокомплексным поражением внутренних органов и без лечения приводит к смерти [1]. Первые описания ПИЭ принадлежат основоположнику учения о данном заболевании — Уильяму Ослеру (W. Osler), который в 1885 г., приведя систематизированное аналитическое описание 232 случаев инфекционного эндокардита (ИЭ), обратил внимание на то, что ИЭ чаще всего поражает предварительно измененный эндокард, в то же время (существенно реже) развитие болезни возможно и на предварительно неизменных клапанах. В качестве иллюстрации им были приведены 3 случая ПИЭ. Удивительно, но годом раньше, в 1884 г. русский клиницист А.П. Ланговой подробно описал 4 пациентов с ИЭ, причем только у одной пациентки заболевание развилось на фоне врожденного порока сердца, у остальных трех — ИЭ был первичным. В России для познания ПИЭ исключительна роль В.А. Черногубова, который в 1940 г., в период господствующего мнения о том, что ИЭ является ко-

нечной стадией ревматизма, ярко описал и выделил ПИЭ, указав, что в структуре всех больных ИЭ у 20% пациентов болезнь развилась на предварительно неизменных клапанах. В настоящее время доля больных ПИЭ увеличилась до 30% среди всех заболевших ИЭ [2, 3], что связывают с экспансией факторов риска болезни. К последним относят ситуации, провоцирующие развитие транзиторной бактериемии, — манипуляции на сосудах, оперативные вмешательства, зондовое питание, эндоскопические исследования, интубация трахеи и искусственная вентиляция легких, стоматологические вмешательства, а также заболевания, течение или терапия которых сопровождается иммуносупрессией (лейкозы, солидные опухоли, сахарный диабет, бронхиальная астма и др.) [4—7]. Особое место среди факторов риска ПИЭ занимает инъекционная наркомания, роль которой в последние годы становится все более весомой для подростков и детей [8].

В последние годы, благодаря внедрению эхокардиоскопии для визуализации повреждения эндокарда, успехам антибактериальной терапии и инвазивной кардиохирургии (оперативного лечения ИЭ в период его активности), результаты лечения болезни, считавшейся ранее фатальной, существенно улучшились. Тем не менее ИЭ остается тяжелой, ива-

лидизирующей болезнью и, согласно прогнозам, число таких пациентов будет неуклонно возрастать [2, 4, 9].

Цель исследования — изучение частоты, особенностей клинической картины, лабораторных феноменов и исходов ПИЭ у детей и подростков в регистре их непрерывного наблюдения в течение 12 лет.

#### Материалы и методы исследования

Наблюдали 62 пациента в возрасте от 3 мес до 17 лет с ПИЭ, диагноз которого был установлен в период 1992—2004 гг. Наши 10 пациентов с ПИЭ — инъекционные наркоманы — были исключены из исследования, так как результаты изучения особенностей ПИЭ у пациентов этой группы были нами недавно опубликованы [8]. Контрольную группу составили 37 здоровых детей и 26 подростков.

Для верификации ИЭ использовали критерии DUKE [10, 11], детально прокомментированные В.П. Тюриным [2], общеклиническое, лабораторно-инструментальное обследование, трансторакальная и чреспищеводная ЭХОКГ, бактериологическое исследование крови (3-кратное бактериологическое исследование образцов крови на стерильность с определением чувствительности микробов к антибиотикам). Всем больным в динамике проводили рентгенографическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование внутренних органов, в 16 случаях — компьютерную, в 12 случаях ЯМР-диагностику головного мозга, осмотр глазного дна, бульбарную микроскопию конъюнктивы, у 6 пациентов была исследована спинно-мозговая жидкость. Всем больным определяли маркеры вирусов гепатита В и С в сыворотке методом иммуноферментного анализа ELISA II с применением тест-систем производства «Вектор-Бест».

Полученные результаты статистически обработаны с применением пакетов прикладных программ «Microcal Origin» и «Microsoft Excel», при сравнении признаков был использован критерий Стьюдента, достоверными считали различия при  $p < 0,05$ , для изучения степени взаимосвязи между параметрами использовали коэффициент корреляции  $r$ , вычисленный по формуле Пирсона.

