

и реабилитация. – 2004. – № 1. – С.15-18.

5. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 76. №1. – С.5-8.

6. Неред С.Н., Клименков А.А. Хирургическое лечение рака желудка с высоким риском имплантационного метастазирования // Вопросы онкологии. – 2005. – Т. 51. № 1. – С.75-80.

7. Способ комбинированного лечения рака желудка III стадии: пат. 2127591 РФ : МПК А61К31/28, А61N5/10 / С.А. Тузилов, Б.Н. Зырянов, С.А. Антипов, С.Г. Афанасьев, В.В. Карасева. № 95121016/14; заяв. 30.11.1995; опубл. 20.03.1999.

8. Статистика злокачественных новообразований в

России и странах СНГ в 2004 г. / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ. – 2006. – Прил. 1. – С.5-132.

9. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.В. и др. Пути улучшения результатов лечения больных раком желудка 4 стадии // Сибирский онкологический журнал. – 2005. – №2. – С.3-7.

10. Boucho O., Ychou M., Burtin P., et al. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801) // Ann. Onc. – 2005. – Vol. 16. – P.1488-1497.

11. Takahashi T., Saikawa Y., Yoshida M., et al. A Pilot Study of Combination Chemotherapy with S-1 and Low-dose Cisplatin for Highly Advanced Gastric Cancer // Anticancer Res. – 2006. – Vol. 26. – P.1631-1635.

Информация об авторах: Антипов Сергей Анатольевич – к.м.н., докторант (634050, г. Томск, Московский тракт, 2, sibmedz@mail.ru), Дамбаев Георгий Цыренович – член-корр. РАМН, зав. кафедрой, Федущак Таисия Александровна – к.х.н., научный сотрудник.

© ТОЛСТИКОВА Т.В., БРЕГЕЛЬ Л.В., КИКЛЕВИЧ В.Т., СУББОТИН В.М. – 2010

КАРДИАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ

Т.В. Толстикова¹, Л.В. Брегель¹, В.Т. Киклевич², В.М. Субботин¹

(¹Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра педиатрии, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Брегель; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра детских инфекций, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Киклевич)

Резюме. Представлены результаты обследования 47 детей с инфекционным мононуклеозом. У 40 детей была подтверждена Эпштейн-Барр вирусная (ЭБВ) этиология инфекционного мононуклеоза. При ЭБВ-инфекционном мононуклеозе выявлены кардиальные осложнения: миокардит (12,5%), эндокардит (2,5%), инфекционный коронарит (37,5%), болезнь Кавасаки (17,5%).

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, Эпштейн-Барр вирус, миокардит, эндокардит, коронарит, болезнь Кавасаки, дети.

CARDIAC COMPLICATION IN INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN

T. V. Tolstikova¹, L. V. Bregel¹, V. T. Kiklevich², V. M. Subbotin¹

(¹Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies; ²Irkutsk State Medical University)

Summary. The results of inspection of 47 children with infectious mononucleosis are presented. Epstein-Barr virus etiology of infectious mononucleosis has been confirmed in 40 children. Cardiac complications in Epstein-Barr virus infectious mononucleosis are revealed: myocarditis (12,5%), endocarditis (2,5%), infectious coronaritis (37,5%), Kawasaki disease (17,5%).

Key words: infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, myocarditis, endocarditis, coronaritis, Kawasaki disease, children.

Инфекционный мононуклеоз – это довольно распространенное заболевание в детском возрасте. При нем, как и при любой инфекции, могут быть осложнения со стороны сердца, но до настоящего времени нет единого мнения о частоте, структуре и сроках появления этих осложнений, а также их течении и прогнозе.

