

ИНФЕКЦИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ



проф. , акад. РАЕН Е.А.Дегтярева

Кафедра детских болезней РУДН;

Кафедра детских болезней №3 РГМУ

Отделение инфекционной кардиологии Детской
клинической инфекционной больницы №6

г. Москвы

Большинство исследователей в последние годы

- связывают с инфекциями некоронарогенные заболевания миокарда, увеличившиеся в последние годы
- рассматривают инфекцию в качестве одной из причин развития ВПС и атеросклероза
- рассматривают транслокацию условнопатогенной микрофлоры при СН и гипоксии в качестве одной из основных причин экстракардиального синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ1,6 и ФНО-альфа), ускоряющих процессы ремоделирования миокарда и развития энергетического дефицита .

Механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при инфекции (1):

- **прямое цитотоксическое воздействие на миокард** (инфекционных агентов и их токсины) + **токсическое воздействие** на надсегментарные и сегментарные отделы **ВНС** (дистрофия, провоспалительный сдвиг гомеостаза) - **«инфекционное сердце», «токсико-инфекционная кардиопатия».**

Механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при инфекции (2):

- иммуноопосредованное воздействие на сердце и сосуды при ревматических болезнях, включая системные васкулиты, исключая ревматизм (ОРЛ) ;

Механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при инфекции (3):

- **комбинированное** (**прямое и иммуноопосредованное**) **цитотоксическое воздействие** инфекционных агентов и их токсинов)- **миокардит, перикардит, инфекционный эндокардит, ревмокардит, кардиомиопатия (?), ряд ВПС (?), атеросклероз (?),**

«ИНФЕКЦИОННОЕ СЕРДЦЕ»

- обратимое, транзиторное, «функциональное» расширение границ сердца вплоть до кардиомегалии с НК в острой (активной) фазе острых инфекций, чаще при гипертермии (по Gegesi-Kiss),
- причина : выраженная недостаточность конечно-диастолического наполнения желудочков на фоне синусовой тахикардии (вследствие гипертермии), развитие **относительной коронарной недостаточности** со снижением СИ, венозным застоем.
- токсическое воздействие на надсегментарные и сегментарные отделы ВНС (трофические нарушения, провоспалительный сдвиг сигнальных систем)

«ТОКСИКО-ИНФЕКЦИОННАЯ КАРДИОПАТИЯ»

- Большинство авторов термин используется для обозначения менее тяжелого и длительного, более «доброкачественного» и обратимого, чем при кардите, миокардиального повреждения при сепсисе, тяжелой пневмонии у новорожденных и детей раннего возраста.
- Независимо от других проявлений инфекции, развитие данного осложнения сопровождается ухудшением состояния, одышкой, кардиомегалией, тахи- или брадикардией, цианозом, глухостью тонов, иногда появлением транзиторных шумов клапанного характера или перикардита – не более 10-14 дней .

Ревматические болезни

- Не менее, чем у 39% пациентов с ОРЛ развиваются различной тяжести панкардит, клапанная недостаточность, сердечная недостаточность, перикардит и даже смерть.

Миокардит

- Поражение сердечной мышцы токсической, инфекционной, аутоиммунной этиологии, **субстратом которого является воспаление.**
- Общность и обильность кровоснабжения, единый ритм работы, гематогенный путь распространения инфекции, нарушение иммунного гомеостаза как основы патогенезаисключают изолированное поражение, так же как и очаговое поражение мио-, эндо- или перикарда». (Ж. Буйо, 1836)

Миокардит

- Точной статистики распространенности нет,
- но 0,5- 1-9 % рутинных аутопсий ,
- но в 22,7 % среди детей с внезапной смертью в воде (у 5 из 22) (Somers G.R,2005) выявлен текущий миокардит

Классификация миокардита у детей

- **Период развития** – врожденные и постнатальные (приобретенные).
- **Этиология**- вирусный, вирусно-бактериальный, бактериальный, паразитарный, грибковый, иерсиниозный, аллергический (лекарственный, сывороточный, поствакцинальный), идиопатический
- **Течение**- острое – до 3 месяцев, подострое – до 18 месяцев, хроническое – более 18 месяцев (рецидивирующее, первично хроническое)
- **Тяжесть**- легкое, среднетяжелое, тяжелое, фульминантное
- **Степень сердечной недостаточности**
- **Исходы и осложнения**- кардиосклероз, ремоделирование (гипертрофия) миокарда, нарушение ритма и проводимости, легочная гипертензия, поражение клапанного аппарата, констриктивный миоперикардит, тромбоз митрального синдрома, кардиомиопатия(?)

Классификация миокардита у детей(1)

Период развития –врожденные и постнатальные (приобретенные).

- **Этиология**-вирусный, вирусно-бактериальный, бактериальный, паразитарный, грибковый, иерсиниозный, аллергический (лекарственный, сывороточный, поствакцинальный), идиопатический
- **Течение**- острое –до 3 месяцев, подострое –до 18 месяцев, хроническое – более 18 месяцев (рецидивирующее, первично хроническое)

• **Тяжелость** – зависит от степени поражения

Классификация миокардита у детей(1)

Период развития –врожденные и постнатальные (приобретенные).

- **Этиология**-вирусный, вирусно-бактериальный, бактериальный, паразитарный, грибковый, иерсиниозный, аллергический (лекарственный, сывороточный, поствакцинальный), идиопатический

Классификация миокардита у детей(1)

- **Период развития** –врожденные и постнатальные (приобретенные).
- **Этиология**-вирусный, вирусно-бактериальный, бактериальный, паразитарный, грибковый, иерсиниозный, аллергический (лекарственный, сывороточный, поствакцинальный), идиопатический

Классификация миокардита у детей(2)

- **Течение**- острое –до 3 месяцев, подострое –до 18 месяцев, хроническое – более 18 месяцев (рецидивизирующее, первично хроническое)
- **Тяжесть**- легкое, среднетяжелое, тяжелое, фульминантное



Классификация миокардита у детей(3)

- **Степень сердечной недостаточности**
- **Исходы и осложнения-** кардиосклероз, ремоделирование (гипертрофия) миокарда, нарушение ритма и проводимости, легочная гипертензия, поражение клапанного аппарата, констриктивный миоперикардит, тромбэмболический синдром, кардиомиопатия(?)

Внутриутробные инфекции

- заболевания плода и новорожденного, возникшие антенатально в результате инфекционного поражения вирусами или бактериями, источником которых является мать.

Патология сердца у новорожденных от матерей с сифилисом (N=150)

Основная n=150

■ Патологии сердца нет 5,30%

■ ВПС 13,30%

Контрольная n=72

■ МСА 13,30%

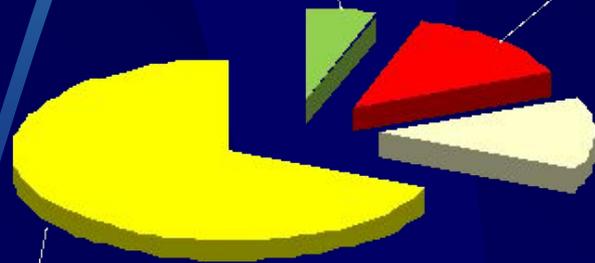
■ Патологии сердца нет 5,50%

■ ВПС 2,70%

■ Фетальные коммуникации 68%

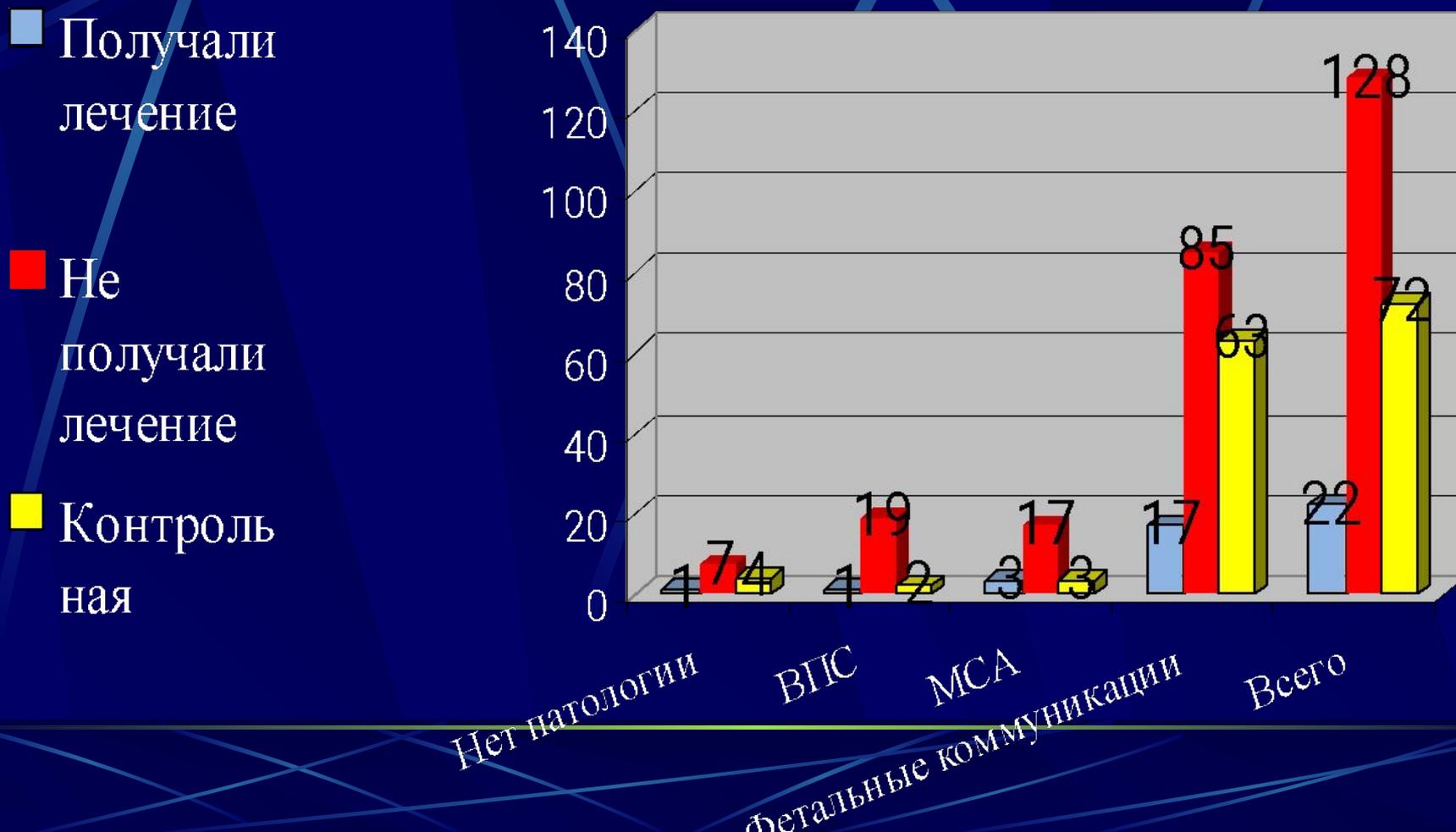
■ Фетальные коммуникации 87,50%

■ МСА 4,10%



ЧАСТОТА ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СИФИЛИСА У МАТЕРЕЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Е.А.Дегтярева, Л.А.Захарова 2007г.



- При постнатальном инфицировании энтеровирусы

Частота - точно не известна, но ответственны за 50 % всей инфекционной патологии сердца, за 20 % тяжелых, прогрессирующих, рецидивирующих, осложненных СН, аритмиями.

