

жесобранной мочи с использованием реактива Эрлиха по методу Watson-Schwartz дал положительный результат. Количественный анализ (был выполнен в г. Санкт-Петербурге) выявил нарастание уровня 5 аминоклевулиновой кислоты по сравнению с предыдущим исследованием до 195,9 и порфибилиногена до 412,9. Незамедлительно начата патогенетическая терапия нормосангом в дозе по 125 мг/сут в/в капельно в течение 3 сут, симптоматическое лечение, включающее в/венное введение 20%-ой глюкозы, рибоксин 2%-10,0 в/в капельно, Фосфаден — 1,5 г/сут внутрь, проводились занятия физкультурой. Пациентка консультирована гинекологом, выставлен диагноз: дисфункция яичников на фоне острой перемежающейся порфирии. Так как у больной имела место аменорея, овариосупрессивная терапия не назначена, ведется динамическое наблюдение. В результате проведения правильных своевременных мероприятий, состоя-

ние пациентки медленно улучшается. На сегодняшний день исчез болевой синдром, постепенно купируются проявления периферической сенсорно-моторной полинейропатии, цвет мочи — слабо розовый, расширяется двигательный режим. У родственников больной взяты образцы венозной крови и отправлены на генетический анализ в Финляндию для исключения носительства генов, вызывающих порфирию в связи с возможным риском возникновения вышеописанного заболевания.

Приведенный пример наглядно подтверждает, что знание четких критериев проведения быстрых диагностических и лечебных мероприятий по выявлению случаев острой порфирии необходимо. Отсутствие раннего начала адекватной, специфической терапии приводит к прогрессирующему ухудшению состояния больных, удлинению сроков последующего излечения или тяжелой инвалидизации в исходе заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. — М.: Ньюдиамед, 2005. — Т. 3. — С. 322-337.
2. Пустовойт Я.С., Пивник А.В., Карпова И.В. Клиника, диагностика и лечение порфирий: Пособие для врачей. — М., 2003. — 26 с.
3. Пустовойт Я.С., Сурин В.Л., Карпова И.В. и др. Острая перемежающаяся порфирия в России: аспекты диагностики. // Мед. генетика. — 2004. — Т. 2. С. 29.
4. Brodie M.J., Moore M.R., Thompson G.G., Goldberg A. Pregnancy and acute porphyric. // Brit. J. Obstet. Gynaecol. — 2005. — V.27. P.1053-1056.
5. Goldberg A. Acute intermittent porphyria: a study of 50 cases. // Q.J. Med. 2003. — V.110. — P.183-209.

Адрес для переписки: 664079, г. Иркутск, ул. м/н Юбилейный 100, Сендеровой Ольге Михайловне — врачу-гематологу Областной клинической больницы, к.м.н., тел. (3952) 40-79-79.

© ТОЛСТИКОВА Т.В., БРЕГЕЛЬ Л.В., КИКЛЕВИЧ В.Т., СУББОТИН В.М. — 2009

## КОРОНАРИТЫ У ДЕТЕЙ

Т.В.Толстикова, Л.В.Брегель, В.Т.Киклевич, В.М.Субботин

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В.Шпрах, кафедра педиатрии, зав. — д.м.н., проф. Л.В.Брегель; Иркутский 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 74 детей с болезнью Kawasaki и 40 детей с Эпштейн-Барр вирусным инфекционным мононуклеозом. Коронарит при болезни Kawasaki обнаружен у 83% детей (61 из 74). При инфекционном мононуклеозом признаки коронарита выявлены у 55% больных (22 из 40). В 17,5% случаев инфекционного мононуклеоза коронарит протекал в рамках болезни Kawasaki (7 из 40).

**Ключевые слова:** коронарит, болезнь Kawasaki, инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна-Барра, дети.

## CORONARITIS IN CHILDREN

T.V. Tolstikova, L.V. Bregel, V.T. Kiklevich, V.M. Subbotin

(Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies, Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The results of inspection of 74 children with Kawasaki disease and 40 children with Epstein-Barr virus infectious mononucleosis are presented. The coronaritis was found out in 83 per cent of cases in Kawasaki disease (61 of 74). In Epstein-Barr virus infectious mononucleosis signs are revealed in 55 per cent of cases (22 of 40). In 17,5 per cent of cases of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis the coronaritis proceeded within the limits of Kawasaki disease (7 of 40).

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

Коронарит — воспаление стенок венечных артерий сердца. В литературе в настоящее время отсутствуют обобщенные данные относительно этиологических факторов коронарита у детей.