#### Результаты и их обсуждение

Согласно нашим наблюдениям, ПИЭ у не наркоманов в популяции детей и подростков встречается с частотой 0,15:10000 в год, 1,1% на 100 госпитализаций в специализированное отделение. Число грудных детей и детей раннего возраста в структуре ПИЭ составило всего 2 ребенка (3,2%), что несколько расходится с мнением некоторых авторов [12], которые считают, что ПИЭ в детской популяции поражает преимущественно младенцев. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что ПИЭ остается редким, а у грудных детей — редчайшим заболеванием.

Пик заболеваемости ПИЭ у наблюдавшихся в регистре приходился на возраст  $12,4 \pm 1,6$  лет, среди больных явно доминировали лица мужского пола (соотношение 2,8:1 в пользу лиц мужского пола), аналогичная тенденция отмечается и во взрослых клиниках [2]. У 3 юношей, больных ПИЭ, заболевание носило «семейный характер»: все трое имели

родственников первой линии родства: отцов — в двух случаях, мать — в одном, перенесших ИЭ. В одном случае отец ребенка погиб от ПИЭ, в другом — ПИЭ привел к формированию тяжелой недостаточности аортального клапана, потребовавшей его протезирования через 6 мес от верификации ПИЭ. В третьем случае, когда в родословной пробанда была выявлена мать, страдающая ИЭ, можно было судить о низкой активности заболевания у нее на фоне ревматического порока сердца, в то же время операция по протезированию митрального клапана из-за недостаточности последнего вследствие ИЭ (в данном случае вторичного) все-таки потребовалась и была проведена через 3,5 года от верификации вторичного ИЭ. Наше описание «семейных случаев ПИЭ» является первым в литературе.

Течение болезни у обследованных можно было квалифицировать как «острое» в 26% (16) случаев, у остальных — заболевание протекало подостро, при этом I степень активности отмечена у 26 больных (58%), II степень активности — у 14 пациентов (22%), с максимальной (III) степенью активности ПИЭ протекал у 12 (20%) пациентов. Острое течение ПИЭ было, как правило, ассоциировано с высокой степенью активности: у всех 12 больных с III степенью ПИЭ протекало остро, у остальных 4 пациентов с острым течением ПИЭ активность заболевания была II степени. У пациентов с так называемым «семейным ИЭ» болезнь протекала подостро, с III степенью активности. Важной особенностью современного ПИЭ является его способность к трансформации острого, иногда «острейшего» течения в подострое с невысокой степенью активности под влиянием антибактериальной терапии, что мы наблюдали у 9 пациентов (14,5%).

Транзиторная бактериемия могла возникнуть вследствие предшествующих оперативных вмешательств у 9 больных (14,5%), стояния интравенозного катетера у 6 больных (9,6%), нагноительных заболеваний кожи и подкожно-жировой клетчатки (фурункулез, абсцессы) у 7 больных (11,2%), стоматологических манипуляций (экстракция зуба, вскрытие каналов, ношение брекетов) у 12 больных (19,4%). У 31 (50%) пациента при самом тщательном сборе анамнеза и анализе амбулаторной карты пусковой фактор, провоцирующий бактериемию, не был выявлен. В то же время у подавляющего большинства заболевших (56 больных — 90,3%) был документирован хронический суб- или декомпенсированный тонзиллит, который у 8 пациентов (12,9%) сочетался с впервые выявленным хроническим гайморитом, у 9 (14,5%) в качестве сопутствующего заболевания фигурировал вторичный хронический пиелонефрит, у 3 (4,8%) был обнаружен описторхоз и сопровождающий его хронический холецистит с выделением из желчи *Str. viridans*.

Этиологию ПИЭ удалось документировать 3-кратными бактериологическими исследованиями гемокультуры при жизни только у 24 пациентов

(38,7%), причем, как правило, у больных с III и, существенно реже, со II степенью активности. Всего с учетом бактериологического исследования аутопсийного материала этиология ПИЭ была выявлена у 29 (46,8%) пациентов. У больных «ПИЭ с установленным возбудителем» в подавляющем большинстве случаев развитие болезни было связано с грампозитивной флорой: *Str. viridans* (38,2%), *Str. haemoliticus* (13,8%), *Str. intermedius* (6,9%), *S. aureus* (34,1%), *S. epidermidis* (3,4%), *Citrobacter diversus* (3,4%). У 5 погибших пациентов возбудителем ИЭ был *S. aureus* (80%) и *Str. viridans* (20%).