- Фульминантные формы в 10, 2 % (чаще Коксаки В4) - тяжелая декомпенсация кровообращения. быстрое начало симптомов, лихорадка и острые вирусные при адекватной инотропной поддержке в острый период могут иметь хороший долгосрочный прогноз в аспекте выживаемости без необходимости трансплантации сердца (Miocardial Treatment Trial.? 1995)

По первым буквам латинских названий входящих в нее инфекций эту группу принято называть TORCH-инфекциями или инфекциями TORCH-комплекса. Расшифровывается аббревиатура TORCH следующим образом:

- Т - **токсоплазмоз** (toxoplasmosis)
 - О - **другие инфекции** (others)
 - R - **краснуха** (rubella)
 - С – **цитомегаловирусная инфекция** (cytomegalovirus)
 - Н - **герпес** (herpes simplex virus)
- О – others (другие) – **гепатит В и гепатит С, сифилис, хламидиоз, гонококковая инфекция, листериоз.** Недавно в этот перечень включили **ВИЧ-инфекцию, ветрянную оспу, энтеровирусную инфекцию.**

Роль внутриутробных вирусных инфекций в патологии сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей раннего возраста

- У детей с врожденной патологией сердца и наличием в материнском анамнезе показателей высокого риска вертикальной передачи энтеровирусов выявляется смешанная врожденная вирусная инфекция (ассоциация энтеровирусов с вирусами гриппа, цитомегалии, кори, краснухи, простого герпеса).
- У детей с тяжелым комбинированным поражением сердца выявляются наиболее сложные вирусно-вирусные ассоциации, представленные не менее чем тремя вирусами.
- Тяжесть и вид поражения зависит от сроков гестации, когда происходит срыв адаптации с активацией эндогенной инфекции у матери, и дозы вируса, поступающего в организм плода через плаценту. (**Жданова Л.И.**)

Роль внутриутробных вирусных инфекций в патологии сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей раннего возраста (Жданова Л.И.)

- При вирусологическом обследовании детей в катамнезе сохраняется персистенция в организме кардиотропных вирусов Коксаки А и В.
- При катамнестическом наблюдении у детей с врожденной патологией сердца и подтвержденной внутриутробной вирусной инфекцией отмечена отсроченная патология ЦНС, реже – других соматических органов.

ВРОЖДЕННЫЙ КАРДИТ

- Следует исключать при наличии у новорожденного выраженных клинических симптомов внутриутробного генерализованного инфекционного процесса с ранней манифестацией тяжелой сердечной недостаточности и кардиомегалии,
- при наличии соответствующих достоверных бактериологических, вирусологических, лабораторных данных, инструментальных и иммунобиохимических маркеров миокардиального повреждения.
- Деление врожденных кардитов на «ранние и поздние» (по предполагаемым срокам в.у.начала процесса) вряд ли целесообразно, в связи с изменением представлений о патогенезе фиброэластоза и общими принципами классификации неонатальной патологии.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННОГО КАРДИТА(2).

- **ЭКГ : снижение вольтажа зубцов QRS, нестойкие неспецифические изменения сегмента ST и зубца T, нарушения атриовентрикулярной проводимости. Признаки перегрузки левых отделов сердца, увеличение в динамике перегрузок правых отделов сердца, нарушения ритма длительностью более 5 дней, резистентные к метаболической терапии.**
- **Рентгенологически и по ЭХО-КГ : дилатация ЛЖ, формирование сферической формы сердца, увеличение конечно-систолического и конечно-диастолического размеров, снижение амплитуды сокращения стенок ЛЖ и показателей сократимости , перикардит(более 14 дней).**
- **Коронариит.**
- **Биохимические и иммунные маркеры миокардиального повреждения :**
 - повышение активности КФК и КФК МВ, ЛДГ и сердечных изоферментов ЛДГ1,2 более, чем в 3 раза , в острой фазе до цифр сопоставимых с ОИМ,
 - повышение Тропонина и его изофермента Тропонина1 более 0,1 и ФНО-альфа более 60 нг/мл.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО КАРДИТА

- Клиника (симптомы инфекционного токсикоза, тахикардия, аритмия, приглушенность сердечных тонов, кардиомегалия, сердечная недостаточность по лево- и/или правожелудочковому типу, увеличение печени, реже спленомегалия, отеки на конечностях, полисерозит и асцит в терминальной стадиях).
- Рентгенография (увеличение размеров сердца, КТИ более 0,6, иногда изменения конфигурации сердца, сглаженность контуров с развитием «шарообразности» и/или признаки застоя в легких).
- ЭКГ (снижение вольтажа зубцов QRS, нестойкие неспецифические изменения сегмента ST и зубца T, нарушения атриовентрикулярной проводимости. Возможны признаки перегрузки левых отделов сердца, нарастание перегрузок правых отделов сердца, нарушения ритма).
- ЭХО-КГ :дилатация ЛЖ,формирование сферической формы сердца, увеличение конечно-систолического и конечно-диастолического размеров, снижение амплитуды сокращения стенок ЛЖ и показателей общей сократимости , возможны признаки перикардита
- Биохимические и иммунные маркеры миокардиального повреждения (повышение активности КФК и КФК МВ, ЛДГ и сердечных изоферментов ЛДГ1,2 более, чем в 3 раза , в острой фазе до цифр сопоставимых с ОИМ, повышение Тропонина и его изофермента Тропонина1 более 0,1 и ФНО-альфа более 60 нг/мл, умеренное повышение тканевой эластазы).

Этиология врожденных кардитов (13)

- Энтеровирусы Коксаки А и В (3),
- Энтеровирусы Коксаки А (2)
- Цитомегаловирус (2);
- Герпес 1 типа (2);
- Микоплазма (2);
- Смешанная вирусно-бактериальная инфекция (2);
- Токсоплазменная инфекция;
- Грибковая инфекция;
- Аллергические факторы.

Неблагоприятные клинико-морфологические признаки в течении кардитов в раннем возрасте

- Вовлечение одновременно двух или трех оболочек сердца, перикардит с медленной резорбцией (более 14 дней);
- вовлечение проводящей системы, синдром WPW;
- коронариит;
- кардиосклероз (по данным ЭКГ и ЭХО-КГ);
- ЭХО- прогрессирующие критерии ремоделирования сердца по критериям (**R. Devereux, 1995**) .

Варианты поражения сердца при различных инфекционных болезнях (1)

Миокардиты

- Энтеровирусные болезни
- Полиомиелит
- Инфекционный мононуклеоз
- Эпидемический паротит
- ОРВИ
- Желтая лихорадка
- ГЛПС
- Дифтерия
- Скарлатина
- Ангина
- Бруцеллез
- Болезнь Лайма
- Сальмонеллез
- Брюшной тиф
- Менингококковая инфекция
- Лептоспироз
- Псевдотуберкулез
- Кишечный иерсиниоз
- Сыпной тиф
- Ку-лихорадка
- Токсоплазмоз
- Трипаносомоз
- Трихинеллез

Варианты поражения сердца при различных инфекционных болезнях (2)

Эндокардиты

- Скарлатина
- Бруцеллез
- Сальмонеллез
- Менингококковая инфекция
- Туляремия
- Пневмохламидиоз
- Орнитоз
- Респираторный микоплазмоз
- Трипаносомоз

Перикардиты

- Энтеровирусные болезни
- Туберкулез
- Болезнь Лайма
- Гемофильная инфекция
- Менингококковая инфекция
- Туляремия
- Орнитоз
- Респираторный микоплазмоз

Кардиомиопатия:

- В соответствии с классификацией комитета ВОЗ различают: дилатационную (ДКМП), гипертрофическую (ГКМП) и рестриктивную (РКМП) КМП.
- Каждая форма КМП характеризуется определенной клинической симптоматикой и особенностью течения.
- Объединение под общим названием «КМП» основано на отсутствии достоверных сведений о причинах и механизмах их возникновения.

Кардиомиопатия:

- Хроническое воспаление, связанное с персистенцией вируса (вялотекущий или латентный хронический миокардит при иммуно-регуляторном дисбалансе со снижением естественной цитотоксичности, функции CD16, активации В-лимфоцитов)
- поражение сердца различными инфекционными агентами может протекать в латентной форме, которое становится клинически манифестирующим как фатальное состояние
- при биопсии миокардит обнаруживался у детей с ДКМП в 30% , у взрослых в 4,3- 10% .

Кардиомиопатия:

- G. Goodvin (164). Заподозрить связь ДКМП с вирусной инфекцией позволяют многочисленные клинические наблюдения, согласно которым, вирусоподобное заболевание с лихорадкой предшествует появлению симптомов поражения миокарда в 20-50% случаев (6, 158). Основной причиной поражения миокарда являются вирусы: коксаки (группа А и В), ЕСНО, гриппа, полиомиелита, кори, краснухи, гепатита, Эпштейн-Барра, простого герпеса, цитомегаловируса, ВИЧ и др. При этом особой кардиотропностью обладает вирус Коксаки В (314). Поражение миокарда наблюдается у большинства больных с доказанной инфекцией Коксаки В (13, 178, 215).
- Ведущая роль в возникновении повреждения миокарда у детей также принадлежит вирусной этиологии, причем во внимание следует принимать все вирусы, поиск которых в основном ограничен диагностическими возможностями. Martin с соавторами (238) у 26 пациентов среди вирусных геномов посредством ПЦР выделили в 15 случаях аденовирусы, в 8 - энтеровирусы, в 2 - вирус простого герпеса и в одном - цитомегаловирус. Среди 40 иммуносупрессивных пациентов (детей после трансплантации
- сердца) чаще всего (в 16 и 14 случаях соответственно) обнаруживались цитомегало- и аденовирусы, притом, что лишь у 6 пациентов был выделен энтеро-, у 3 — парво- и у одного-вируса простого герпеса (311). Хроническое воспаление, связанное с персистенцией вируса (вялотекущий или латентный хронический миокардит при иммунных нарушениях)

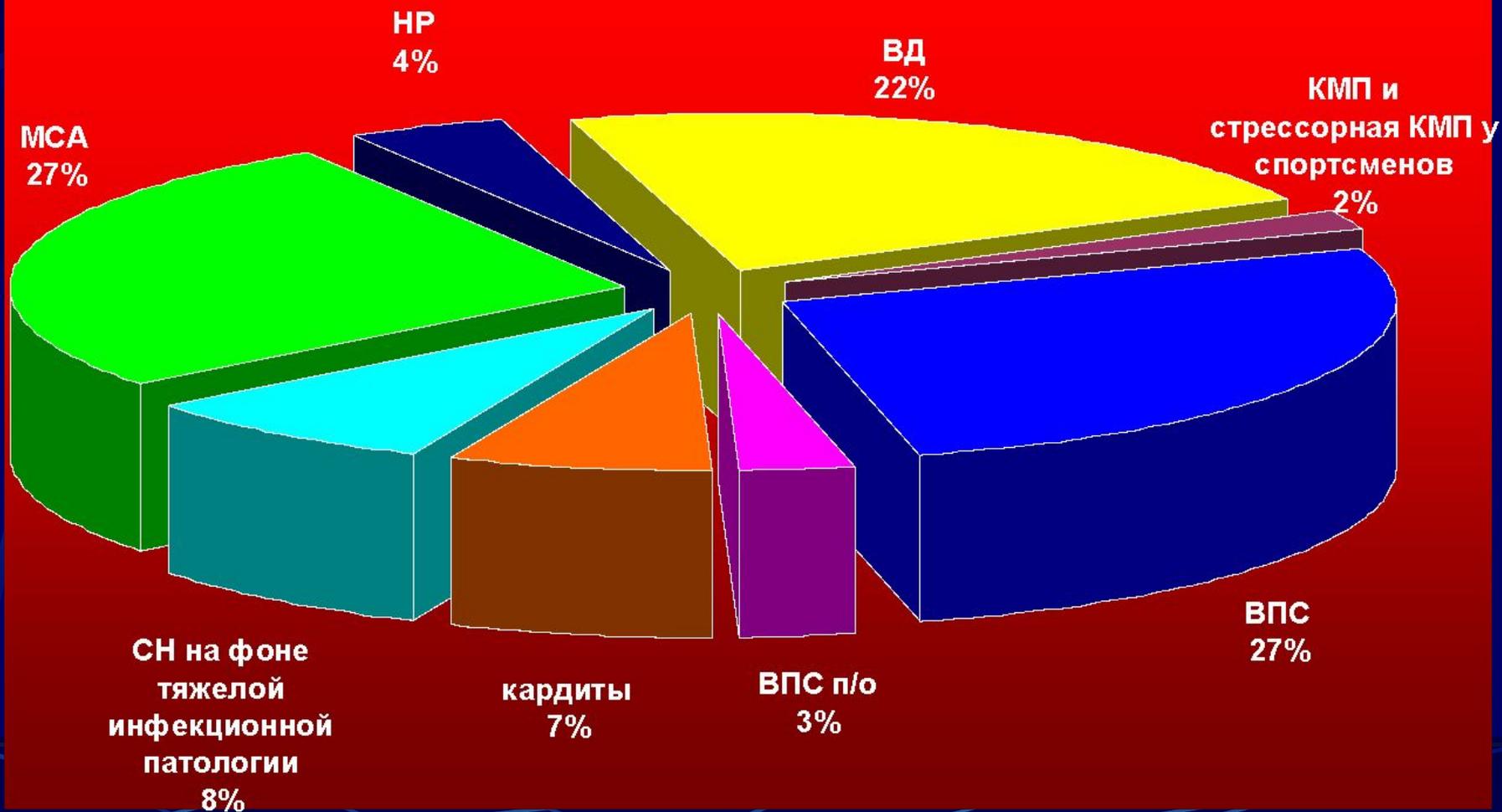
□

Кардиомиопатия:

