

Энтеровирусные поражения сердца у детей

Белорусский государственный медицинский университет,
НИИ эпидемиологии и микробиологии МЗ РБ***

Проведен сравнительный анализ вспышки ЭВИ в г. Минске в 2003 г., этиологически обусловленное вирусом ЭСНО-30, Коксаки В5. Изучались клинические формы поражений сердца у детей в зависимости от типа вируса. Отмечались разнообразные поражения сердца у детей: перикардиты, миокардиты, ЭКГ-синдромы. Наиболее тяжелое течение миокардитов встречалось у детей 4-6 лет. Инфекция протекала в виде диффузного миокардита.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, поражения сердца, клиническая форма.

E.P.Kishkurno, T.V.Amvros`eva

Enteroviral impairments of the heart in children

The comparative analysis of the outburst of enterovirus infection in Minsk in 2003 has been performed, it being due to virus ЭСНО-30, Koksaki B5. Clinical forms of the heart impairment in children were studied according to the type of virus. Various heart impairments were noted in children: pericarditis, myocarditis, ECG-syndromes. The most severe course of myocarditis occurred in children at the age of 4-6. The infection took the form of diffusive myocarditis.

Key words: enterovirus infection, clinical forms, miocarditis.

В последние годы наметилась четкая тенденция активизации

ЭВИ в мире, о чем свидетельствуют постоянно регистрируемые в разных странах эпидемиологические подъемы заболеваемости вспышки. Республика Беларусь не является исключением (1).

История развития исследований по проблеме ЭВИС началась с конца 50-х годов, когда появились первые сообщения о причастности вирусов Коксаки В к фатальным миокардитам новорожденных (9, 10, 11).

По данным ВОЗ, ЭВИ сердца (ЭВИС) является регулярно регистрируемой в мире патологией, которая составляет приблизительно 5% от общей вирусной заболеваемости.

Существует связь между типом энтеровируса и клиническим синдромом, вызываемым ими. Вирусы Коксаки В2-5 являются серотипами, вызывающими единичные случаи полиомиелитоподобных заболеваний, наиболее часто поражающих мышцу сердца и вызывающих миокардиты и менингоэнцефаломиокардиты новорожденных, а также миокардит и перикардит в более старшем возрасте. Вирусы ЕСНО 1, 6, 9, 19 - также могут вызывать миокардит и перикардит.

В литературе встречаются следующие клинические формы вирусиндуцированных сердечных заболеваний: миокардит перикардит, миоперикардит, ДКМП, врожденный и приобретенный пороки сердца (3, 12). Клинические проявления ЭВИС зависят от степени вовлечения миокарда в патологический процесс и могут сопровождаться как практически полным отсутствием нарушений функциональной активности миокарда,

так и тяжелым поражением сердечной деятельности, сопровождающимся дилатацией всех камер сердца и значительным нарушением систолической функции (6, 12).

Исследованиями Е.П.Когут (5) установлено, что вирусы Коксаки А являются этиологическими агентами при инфекционно-аллергическом миокардите, а вирусы Коксаки А3 - при интерстициальном миокардите.

Энтеровирус типа 71 был впервые выделен в 1969 г. и 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 (приводящий к легочно-сердечной недостаточности) при ЭВИ-71 является результатом массивного выброса 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. Следовательно, апоптоз играет главную роль в патогенезе сердечной недостаточности у пациентов с ЭВИ-71 типа). (7)

Морфологически при энтеровирусных поражениях сердца отмечается характерное изменение поперечно-полосатой мускулатуры (тусклый сероватый или коричневый цвет), что является патогномоничным признаком Коксаки-вирусной инфекции и обусловлено воздействием возбудителя на поперечно-полосатую мускулатуру с развитием ценкеровского некроза, острого или хронического миозита. Коксаки-вирус обладает высокой тропностью к тканям сердца, в которых сначала развиваются альтернативно-деструктивные процессы, обусловленные прямым цитопатическим действием вируса, а в последующем возникает вирусиндуцированное воспаление с формированием мио- эндо- и эпикардита, диффузного кардиосклероза, дилатационной кардиомиопатии и клапанных пороков (3, 4, 8).

