

13. Caspar R., Varga Z., Beue L., et al. Effect of acetylcholine on the electrophysiology and proliferative response physiology and proliferative response of human lymphocytes // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1996. - Vol. 226, № 2. - P. 303-308.
14. Goldberg A.F., Barka T. Acid phosphatase activity in human blood cells // Nature. - 1962. - Vol. 195, № 3438. - P. 297.
15. Yokoo H., Kojima H., Suetake K. Arikawa K. A study of the fluorescence intensity in rat leukocytes after administration of catecholamines, monoamineoxidase inhibitor and schizophrenic patients blood // 8 th. int. Cong. Pharmacol., Gifu, 27-29 July, 1981, Oxford, 1982. - P. 125-130.

© НИКИТИНА Е.А., БРЕГЕЛЬ Л.В., СУББОТИН В.М. -

РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ С ДЛИТЕЛЬНО СОХРАНЯЮЩИМИСЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ПРИЗНАКАМИ АКТИВНОСТИ

Е.А. Никитина, Л.В. Брегель, В.М. Субботин

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. А.А. Дзизинский; кафедра педиатрии, зав. — проф. Л.В. Брегель)

Резюме. Проведена комплексная оценка клинических симптомов, показателей стандартных лабораторных тестов и показателей системы гемостаза у детей с кардиоваскулярными осложнениями болезни Кавасаки, и определение тактики рационального лечения в этой стадии заболевания. Показано, что в хронической стадии БК с кардиальными осложнениями и минимальными длительно сохраняющимися клинико-лабораторными признаками активности, лечение аспирином и пентоксифиллином мало эффективно, а после проведения курса ВВИГ в дозе 0,2-0,4 г/кг/курс через 6 месяцев симптомы ранних стадий, жалобы на ангинозные боли исчезли у всех детей; клинические признаки застойной сердечной недостаточности и неспецифические ST-T-изменения на ЭКГ уменьшились в 30% случаев; уменьшение эхо-признаков коронарита и нормализация размеров левого желудочка произошло у половины больных; у всех детей со снижением фракции выброса левого желудочка показатель увеличился на 30-40%; показатели стандартных лабораторных тестов и гемостаза нормализовались у большинства больных.

Ключевые слова. Болезнь Кавасаки, клиника, диагностика, лечение, дети.

Системные васкулиты — гетерогенная группа заболеваний, основными морфологическими признаками, которых являются воспаление и некроз сосудистой стенки, приводящие к ишемическим изменениям органов и тканей, кровоснабжающихся соответствующими сосудами [2, 3]. Болезнь Кавасаки (БК) является ведущей причиной приобретенных заболеваний сердца у детей [4, 5, 6, 9].

В ранних стадиях заболевания наблюдаются лихорадка и другие острые симптомы, а в 17,2 — 50% случаев развиваются симптомы кардиальных осложнений — миоперикардит, коронарит, эндокардит, а также начинают формироваться вечные аневризмы и приобретенные пороки клапанов [1]. Современная патогенетическая терапия БК в острой и подострой стадиях включает аспирин 50—100 мг/кг/сут, пентоксифиллин 10—15 мг/кг/сут и внутривенный человеческий иммуноглобулин 1-2 г/кг/курс [5].

Хроническая стадия заболевания протекает без лихорадки и острых симптомов, и в этой стадии у детей можно выявить лишь признаки кардиальных осложнений, либо никаких симптомов вообще нет [8]. В хронической стадии лечение назначают только при сохраняющихся гигантских аневризмах либо стенозах коронарных артерий (аспирин 3—5 мг/кг/сутки и при наличии показаний — терапию сердечной недостаточности) [7]. Сведений о нарушениях системы гемостаза в хронической стадии, а также, применения показателей свертывающей системы для контроля терапии мы не встретили.

Целью работы явилось проведение комплексной оценки клинических симптомов, показателей стан-

дартных лабораторных тестов системы гемостаза у детей с кардиоваскулярными осложнениями болезни Кавасаки, и определение тактики рационального лечения в этой стадии заболевания.

Материалы и методы

20 детям с кардиоваскулярными осложнениями в хронической стадии БК проведена комплексная оценка клинических симптомов, показателей стандартных лабораторных тестов и системы гемостаза, с оценкой тактики лечения. В группу вошли 11 мальчиков и 9 девочек (М:Д = 1,2:1) в возрасте от 3 до 12 лет ($7,3 \pm 0,7$) с длительностью заболевания от 6 месяцев до 5 лет. Масса тела больных составляла от 15 до 31 кг ($21,5 \pm 1,0$). В качестве группы контроля обследованы 15 соматически здоровых детей, 8 мальчиков и 7 девочек (М:Д = 1,1:1,0, $P=0,8$) в возрасте с 3 до 13 лет ($7,4 \pm 0,9$, $P=0,9$).