Обычно изменения со стороны сердечно-сосудистой системы трактуются как «синдром инфекционного сердца» [2]. В разгаре инфекционного мононуклеоза возникают: тахикардия, глухость сердечных тонов, нарушения ритма (чаще предсердная экстрасистолия), могут расширяться границы сердца [1]. На ЭКГ появляются нарушения реполяризации, отклонение электрической оси сердца влево, признаки гипертрофии левого желудочка, снижение вольтажа зубцов комплекса QRS. При эхокардиографии может отмечаться дилатация левых отделов, снижение фракции изгнания левого желудочка. В литературе эти сдвиги перечисляются обычно без указания вида поражения сердца [1,2], хотя создается впечатление о миокардите.

Согласно данным E.Stephen и соавт., миокардит и перикардит встречаются при любой форме заболевания (типичной и атипичной, в том числе и легкой) [6]. Другие авторы считают, что поражение сердца возникает только при тяжелом инфекционном мононуклеозе и изредка приводит к летальному исходу вследствие мио-

кардита [2].

Очень редко при ЭБВ-инфекционном мононуклеозе может развиваться эндокардит [7].

Кроме указаний на поражение различных оболочек сердца, в зарубежной литературе есть описание единичных случаев коронарного васкулита при острой [3] и хронической ЭБВ-инфекции [5].

Имеются сообщения относительно потенциальной этиологической роли вируса Эпштейна-Барра в развитии синдрома Кавасаки, протекающего с поражением сердца [4].

Материалы и методы

Нами обследовано 47 детей (32 мальчика и 15 девочек), перенесших инфекционный мононуклеоз, в возрасте от 1 месяца до 15 лет. Выборка была случайная. Дети обследовались в острый период заболевания. После выписки из стационара проводилось динамическое наблюдение в течение 5 лет. Из 47 обследованных больных у 40 (85%) при лабораторных исследованиях подтверждена Эпштейн-Барр вирусная этиология заболевания. Из этих 40 детей 36 (90%) больных перенесли ЭБВ-инфекционный мононуклеоз в типичной форме и 4 (10%) – в атипичной форме. Все дети с атипичной формой были в возрасте до 1 года. Всем детям в острый

период и период реконвалесценции проводилось лабораторное обследование, включающее общий анализ крови с определением атипичных моноклеаров, определение IgG и IgM к вирусу Эпштейна-Барра методом ИФА и определение ДНК вируса Эпштейна-Барра методом ПЦР.

Всем обследуемым детям в острый период и при динамическом наблюдении проводилось стандартное неинвазивное кардиологическое обследование: электрокардиография, рентгенография сердца, доплероэхокардиографическое исследование с визуализацией коронарных артерий. По показаниям проводилось суточное холтеровское мониторирование ЭКГ и динамическая гамма-сцинтиграфия миокарда.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ «Biostat». Полученные данные представлены в процентах. Для анализа качественных признаков использовался непараметрический метод сравнения двух выборок – таблица сопряженности χ^2 . В случаях распределения отличного от нормального использовались непараметрические методы сравнения по Манну-Уитни. Для сравнения попарно связанных выборок применялся Т-критерий Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По нашим данным, органическое поражение сердца возникало только у детей с подтвержденным Эпштейн-Барр вирусным инфекционным моноклеозом. Среди кардиальных осложнений миокардит встречался у 12,5%, инфекционный коронарит – у 37,5%, синдром Кавасаки – у 17,5% (в части случаев с коронарной дилатацией и инфарктом миокарда), эндокардит – у 2,5%.

При неЭБВ-инфекционном моноклеозе органического поражения сердца мы не наблюдали.

Диагноз инфекционного моноклеоза ставился на основании основного симптомокомплекса заболевания. Атипичные моноклеары были обнаружены у всех детей с типичной формой инфекционного моноклеоза. У 4 детей с атипичной формой в острый период заболевания атипичные моноклеары не были выявлены, и диагноз основывался на результатах ИФА (обнаружение IgM) и определении ДНК вируса Эпштейна-Барра методом ПЦР. У одного ребенка с атипичной формой ЭБВ-инфекции атипичные моноклеары были выявлены спустя 6 месяцев после острого эпизода.