Серологические методы (диагностики ЭВИ) направлены на выявление маркеров ЭВИ в сыворотках крови больных. К ранним маркерам инфекции относятся иммуноглобулины М (IgM) и иммуноглобулины А (Ig A), появление которых в сыворотке и слюне, соответственно, свидетельствует о наличии свежего антигенного стимула.

Так как Коксаки-инфекция широко распространена среди населения установлено, что антитела к вирусу Коксаки в низких титрах выявляются у 90% здоровых людей, к тому же, вирус Коксаки является причиной миокардитов и дилатационной кардиомиопатии в более чем в половине случаев (генетический дефект дистрофин-гликопротеинового комплекса вызывает наследственную дилатационную кардиомиопатию. Энтеровирусы могут также вызывать кардиомиопатию. Так как энтеровирусная протеаза АА прямо разрывает дистрофиновый комплекс в кардиомиоцитах. Это показано в экспериментальных работах на мышцах зараженных вирусом. У пациентов с миокардитом, вызванных вирусом Коксаки В2, биопсия миокарда показала инфильтративное воспаление и миоцитоллиз. В клетках обнаруживался энтеровирусные капсиды VP1. Таким образом, разрушение гликопротеинового комплекса лежит в основе патогенеза энтеровирусиндуцированной дилатационной кардиомиопатии. (8)

Интерес представляют 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.

Последняя вспышка в г. Минске 2003 г. (через ЛПУ ГДИКБ прошло 1519 человек), является наиболее крупной и серьезной по своим последствиям, обусловлена вирусами ЭСНО-30, 6 и Коксаки В 5. В предыдущие годы эндемичными штаммами для г. Минска были вирусы ЭСНО-11,14, которые циркулировали в питьевой воде, а также сточных водах, выделялись из фекалий больных. 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.

За время вспышки 2003 года в г. Минске из 1519 больных, поступивших с ЭВИ в ЛПУ «ГДИКБ» у 101 (что составляло 6,9% от всех поступивших больных) развились различные поражения сердца энтеровирусной этиологии как изолированные так и в сочетании с другими клиническими формами ЭВИ. Было проанализировано 66 историй болезни у детей с различными поражениями сердца, вызванными ЭВИ, у которых до настоящего заболевания не было изменений с стороны сердечно-сосудистой системы. Все больные были разделены на три группы: 0-3 года (9,8%), 4-6 лет (42,4%), 7-11 (31,8%), 12-17 (16,7%). Изолированные миокардиты протекали у 6 больных из всех 66 (9,1%), в сочетании с гепатитом энтеровирусной этиологии у 10 человек (15,2%). Из всех миокардитов у 6 человек развился диффузный миокардит (9,1%), у 7 человек (10,6%) развился перикардит. Остальные - в сочетании с серозным менингитом.

Большинство детей было госпитализировано в первые дни болезни (78,6%), что свидетельствовало о тяжести состояния больного. ЭВИ протекала как в виде острого серозного менингита, так и других клинических форм. При проведении сравнительного анализа клинического течения отмечено, что клиническая манифестация поражений сердца развивалась на 4-6 сутки от начала заболевания. Диагноз миокардит устанавливался, исходя из следующих критериев (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация): абсолютные признаки: 1. Увеличение сердца (при отсутствии выпота в перикарде), 2. Сердечная недостаточность, 3. Сочетание ЭКГ нарушений (автоматизм, проводимость, возбудимость, реполяризации и др.), 4. ЭХО кардиографические изменения: увеличение толщины стенок желудков, МЖ перегородки, удлинение фракции выброса, 5. Снижение сократительной способности миокарда, объективно подтвержденное инструментальными методами (механо-, кинето- и др. графии). Каждый из 5 критериев информативен сам по себе и свидетельствует о достоверном поражении миокарда. 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 - при наличии 3, но сомнителен. Диагноз проводится только после установления поражения миокарда. Задача его - решение вопроса о природе поражения: миокардит, миокардиодистрофия, миокардиосклероз. 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-х 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 параклинических показателей