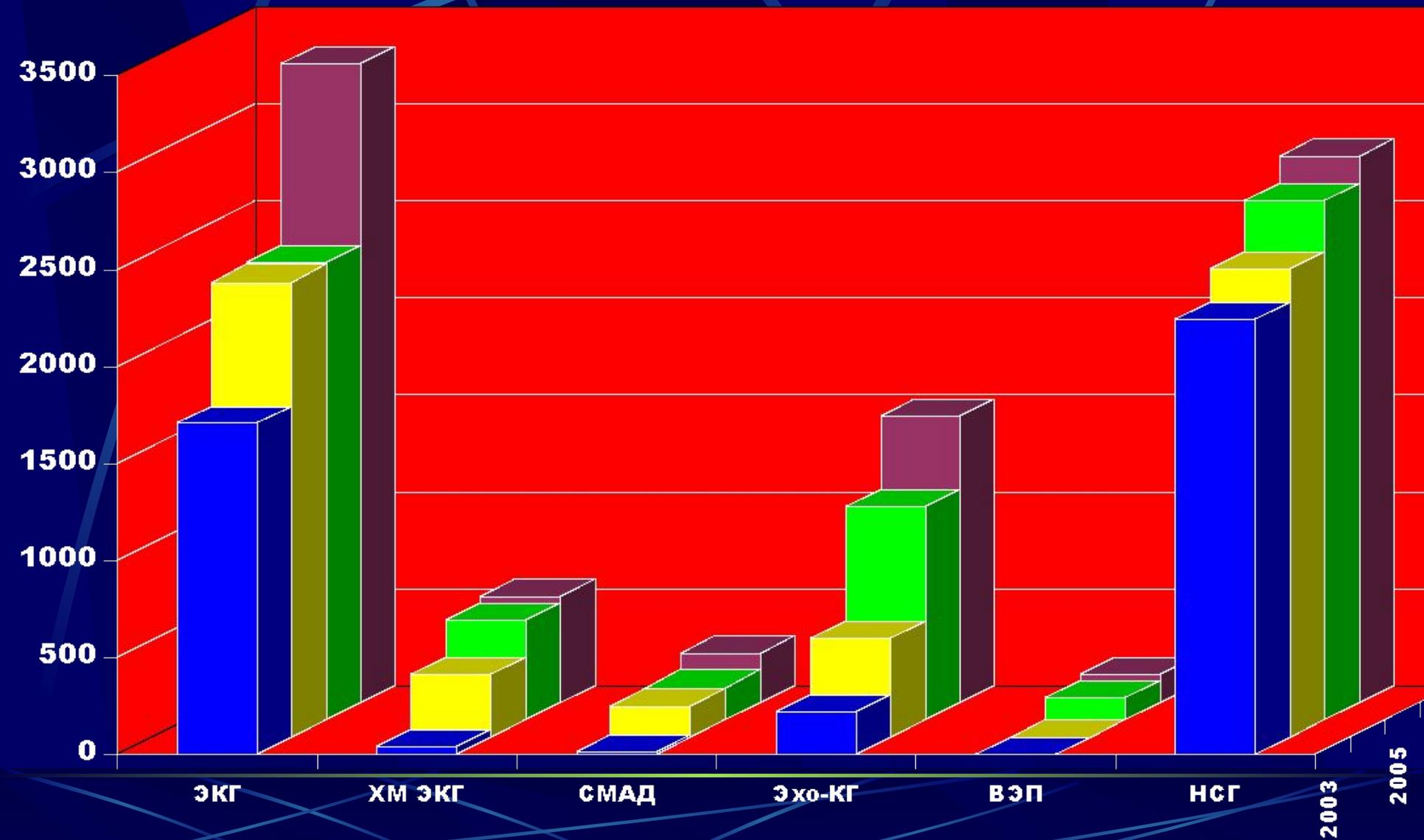
□ аутоиммунный механизм с вирусобусловленным возникновением неоантигенов и перекрестно-реагирующих антител, главным образом антимиолеммальных и антимиозиновым.

□ повышение синтеза провоспалительных цитокинов при Коксаки-вирусной инфекции, активация клеточно-опосредованных иммунных реакций, неспецифическая активация нейро-иммунно-эндокринной систем

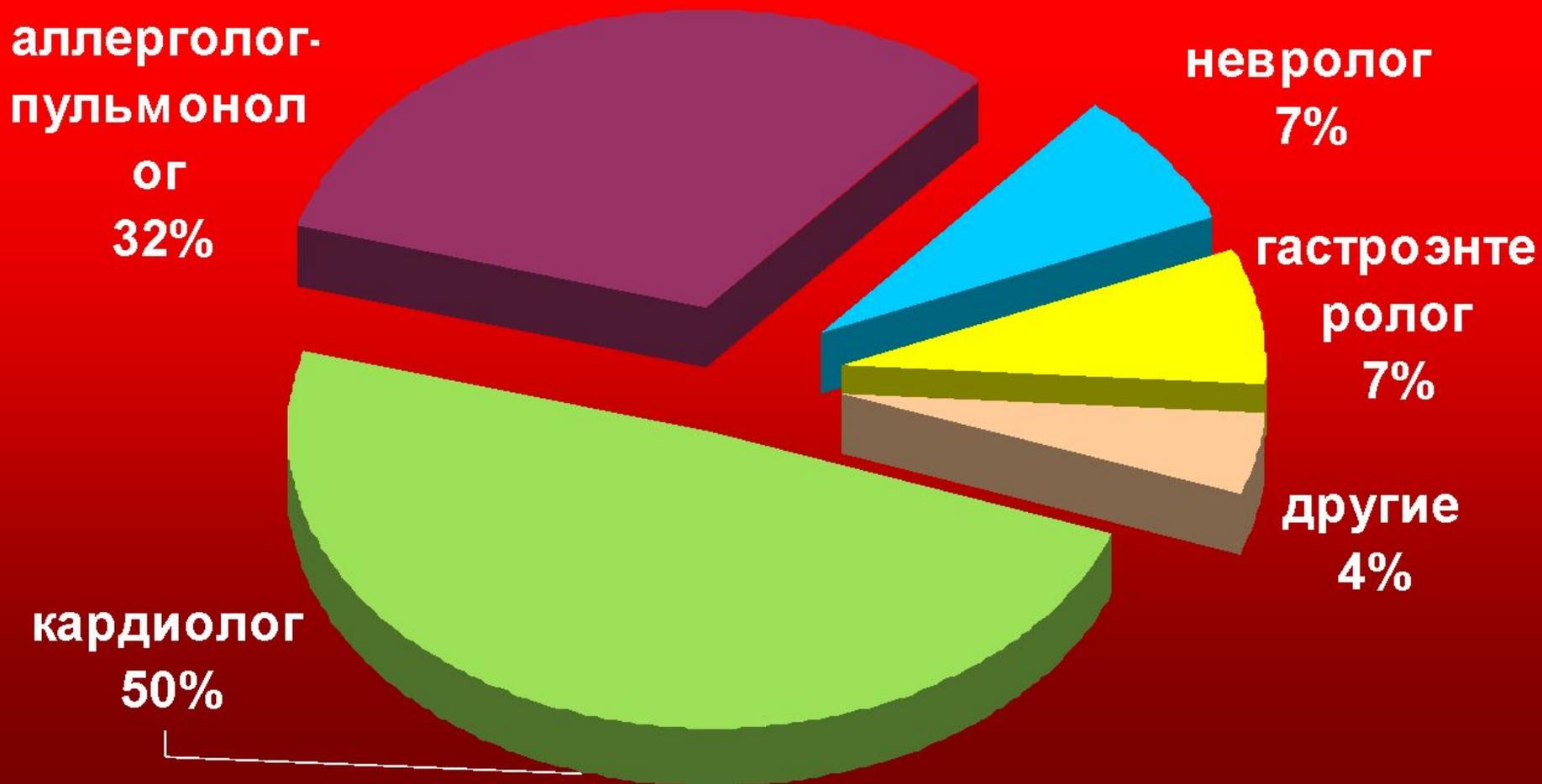
Структура сердечно-сосудистой патологии у детей 2004-2007 (3200 детей)



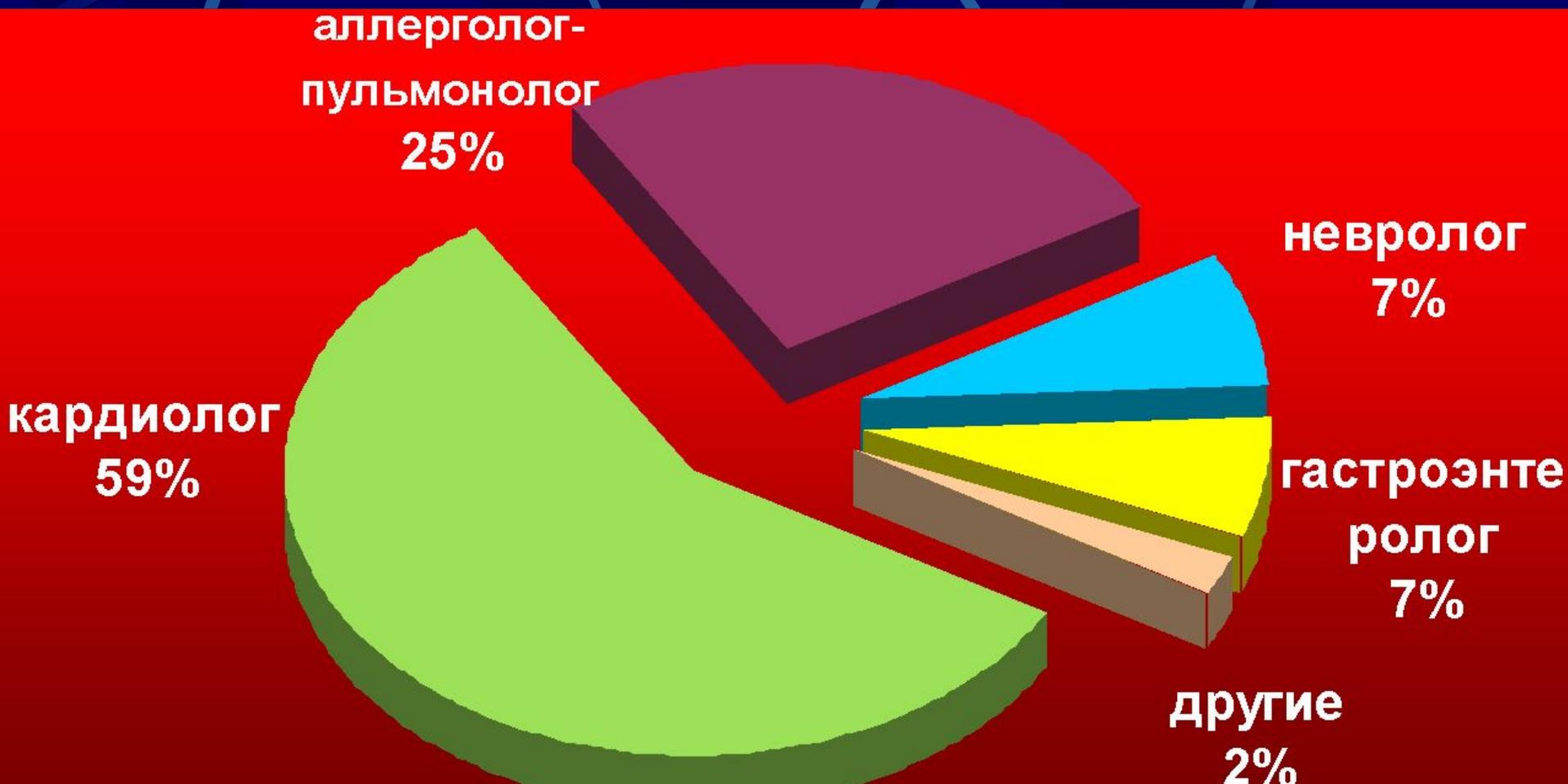
Рост числа функциональных исследований сердечно-сосудистой системы и ЦНС



Потребность в специалистах дневного стационара (2005 г.)