Миокардит при типичной форме ЭБВ-инфекционного моноклеоза возник у 8% (3 из 36) через 1 неделю от начала заболевания и протекал в легкой или средне-тяжелой форме. На ЭКГ наблюдалось умеренное снижение вольтажа зубцов комплекса QRS и неспецифические ST-T-изменения, на эхокардиографии обнаружена умеренная дилатация левого желудочка и минимальное снижение фракции выброса (до 50%).

У одного ребенка в первые 2 недели течения ЭБВ-инфекционного моноклеоза появились единичные желудочковые экстрасистолы. Через 3 недели развилась частая желудочковая парасистолия по типу би- и тригеминии. Далее нарушение ритма прогрессировало, и еще через 3 месяца возникли приступы предсердной пароксизмальной тахикардии, правожелудочковая парасистолия с частотой более 200 в час., присоединились залпы эктопической желудочковой полиморфной тахикардии с частотой сердечных сокращений до 250 в минуту (4 степень градации желудочковых экстрасистол по Lown), что относится к жизнеугрожающим состояниям.

При атипичной форме ЭБВ-инфекционного моноклеоза миокардит возник в половине случаев (2 из 4) и протекал очень тяжело. Признаки острой сердечной недостаточности развивались внезапно, на 2-5-й день болезни. Возраст детей был 1 и 6 месяцев. Со стороны сердца отмечались глухость сердечных тонов, тахикардия до 160/мин, у одного ребенка – частые приступы пароксизмальной предсердной тахикардии до 300/

мин, одышка более 60/мин, резкое расширение границ сердца. На ЭКГ отмечалось отклонение электрической оси сердца влево, признаки бивентрикулярной гипертрофии, выраженные нарушения процессов реполяризации миокарда. На ЭхоКГ был резко дилатирован левый желудочек – 4,5 см при верхней границе нормы 3,1 см (97 центиль), фракция выброса составляла 20-35%, у одного ребенка наблюдалась тотальная гипокинезия стенок левого желудочка.

Эндокардит при ЭБВ-инфекционном моноклеозе нами обнаружен лишь у одного ребенка. Он протекал без признаков сердечной недостаточности и без формирования приобретенного порока сердца и имел благоприятный исход.

Коронарные повреждения обнаружены у 55% детей, перенесших ЭБВ-инфекционный моноклеоз. Диагноз коронарита был установлен на основании клинических данных, неспецифических ST-T изменений на ЭКГ, устойчивых к пробе с обзиданом, и ЭКГ-признаков очагового поражения миокарда, а также наличия эхокардиографических признаков воспалительного повреждения венечных артерий.

Выявлено, что лихорадка более 5 дней в остром периоде ЭБВ-инфекционного моноклеоза отмечалась у половины больных (20 из 40) и у всех этих детей в дальнейшем выявлены признаки коронарита. При лихорадке менее 5 дней (20 детей) признаки коронарита выявлены только у 2 больных ($p = 0,003$). Поэтому лихорадка более 5 дней в остром периоде ЭБВ-инфекционного моноклеоза может являться индикатором риска развития коронарита.

Среди 22 больных с коронаритом субъективные жалобы (интолерантность к нагрузке, одышка, потливость, умеренный дистальный цианоз) предъявляли 15 детей. Ангинозные боли встречались редко. Патологические сдвиги на ЭКГ (синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, миграция водителя ритма, предсердная экстрасистолия, желудочковая парасистолия, синоатриальная блокада 2 степени, залпы пароксизмальной предсердной и желудочковой тахикардии, блокада левой ветви пучка Гиса, снижение вольтажа основных зубцов) обнаружены у всех больных с коронаритом. ST-T-изменения в периоде реконвалесценции ЭБВ-инфекционного моноклеоза встречались на ЭКГ только у детей с коронаритом ($p = 0,016$) и были зарегистрированы в половине случаев коронарных повреждений. В одном случае на ЭКГ обнаружены признаки очаговых изменений миокарда в передне-перегородочной области.