воспаления (увеличение СОЭ, альфа 2, гамма, ДФА, СРБ и др.). 6. Явное положительное влияние на клинику болезни, ЭКГ-изменения и сократительную функцию миокарда терапии противовоспалительными, антибактериальными, антикоагулянтами, антиагрегантами. Абсолютными признаками поражения миокарда являются 2, 3, 6. Каждый из этих абсолютных признаков сам по себе при наличии поражения миокарда верифицирует диагноз миокардит. Признаки 1, 4, 5 являются относительными и свидетельствуют в пользу миокардита при наличии поражения миокарда только в сочетании друг с другом (не менее 2-х). А также биохимические показатели АСТ, КФК, ЛДГ, СРБ, сиаловые кислоты, ЭХОКГ. Мальчики и девочки болели с одинаковой частотой хотя в литературе есть указание на наиболее часто встречающиеся формы ЭВИ у лиц преимущественно мужского пола. Изменения на ЭКГ и ЭХОКГ представлены в таблице № 1.

Таблица 1.

Основные изменения параметров ЭКГ, ЭХОКГ у больных с ЭВИ.

Параметры	Категории детей с ЭВИ с 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, СССУ, 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) (2).

** - оценивался по формуле Л.И.Фогельсона

*** - использовалась формула Базетта.

Заболевание начиналось остро с повышения температуры. Основной жалобой были на 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 (печеночные ферменты АЛТ, АСТ, ГГТП, показатели обмена билирубина оставались в норме). Аускультативно отмечалась глухость сердечных тонов, хлопающий первый тон, появление систолического шума, аритмия пульса со склонностью к брадикардии у детей всех возрастов, снижение артериального давления. В это же время отмечалось изменение КФК, ЛДГ, АСТ, сиаловых, СРБ, биохимическом анализе крови. Повышение суммарной КФК отмечалось во всех возрастных группах. Наибольшее значение КФК в возрастной группе 4-6 лет. Обращает на себя внимание повышение содержания СРБ во всех возрастных группах, особенно у детей 4 возрастной группы. Максимально повышенное СРБ отмечался в возрастной группе 12-17 лет ($13,2 \pm 3,44$). АСТ, АЛТ находились в пределах нормы у всех. На ЭКГ имелись 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. Изменения в миокарде левого желудочка отмечалось у 55% больных. Нарушение ритма наблюдалось у 30,3% больных, особенно у детей той же возрастной группы (4-6 лет). ЭКГ-синдромы (укороченный PQ, СССУ, СРРЖ) у 28,8% детей, наиболее часто это встречалось у детей 7-11 лет. Тяжелое течение миокардитов осложненных перикардитом встречалось у детей в возрасте 4-6 лет в 14,3% случаев от всего количества детей из этой группы. На ЭХОКГ изменения сократительной функции миокарда не отмечалось в 12,1% дилатация обеих полостей сердца от всех исследуемых больных.

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)	$1,65 \pm 0,1$	$1,68 \pm 0,19$	$1,98 \pm 0,17$	$1,81 \pm 0,46$
Серумконд (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*)	$538,6 \pm 57,53$	$437,7 \pm 29,53$	$396,33 \pm 37,7$	-

* - данные лаборатории ЛПУ «ГДИКБ»

Диагноз ЭВИ подтвердился методом ПЦР в ликворе у 67,4% больных, в случае сочетания миокардита с менингитом. Остальные подтверждались обнаружением методом ИФА иммуноглобулинов класса М в ликворе и сыворотке крови больных. У 90% больных отмечалось выделение энтеровирусных антигенов с фекалиями. Параллельное обнаружение энтеровирусов методом ПЦР и ИФА было зарегистрировано у 54,9% больных. Изменения периферической крови у детей с ЭВИ протекающей с миокардитом также представляет интерес (табл.3.).