**Клиническая картина** при ПИЭ острого течения высокой степени активности складывалась из лихорадки, ознобов, профузных потов, снижения массы тела, головных болей, носовых кровотечений, резкой слабости, одышки, кашля, сердцебиений. При подостром течении отмечался длительный (в течение нескольких недель и даже месяцев) субфебрилитет с эпизодами познабливания, слабостью, снижением толерантности к физическим нагрузкам, похуданием. Жалобы на боли в сердце (колющего характера, без иррадиации) были весьма редкими и встречались только у 9 пациентов (14,5%) с ПИЭ, в то же время при более активном сборе анамнеза и выявлении жалоб чувство дискомфорта в грудной клетке и тяжесть в области сердца отмечали 31 пациент (50%). Большинство больных (54—87%) жаловались на головокружения и головные боли разной интенсивности. Бледность кожных покровов с сероватым колоритом и выраженным периорбитальным цианозом присутствовала у 47 больных и была максимально выражена при подостром ПИЭ высокой степени активности, а при остром ПИЭ с III степенью активности присутствовали легкий желтушный колорит кожи и иктеричность склер. 36 больных (58%), как при остром, так и при подостром ПИЭ, одинаково часто жаловались на боли в суставах и мышцах различной интенсивности, у 2 подростков отмечались весьма интенсивные боли в грудном и поясничном отделах позвоночника.

**Поражение неизменного до болезни клапанного и пристеночного эндокарда** является основным признаком ПИЭ [10,11]. У подавляющего числа пациентов при остром ПИЭ с высокой степенью активности стертая, малоспецифичная клиническая картина, экстракардиальные поражения в виде гломерулонефрита, пневмонии приводили к поздней постановке диагноза, пациенты поступали в специализированное отделение уже с признаками клапанной недостаточности I или II степени. У 9 детей и подростков с ПИЭ вначале исключали лейкоз, системный васкулит, псевдотуберкулез. Как оказалось, при подостром течении ПИЭ с низкой степенью активности формирование порока и появление аускультативной картины клапанной недостаточности может затягиваться до 4,5—6 месяцев, что весьма затрудняет дифференциацию ПИЭ с острой ревматической лихорадкой. В то же время при остром ИЭ, особенно при его

стафилококковой этиологии, клапанная недостаточность может формироваться очень быстро — в течение 1—3 недель. Сердечные шумы отсутствовали при поступлении в стационар у 58% больных, у 14,5% больных с изолированным поражением аортального клапана в начальной стадии выслушивался систолический шум над аортой и в V точке. В дальнейшем, по мере формирования порока в виде недостаточности аортального клапана, появлялись диастолический шум разной интенсивности и продолжительности, ослабление II тона над аортой и снижение показателей диастолического давления. Последний признак мы считаем важным и неоправданно забытым аускультативным феноменом несостоятельности аортального клапана: у 4 пациентов мы наблюдали диастолическое АД на уровне 15—30 мм рт.ст. При проведении трансторакальной и чреспищеводной ЭХОКГ выяснено, что особенностью современного ПИЭ у детей и подростков как при остром, так и при подостром течении болезни, является поликлапанность поражения эндокарда — вовлечение в воспалительный процесс нескольких клапанов с преимущественным поражением одного, и более частое, чем у взрослых [2], вовлечение в воспалительный процесс митрального клапана (табл. 1). Размеры вегетаций варьировали от  $5,4 \pm 0,6$  до  $18,8 \pm 0,2$  мм, что отчетливо корреливало с активностью болезни ( $r=0,83$ ). Вегетации выглядели как «отдельные конгломераты», «пакеты», «флоттирующие по ходу кровотока округлые образования» (табл. 2).

Кроме типичных для ИЭ изменений на клапанах, признаки легочной гипертензии отмечались у 7 (11,2%) больных, надрыв хорд аортального клапана — у 6 (9,6%) больных, вегетации на эндокарде правого желудочка — у 5 (8%) больных, подклапан-

Таблица 1

**Частота формирования недостаточности сердечных клапанов различной локализации в результате перенесенного ПИЭ**

Локализация поражения	Абс. число больных (n=50)	Частота, %
Аортальный клапан	8	16
Митральный клапан	8	16
Аортальный и митральный клапаны	24	48
Митральный и трикуспидальный клапаны	2	4
Аортальный и трикуспидальный клапаны	1	2
Аортальный, митральный и трикуспидальный клапаны	4	8
Митральный клапан, клапан легочной артерии и трикуспидальный клапан	3	6