Потребность в специалистах дневного стационара (2006 г.)



Энтеровирусная инфекция

- у части детей (~ 30%) имеются признаки поражения нервной системы
- энцефаломиокардит новорожденных отличается тяжелым течением и высокой летальностью (до 60-80%)
- у новорожденных выявляют отек и утолщение эндокарда, очаговую инфильтрацию миокарда.

При ангине

Поражение сердечно-сосудистой системы определяется:

- действием стрептококковых токсинов
- аутоиммунными реакциями
- нарушением нервно-трофических механизмов

Тонзилло-кардиальный синдром

- Встречается при повторных ангинах и хроническом тонзиллите
- Его возникновение связывают с:
 - нервно-регуляторными
 - нейротрофическими
 - токсико-трофическими нарушениями в сердечно-сосудистой системе

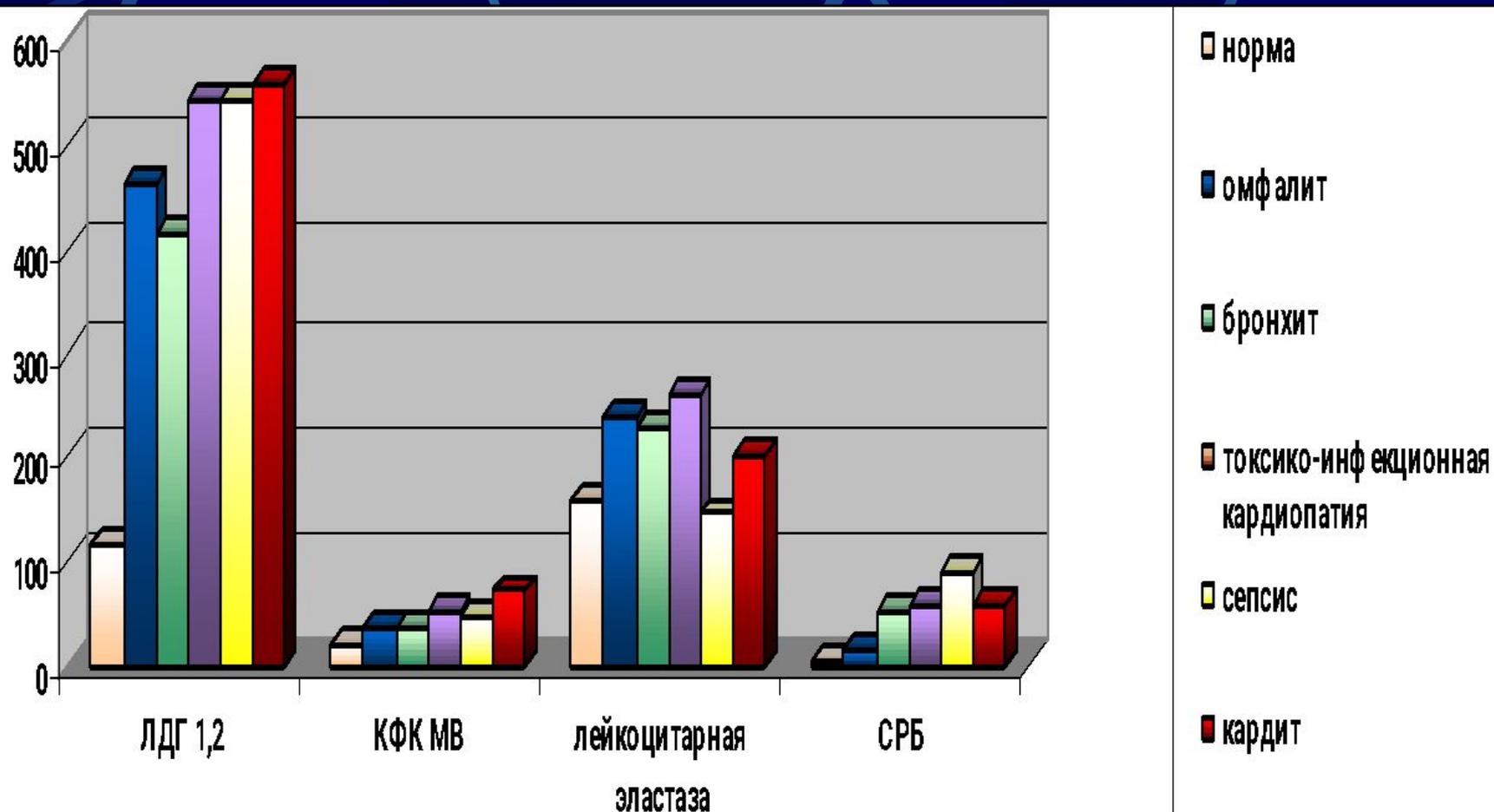
Гемофильная инфекция

у детей является причиной 15% всех случаев перикардита. Чаще болеют дети в возрасте 2-4 лет. Клиническим признакам перикардита, как правило, предшествует воспаление верхних дыхательных путей.

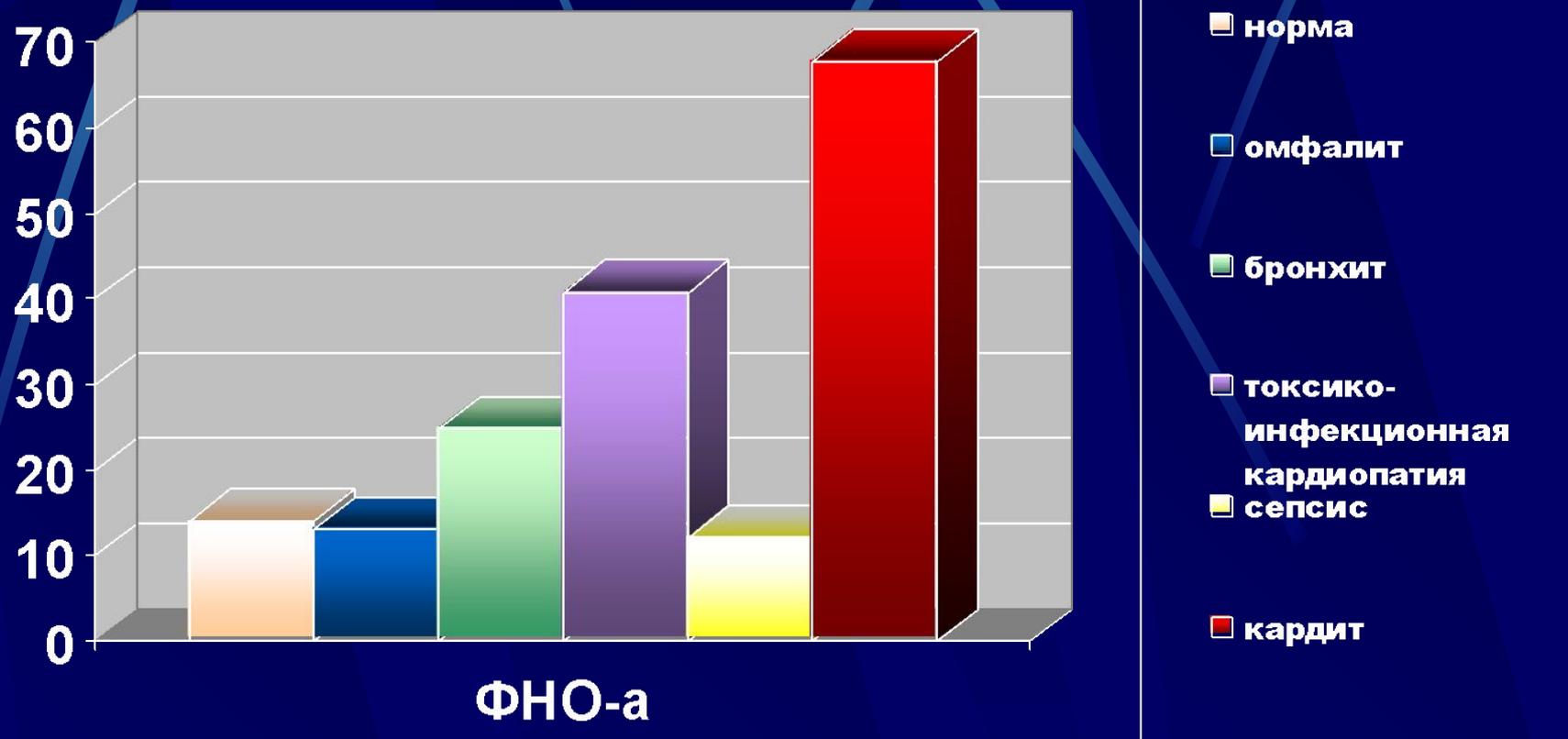
Пациенты отделения инфекционной кардиологии за **2003-2008** гг.