Для постановки диагноза БК использованы данные анамнеза, клинического осмотра, лабораторных и инструментальных исследований согласно принятым в мире критериям [1,4].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «MS Excel», «Biostat». Для сравнения количественных признаков в двух группах с нормальным распределением применялся непарный критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$. Для анализа качественных признаков использовался непараметрический метод сравнения двух выборок — таблица сопряженности. Для сравнения попарно связанных выборок применялся Т-критерий Уилкоксона.

До обращения в нашу клинику все дети проходили обследование и лечение по месту жительства. Они предъявляли следующие жалобы: интолерантность к физической нагрузке — 70% (14 из 20), одышка — 55% (11), субфебрилитет неясной этиологии от 1,5 месяцев до 2-х лет — 35% (7), ангинозные боли — 35% (7). При физикальном обследовании выявлены симптомы сердечной недостаточности: учащение ЧД в 55% (И из 20) случаев, увеличение ЧСС — в 50% (10). В анализах крови обнаружен лейкоцитоз, повышение СОЭ в 50% (10) и СРВ - в 75% (15). При проведении ЭКГ в 50% (10) обнаружены неспецифические ST-T-изменения, нечувствительные к пробе с обзиданом, на рентгенограмме органов грудной клетки усиление сосудистого рисунка - в 35% (7), расширение сердечно-сосудистой тени — в 30% (6). Наблюдение и лечение у специалистов по месту жительства составили от 6 месяцев до 5 лет (1,7 ± 0,4), при этом больные получали антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, ноотропы, вазодилататоры, витамины, метаболическую терапию.

Однако эффекта от указанного лечения не было. Жалобы, изменения стандартных лабораторных тестов, ЭКГ и рентгенографии органов грудной клетки сохранялись у всех детей. Показатели стандартных лабораторных тестов до и после перечисленной терапии приведены в таблице 1.

Таблица 1

Динамика стандартных лабораторных тестов на фоне лечения по месту жительства в хронической стадии болезни Kawasaki

Показатель	Средние величины показателей в группах (M±t)		
	до лечения,	после лечения,	P
количество лейкоцитов (п х 10 ⁹ /л)	12,5±1,2	11,0 ± 0,8	P=0,3
СОЭ (мм/ч)	25,4 ± 2,3	22,4±1,2	P=0,3
СРВ (МЕ/мл)	20,3 ± 1,5	20,0 ± 0,6	P=0,8

При обращении к нам у части этих детей обнаружены отдельные симптомы, характерные для ранних стадий БК: 2-х сторонний катаральный конъюнктивит и передний увеит в 35% (7), хейлит — в 30% (6). При сборе анамнеза и анализе медицинской документации у всех детей установлен давний острый эпизод с клинико-лабораторными признаками острой стадии БК.

Всем 20 больным была выполнена ЭхоКГ, где были найдены признаки коронарита (гиперэхогенное свечение периваскулярного ложа, дилатация или сужение просвета коронарных артерий) в 95% (19) случаев, дилатация левого желудочка до 97-го центиля — в 30% (6), снижение фракции выброса левого желудочка — в 25% (5) (среднее значение 43,2 ± 3,5 %).

При исследовании гемостаза обнаружены следующие изменения: тромбоцитоз, увеличение фибриногена, снижение спонтанного фибринолиза за 3 часа, повышение уровня антитромбина III (АТ III) и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) (табл. 2).

Показатели гемостаза в хронической стадии болезни Kawasaki

Показатель	Средние величины показателей в группах и их достоверность (M±m)		
	дети с БК	здоровые дети	P
тромбоциты (п х 10 ⁹ /л)	326,4 ± 10,5	268,6 ± 6,9	P<0,0001
фибриноген (г/л)	3,6 ± 0,5	2,4 ± 0,5	P<0,05
спонтанный фибринолиз(%)	7,3 ± 0,9	11,2 ± 0,4	P=0,001
антитромбин III (%)	135,4 ± 14,2	98,0 ± 1,4	P=0,03
РФМК (п х 10 ² г/л)	6,4 ± 1,8	1,7 ± 0,5	P=0,03

Первоначально состояние детей было расценено нами как рецидив хронической стадии БК, в связи с чем им было назначено лечение: аспирин 30-50 мг/кг/сутки в течение 2-х месяцев, затем 10 мг/кг/сутки - на 6 месяцев и пентоксифиллин 10-15 мг/кг/сутки внутрь в течение 8 недель.