Таблица 2

**Локализация вегетаций у детей и подростков с первичным инфекционным эндокардитом в процессе его диагностики**

Локализация вегетаций	Абс. число больных (n=61)	Частота, %
Аортальный клапан	9	14,4
Митральный клапан	10	16,1
Аортальный и митральный клапаны	29	46,4
Митральный и трикуспидальный клапаны	2	3,2
Аортальный и трикуспидальный клапаны	1	1,6
Аортальный, митральный и трикуспидальный клапаны	6	9,6
Митральный клапан, клапан легочной артерии и трикуспидальный клапан	5	8

ный абсцесс с локализацией последнего под аортальным клапаном — у 2 (3,2%) пациентов. Во всех случаях, когда проводилась одновременная трансторакальная и чреспищеводная ЭХОКГ отмечалась более высокая информативность последней, особенно в первые недели развития болезни. Именно этот метод позволяет не только зафиксировать факт поражения эндокарда, но и более точно определить размеры, плотность и подвижность вегетаций. В то же время только у 4 пациентов при остром течении ПИЭ вегетации, не обнаруженные на трансторакальной ЭХОКГ, были обнаружены при проведении чреспищеводного исследования, что подтверждает сохраняющуюся важность проведения трансторакальной ЭХОКГ для диагностики эндокардита.

*Поражение миокарда* при ИЭ, как известно, обусловлено дистрофией, ишемией, развивающейся вследствие токсических и тромбоэмболических изменений в сердечной мышце, у части больных могут наблюдаться воспалительные изменения непосредственно в сердечной мышце, реже (при особенно тяжелом течении ПИЭ) возможно формирование микроабсцессов в сердечной мышце [2]. У 23 пациентов с миокардитом (37% от всех пациентов с ПИЭ) перкуторно, по данным рентгенографии и ЭХОКГ отмечались дилатация сердечных полостей, снижение глобальной сократительной способности миокарда до  $43,1 \pm 3,8\%$  (в норме 50—70%) и фракции укорочения до  $23,1 \pm 2,1\%$  (нормальные параметры 29—41%) при одновременном увеличении активности АЛТ, КФК, ЛДГ в среднем в 2,2 раза (табл. 3). У пациентов с миокардитом отмечались стойкая тахикардия, глухость сердечных тонов, самые разнообразные нарушения ритма и проводимости — блокады ножек пучка Гиса (64%), желудочковая экстрасистолия (у 39%), атриовентрикулярные бло-

кады I и II степени в 30% и 22% случаев соответственно. Перикардит встречался существенно реже (только у 6,5% от всех обследованных с ПИЭ), при этом максимальное количество жидкости в перикарде по данным ЭХОКГ не превышало 40 мл и только у 3 пациентов (4,8%) требовалось ее удаление, перикардит во всех случаях можно было квалифицировать как серозно-гнойный. На аутопсии гнойный перикардит был обнаружен у всех 5 погибших, объем жидкости в перикарде при этом колебался от 65 до 120 мл.

*Сердечная недостаточность (СН)* считается серьезным осложнением ИЭ и ее прогрессирование является веским аргументом в пользу хирургического лечения ИЭ [4, 9], признаки СН при поражении левых камер сердца выявляются гораздо раньше, чем при ИЭ с преимущественным поражением правых отделов сердца. Последняя особенность в большей степени характерна для ПИЭ наркоманов [8]. Согласно последним рекомендациям пользоваться при определении степени СН по классификации Н.А. Белоконов, предложенной в 1979 г., признаки СН I степени имели 70% пациентов, II А и II Б левожелудочковой — 17% и 8% соответственно, III — 5%.

*Тромбоэмболические/тромбогеморрагические (ТЭ/ТГ) осложнения* и проявления ПИЭ при жизни диагностируются у 22—60% пациентов и у 90—100% умерших [2, 3]. По нашим данным, при жизни ТЭ/ТГ встречаются у 65% пациентов при жизни, на аутопсии выявляются у 100% умерших [13]. Во всех случаях именно ТЭ/ТГ синдром в виде мозговых катастроф являлся непосредственной причиной смерти у детей и подростков, что согласуется с мнением терапевтов-специалистов по ИЭ [2, 4]. Более детальная информация о ТЭ/ТГ синдроме при ИЭ была недавно предметом нашего подробного описания [13], причем нами обращалось внимание на то, что число, выраженность и тяжесть ТЭ/ТГ тесно коррелировали со степенью активности болезни, их развитие было зафиксировано на 2—3-й неделе от начала антибактериальной терапии. Расположение вегетаций на передней створке митрального клапана ассоциировано с самыми тяжелыми и фатальными ТЭ/ТГ осложнениями болезни, в то же время локализация тромботических масс на правой коронарной створке аортального клапана сопровождается обилием тромбоэмболий, но риск серьезных, представляющих угрозу жизни ТЭ/ТГ осложнений, все же ниже, чем у больных с вегетациями, расположенными на митральном клапане. При размерах вегетаций 11,5 мм и более, по нашим данным, возможно ожидать развитие тяжелых, иногда фатальных осложнений ИЭ [9, 13]. Стафилококковая этиология ИЭ является самой неблагоприятной и опасной как в плане общего прогноза, так и риска фатальных ТЭ/ТГ осложнений.

