

*Е. П. Кишкурно**,
*Т. В. Амвросьева***

Энтеровирусные индуцированные поражения сердца у детей

*БГМУ**,

*НИИ эпидемиологии и микробиологии МЗ РБ***

Проведен анализ этиологических и клинических особенностей поражения сердца у детей во время вспышки энтеровирусной инфекции (ЭВИ) в г.Минске в 2003 г. Выявлено широкое разнообразие клинических проявлений инфекции в виде мио-, перикардитов, аритмий, нарушений проводимости, ЭКГ-синдромов, регистрируемых на фоне энтеровирусной инфекции, вызванной вспышечными вирусами ЭКХО 30 и ЭКХО 6. Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, поражение сердца, клинические формы.

Нарушения сердечно-сосудистой системы при инфекционной патологии имеют многоплановый и многофакторный характер. В той или иной степени они могут наблюдаться при любой генерализованной инфекции и влиять на тяжесть течения и исход болезни. В некоторых случаях имеется непосредственное действие инфекционного агента на ткани сердца и клетки сосудов, как, например, это наблюдается при энтеровирусных заболеваниях [6, 7, 11].

По данным ВОЗ энтеровирусные инфекции сердца (ЭВИС) являются регулярно регистрируемой в мире патологией. В зависимости от возбудителя ЭВИС имеет вполне определенную долю в структуре общей инфекционной заболеваемости, составляющую около 4% от общего числа зарегистрированных вирусных заболеваний [10]. Наибольшее число ЭВИС обусловлено вирусами Коксаки В как по абсолютному показателю, так и по количеству случаев на 1000 зарегистрированных вирусных инфекций [7]. Второе место среди возбудителей ЭВИС (по удельному весу в инфекционной патологии) занимают вирусы Коксаки А, далее следуют вирусы ЕСНО и полиовирусы. При этом важно обратить внимание на обнаруживаемые различия в доминировании тех или иных типов указанных вирусов. Наиболее часто ассоциированными с ЭВИС, по данным ВОЗ, являются вирусы Коксаки В2 (4%), В3, В6, В1 и ЕСНО 16 (3%) [7].

Исследованиями Е.П.Когут [5] установлено, что вирусы Коксаки А являются этиологическими агентами при инфекционно-аллергическом и интерстициальном миокардите

В последние годы наметилась четкая тенденция активизации энтеровирусной инфекции (ЭВИ) в мире, о чем свидетельствуют постоянно регистрируемые в разных странах эпидемические подъемы заболеваемости и вспышки. Республика Беларусь не является исключением [1, 2,3].

Последняя вспышка ЭВИ произошла в г. Минске в 2003г. (на лечении в ЛПУ ГДИКБ находилось 1519 человек). Установлено, что данная вспышка была обусловлена вирусами ЭКХО 30, ЭКХО 6 и Коксаки В 5 и явилась наиболее крупной и серьезной по своим масштабам и последствиям. В предыдущие годы эндемичными для г. Минска были вирусы ЭКХО 13, ЭКХО 16 и Коксаки В3, которые наиболее часто циркулировали в человеческой популяции и обнаруживались в питьевой и сточных водах [2]. 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.

Клинические проявления ЭВИС зависят от степени вовлечения миокарда в патологический процесс. При этом могут наблюдаться как легкие нарушения функциональной активности миокарда, так и тяжелые поражения сердечной деятельности с дилатацией всех камер сердца и значительным нарушением систолической функции. Морфологически при энтеровирусных поражениях сердца отмечается характерное изменение поперечно-полосатой мускулатуры (тусклый сероватый или коричневый цвет), что является патогномичным признаком Коксаки-вирусной инфекции и обусловлено непосредственным воздействием на нее возбудителя с развитием ценкеровского некроза, острого или хронического миозита. Коксаки вирусы обладает высокой тропностью к тканям сердца, в которых сначала развиваются альтернативно-деструктивные процессы, обусловленные прямым цитотоксическим действием вируса, а в последующем возникает вирусиндуцированное воспаление с формированием мио-эндо-и перикардита. В дальнейшем могут развиваться диффузный кардиосклероз, вторичная дилатационная кардиомиопатия и даже клапанные пороки сердца [4]. Есть сведения, что энтеровирусная протеаза АА прямо разрывает дистрофиновый комплекс в кардиомиоцитах. Это показано в экспериментальных работах на мышях, зараженных вирусом. У пациентов с миокардитом, вызванным вирусом Коксаки В2, биопсия миокарда показала инфильтративное воспаление и миоцитоллиз. В клетках обнаруживались энтеровирусные белки VP1. По мнению некоторых исследователей, разрушение гликопроинового комплекса кардиомиоцитов лежит в основе патогенеза энтеровирусиндуцированной дилатационной кардиомиопатии [8]. Существует определенная связь между типом энтеровируса и вызываемым им клиническим синдромом. Вирусы Коксаки В2,3,4,5 являются серотипами, вызывающими единичные случаи полиомиелитоподобных заболеваний, наиболее часто поражающих мышцу сердца и вызывающих миокардиты и энцефаломиокардиты у новорожденных, а также миокардит и перикардит у детей старшего возраста. Вирусы ЕСНО 1, 6, 9, 19 также могут вызывать миокардит и перикардит.