При эхокардиографии у больных с коронаритом были выявлены существенные изменения в коронарных артериях: уплотнение и утолщение стенок главных коронарных артерий, уплотнение периваскулярного ложа, наличие гиперэхогенных теней в стенках коронарных артерий, неровность просвета и извитость коронарных артерий (чаще эктазия, и в одном случае – аневризмы правой коронарной артерии). Изредка встречалось сужение просвета (стеноз) правой коронарной артерии. Помимо перечисленных признаков, у 6 больных отмечалась дилатация левого желудочка, и у 4 была снижена фракция выброса (до 44-50%).

При эхокардиографии не обнаружено поражения коронарных артерий только у 2 из 22 детей с коронаритом. Однако у этих 2 больных отмечались явные клинические симптомы коронарита (давящие боли в области сердца, одышка), имелись изменения на ЭКГ (признаки очаговых изменений миокарда, преходящая блокада левой ветви пучка Гиса), на эхокардиографии наблюдалась отчетливая гипокинезия межжелудочковой перегородки и обнаружены дефекты перфузии миокарда при сцинтиграфии с $Tc-99m$. Перечисленные данные свидетельствуют о наличии коронарита и его осложнений у 2 этих больных, хотя доступные для визуализации участки коронарных артерий при эхокардиографии не были изменены.

Выздоровление произошло у 68% детей с коронаритами (15 из 22); а у 32% больных (7 из 22) признаки коронарита сохранялись через год и более после острого эпизода ЭБВ-инфекционного мононуклеоза. Поэтому при динамическом наблюдении этим детям был диагностирован синдром Кавасаки. Частота возникновения синдрома Кавасаки после перенесенного ЭБВ-инфекционного мононуклеоза среди наблюдавшихся нами больных составила 17,5%.

При ретроспективном анализе случаев синдрома Кавасаки установлено, что в острый период ЭБВ-инфекционного мононуклеоза у 6 детей из этих 7 была лихорадка в течение 5 и более дней, гепатомегалия. Хейлит и катаральный 2-х-сторонний конъюнктивит в остром периоде ЭБВ-инфекционного мононуклеоза явились значимыми прогностическими признаками синдрома Кавасаки ($p=0,022$); «малиновый» язык, гиперемия ладоней с последующим шелушением в остром периоде инфекции также встречались только у детей, у которых развился синдром Кавасаки с коронаритом.

Установлено, что число тромбоцитов свыше 400 х 10⁹/л в периоде реконвалесценции инфекционного мононуклеоза значимо свидетельствует о развитии синдрома Кавасаки ($p<0,05$). Тромбоцитопения в остром периоде ЭБВ-инфекции также была выявлена только у ребенка с развившимся синдромом Кавасаки.

Нами установлено, что все случаи синдрома Кавасаки на фоне ЭБВ-инфекции (7 больных) сопровождались поражением сердца (миокардит, коронарит, коронарная дилатация, вторичная дилатационная кардиомиопатия

и инфаркт миокарда). В нашем исследовании очаговые изменения миокарда на ЭКГ, желудочковая парасистолия плюс залпы пароксизмальной желудочковой тахикардии встречались только у больных с коронаритом в рамках синдрома Кавасаки.