- инфекционные кардиты (32):
 - врожденные (18)
 - приобретенные (14);
- Токсико-инфекционная кардиопатия-76
- ВПС и врожденный кардит-6
- ВПС в сочетании с инфекцией- 529
- Церебро-кардиальный синдром у ребенка у детей с в/у инфекцией. 124

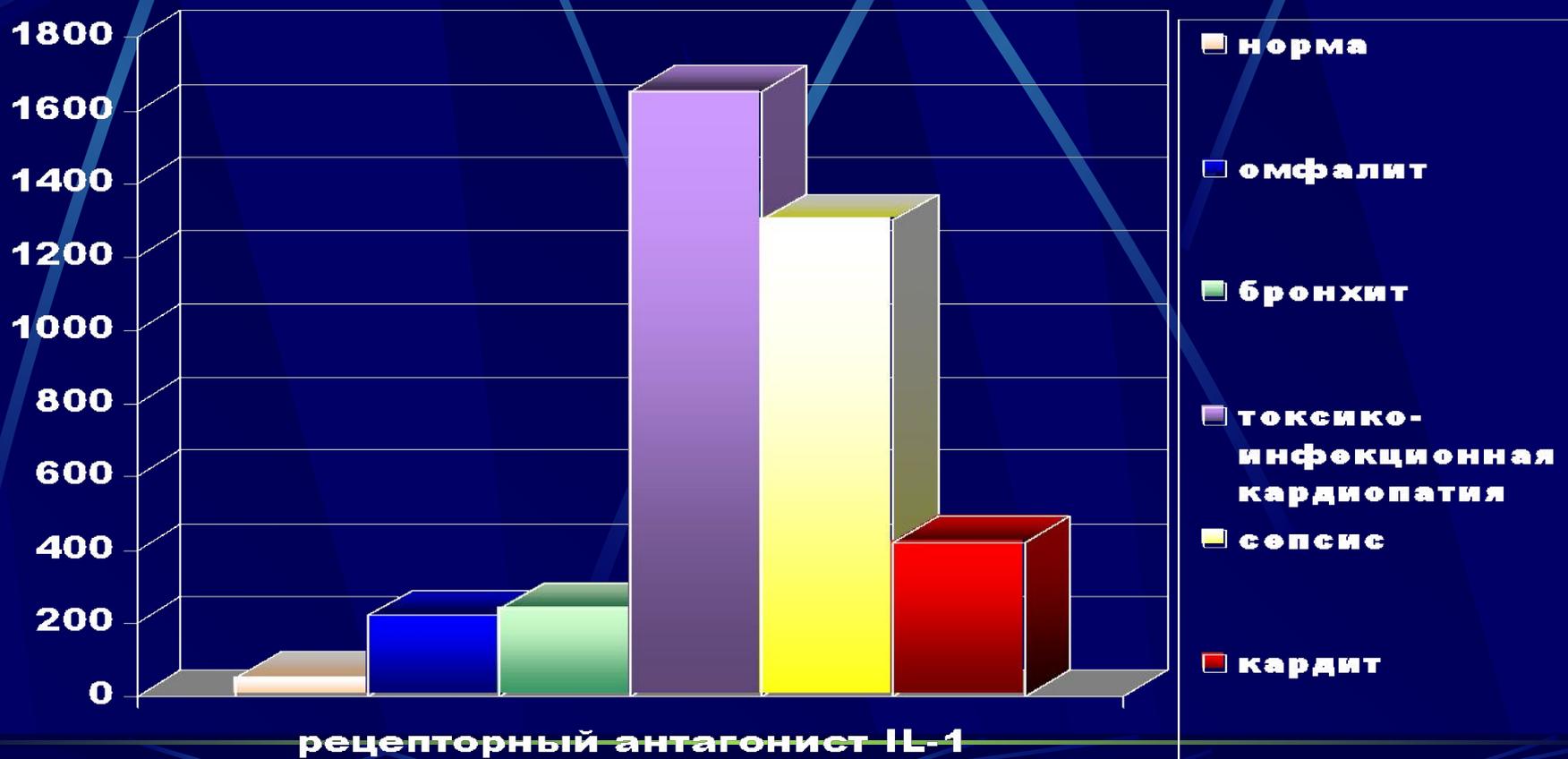
Информативность иммуно-биохимического скрининга для диагностики повреждения миокарда у новорожденных с различными формами инфекционного процесса и идентичной тяжестью гипоксического поражения ЦНС



Иммуно-биохимический скрининг при легких и тяжелых формах инфекционной патологии в сочетании СН у новорожденных (ФНО-альфа).



Иммуно-биохимический скрининг (уровень рецепторного антагониста IL-1) при легких и тяжелых формах (в сочетании с СН) инфекционной патологии .



ТРОПОНИН 1

- Абсолютно специфичный миокардиальный протеин.
- Молекулярный вес Тн I около 24000 дальтон
- Содержание Тн I в миокарде человека от 4,0 до 6,0 мг/кг влажного веса, 2,8% - 4,1% этого белка содержится в цитозольной фракции миокардиоцитов.
- ТнI освобождается из поврежденных клеток, через лимфатическую систему попадает в общий кровоток.
- Уникальная структура и раннее высвобождение из поврежденного миокарда делают Тн I специфическим маркером миокардиального повреждения.

Иммуно-биохимический скрининг при легких и тяжелых формах инфекционной патологии в сочетании СН у новорожденных (Тропонин 1).



Особенности строения миокарда у новорожденных

- Относительное уменьшение количества миофибрилл со снижением функций Са-каналов; меньшее количество митохондрий и снижение активности ферментов митохондрий, участвующих в метаболизме свободных жирных кислот (карнитиновая недостаточность); увеличение объема стромы сердца с низким содержанием эластических волокон -
- являются предпосылками быстрого развития дезадаптивного ремоделирования сердца в виде сферичности с быстрой декомпенсацией кровообращения, инициацией системного и миокардиального синтеза провоспалительных цитокинов.

Механизм кардиодепрессивного действия цитокинов (ФНО-альфа) при СН

- **отрицательное инотропное действие** : угнетение фосфорилирования тропонина I, подавление поступления и внутриклеточного транспорта ионов кальция ,
- **развитие энергетического дефицита:** ингибирование пируват-дегидрогеназы, ключевого фермента взаимодействия жирового и белкового обменов с дефицитом синтеза АТФ кардиомиоцитов, снижением сократимости,
- **ремоделирование сердца,**
- **усиление процессов апоптоза кардиомиоцитов, нарушение эндотелий-зависимой дилатации артериол:** из-за активации эндогенной синтетазы оксида азота .

Дифференциальная диагностика

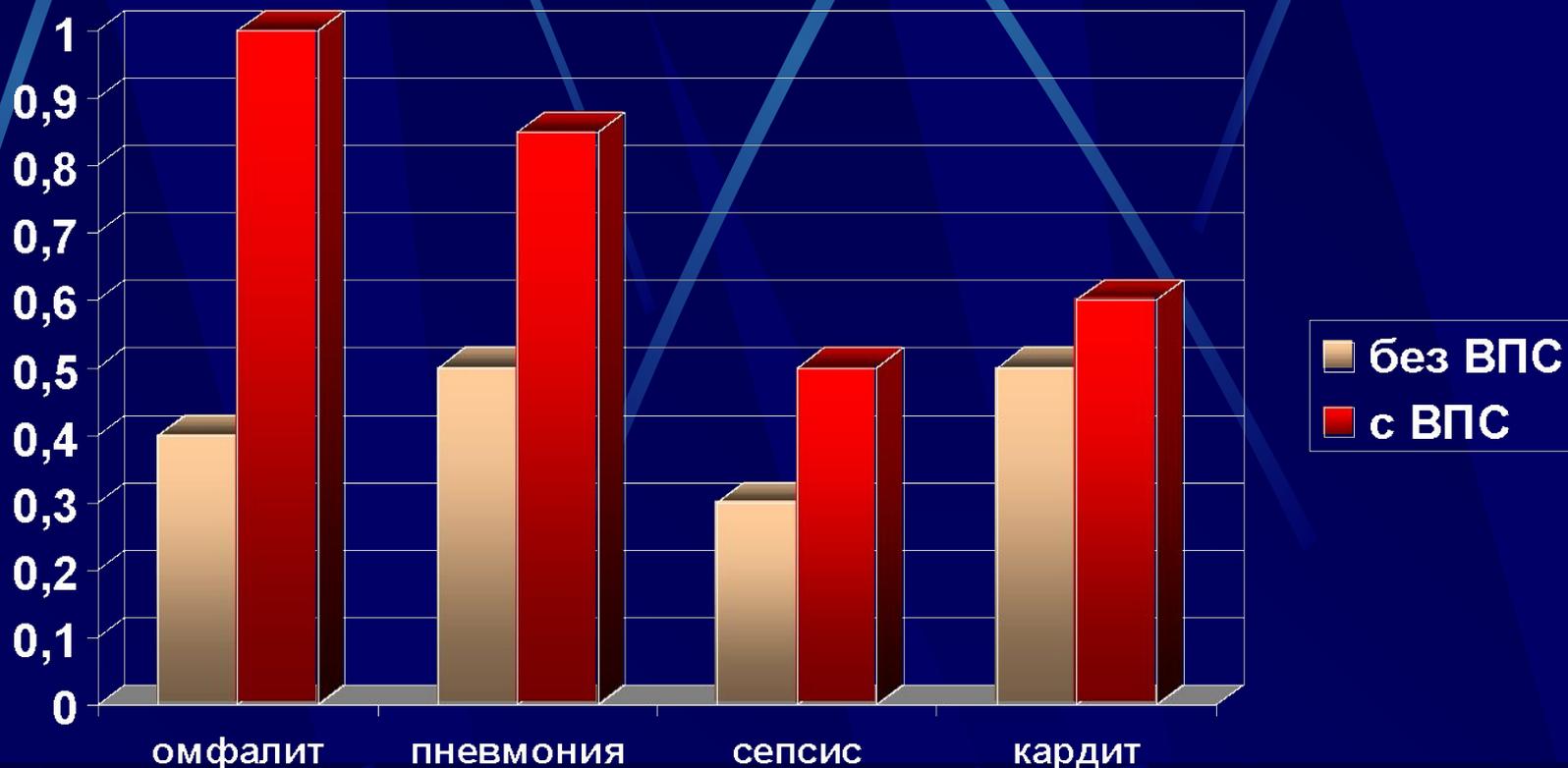
- **инфекционных** повреждений миокарда в неонатальном периоде,
сложна
- особенно при сочетании с **постгипоксическими** повреждениями
в силу неспецифичности клинических и электрокардиографических характеристик (электрической нестабильности миокарда, изменений реполяризации признаков энергетического и/или ионного дефицита).

ВПС с синдромом кардиомегалии, не соответствующей степени гемодинамической перегрузки

Очевидна необходимость точной диагностики тяжести и этиологии миокардиальной дисфункции, уточнения "миокардиального субстрата".

- Не редки ситуации сочетания ВПС с пороками развития самого миокарда - тяжелым эндомиокардиальным фиброэластозом, гипертрофической кардиомиопатией, а также с воспалительными заболеваниями миокарда: инфекционным эндомиокардитом, неревматическим панкардитом (Bayer A.S., Teuloroylos A.N., 1976; Францев В.И., Селиваненко В.Т., 1986, Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. 1987, Бухарин В.А., Дегтярева Е.А., 1996).

Уровень АТ к ФРН при легких и тяжелых формах инфекционной патологии в сочетании с ВПС у новорожденных и детей первых с мес. жизни.



В случаях очевидной картины кардиомегалии

- Необходим поиск дополнительных дифференциально-диагностических критериев
- - позволяющих судить о субстрате пораженного миокарда: гипоксическом, ишемическом, воспалительном, иммунокомплексном, деструктивном
- - уточняющих характер, этиопатогенез обратимость миокардиального повреждения, жизнеспособность и метаболизм ткани сердца на основании новых методов исследования.

(Белоконь Н.А., Кубергер М.Б., 1987, Тюрин Н.А. с соавт. 1994, Е.А. Дегтярева с соавт. 1996-2002, **Н.П.Котлукова, 1998-2000**, И.В.Леонтьева 1998, Е.Н.Басаргина, 2002 Bayer A.S., Teulopoylos A.N. 1976., .Schon E.A., et al., 1992, 1996) Gibson R.S., et al. 1983, Roberts W.C. 1989, Goodwin J.F, 1985,, Sharp NC., Koutedakis Y, 1992, Espersen GT., et al., 1996, Lannergard A., et al. , 2001).

В ходе иммуно-биохимического скрининга изучались

- сывороточный уровень **ФНО-альфа**
- **АТ к рецепторному антагонисту ИЛ-1,**
- коэффициент **ФНО-альфа/АТ к рецепторному антагонисту ИЛ-1,** отражающий баланс про- и противовоспалительных цитокинов, (ранее не изучавшийся в педиатрии);
- уровень антител к фактору роста нервов (**АТ ФРН**), как критерий деструктивных изменений и неблагоприятный прогностический признак необратимости повреждений миокарда и ЦНС.
- биохимические маркеры повреждения миокарда в сыворотке крови (**тропонин 1, КФК, КФК-МВ, КФК-МВ** (повышается в течение 2-4 часов после поражения и сохраняется до 72 часов).
- **миоглобин, ЛДГ 1,2, альфа-1антитрипсин, лейкоцитарная эластаза, иммунные комплексы, С-реакт. белок-** количественным методом).