*Экстракардиальные поражения при ПИЭ.* ТЭ/ТГ проявления ИЭ вносят свою лепту в поражение внутренних органов и мозга при ИЭ, кроме того, длитель-

Таблица 3

**Некоторые лабораторные показатели у пациентов с первичным инфекционным эндокардитом различной степени активности до начала антибактериальной терапии**

Показатели	Контрольная группа	Степень активности ПИЭ		
		I	II	III
Число обследованных	27	39	28	16
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$ /л	4,7 $\pm$ 0,5	3,9 $\pm$ 0,41	3,8 $\pm$ 0,4	3,6 $\pm$ 0,3*
Гемоглобин, г/л	136,6 $\pm$ 2,1	119,1 $\pm$ 1,2	104,6 $\pm$ 1,3*	106,6 $\pm$ 1,7*
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л	6,8 $\pm$ 0,7	11,2 $\pm$ 0,7	13,9 $\pm$ 1,5	17,1 $\pm$ 0,8*
Тромбоциты, $\cdot 10^9$ /л	226,8 $\pm$ 6,9	226,4 $\pm$ 14,2	180,4 $\pm$ 11,2*	168,1 $\pm$ 4,2*
СОЭ, мм/ч	6,2 $\pm$ 1,2	26,9 $\pm$ 1,1	32,4 $\pm$ 3,2	46,7 $\pm$ 1,9*
АЛТ, мкм/л	0,58 $\pm$ 0,04	0,52 $\pm$ 0,03	0,78 $\pm$ 0,05	1,2 $\pm$ 0,04*
АСТ, мкм/л	0,36 $\pm$ 0,03	0,65 $\pm$ 0,02	0,98 $\pm$ 0,06	1,4 $\pm$ 0,02*
Билирубин, мкмоль/л:				
общий	9,8 $\pm$ 1,1	11,2 $\pm$ 2,0	18,2 $\pm$ 1,4	28,1 $\pm$ 2,4
прямой	2,3 $\pm$ 0,6	2,9 $\pm$ 0,4	6,2 $\pm$ 0,6	8,4 $\pm$ 0,7
непрямой	7,5 $\pm$ 0,4	8,9 $\pm$ 0,7	11,9 $\pm$ 0,8	19,2 $\pm$ 1,2
КФК, МЕ/л	85,8 $\pm$ 14,8	88,2 $\pm$ 11,2	121,3 $\pm$ 7,6	148,3 $\pm$ 11,4*
ЛДГ, МЕ/л	178,8 $\pm$ 22,3	176,4 $\pm$ 10,1	202,3 $\pm$ 6,2	241,4 $\pm$ 6,2*
Мочевина, ммоль/л	5,4 $\pm$ 0,5	5,6 $\pm$ 0,4	8,9 $\pm$ 0,6	11,9 $\pm$ 0,4*
Креатинин, мг/дл	0,68 $\pm$ 0,03	0,8 $\pm$ 0,1*	0,73 $\pm$ 0,1*	0,93 $\pm$ 0,1*

\*  $p < 0,05$  при сравнении показателей с контрольной группой.

ная бактериемия приводит к формированию иммуноопосредованного их поражения.

Проявления ТГ/ТЭ на коже и слизистых оболочках встречаются реже, чем у взрослых и еще реже, чем в группе наркоманов [8]. Так, пятна Рота, узелки Ослера, пятна Джейнуэя мы не встречали, пятна Либмена—Лукина были обнаружены только у 15% пациентов. В то же время вышеперечисленные феномены сохраняют диагностическую значимость в силу своей высокой специфичности и по праву входят в состав малых диагностических критериев ИЭ [1, 2, 10].