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 ($10^6/л$)	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 ($10^6/л$)	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±1,2	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

При сравнении гемограмм в зависимости от возраста у детей отмечался умеренный лейкоцитоз нейтрофильного характера несколько ускоренным СОЭ в первых трех возрастных группах.

Для стартового лечения в сочетании поражения сердца с менингитом использовался базовая терапия для лечения серозных менингитов (инфузионная терапия с целью дезинтоксикации и дегидратации 1-3 дня, диакарб в возрастной дозировке 4-8 дней до исчезновения менингеального синдрома), а также неуробекс, лидаза, алое, актовегин внутривенно, церебролизин, биопрепараты. Для лечения миокардитов применяли преднизолон 0,8 мг/кг в сутки (до выписки), миокардиальные цитопротекторы: милдронат возрастной дозировке, рибоксин, эссенциале, витамины, анаболические препараты, препараты калия: панангин, аспаркам.

Больные выписывались по клиническому выздоровлению или улучшения на домашний режим в течении 2 месяцев с продолжением необходимой терапии под наблюдение участкового педиатра, кардиолога с повторным осмотром в ДИКБ через 1 месяц.

Выводы

1. ЭВИ вызывает разнообразные поражения сердечно-сосудистой системы у детей, наиболее частыми у них являлись миокардиты, перикардиты, аритмии, нарушения проводимости, а также различные ЭКГ-синдромы.
2. Клинические проявления ЭВИ при поражении сердечно-сосудистой системы разнообразны (миокардиты, перикардиты, различные ЭКГ-синдромы).
3. Наиболее тяжелое течение миокардитов, развитие перикардитов встречалось у детей 4-6 лет.
4. В 9,1% случаев энтеровирусная инфекция протекала в виде диффузного миокардита, что наиболее часто отмечалось у детей раннего возраста (до 3 лет).
5. Наиболее информативные изменения в биохимическом анализе крови (повышение КФК суммарно, отмечалось в возрастной группе 4-6 и 7-11 лет, увеличение суммарно ЛДГ отмечалось у детей 0-3 лет).

Литература

1. Амвросьева Т.В., Титов Л.П. Малдерс М. и др. «Возникновение вспышки серозного менингита в Беларуси, вызванная вирусом ЕКНО-30» // Ж.микроб., эпид., иммун. 2001, - № 1, С. 21-25
2. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей / М: Медицина, 1987
3. Бочаров Е.Ф., Ерман Б.А., Фомин В.В. // Энтеровирусная инфекция: новые аспекты. - Новосибирск, Наука, 1990. - 224 с.
4. Бочаров Е.Ф. / Автореф.дисс.....канд.мед.наук // Персистентная Коксаки-вирусная инфекция
5. Когут Е.П. // Автореф.дисс.....канд.мед.наук, Хабаровск, 1970
6. An autopsy case of hypertrophic cardiomyopathy with pathological findings suggesting chronic myocarditis. Kawano H., Kawai S., Nishijo T. e.a.// Jpn. Heart J. - 1994. - V. 35. - P. 95-105.
7. 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"
8. Cornel Badorff; Kirk U et al. Med. Microbiol. Immunol (2004) 193: 121-126. "Distrophin disruption in enterovirus-inducet..."
9. Kibrick S., Benirschke K. Severe generalized disease (encephalohepatomyocarditis) occurring in the newborn period and due to infection with Coxsackie virus, group B: evidence of intrauterine infection with this agent.// Pediatrics. - 1958. - V. 22. - P. 857-74.
10. Myocarditis in the newborn infant. A study of an outbreak associated with Coxsackie group B virus infection in maternity home in Johannesburg. Javett S.N., Heymann S., Mundel B. e.a.// J. Pediat. - 1956. - V. 48. - P. 1-22.
11. Pathogenesis of murine enterovirus myocarditis: Virus dissemination and immune cell targets. Klingel K., Stephan S., Sauter M. e.a.// J. Virol. - 1996. - V. 70. - P. 8888-8895.
12. Viral infections of the heart./ Ed. Banatvala JE. London: Edward Arnold, 1993.