Результаты исследования : при идентичной средней степени тяжести гипоксически-ишемического поражения ЦНС (1)

- **Показатели общей ЛДГ и КФК** превышали нормальные значения в 1,5-3 раза , **СРБ** в 3-18 раз, степень повышения достоверно зависели от тяжести и степени генерализации общего инфекционного процесса.
- **Сердечные изоферменты ЛДГ 1,2 и КФК МБ** превышали нормальные значения от 0,5 до 2, 5 раз и были достоверно выше при токсико-инфекционной кардиопатии и кардитах.
- **Повышение Тропонина 1 более 0,1 и ФНО-альфа более 60 нг/мл** отмечалось только при токсико-инфекционной кардиопатии и кардитах, что может являться **объективным критерием миокардиального повреждения и необходимости кардиопротекции.**
- **АТ к ФРН выше 0,85ед.опт.пл.** отмечались **только при ВПС,** независимо от тяжести и степени генерализации общего инфекционного процесса и наличия или отсутствия инфекционного миокардиального поражения.

При идентичной средней степени тяжести гипоксически-ишемического поражения ЦНС (2).

- При легких, чаще локальных формах инфекции, отсутствии НК и КТИ < 0,55 выявлены нормальные значения тропонина 1, ЛЭ, ФНО-альфа, АТ к ФРН и не более чем двукратное увеличение титров ЛДГ 1,2 .
- При токсикоинфекционной кардиопатии на фоне тяжелых генерализованных форм инфекции (сепсис, гнойный менингит) с умеренно выраженной кардиомегалией (КТИ 0.55-0.60), НК 2 А ст выявлены наиболее высокие значения ЛЭ, ЦИК, тропонина 1, умеренное повышение ФНО-альфа, трехкратное увеличение титров, ЛДГ 1,2.
- У 6-ти новорожденных с врожденным кардитом и кардиомегалией (КТИ > 0.65), НК 2 А-Б ст выявлены наиболее высокие значения , тропонина 1 и ФНО-альфа, трехкратное увеличение титров ЛДГ 1,2 .

Определение, классификаци

- **Инфекционный эндокардит** – воспалительное поражение клапанов сердца и пристеночного эндокарда, обусловленное прямым внедрением возбудителя и протекающее чаще всего по типу сепсиса, остро или подостро, с циркуляцией возбудителя в крови, эмболиями, иммунопатологическими изменениями и осложнениями .

В МКБ X (1995) выделяют:

- 133.0. Острый и подострый инфекционный эндокардит:
 - - бактериальный,
 - - инфекционный без детального уточнения,
 - - медленно текущий,
 - - злокачественный,
 - - септический,
 - - язвенный.

Инфекционный агент обозначается дополнительным кодом (В 95-96) (1).

- В 95. Стрептококки и стафилококки как причина болезней, классифицированных в других рубриках:
- В 95.0. Стрептококки группы А как причина болезней, классифицированных в других рубриках.
- В 95.1. Стрептококки группы В как причина болезней, классифицированных в других рубриках.
- В 95.2. Стрептококки группы D как причина болезней, классифицированных в других рубриках.
- В 95.3. *Streptococcus pneumoniae* как причина болезней, классифицированных в других рубриках.
- В 95.4. Другие стрептококки как причина болезней, классифицированных в других рубриках.
- В 95.5. Неуточненные стрептококки как причина болезней, классифицированных в других рубриках.
- В 95.6. *Staphylococcus aureus* как причина болезней, классифицированных в других рубриках.
- В 95.7. Другие стафилококки как причина болезней, классифицированных в других рубриках.
- В 95.8. Неуточненные стафилококки как причина болезней, классифицированных в других рубриках.

дополнительным кодом (В 95-96) (2).

- В 96. Другие бактериальные агенты как причина болезней, классифицированных в других рубриках:
- В 96.0. *Mycoplasma pneumoniae* как причина болезней, классифицированных в других рубриках
Pleura-pneumonia-like-organism.
- В 96.1. *Klebsiella pneumoniae* как причина болезней, классифицированных в других рубриках.
- В 96.2. *Escherichia coli* как причина болезней, классифицированных в других рубриках.
- В 96.3. *Haemophilus influenzae* как причина болезней, классифицированных в других рубриках.
- В 96.4. *Proteus (mirabilis, morganii)* как причина болезней, классифицированных в других рубриках.
- В 96.5. *Pseudomonas (aeruginosa, mallei, pseudomallei)* как причина болезней, классифицированных в других рубриках.
- В 96.6. *Bacillus fragilis* как причина болезней, классифицированных в других рубриках.
- В 96.7. *Clostridium perfringens* как причина болезней, классифицированных в других рубриках.
- В 96.8. Другие уточненные бактериальные агенты как причина болезней, классифицированных в других рубриках.

Рабочая классификация ИЭ [В.П.Тюрин, 2001]:

- - клинико-морфологические формы (**первичная**, возникающая на неизменённых клапанах сердца; **вторичная**, развивающаяся на предшествующей патологии клапанов и крупных сосудов),
- - **по этиологическому фактору** (стрептококковый, стафилококковый, энтерококковый, грибковый и др.),
- - по течению (**острый** – длительностью до 2 месяцев, **подострый** – более 2 месяцев, **хронический рецидивирующий, затяжной** – более 6 месяцев).

Острый (септический) ИЭ -
воспалительное поражение эндокарда,
вызванное высоковирулентными
микроорганизмами, протекающее с
выраженными инфекционно-
токсическими (септическими)
проявлениями, частым формированием
гнойных метастазов в различные органы
и ткани, преимущественно без иммунных
проявлений, которые не успевают
развиться из-за скоротечности болезни .
Острый ИЭ – осложнение сепсиса.

Подострый ИЭ – особая форма сепсиса, обусловленная наличием внутрисердечного инфекционного очага, который вызывает рецидивирующую септицемию, эмболии, нарастающие изменения в иммунной системе, приводящие к развитию нефрита, васкулита, синовита, полисерозита и др.

Этот вариант заболевания возникает при маловирулентном возбудителе (энтерококке, эпидермальном стафилококке, гемофильносе и др.), определённых соотношениях патогенности возбудителя и реактивности организма, а также при недостаточно эффективной антибактериальной терапии [В. П.Тюрин, 2001].

- **Затяжной ИЭ** является этиологическим вариантом подострого эндокардита. Его вызывают зеленящий стрептококк или близкие к нему штаммы стрептококка. Характеризуется пролонгированным течением, отсутствием гнойных метастазов, преобладанием иммунопатологических проявлений, обусловленных поражением ЦИК [21].

- В качестве возбудителей Инфекционный эндокардит болезни известны более 128 микроорганизмов.
- К частым возбудителям современного ИЭ относят стафилококки, стрептококки, грамотрицательные и анаэробные бактерии, грибы.
- В странах Европы стафилококки выделяют у 31,4-36,9% больных, грамотрицательные бактерии – у 30,4-35,5%, энтерококки – у 18,4-21,7%, зеленающий стрептококк – у 17,1-19,7% .
- Исследования, проведенные в 90-е годы в тридцати госпиталях США, показали следующее соотношение возбудителей ИЭ: *Staph. aureus* – 56,6%, *Str. viridans* – 31,2%, *Staph. epidermidis* – 13,2%, энтерококки и др. бактерии – 5,6% случаев .
- В России удельный вес стафилококков составляет – 45-56%, стрептококков – 12,6-25,8%, энтерококков – 0,5-20%, анаэробных бактерий – 12%, грамотрицательных бактерий – 3-8%, грибов – 2-3% от положительных гемокультур .

Этиология ИЭ

- В 50-60-е годы преобладал зеленящий стрептококк, в последние десятилетия 20-го века основными возбудителями инфекционного эндокардита стали эпидермальный и золотистый стафилококк, выделяемые у 75-80% больных с положительной гемокультурой.
- Вид возбудителя во многом определяет летальность при ИЭ. Смертность при ИЭ, вызванном золотистым стафилококком, составляет 60-80%.
- энтерококков – 0,5-20%, анаэробный бактерий – 12%, грамотрицательных бактерий – 3-8%, грибов – 2-3% от положительных гемокультур.

Возбудители инфекционного эндокардита (from R.P. Beynon, V.K. Bahl, B.D. Prendergast.- Clinical Review BMJ 2006.)

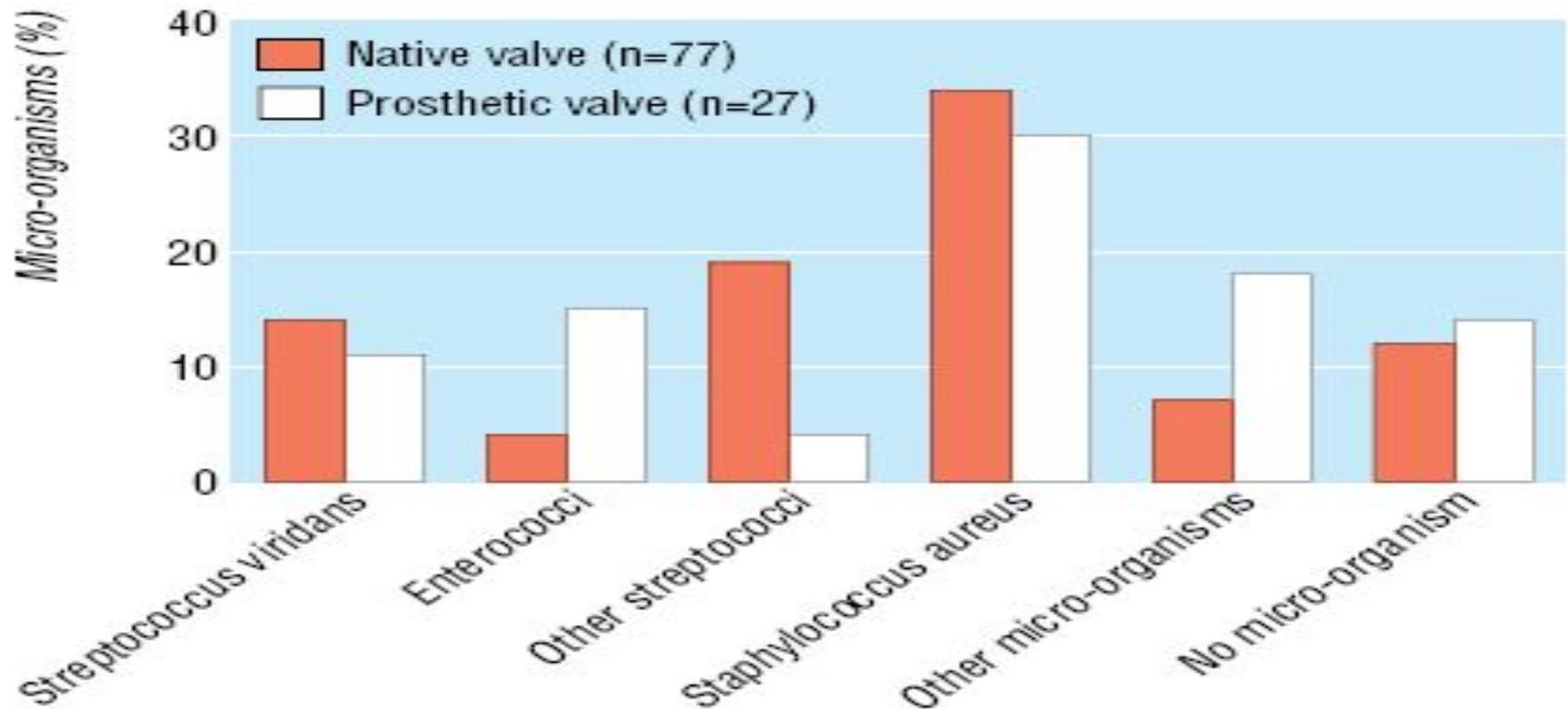


Fig 2 Micro-organisms responsible for native valve and prosthetic valve endocarditis in recent European survey. (Reproduced courtesy of P Tornos and the Euro heart survey)

Патогенез ИЭ

- бактериемия,
- травма эндокарда,
- изменения иммунитета.

Источниками бактериемии могут быть очаги хронической инфекции и инвазивные медицинские исследования.