Артриты (преимущественно крупных суставов) с незначительным количеством выпота наблюдали у 40% больных с подострым течением ПИЭ. Именно артриты в сочетании с миалгиями, слабостью и фебрилитетом были причиной госпитализации больных в стационар.

Вовлечение в патологический процесс почек в виде инфаркта почки, гломерулонефрита, тубулоинтерстициального нефрита отмечалось у каждого третьего пациента с ПИЭ. Ведущим синдромом у всех пациентов была гематурия, при гломерулонефрите максимальный уровень протеинурии достигал 1,2 $\pm$ 0,15 г/л, признаки острой почечной недостаточности (ОПН) встречались при ПИЭ крайне редко — у одного пациента с инфарктом почки при остром течении ИЭ с III степенью активности и еще у одного больного с гломерулонефритом. В после-

днем случае ПИЭ протекал подостро, отмечалась его активность II степени, диагностика болезни была крайне поздней (на момент диагностики были частично разрушены аортальный и митральный клапаны). У пациентов с ОПН максимальный уровень креатинина и мочевины не превышали 0,148 мг/дл и 15,2 ммоль/л соответственно. Нормализация параметров азотистого обмена наступала через 10—12 дней под влиянием эффективной антибактериальной терапии.

У 11 больных ПИЭ был обнаружен пиелонефрит, весьма часто этот процесс протекал на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса II степени или дистопии одной из почек (8 пациентов). Мы расценили клиническую ситуацию у этих 8 детей и подростков как «обострение вторичного хронического пиелонефрита», выраженность лейкоцитурии (оцениваемая в пробе Нечипоренко) была невысокой (26 400 $\pm$ 1054 кл/мл). У остальных 3 пациентов пиелонефрит «присоединился» к ПИЭ в период летальных мозговых тромбоэмболических осложнений, на стадии полиорганной недостаточности и был подтвержден результатами аутопсии. Возбудителями воспалительного процесса у 2 умерших был *S. aureus* (то же, что и самого ПИЭ). У одного погибшего пациента (очевидно, из-за длительной катетеризации мочевых путей) возбудителем пиелонефрита был госпитальный штамм *Ps. aeruginosa*.

Гепатит был документирован у каждого третьего пациента с ПИЭ, независимо от характера течения и активности эндокардита. В отличие от ПИЭ у инъекционных наркоманов [8], у которых в 90% случаев природа гепатита (гепатит В, гепатит В+С) была вирусной, у пациентов с ПИЭ, у которых фактор наркомании был исключен, ни в одном случае не были обнаружены маркеры гепатитов В и С. В то же время увеличение печени, болезненность ее края, повышение активности аминотрансфераз (табл. 3), гипербилирубинемия (максимальный уровень общего билирубина 28,6 мкмоль/л) позволили нам расценить эту ситуацию как «токсический» гепатит, что согласуется с точкой зрения терапевтов, занимающихся проблемами ИЭ [2].

Как уже упоминалось, *поражение ЦНС* — основная причина смерти пациентов с ИЭ. Жалобы на головные боли, преходящие явления нарушений мозгового кровообращения при жизни сопровождали ПИЭ у наших пациентов в большинстве (75%) случаев. Явления острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в системе средней мозговой артерии, геморрагические инсульты с очаговой симптоматикой различной степени выраженности как проявления ТЭ/ТГ синдрома наблюдались у 25% пациентов, как правило, при высокой активности ИЭ и его стафилококковой этиологии. Результаты аутопсийных исследований свидетельствуют о том, насколько серьезно и многогранно страдание ЦНС при ПИЭ: помимо субарахноидальных и субдуральных кровоизлияний с очагами нагноения, выявлялось диффузное поражение сосудов — на фоне их полнокровия были выявлены явления пролиферативного и деструктивного васкулита, инфильтрация стенок сосудов лимфоцитами и нейтрофилами.

*Спленомегалия*, как характерный для ИЭ синдром у взрослых [2], у наших детей и подростков, больных ПИЭ, выявлялся только в 15% случаев (у 9 больных), причем исключительно у пациентов с острым течением ПИЭ высокой степени (II—III) активности.