В.Н. Коваленко (2006) описывает коронариты при дифтерийном миокардите, а также при стрептококковой и стафилококковой инфекциях, протекающих с явлениями инфекционно-токсического шока, и при риккетсиозах [5].

Е.И. Юлиш, Н.В. Нагорная (2007) считают, что воспалительные заболевания коронарных артерий чаще связаны с неревматическими кардитами при инфекционных заболеваниях, обусловленных в большинстве случаев внутриклеточными агентами. При этом указывается, что при латентном течении герпеса 1-го и 2-го

типа, цитомегаловирусной, Эпштейн-Барр вирусной инфекции и хламидиозе имеется риск формирования хронического воспалительного процесса [8].

Инфекционные коронариты вирусного или бактериального происхождения могут быть причиной инфаркта миокарда у детей в возрасте 1-10 лет [4].

Имеются сообщения о поражении сосудов при сифилисе, в том числе с поражением сердца (коронарит и инфаркт миокарда) [6]. Возможно развитие сифилитического аортита, осложненного стенозом устьев венечных артерий и недостаточностью аортального клапана.

Поражение коронарных артерий может возникать на фоне системных заболеваний аутоиммунного генеза, в первую очередь системных васкулитов (системная красная волчанка, узелковый периартериит, неспеци-

фический аортоартериит, облитерирующий тромбангиит, болезнь Такасау) [1,3,4,7]. Имеются сообщения о возникновении коронаритов на фоне ревматического миокардита, геморрагического васкулита, тромбоцитопенической пурпуры, при феохромоцитоме, при выраженной артериальной гипертензии почечного генеза (гломерулонефрит, стеноз почечных сосудов) [4].

В последние десятилетия основной причиной коронарита у детей считается болезнь Кавасаки — системный васкулит неизвестной этиологии с преимущественным поражением коронарных артерий. Болезнь Кавасаки сопровождается воспалением венечных артерий, их аневризмами и инфарктом миокарда в детском и молодом возрасте. Длительно протекающий коронарит вследствие болезни Кавасаки может привести также к серьезным нарушениям ритма и проводимости, вторичной дилатации левого желудочка, хронической застойной сердечной недостаточности [3].

Болезнь Кавасаки — гипериммунный васкулит, предположительно инициируемый неизвестным инфекционным агентом. Этиология болезни остается неясной. Из возможных возбудителей болезни Кавасаки подозреваются широкий спектр микроорганизмов, включающий бактерии, грибы, риккетсии и вирусы. Есть отдельные исследования относительно потенциальной роли вируса Эпштейна-Барра в ее этиологии [2,3,10]. Эпштейн-Барр вирус (ЭБВ) был найден патологами в миокарде и стенках коронарных артерий у отдельных пациентов, погибших от системного васкулита Кавасаки. Однако эти находки непостоянны и роль данного вируса в патогенезе окончательно не подтверждена [1].

В зарубежной литературе опубликованы единичные описания клинических случаев коронарного васкулита при ЭБВ-инфекции. Так, имеется сообщение об острой ЭБВ-инфекции у 6-летнего ребенка, которая привела к развитию коронарных аневризм и стенозов с летальным исходом [9]. Авторы указывают, что вирус Эпштейна-Барра может вызвать болезнь Кавасаки с развитием коронарных повреждений. Однако у данного пациента не удалось выделить ЭБВ ни в миокарде, ни в стенках коронарных артерий. Вероятно, происходит необычная иммунологическая реакция на первичную ЭБВ-инфекцию с нарушением активности Т-хелперов, которая приводит к повреждению коронарных артерий в раннем детстве — т.е. ЭБВ может выступать в качестве триггера для синдрома Кавасаки.

Поражения коронарных артерий возможно и при хронической активной ЭБВ-инфекции [11]. А. Nakagawa и соавт. при аутопсии 5-летнего ребенка с хронической активной ЭБВ-инфекцией нашли множественные коронарные аневризмы (в том числе гигантские), и аневризмы аорты; а при гистологическом исследовании обнаружили васкулит коронарных сосудов, аорты и ее ветвей, с воспалительной инфильтрацией их стенок лимфоидными клетками [11].

Для ранней стадии болезни Кавасаки характерны классические симптомы: лихорадка более 5 дней, изменения слизистых оболочек ротовой полости (диффузная гиперемия глотки, «малиновый» язык, эритема и сухие трещины губ), негнойный шейный лимфаденит, полиморфная экзантема, катаральный конъюнктивит, эритема и/или индуративный отек кистей и стоп с последующей десквамацией кожи. Лихорадка обычно резистентна к антибактериальным средствам и мало чувствительна к действию антипиретиков [1].