Риск развития ИЭ особенно велик при повторной массивной бактериемии.

При бактериемии *Staph. aureus* почти в 100% случаев развивается ИЭ .

Значительно меньшая вирулентность у эпидермального стафилококка, стрептококков и пневмококков .

- При определенных условиях происходит адгезия патогенных бактерий к эндокарду. Закономерности в локализации инфекции, связывают с гидродинамическими условиями, создающимися в камерах сердца.
- Такими анатомическими образованиями при недостаточности клапанов являются поверхность АК, поверхность МК со стороны левого предсердия, сухожильные хорды. При незаращении межжелудочковой перегородки поражается эндокард правого желудочка в области дефекта [Ю.Л.Шевченко, 1995].

- Важными патогенетическими механизмами ИЭ являются способность стафилококков и стрептококков к адгезии, а также связывание пептидогликаном эндокарда грамположительных бактерий [43].
- Дальнейшая колонизация микроорганизмов на створках клапанов способствует возникновению микробного воспаления.
- Факторы, способствующие адгезии бактерий на эндотелий, могут быть разделены на **местные** (врождённые и приобретенные морфологические изменения клапанов и внутрисердечной гемодинамики, вызванные пороками сердца) и **общие** (выраженные изменения иммунитета при проведении иммуносупрессивной терапии, у наркоманов, больных алкоголизмом, людей пожилого возраста и пациентов, имеющих изменения в HLA-системе гистосовместимости [44]).
- Изменения иммунитета при ИЭ характеризуются снижением функциональной активности Т-лимфоцитов, гиперфункцией В-лимфоцитов, нарушениями гуморального иммунитета в виде поликлональной продукции аутоантител).
- Нарушаются механизмы активации комплемента
- Отмечается гиперпродукция ЦИК , которым придается важное значение в генезе миокардита, гломерулонефрита, артрита и многие др. осложнений ИЭ [45, 46].

- В патогенезе ИЭ с преимущественным поражением правых камер сердца ведущее значение имеет травматизация эндокарда ТК подключичным катетером или частыми внутривенными инъекциями. Последний механизм особенно актуален для развития ИЭ у наркоманов. К нарушению асептики добавляется неблагоприятное воздействие внутривенных инъекций, при которых мельчайшие пузырьки воздуха травмируют эндокард [18, 47, 48].

Современное течение

- Полиморфизм клинической картины ИЭ
- Полиорганное поражение [7].
- Развитие множества осложнений с формированием ведущей органной патологией.
- Наиболее распространенными осложнениями ИЭ являются:
 - сердце-миокардит, перикардит, абсцессы, нарушение ритма и проводимости;
 - почки-инфаркты почек, диффузный гломерулонефрит, очаговый нефрит, нефротический синдром, острая почечная недостаточность;
 - легкие-ТЭЛА, инфаркт-пневмония, плеврит, абсцесс, лёгочная гипертензия;
 - печень - гепатит, абсцесс, цирроз;
 - селезёнка - спленомегалия, инфаркт, абсцесс;
 - нервная система - острое нарушение мозгового кровообращения, менингит, менингоэнцефалит, абсцессы головного мозга; сосудов - васкулиты, эмболии, аневризмы, тромбозы.
- Фатальными осложнениями инфекционного эндокардита являются: септический шок, респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность, острая сердечная недостаточность, эмболии в головной мозг, сердце [2, 4, 9, 18, 21, 45, 47, 48, 60, 72, 74, 92, 112].

- В сравнении с серединой 20-го столетия, в последние десятилетия увеличилось количество ТЭО [6, 30]. По-видимому, это обусловлено значительным ростом первичных форм септического эндокардита (до 50-75%). Если ранее ТЭО наблюдали у 25-31% больных [26, 29, 36, 37], то в настоящее время – у 75-85% [6]. Эмболии и инфаркты внутренних органов определяются у 35,1% больных, множественные эмболические осложнения у - 38% [49].

- На развитие ТЭО оказывают влияние вид бактерий, локализация инфекционного очага на клапанах сердца, размер, форма и подвижность МВ [112]. Эмболические осложнения диагностируют чаще при стафилококковом (64,7%), несколько реже при стрептококковом (34,8%) и энтерококковом эндокардите (33,3%) [40]. В сравнении с 50-60-ми годами увеличилось количество инфарктов и абсцессов селезёнки [26, 29, 31, 56-58]. На современном этапе их удельный вес в патологии селезёнки составляет 12,4-46,4% и 6% соответственно [60]. Чаще развиваются ишемические (55%), реже – геморрагические (45%) инфаркты селезёнки, эмболии артерий почек развиваются у 8,8-17% больных. Значительно увеличилось количество эмболий лёгочной артерии, которые выявляют в 44-56% случаев ИЭ у наркоманов [1, 48]. Как правило, это множественные лёгочные эмболии с клиникой ТЭЛА [61], осложняющиеся в 12-27% инфаркт-пневмониями и абсцессами лёгких [48]. Лёгочно-плевральные осложнения развиваются у 75% больных ИЭ [24, 62, 63].

Протезный эндокардит (ИЭПК)

- Развивается после хирургического лечения врождённых и приобретенных пороков сердца (11-18%) [23, 92, 94].
- L. Edmunds с соавт. [91] определяют его как любую инфекцию на протезе или реконструированном нативном клапане.
- Термин ИЭПК характеризует генерализованную реакцию организма и подразумевает воспалительные изменения в эндокарде. Эта форма ИЭ является вариантом ангиогенного сепсиса с первичным очагом в протезе клапана [Черепанин И.М.].
- Риск развития ИЭ в течение первого года после имплантации искусственного клапана составляет 2-4% [21], значительно увеличивается у пациентов пожилого возраста [95].
- Летальность при этой форме ИЭ составляет 23-80% [96].

Внутриутробная инфекция должна быть заподозрена у любого новорожденного, при обследовании которого выявляются следующие клинические, лабораторные или инструментальные признаки:

- Задержка внутриутробного развития (внутриутробная гипотрофия)
- Пороки развития (включая врожденные пороки сердца) или стигмы дизэмбриогенеза
- Неимунная водянка плода
- Микро- или гидроцефалия
- Кожные экзантемы при рождении
- Ранняя и/или длительная желтуха
- Лихорадка в первые сутки жизни
- Неврологические расстройства (в том числе судороги), впервые зарегистрированные через несколько дней после рождения
- Интерстициальная пневмония
- Миокардит или кардит,
- Кератоконъюнктивит
- Катаракта или глаукома
- "Воспалительные" изменения в клиническом анализе крови (тромбоцитопения; анемия; увеличение СОЭ; лейкопения; лимфоцитоз; моноцитоз, эритробластоз), выявляемые в первые дни жизни
- Характерные изменения на нейросонограмме (кисты , рассеянные и перивентрикулярные кальцификаты мозга)
- Выявление двух или более из указанных признаков позволяет отнести новорожденного в группу высокого риска по внутриутробной инфекции.

- Частота возникновения ИЭ значительно выше при протезировании АК, что обусловлено продолжительностью операции, большими гемодинамическими нагрузками и турбулентным кровотоком на искусственном клапане [10, 97]. По времени возникновения различают ранний (в течение 60 дней после операции) и поздний (позднее 60 дней) ИЭПК.
- Деление на ранний и поздний ИЭ вызвано особенностями микробиологических, клинических и диагностических данных, течением и прогнозом заболевания [98, 99].

Частота бактериемии после диагностических и лечебных процедур

Процедуры	Частота развития, %
Вмешательство на периодонте	88
Экстракция зуба	60
Аденомэктомия (нестерильная моча)	60
Бужирование пищевода	45
Тонзилэктомия, аденоидэктомия	35
Бужирование стриктуры уретры	28
Катетеризация мочевого пузыря, удаление катетера	13
Аденомэктомия (стерильная моча)	12
Ирригоскопия	10
Трахеальная интубация	< 10
Колоноскопия	5
Гастродуоденоскопия	4
Катетеризация сердца	2
Чреспищеводная эхокардиография	1

Клинические признаки инфекционного эндокардита

Признаки болезни	Чувствительность, (%)	Специфичность, (%)
Повышение температуры тела:	98	88
до 38 ⁰ С	13	27
свыше 38 ⁰ С	64	100
свыше 39 ⁰ С	17	41
Шумы в сердце	100	98
Ознобы	89	91
Петехии	31	81
Симптом Лукина	48	79
Артромиалгии	68	73
Снижение массы тела	85	67
Обильные поты	54	64
Симптом Ослера	26	62
Изменение границ сердца	96	54
Сердечная недостаточность	100	51
Лихорадка	76	41
Тахикардия	82	35

Инструментальные, лабораторные признаки

Признаки болезни	Чувствительность, (%)	Специфичность, (%)
А) Инструментальные признаки:		
Микробные вегетации	100	100
Выраженная регургитация на <u>клапанах</u>	85	100
Абсцессы сердца	84	100
Отрыв “протеза” клапана	83	100
Спленомегалия (по данным УЗИ)	86	91
Гепатомегалия (по данным УЗИ)	82	88
Выпот в полость перикарда	71	77
“Септическая” почка (по данным УЗИ)	62	71
Отрыв хорд, перфорации, разрыв створок клапанов	51	59
А) Лабораторные признаки:		
Положительная гемокультура из 2 и более проб крови	88,8	100

Инструментальные, лабораторные признаки (продолжение)

Анемия	91	92
Ускорение СОЭ:	86	78
до 20 мм/ч	15	59
20-40 мм/ч	65	78
более 40 мм/ч	6	27
Увеличение ЛПИ:	82	74
до 3 усл. ед.	6	37
3-6 усл. ед.	62	82
более 6 усл. ед.	14	23
Лейкоцитоз	89	66
Лимфопения	75	61

Диагностические критерии инфекционного эндокардита

Диагностические критерии	Чувствительность, (%)	Специфичность, (%)
I. Главные:		
Микробные вегетации, выраженная регургитация, абсцесс сердца, “отрыв” протеза клапана (по данным ЭхоКГ)	98	100
Положительная гемокультура из 2-х и более отдельных культур крови	88,8	100
Повышение температуры свыше 38 ⁰ С	64	100
Шумы в сердце (при аускультации)	100	98
II. Дополнительные:		
A) Клинические:		
Ознобы, снижение массы тела, обильные поты, артромиалгии, петехии, симптом Лукина, симптом Ослера	57	84

Диагностические критерии инфекционного эндокардита (продолжение)

Б) Лабораторно-инструментальные (параклинические):		
Анемия	91	92
Септическое поражение селезёнки (по данным УЗИ)	86	91
Септическое поражение печени (по данным УЗИ)	82	88
Увеличение ЛПИ от 3 до 6 единиц	62	82
Ускорение СОЭ от 20 до 40 мм/час	65	78
Выпот в полость перикарда (по данным ЭхоКГ)	62,8	77
Септическое поражение почек (по данным УЗИ)	62	71
Лейкоцитоз	89	66
Лимфопения	75	61
Отрыв хорд, перфорации, разрыв створок клапанов	51	59

Клинические критерии активности инфекционного эндокардита

Критерии активности	Степень активности		
	Третья	Вторая	Первая
Функциональный класс СН	III - IV	II	I
Формирование порока	Быстрое	Медленное	Медленное
Динамика шумов сердца	Быстрая	Медленная	Медленная
Температура тела	39-41 ⁰ С	38-39 ⁰ С	До 38 ⁰ С
Озноб	++	+	+ -
Потливость	++	+	+ -
Снижение массы тела	+++	++	+
Увеличение печени	+++	++	+ -
Увеличение селезёнки	+++	++	+ -
Поражение почек	++	+	+ -
Суставной синдром	++	+	+ -
Эмболии	++	+	+ -

Лабораторные критерии активности

Критерии активности	Степень активности		
	Третья	Вторая	Первая
А) Основные:			
Количество гемоглобина (г/л)	> 100	100-80	< 80
Количество эритроцитов ($10^{12}/л$)	> 3,7	3,7-3	< 3
Количество лейкоцитов ($10^9/л$)	< 9	9-16	> 16
Количество лимфоцитов (%)	> 25	15-25	< 15
СОЭ (мм/час)	< 20	20-40	> 40
ЛИИ (усл. ед.)	< 2	2-6	> 6
ЦИК (опт. ед.)	< 90	90-140	> 140
Иммуноглобулины А, М, G (г/л)	+	++	+++

Выводы:

Наши исследования подтверждают

- **Возможность дифференциальной диагностики и оптимизации терапии тяжелых инфекционных и постгипоксических повреждений миокарда у новорожденных и детей раннего детского возраста на основании разработанных иммуно-биохимических критериев.**

Схема терапии

- Антибактериальная терапия,
- противовирусная терапия (ацикловир)- по показаниям
- антиферментные средства (контрикал),
- гепаринотерапия,
- сердечные гликозиды и диуретики (при НК)
- с целью **нейро- и кардиопротекции по результатам скрининга:**
 - иммуномодуляторы (ронколейкин, виферон, ликопид, деринат), иммуноглобулины
 - митохондриальные энергетика (инфузии 10 % (DL) карнитина хлорида в дозе 30 мг/кг в сутки №10, инфузии Реамберина в дозе 10 мл/кг)

Результаты комплексной терапии СН за период 2002-2004 года (1).