*Основные параметры лабораторной активности ПИЭ* у детей и подростков весьма сходны с таковыми у взрослых [1, 2]. Картина периферической крови у наблюдаемых нами пациентов характеризовалась нейтрофильным лейкоцитозом, ускорением СОЭ, реже тромбоцитопенией. Выраженность указанных изменений отчетливо коррелировала с активностью процесса. У 6 больных ПИЭ можно было говорить о наличии лейкомоидной реакции нейтрофильного типа: количество лейкоцитов у них превышало  $31,6 \pm 1,02 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилов —  $78,6 \pm 2,8\%$ , у 3 пациентов СОЭ превышала 75 мм/ч. Обычно у больных со II—III степенью активности ПИЭ уровень СРБ, ЛДГ были существенно повышены (табл. 3).

*Маркеры иммунопатологической фазы воспаления при ПИЭ.* В отличие от взрослых, при подостром течении ИЭ у которых маркеры иммунопатологической фазы воспаления выражены существенно

[2], криоглобулины и антитела к кардиолипинам у обследованных нами больных не определялись. Повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов до  $240,8 \pm 11,2$  у.е. определено лишь у 15% пациентов, ревматоидный фактор — у 2% больных, гипергаммаглобулинемия — в 18% случаев.

*Терапия ПИЭ* проводилась в соответствии с существующими рекомендациями [1, 2, 4], в ходе лечения ПИЭ использовали антибиотики с бактерицидным действием против потенциальных и установленных возбудителей сроком 6—8 недель. Как оказалось, именно такая длительная и массивная антибактериальная терапия может обеспечить стерилизацию бактериальных вегетаций [4, 5]. Внедрение в терапию «ПИЭ с неустановленным возбудителем» комбинации цефтриаксона с гентамицином, и в терапию ИЭ, обусловленного *S. viridans*, *Enterococci*, ванкомицина с гентамицином, следование постулатам лечения ИЭ, внедренных во взрослых клиниках [1, 2], привело к заметным положительным результатам. Формирование тяжелой (II—III степени) клапанной недостаточности снизилось в 3,2 раза. Улучшение (купирование лихорадки, улучшение самочувствия) наступало на 7—10-е сутки у 75% больных, у остальных — требовалась смена антибактериальной терапии, в 10% она оказалась неэффективной.

*Исходы ПИЭ.* Общая и госпитальная летальность при ПИЭ составила 10%, во всех случаях она была обусловлена тромбоэмболическими осложнениями — разрывом микотических аневризм сосудов мозга с развитием массивных субдуральных и субарахноидальных кровоизлияний. Выздоровление зафиксировано у 90%. Пороки сердца в виде недостаточности клапанов в различных комбинациях, несмотря на направленную антибактериальную терапию, сформировались в 80% случаев (табл. 1). У подавляющего числа пациентов (65%) с клапанной недостаточностью она проявляла себя регургитацией I степени, I—II степени — у 25%, у 20% (в основном это были пациенты со стафилококковой этиологией болезни и высокой активностью ИЭ) сформировалась недостаточность II—III степени. 4 пациентам спустя 1—1,5 года после диагностики ИЭ и выздоровления потребовалось протезирование аортального клапана. Следует отметить, что только в одном случае (1,6%) была выполнена операция у больного с активным ИЭ.

Таким образом, ПИЭ остается редким, но весьма опасным заболеванием с высокими показателями инвалидизации и летальности. Особенности ПИЭ у детей и подростков является мультиклапанное поражение с более частым, чем у взрослых, поражением митрального клапана. Особенностью ПИЭ, в отличие от острой ревматической лихорадки, является быстрое (иногда в течение 1—3 недель от начала лихорадки) формирование клапанных пороков, возможность трансформации остро протекающего ПИЭ в подострый, слабая (в срав-

нении со взрослыми) выраженность лабораторных маркеров иммунопатологической фазы воспаления. Основной причиной летальности при ПИЭ являются тромбоэмболические мозговые катастрофы. Уровень оперативной активности (инвазив-

ного хирургического лечения ПИЭ в период активности болезни) при оказании медицинской помощи больным ПИЭ остается чрезвычайно низким в сопоставлении с таковой в клиниках США и Европы [4].

#### ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatriajournal.ru> № 2/2006, приложение № 2.

© Коллектив авторов, 2005

*Ю.В. Шматкова, Т.В. Бершова, Е.Н. Басаргина, М.И. Баканов*

## ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА КЛЕТКИ И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ГУ Научный Центр здоровья детей РАМН, Москва

В работе представлены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 22 пациентов в возрасте от 4 до 16 лет с хронической сердечной недостаточностью. Проведено клинико-биохимическое сравнительное исследование влияния комплексной терапии на тяжесть состояния, течение хронической сердечной недостаточности и прогноз, а также содержания цитокинов, молочной кислоты и активности креатинфосфокиназы и креатинфосфокиназы МВ. Обсуждаются клеточно-молекулярные механизмы участия цитокинов в процессе формирования и развития сердечной недостаточности у детей.