Энтеровирус типа 71 был впервые выделен в 1969г. и в течение многих лет вызывал эпидемии с большой смертностью в разных странах. Причиной смерти являлись ромбэнцефалиты, ствольные энцефалиты, легочно-сердечная недостаточность. Считают, что механизм поражения сердца (вызывающий легочно-сердечную недостаточность) при ЭВИ связан, в том числе, с массивным выбросом катехоламинов, что ведет к инаktivации 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. Считается, что апоптоз играет главную роль в патогенезе сердечной недостаточности у пациентов с ЭВИ [9].

Интерес представляют также 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.

Настоящая работа посвящена анализу клинических и этиологических особенностей поражений сердца у детей во время вспышки ЭВИ в г. Минске летом-осенью 2003 года.

Результаты и обсуждение

В период вспышечной заболеваемости из 1519 больных, поступивших с диагнозом ЭВИ в ЛПУ «ГДИКБ», у 101 пациента (6,9% от всех поступивших больных) развились различные поражения сердца. Они были изолированными или в сочетании с другими клиническими проявлениями. Всего было проанализировано 66 историй болезни детей с различными поражениями сердца, у которых до настоящего заболевания не было изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. В случае сочетания миокардита с менингитом диагноз ЭВИ лабораторно был подтвержден (у 6,7% больных) обнаружением РНК ЭВ методом ПЦР в ликворе. У остальных пациентов диагноз подтверждался обнаружением антиэнтеровирусных иммуноглобулинов класса М методом ИФА в ликворе и сыворотке крови. У 90% больных были обнаружены энтеровирусные антигены в фекалиях. Параллельное обнаружение маркеров ЭВИ методом ПЦР и ИФА имело место у 54,9% больных. У наблюдаемых нами с поражениями сердца на клеточных культурах были выделены два серотипа энтеровирусов – ЭКХО 30 и ЭКХО 6. Вирус Коксаки В5 не был выделен ни от одного пациента данной группы, несмотря на его широкое присутствие у больных другими формами ЭВИ во время вспышки.

Все больные с поражениями сердца были разделены на четыре возрастные группы: 0-3 года (9,8%), 4-6 лет (42,4%), 7-11 (31,8%), 12-17 (16,7%). Изолированные миокардиты имели место у 6 больных из всех 66 (9,1%). Миокардиты в сочетании с гепатитом энтеровирусной этиологии были отмечены у 10 больных (15,2%). У 6 пациентов развился диффузный миокардит (9,1%), у 7 (10,6%) - перикардит. У остальных детей (80,3%) миокардит сочетался с серозным менингитом.

Большинство детей было госпитализировано в первые дни болезни (78,6%), что свидетельствовало о тяжести их состояния. При проведении сравнительного анализа клинического течения инфекции установлено, что клиническая манифестация поражений сердца развивалась на 4-6 сутки от начала заболевания. Диагноз миокардит ставился, исходя из следующих критериев, рекомендованных Нью-Йоркской кардиологической ассоциацией.

I Абсолютные признаки: 1. Увеличение размеров сердца (при отсутствии выпота в перикарде). 2. Наличие сердечной недостаточности. 3. Изменения на ЭКГ (нарушения функций автоматизма, проводимости, возбудимости, реполяризации и др.). 4. ЭХО кардиографические изменения: дилатация полостей сердца, удлинение фракции выброса, снижение сократительной способности левого желудочка. Каждый из критериев информативен сам по себе и свидетельствует о достоверном поражении миокарда.

II 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, но сомнителен - при наличии 3 признаков. 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 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 неспецифических показателей воспаления в анализе крови (увеличение СОЭ, альфа-2 фракции глобулинов, КФК, ЛДГ, СРБ и др.). 6. Явное положительное влияние на течение болезни терапии противовоспалительных препаратов. Наиболее значимыми признаками поражения миокарда являются 2, 3, 6. Каждый их этих признаков сам по себе при наличии поражения миокарда верифицирует диагноз миокардит. Признаки 1, 4, 5, а также биохимические показатели (АСТ, КФК, ЛДГ, СРБ, сиаловые кислоты), ЭХОКГ являются относительными и свидетельствуют в пользу миокардита при наличии поражения миокарда только в сочетании друг с другом (не менее 2-х). По нашим наблюдениям, мальчики и девочки болели с одинаковой частотой, хотя в литературе имеются данные, что ЭВИ встречается у лиц преимущественно мужского пола. Изменения на ЭКГ и ЭХОКГ у детей с энтеровирусными инфекциями сердца представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные изменения параметров ЭКГ, ЭХОКГ у больных с ЭВИ