Наличие всех вышеперечисленных симптомов (при исключении других диагнозов) соответствует полной форме болезни Кавасаки. Если есть лихорадка и отсутствуют 2-3 других из перечисленных признаков, то имеет место неполный синдром Кавасаки [1].

Лабораторные показатели при болезни Кавасаки неспецифичны: повышение СОЭ, лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, тромбоцитоз или тромбоцитопения, анемия, повышение С-реактивного белка, уровня  $\alpha_2$ -глобулинов, лактатдегидрогеназы, иммуноглобулинов А, Е и G [1].

Часто коронариты у детей протекают бессимптомно, а электрокардиографические изменения ST-комплекса трактуются как неспецифические, даже при отрицательной пробе с бета-блокаторами. Ангинозные боли возникают редко (вероятнее, только при наиболее выраженных изменениях в коронарных артериях). Наиболее тяжело коронариты протекают при болезни Кавасаки и сопровождаются более серьезными осложнениями: инфаркт миокарда, аневризмы левого желудочка, аритмии, случаи внезапной сердечной смерти [3].

Эхокардиографический паттерн поражения венечных артерий при коронарите в острую фазу включает повышение эхогенности стенок артерий и периваскулярного ложа, утолщение артериальных стенок и появление в них дискретной зернистости, эктазию сосудов и образование в них аневризм, картину «ожерелья». В отдаленном периоде коронарита преобладает уплотнение и утолщение стенок и сужение просвета артерий [3].

## Материалы и методы

Нами обследовано 74 ребенка с полной (типичной) формой болезни Кавасаки. Это были дети, обратившиеся в кардиологические отделения детских больниц г.Иркутска по поводу кардиальных осложнений, у которых при обследовании не выявлены какие-либо инфекционные заболевания, а также системные заболевания аутоиммунного генеза (системная красная волчанка, узелковый периартериит и др.). Кроме этого, обследовано 40 детей, перенесших инфекционный мононуклеоз с подтвержденной Эпштейн-Барр вирусной этиологией (наличие атипичных мононуклеаров в периферической крови, обнаружение IgM к вирусу Эпштейна-Барра методом иммуноферментного анализа и определение ДНК Эпштейн-Барр вируса методом полимеразной цепной реакции).

Всем детям проведено стандартное неинвазивное кардиологическое обследование с помощью лабораторных и инструментальных методов. Всем пациентам проведена электрокардиография, рентгенография сердца, доплер-эхокардиографическое 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  $\chi^2$ . В случаях распределения отличного от нормального использовались непараметрические методы сравнения с поправкой Манна-Уитни. Для сравнения попарно связанных выборок применялся Т-критерий Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Среди обследованных детей с болезнью Кавасаки поражение коронарных артерий обнаружено у 83% (61 из 74). Диагноз был поставлен на основании жалоб на давящие (сжимающие) боли за грудиной, интолерантность к физической нагрузке, ST-T-нарушений на ЭКГ и эхокардиографических признаков воспаления коронарных артерий.

При ЭБВ-инфекционном мононуклеозе коронарные повреждения обнаружены у 55% детей (22 из 40).

Признаки коронарита были выявлены у всех детей, у которых в остром периоде ЭБВ-инфекционного мононуклеоза отмечалась лихорадка более 5 дней (20 из 40), и лишь у 2 детей лихорадка сохранялась менее 5 дней ( $p = 0,003$ ).

Среди 22 больных с коронаритом субъективные жалобы (интолерантность к нагрузке, одышка, потливость, умеренный дистальный цианоз, нарушения пи-

тания) предъявляли 15. Ангинозные боли встречались редко (3 из 22). Патологические сдвиги ЭКГ обнаружены у всех больных с коронаритом (синусовая тахикардия, миграция водителя ритма, предсердная и желудочковая экстрасистолия, синоатриальная блокада 2 степени, залпы пароксизмальной предсердной и желудочковой тахикардии, блокада левой ветви пучка Гиса, снижение вольтажа основных зубцов, раннее появление зубца Q, признаки очаговых изменений миокарда в передне-перегородочной области). ST-T-изменения выявлены в половине случаев коронарита в виде подъема сегмента ST выше изолинии на 3-4 мм, высоких остроконечных зубцов T, сглаженных либо отрицательных зубцов T. ST-T-изменения в периоде реконвалесценции ЭБВ-инфекционного мононуклеоза зарегистрированы на ЭКГ только у детей с коронаритом ( $p=0,016$ ).