Article presents the results of complex clinical and laboratory examination of 22 patients aged 4–16 years old with chronic heart failure. Authors performed clinical and biochemical comparative study, estimating influence of complex treatment upon severity of clinical state, on currency of chronic heart failure and on prognosis, and also investigated level of cytokines, of lactic acid and activity of creatine phosphokinase and creatine phosphokinase MB. Authors discuss molecular mechanisms of cytokines participation in forming and development of chronic heart failure.

Исходя из механизмов развития сердечной недостаточности (СН), можно полагать, что активация системы цитокинов играет существенную роль в возникновении и формировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1, 2] (см. рисунок). Считается доказанным участие фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и интерлейкина 6 (ИЛ6) в прогрессирующем ослаблении сократительной функции сердечной мышцы, их способности индуцировать гипертрофию миокарда, оказывать отрицательное инотропное действие, вызывая ремоделирование левого желудочка [3].

В настоящее время продолжается активный поиск лекарственных средств и методов лечения ХСН, обладающих принципиально новыми терапевтическими свойствами и действующих на различные механизмы патогенеза этого синдрома. Если раньше основным арсеналом в лечении этого грозного состояния были сердечные гликозиды (СГ) и диуретики, то сегодня одно из видных мест отводится ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ),  $\beta$ -адреноблокаторам и антагонистам альдостерона.

Практика лечения пациентов с ХСН показывает, что комплексная терапия вместо ожидаемого полного снижения риска смерти снижает его лишь на треть [4]. Это подтверждает то, что, наряду с ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпатико-адреналовой системами и эндотелиальной дисфункцией, существенную роль в патогенезе ХСН играют провоспалительные цитокины.

Молекулярные механизмы, лежащие в основе цитокин-индуцируемого нарушения сократительной способности миокарда и развития ремоделирования сердца, многофункциональны и изучены недостаточно. В связи с этим, данные об участии цитокинов в развитии ХСН, могут иметь важное практическое значение для разработки новых подходов к лечению этой патологии и выяснению механизмов действия применяемых препаратов.

Цель работы: изучить динамику содержания ФНО $\alpha$ , ИЛ6 и показателей энергетического обмена клетки в сыворотке крови у детей с ХСН на фоне комплексной терапии.

**М.К. Соболева, Е.Г. Соболева, М.Е. Скоблякова**

1. Демин А.А., Скопин И.И., Соболева М.К. и др. // *Клин. мед.* — 2003. — № 6. — С. 68 —71.
2. Тюрин В.П. *Инфекционные эндокардиты.* — М., 2002. — 224 с.
3. Cabell C.H., Jollis J.G., Peterson G.E. // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 162, № 1. — P. 90 —94.
4. Ferrieri P., Gewitz M.H., Gerber M.A. // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105, № 24. — P. 2115 —2126.
5. Hoen B., Alla F., Selton – Suty C. et al. // *JAMA.* — 2002. — Vol. 228, № 1. — P. 75 — 81.
6. William C.R. // *ACC Scientific Session 2000.* — Vol. 15. —P. 39 —71.
7. Asperberro F., Begnette M., Oberhansli I. et al. // *Eur. J. Pediatr.* — 1999. — Vol. 158, № 1. — P. 275—280.
8. Соболева М.К., Соболева Е.Г., Веселова Е.А., Скоблякова М.Е. // *Педиатрия.* — 2003. — № 6. — С. 43—51.
9. Соболева М.К. // *Кардиология и ревматология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням.* — М., 2004. — Т. 3. — С. 264 —278.
10. Durack D.T., Lukes A.S., Bright D.K. // *Am. J. Med.* — 1994. — Vol. 96, № 3. — P. 200—209.
11. Li J.S., Sexton D.J., Mick N. et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 30, № 4. — P. 633—638.
12. Bitar F.F., Jawdi R.A., Dbaibo G.S. et al. // *Acta Pediatr.* — 2000. — Vol. 89, № 4. — P. 427—430.
13. Соболева Е.Г., Чупрова А.В., Соболева М.К. // *Педиатрия.* — 2004. — № 2. — С. 24—30.