Через 6 месяцев от начала лечения частота жалоб на интолерантность к физической нагрузке снизилась с 14 до 12 случаев (из 20, P=0,7), одышку — с 11 до 9 (P=0,8), субфебрилитет и ангинозные боли — с 7 до 5 (P=0,7). При осмотре частота конъюнктивита и переднего увеита уменьшилась с 7 до 5 случаев (из 20, P=0,7), хейлита — с 6 до 4 (P=0,7), ЧД уменьшилась с И до 9 (P=0,7), ЧСС - с 10 до 8 (P=0,7). Уровень показателей стандартных лабораторных тестов (табл. 3) снизился незначительно. Частота обнаружения неспецифических ST-T-изменений на ЭКГ уменьшилась с 10 до 8 случаев (из 20, P=0,8). Частота выявления изменений на рентгенограммах грудной клетки и при проведении Д-ЭхоКГ не изменилась.

Таблица 3

Изменения стандартных лабораторных тестов после лечения аспирином и пентоксифиллином у детей болезни Kawasaki

Показатель	Средние величины показателей в группах (M±m)		
	до лечения	через 6 мес	P
лейкоциты (п х 10 ⁹ /л)	10,8±1,2	9,5 ± 1,3	P=0,6
СОЭ (мм/ч)	22,0± 1,1	19,2±1,5	P=0,1
СРВ (МЕ/мл)	16,8 ± 1,3	14,3 ± 1,5	P=0,1

Согласно таблицы 4, средние значения показателей гемостаза через 6 месяцев после лечения аспирином и пентоксифиллином почти не изменились.

С учетом сохраняющихся умеренных лабораторных признаков хронического ДВС-синдрома, которые были интерпретированы как признак активности текущего васкулита, в связи с недостаточной эффективностью лечения аспирином (6 месяцев) с пентоксифиллином (2 месяца), после этого курса всем 20 детям проведен курс иммуноглобулина нормального человечес-

кого для внутривенного введения (отечественного жидкого 5% раствора). Ежедневно вводилось по 25 мл 0,5% раствора, разведенного в 100 мл 0,9% раствора NaCl со скоростью 6—8 капель в 1 минуту. Длительность курса составила 5—7 дней, доза иммуноглобулина в пересчете на сухое вещество — 0,2—0,4 г/кг/курс.

Таблица 4

Изменения показателей гемостаза после лечения аспирином и пентоксифиллином в хронической стадии болезни Kawasaki

Показатель	Средние величины показателей в группах (М±т)		
	до лечения	через 6 мес	P
тромбоциты (п х 10 ⁹ /л)	326,4 ± 10,5	322,3 ± 18,8	P=0,8
фибриноген (г/л)	3,6 ± 0,5	3,5 ± 0,2	P=0,8
спонтанный фибринолиз(%)	7,3 ± 0,9	8,5 ± 0,9	P=0,4
антитромбин III (%)	135,4 ± 14,2	124,2 ± 13,9	P=0,6
РФМК (п х 10 ² г/л)	6,4 ± 1,8	5,3 ± 1,7	P=0,6

В течение 6 месяцев число детей с жалобами на интолерантность к нагрузке снизилось с 12 до 3 (P=0,009), на одышку - с 9 до 2 (P=0,03), а субфебрилитет и ангинозные боли исчезли у всех 5 детей, у которых они наблюдались (P<0,05). Конъюнктивит и передний увеит, отмеченные у 5 из 20 детей и хейлит — у 4, претерпели обратное развитие у всех этих больных (P<0,05). Число больных с тахипноэ снизилось с 9 до 2 (P=0,03), с тахикардией — с 8 до 2 (P=0,02). Итак, через

Таблица 5

Динамика стандартных лабораторных тестов на фоне лечения ВВИГ в хронической стадии болезни Kawasaki