Параметры	Категории детей с ЭВИ, сопровождающейся 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, WPW, 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)

** -оценивался по формуле Л.И.Фогельсона

***-использовалась формула Базетта.

Заболевание обычно начиналось остро с повышения температуры. Основной жалобой были 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 при этом АЛТ, АСТ, ГГТП, показатели обмена билирубина оставались, как правило, в норме. Аускультативно отмечалось ослабление первого тона, а на верхушке сердца появление систолического шума,

нерегулярный ритм со склонностью к брадикардии, снижение артериального давления. В это же время отмечалось повышение КФК, ЛДГ, сиаловых кислот, СРБ в биохимическом анализе крови. Повышение суммарной КФК отмечалось во всех возрастных группах. Наибольшее значение КФК отмечалось в возрастной группе 4-6 лет. Обращает на себя внимание повышение содержания СРБ во всех возрастных группах, особенно у детей 4 возрастной группы. Максимально повышенный СРБ отмечался в возрастной группе 12-17 лет ($13,2 \pm 3,44$). АСТ, АЛТ находились в пределах нормы у всех (Таблица 2). На ЭКГ выявлялись 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. Увеличение электрической активности левого желудочка отмечалось у 55% больных. Нарушение ритма сердца (синусовая бради- и тахикардия, экстрасистолы, СА-блокады, АВ-блокады) наблюдалось у 30,3% больных, особенно у детей 4-6 лет. ЭКГ-синдромы (укороченный PQ, WPW, СРРЖ) регистрировались у 28,8% детей, наиболее часто они встречались у детей 7-11 лет. Тяжелое течение миокардитов, осложненных перикардитом, встречалось чаще у детей в возрасте 4-6 лет (в 14,3% случаев). По данным ЭХОКГ снижение сократительной функции миокарда отмечалось в 30% случаев и в 12,1% - дилатация полостей сердца.

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

Изменения периферической крови у детей с ЭВИ, сопровождающейся миокардитом, представлены в таблице 3. При сравнении гемограмм в зависимости от возраста можно отметить, что у всех детей отмечался умеренный лейкоцитоз

нейтрофильного характера, с тенденцией к ускорению СОЭ в первой возрастной группе.

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 (10^9 /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 (10^9 /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±12	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

Выводы:

1. Отличительной особенностью вспышки ЭВИ в г.Минске в 2003г. явилось частое поражение сердечно-сосудистой системы у детей в виде миокардитов и миоперикардитов.
2. Тяжелое течение миокардитов, развитие перикардитов чаще встречалось у детей раннего возраста и 4-6 лет жизни.
3. Характерной особенностью анализируемой ЭВИС была ее связь с вирусами ЭКХО 30 и ЭКХО 6 при отсутствии таковой с вирусом Коксаки В5, который активно выделялся во время вспышки ЭВИ от больных менингитом и герпангиной.

Литература

1. Амвросьева Т.В., Поклонская Н.В., Позин С.Г. и др. Связь вирусного загрязнения питьевой воды с эпидемической заболеваемостью энтеровирусными инфекциями в Республике Беларусь // здравоохран. – 2004.-№10,-С.24-28
2. Амвросьева Т.В., Титов Л.П. Малдерс М. и др. «Водная вспышка серозного менингита в Беларуси, вызванная вирусом ЕСНО 30» // Ж.микроб., эпид., иммун.- 2001,-№ 1, С. 21-25
3. Бочаров Е.Ф. / Автореф.дисс.....канд.мед.наук //Персистентная Коксаки-вирусная инфекция
4. В.С.Тимошенко, В.И.Колесников и др. Актуальные вопросы здравоохранения/ Сборн. науч. тр. практ здрав. Приморского края и кафедр ВГМУ посвящается 95-летию гор. больницы г.Спаска-Дальнего, с. 41-42
5. Когут Е.П. // Автореф.дисс.....канд.мед.наук, Хабаровск, 1970
6. Н.Д.Ющук, П.Г.Филипов и др. Поражение сердечно-сосудистой системы при инфекционных болезнях /Сердце.-Т. 2.-№ 6.-С. 280-284
7. Banatvala J.E. London: Ervard Arnold. //Viral infections of the heart Ed., 1993
8. Cornel Badorff; Kirk U et al. Med. Microbiol. Immunol (2004) 193: 121-126. “Distrophin disruption in enterovirus-inducet...”
9. 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”
10. Padalko E., E. Verbeden and ol. Inhibition of Coxsakie B3 Virus Induced Myocarditis

in Mice by (2) 3-4 Dichlorophenoxy)-5-Nitrobenzonitrile. //J. of Med. Virol. 72: 263-267 (2004)

11. Tkami T., Nakayama T., Kawaschina H. et al. //J. Med. Virol. 2002 – Feb. 66 (2) 224-8.