При эхокардиографии у больных с коронаритом были выявлены изменения коронарных артерий: уплотнение и утолщение стенок главных коронарных артерий, уплотнение периваскулярного ложа, наличие гиперэхогенных теней в стенках коронарных артерий, неровность просвета и извитость, дилатация коронарных артерий (чаще эктазия, реже — аневризма). Изредка встречалось сужение просвета коронарных артерий. Помимо перечисленных признаков повреждения коронарных артерий, у 6 больных отмечалась дилатация левого желудочка и у 4 была снижена фракция изгнания левого желудочка (до 44-50%).

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

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, значительная гепатомегалия. Хейлит и катаральный 2-х-сторонний конъюнктивит в остром периоде ЭБВ-инфекционного мононуклеоза явились достоверными 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. Число тромбоцитов свыше  $400 \times 10^9/\text{л}$  в периоде реконвалесценции инфекционного мононуклеоза достоверно свидетельствовало о развитии синдрома Кавасаки ( $p<0,05$ ). Тромбоцитопения в остром периоде ЭБВ-инфекции также была выявлена только у ребенка с развившимся синдромом Кавасаки.

Частота возникновения синдрома Кавасаки после перенесенного ЭБВ-инфекционного мононуклеоза среди наблюдавшихся нами пациентов составила 17,5%.

Таким образом, при типичной форме болезни Кавасаки коронарит обнаружен у 83% больных, а коронариты при Эпштейн-Барр вирусном инфекционном мононуклеозе у детей развивались в 55% случаев. Инфекционный коронарит при ЭБВ-инфекционном мононуклеозе встречался более чем у 1/3 больных, характеризовался мягким течением и заканчивался выздоровлением. Коронарит в рамках синдрома Кавасаки (7 пациентов) при острой ЭБВ-инфекции встречался у 13% больных, при хронической значительно чаще — у 30% ( $OR > 1$ ) и приводил в половине случаев к осложнениям в виде вторичной дилатационной кардиомиопатии, коронарной дилатации и инфаркта миокарда.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Брегель Л.В., Белозеров Ю.М., Субботин В.М. Болезнь Кавасаки // Проблемы здоровья женщин и детей Сибири. — 1997. — №4. — С. 45-49.
2. Брегель Л.В., Субботин В.М., Белозеров Ю.М. Этиология болезни Кавасаки // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2002. — Т. 4, №3. — С. 239-247.
3. Брегель Л.В., Субботин В.М. Клинические и эхокардиографические проявления коронарита при болезни Кавасаки у детей: Руководство для врачей. — Иркутск: РИО ИГИУВа. — 2006. — 101с.
4. Волосовец А.П., Кривопустов С.П. Инсульт головного мозга и инфаркт миокарда у детей: современный взгляд на проблему // Здоровье ребенка. — 2006. — №2(2). — С. 34-37.
5. Коваленко В.Н. Миокардит и дилатационная кардиомиопатия: проблемы диагностики и лечения // Здоров'я України. — 2006. — №24/1. — С. 44-49.
6. Кулагин В.И. Полиорганная патология при позднем сифилисе // Вестник дерматологии и венерологии. — 2001. — №6. — С.54-55.
7. Пизова Н.В., Спиринов Н.Н. Острые нарушения мозгового кровообращения при системных ревматических заболеваниях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. — 2006. — №6. — С. 29-33.
8. Юлиш Е.И., Нагорная Н.В. Хронические внутриклеточные инфекции и сердечно-сосудистая патология // Здоровье ребенка. — 2007. — №2(5) — С. 41-45.
9. Curola G.A., Moore I.E. Kawasaki disease, Epstein-Barr virus and coronary artery aneurysms // J. Clin. Pathol. — 1997. — Feb, 50:2. — P. 161-163.
10. 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. — Jan, 42(1). — P. 20-22.
11. Nakagawa A., Ito M., Iwaki T., et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection with giant coronary aneurysms // m. J. Clin. Pathol. — 1996. — Jun, 105:6. — P. 733-736.

Адрес для переписки: 664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100.

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, кафедра педиатрии.

Толстикова Татьяна Вячеславовна,  
ассистент кафедры педиатрии ИГИУВ  
Тел. 24-20-28.

E-Mail: tvrt.ru@mail.ru