Показатель	Средние величины показателей в группах (М±т)			
	до лечения	через 1 мес.	через 3 мес.	через 6 мес.
СОЭ (мм/ч)	19,2 ± 1,5	10,4 ± 1,1 P<0,0001	5,8 ± 0,3 P<0,0001	5,6 ± 0,8 P<0,0001
лейкоцитов (п х 10 ⁹ /л)	9,5 ± 1,3	5,6 ± 1,2 P=0,03	4,8 ± 1,0 P=0,007	5,0 ± 1,2 P=0,02
СРБ (МЕ/мл)	14,3 ± 1,5	10,2 ± 1,4 P=0,05	4,5 ± 1,2 P<0,0001	4,2 ± 1,3 P<0,0001

6 месяцев после курса ВВИГ у всех детей исчезли симптомы, характерные для ранних стадий БК (поражение кожи и слизистых, повышение температуры тела), кли-

ника коронарной недостаточности, и одновременно уменьшились симптомы сердечной недостаточности.

Согласно таблицы 5, через 1 месяц после введения иммуноглобулина сохранялось умеренное повышение уровня СРБ, а через 3 и 6 месяцев все показатели стандартных лабораторных тестов были в норме.

Через 6 месяцев после курса ВВИГ на ЭКГ частота выявления неспецифических ST-T-изменений снизилась с 8 до 2 случаев (из 20, P=0,02), а ЭхоКГ — с 19 до 10 (P=0,005). Размеры левого желудочка уменьшились с 97 центиля до 25-75 у 5 из 6 больных (P=0,1). У всех 5 больных со снижением фракции выброса, она возросла на 30-40%: при этом среднее значение фракции выброса левого желудочка выросло с 43,2 ± 3,5 до 59,4 ± 3,7 (P=0,01).

Из таблицы 6 видно, что через 1 месяц после лечения ВВИГ сохранялось снижение фибринолиза и повышение фибриногена и АТ III, а количество тромбоцитов и РФМК отличалось от показателей до введения ВВИГ. Через 6 месяцев все средние значения показателей гемостаза отчетливо снизились.

Таблица 6

Динамика показателей гемостаза на фоне лечения ВВИГ в хронической стадии болезни Kawasaki

Показатель	Средние величины показателей в группах (М±т)			
	до лечения	через 1 мес	через 3 мес	через 6 мес
тромбоциты (п х 10 ⁹ /л)	322,3±18,8	259,6±8,4 P=0,004	248,4±9,2 P=0,001	265,5±7,4 P=0,008
фибриноген (г/л)	3,5±0,2	3,0±0,2 P=0,08	2,8±0,1 P=0,003	2,8±0,2 P=0,02
спонтанный фибринолиз (%)	8,5±0,9	9,9±0,5 P=0,2	11,0±0,5 P=0,02	11,2±0,6 P=0,02
антитромбин III (%)	124,2±13,9	100,0±5,5 P=0,1	98,1 ± 8,3 P=0,1	91,9±7,1 P=0,04
РФМК (п х 10 ² г/л)	5,3±1,7	1,5±0,4 P=0,04	1,2±0,4 P=0,02	1,7±0,4 P=0,05

Таким образом, в хронической стадии БК с кардиальными осложнениями (коронарит, дилатация левого желудочка, систолическая дисфункция миокарда) и стойкими, умеренно выраженными клинико-лабораторными признаками активности, лечение аспирином и пентоксифиллином малоэффективно, а лечение внутривенным человеческим иммуноглобулином в дозе 0,2—0,4 г/кг/курс приводит к купированию этих симптомов у большинства больных через 6 месяцев.

RATIONAL TREATMENT OF CHRONIC STAGE OF KAWASAKI DISEASE WITH MINIMUM LONG-TERM REMAINING CLINICAL AND LABORATORIAL ACTIVITY

E.A. Nikitina, L.V. Bregel. V.M. Subbotin
(Institute for Medical Advanced Studies Irkutsk)

Complex estimation of clinical symptoms, index of standard laboratory tests and index of coagulation system conducted in children with cardiovascular complications, and tactics of rational treatment was determine in this stage of dis-