Таким образом, при ЭБВ-инфекционном мононуклеозе встречались осложнения со стороны сердца: миокардит – у 12,5%, инфекционный коронарит – у 37,5%, синдром Кавасаки – у 17,5%, в том числе осложненный коронарной дилатацией и инфарктом миокарда, эндокардит – у 2,5%. При не-ЭБВ-инфекционном мононуклеозе органическое поражение сердца не возникало. Миокардит при типичном ЭБВ-инфекционном мононуклеозе возникал редко (в 8% случаев) и протекал в легкой или средне-тяжелой форме, а при атипичной форме острого ЭБВ-инфекционного мононуклеоза – очень тяжело (симптомы миокардита исчезали не ранее, чем через 12 месяцев от начала заболевания и в половине случаев в дальнейшем формировалась дилатационная кардиомиопатия). Инфекционный коронарит при ЭБВ-инфекционном мононуклеозе встречался более чем у 1/3 больных; характеризовался мягким течением, заканчивался выздоровлением у всех больных, не приводил к серьезной сердечной недостаточности и инфаркту миокарда. Синдром Кавасаки встречался при острой ЭБВ-инфекции у 13% больных, при хронической значительно чаще – у 30% ($OR > 1$) и сопровождался коронаритом, приводящим в половине случаев к таким осложнениям как вторичная дилатационная кардиомиопатия, коронарная дилатация и инфаркт миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кускова Т.К., Рослый И.М., Филиппов П.Г., Попова Т.И. Состояние сердечно-сосудистой системы при инфекционном мононуклеозе у взрослых // Журнал инфекционной патологии. – 1999. – Т. 6. №1. – С.13-14.
2. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 824 с.
3. Curola G.A., Moore I.E. Kawasaki disease, Epstein-Barr virus and coronary artery aneurysms // J. Clin. Pathol. – 1997. – Vol. 50. №2. – P.161-163.
4. Li Z.Y., Lou J.G., Chen J. Analysis of primary symptoms

and disease spectrum in Epstein-Barr virus infected children // Zhonghua Er. Ke. Za. Zhi. – 2004. – Vol. 42. №1. – P.20-22.

5. Nakagawa A., Ito M., Iwaki T., et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection with giant coronary aneurysms // Am. J. Clin. Pathol. – 1996. – Vol. 105. №6. – P.733-736.

6. Stephen E., Godshall M., Jeffrey T., Kirchner D.O. Infectious mononucleosis. Complexities of a common syndrome // Postgrad Medicine. – 2000. – Vol. 107. №7. – P.320-329.

7. Zhiburt E.B., Serebrianaia N.B., Diakova V.V., et al. The Epstein-Barr virus in patient with infectious endocarditis // Ter. Arkh. – 1997. – Vol. 69. №4. – P.42-43.

Информация об авторах: 664079, г.Иркутск, м-н Юбилейный, 100. ИГИУВ, кафедра педиатрии. Тел. (3952) 24-20-28, e-Mail: tv_tolstikova@mail.ru; Толстикова Татьяна Вячеславовна – к.м.н., ассистент, Брегель Людмила Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой, Киклевич Вадим Трофимович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, Субботин Владимир Михайлович – к.м.н., ассистент.

© ИЛЛАРИОНОВА Е.А., СЫРОВАТСКИЙ И.П., ИНОЗЕМЦЕВ П.О. – 2010

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТОК БЕНДАЗОЛА

Е.А. Илларионова, И.П. Сыроватский, П.О. Иноземцев
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д. м. н., проф. И.В. Малов, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, зав. – д.х.н., проф. Е.А. Илларионова)

Резюме. Определены оптимальные условия для проведения теста «растворение» бендазола в таблетках: среда растворения – 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты; объем среды растворения – 1000 мл; скорость вращения «корзинки» – 100 об./мин; время растворения 15 минут. Разработана унифицированная методика спектрофотометрического определения бендазола в среде растворения, отличающаяся использованием в качестве стандартного образца фенолфталеина и кислоты бензойной. Обоснованы оптимальные условия определения: растворитель – 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной. Результаты определения бендазола в среде растворения показали, что за 30 минут растворения высвобождается не менее 90% бендазола от содержания в лекарственной форме.

Ключевые слова: бендазол, тест «растворение», спектрофотометрия, внешний образец сравнения, коэффициент пересчета, фенолфталеин, кислота бензойная.

BIOPHARMACEUTICAL STUDIES OF THE TABLETS BENDAZOL

Е.А. Illarionova, I.P. Syrovatskiy, P.O. Inozemcev
(Irkutsk State Medical University)

Summary. Optimum conditions for carrying out the test «dissolution» of bendazol in tablets: the medium of dissolution – 0,1 M solution of acid hydrochloride, volume of the medium of dissolution – 1000 ml; speed of rotation – 100 rev/min;