ease. It was shown, that in chronic stage of Kawasaki disease with cardiac complication, and minimum long-term remaining clinical and laboratorial activity, treatment of aspirin and pentoxifylline is not enough effective, and after conducting course of intravenous immunoglobulin in 0,2—0,4 g per kg in 6 month symptoms of early stages, angina pectoris, symptoms of heart failure, ST-T wave changes on ECG decreased from 30 percentages patients; decrease echocardiography changes of coronary artery and normalization of dimensions of left ventricle occurred in half of patients; in all children with lowering fraction discharge of left ventricle index increased on 30-40 percentages, index of standard laboratory tests and index of coagulation system normalized in most patients.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брегель Л. В. Коронариты (болезнь Кавасаки и недифференцированные формы) — как основа раннего формирования ишемической болезни сердца в детском и молодом возрасте: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. — М., 1998. — 41 с.
2. Насонов Е. Л., Баранов А. А. Современные представления об этиологии и патогенезе системных васкулитов: роль аутоантител и нарушений клеточного иммунитета (часть II) // Клиническая медицина. — 1998. — № 8. — С. 4-7.
3. Раденска С. Г., Насонова В. А. Васкулиты и васкулопатии — общие признаки и характерные особенности (лекция) // Тер. архив. — 1998. — Т. 70, № 11. — С. 58-59.
4. Bovill E., Moragle P., Andrew M. Antithrombotic therapy in children // Chest. Suppl. — 1998. — Vol. 114, № 5. — P. 748-767.
5. Burns J.C. Kawasaki disease // Adv. Pediatr. — 2001. — \bl. 48. — P. 157-177.
6. Clinical spectrum of Kawasaki disease in infants / C.F. Tseng, Y.C. Fu, L.S. Fu et al. // Zhonhua Yi Xue Za Zhi (Taipei). — 2001. — Vol. 64, № 3. — P. 168-173.
7. Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease / A.S. Dajani, K.A. Taubert, M. Takahashi, et al // Circulation. — 1994. — Vol. 89. — P. 916-922.
8. Kawasaki disease: A Brief History / J.C. Burns, H.I. Kusher, J.F. Bastian et al // Pediatrics. — 2000. — Vol. 106, № 2. — P. 27-36.
9. Nasr I., Tometzki A.J., Schofield O.M. Kawasaki disease: an update // Clin. Exp. Dermatol. — 2001. — Vol. 26, № 1. — P. 6-12.

© ГОГОЛАШВИЛИ Н.Г., НОВГОРОДЦЕВА Н.Я., ПОЛИКАРПОВ Л.С. -

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА В ПОПУЛЯЦИИ СЕЛЬСКИХ ЖИТЕЛЕЙ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

Н.Г. Гоголашвили, Н.Я. Новгородцева, Л.С. Поликарпов

(Государственное учреждение научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, директор — д.м.н., проф. В.Т. Манчук; клиническое отделение мониторинга соматической патологии и прогнозирования здоровья, руковод. — проф. Л.С. Поликарпов)

Резюме. Целью исследования было изучение частоты желудочковых аритмий, их связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями в популяции сельского населения Красноярского края. Обследовано 1203 человека, в возрасте 16 лет и старше (474 мужчины, 729 женщин). Проводилось анкетирование, запись ЭКГ, холтеровское мониторирование 215 обследованным, отобранным методом случайной выборки. В обследованной популяции по данным ЭКГ желудочковая экстрасистолия выявлялась в 6,4%. По данным холтеровского мониторирования желудочковая экстрасистолия отмечалась в 34,4%. Частота желудочковой экстрасистолии прогрессивно увеличивалась с возрастом. У большинства лиц с желудочковой экстрасистолией выявлялись сердечно-сосудистые заболевания. Наиболее часто диагностировалась артериальная гипертензия, реже ИБС. Заболевания сердечно-сосудистой системы значительно чаще наблюдались у лиц с данными нарушениями в возрастной группе 40 лет и старше, по сравнению с группой 16—39.

Ключевые слова. Нарушения ритма, желудочковые аритмии, распространенность.

Желудочковые аритмии являются одной из наиболее значимых разновидностей сердечных аритмий. Данные нарушения наблюдаются как у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, так и у здоровых лиц [9]. Распространенность желудочковых аритмий, их клиническая значимость хорошо изучены у больных с различными формами ИБС, артериальной гипертензией, другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [13, 14].

За несколько последних десятилетий предпринимались и многочисленные попытки изучения распространенности этих аритмий в популяциях, их связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [6, 7]. Основным недостатком большинства этих исследований была

и остается их невысокая достоверность, поскольку в основе последних, как правило, лежал такой малоинформативный метод как однократная регистрация ЭКГ.

Лишь в единичных исследованиях использовалось холтеровское мониторирование — высокоинформативный метод диагностики аритмий [1, 4]. Что касается связи различных сердечно-сосудистых заболеваний и желудочковых нарушений ритма в популяциях, то на данный момент имеются лишь единичные сообщения на эту тему [3, 12].

Материалы и методы

Исследование проводилось на территории Красноярского края. Объектом исследования послужили