- Более быстрая положительная динамика клинических симптомов СН;
- Более быстрая (в 1,5-2 раза) ликвидация признаков электрической нестабильности миокарда, энергетического дефицита, изменений реполяризации, нарушений атриовентрикулярной или внутрижелудочковой проводимости по данным электрокардиографии;
- Положительная динамика насосной и сократительной функции миокарда по данным эхокардиографии.

Показания к проведению нейрокардиопротекции иммуотропными и метаболическими средствами у новорожденных и детей раннего возраста с легкими и тяжелыми формами инфекции

- различные нозологические формы патологии в сочетании с гипоксическим поражением ЦНС средней степени тяжести;
- тенденция к кардиомегалии (КТИ более 0,55) и НК 2 А ст при наличии генерализованных инфекционных процессов, при сепсисе, при органической патологии миокарда
- снижение насосной и сократительной функции миокарда в сочетании с СН 1-2А ст.
- повышение в 2 и более раза АДГ 1,2, повышение уровня лейкоцитарной эластазы на 30 % и более, Тропонина и Тропонина 1, коэффициента ФНО-а/АТ ИЛ1, АТ ФРН

С точки зрения современной концепции атерогенеза (1):



- эндотелиальная дисфункция имеет основное значение в атерогенезе;
- инициация последней возможна липидными и иммунными комплексами, инфицированием хламидиями, геликобактером, вирусами цитомегалии, герпеса, гриппа и даже аденовирусами и вирусами других респираторных инфекций.

С точки зрения современной концепции атерогенеза (2):



- атеросклероз все чаще рассматривается как хроническое иммунное воспаление;
- дискутируются вопросы о корреляции иммунных и инфекционных нарушений со степенью поражения эндотелия, тромбоцитарными и коагулянтными сдвигами.

Атеросклероз

Липидные нарушения

Гиперкоагуляционные нарушения

Известные факторы риска (наследственность, возраст, пол, гипертония, сахарный диабет, курение.)

Иммунорегуляторная дисфункция

Эндотелиальная дисфункция

Инфекционные, иммуно-комплексные, токсические, метаболические причины эндотелиальной дисфункции

- Иммунокомплексное и цитокиновое воздействие при инфицировании (*Chlamydia Pn.*, *Helicobacter pyl.*, ЦМВ и вирус *Herpes simpl.*, ОРВИ, особенно аденовирусной этиологии),
- Активация системы ПОЛ, курение,
- Повышение уровня гомоцистеина [НН(е)],
- Последующие реологические и гидродинамические сдвиги

Взаимосвязанные иммунные и липидные нарушения ,которые при наследственной отягощенности могут стать решающими в ускорении процессов атерогенеза:

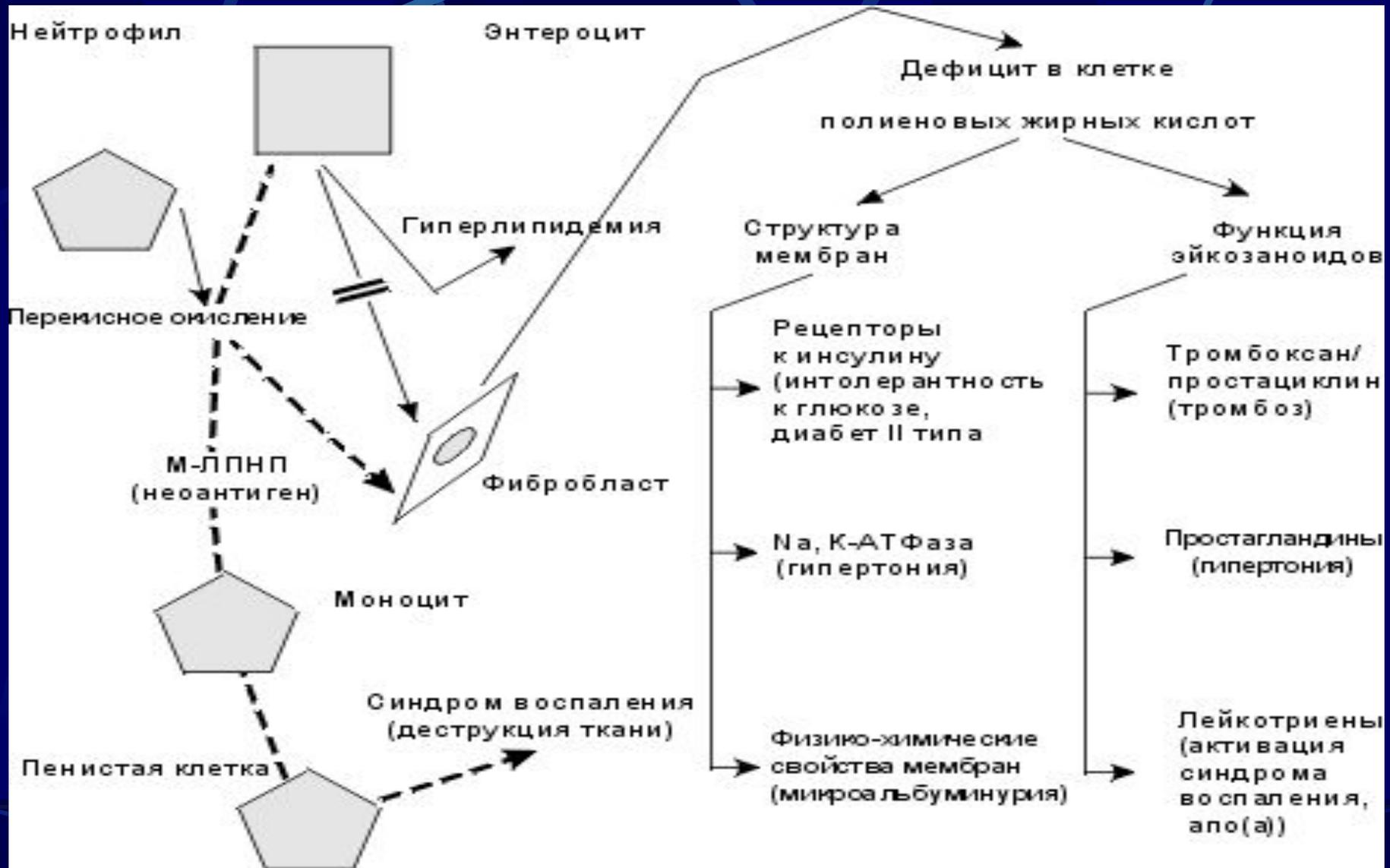


- депрессия фагоцитарной функции при вирусной инфекции у часто болеющих лиц , так как фагоцитоз отражает врожденные, интегративные способности иммунобиологической защиты,
- блокада моноцитарных фагоцитов с повышением уровня нейтральных жиров, холестерина и увеличением атерогенных фракций,
- появление моноцитов/макрофагов в сосудистой стенке, коррелирующая с развитием липоидоза.

РОЛЬ МОНОЦИТОВ В АТЕРОГЕНЕЗЕ

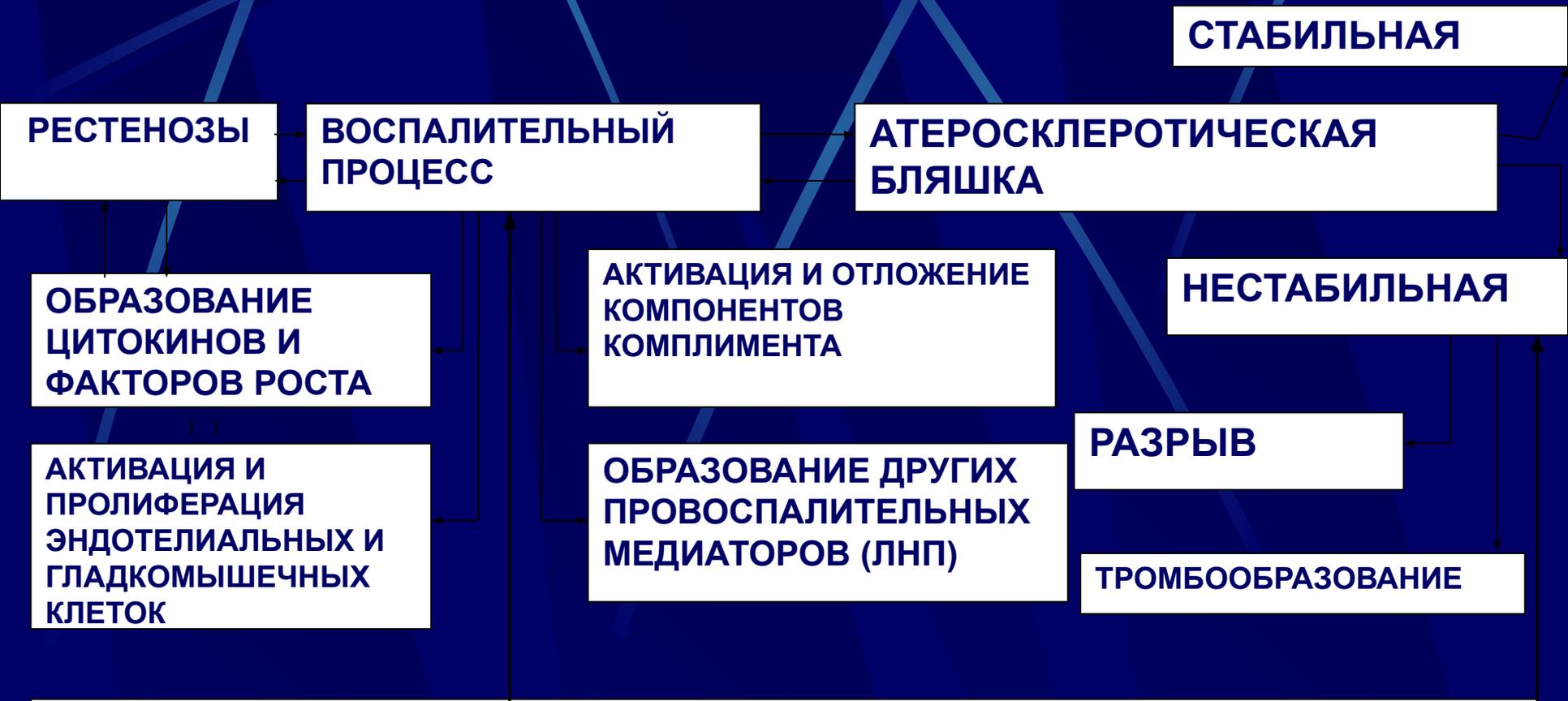
- **УЧАСТИЕ В КЛИРЕНСЕ ЛИПИДОВ ИЗ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ**
- **ИЗМЕНЕНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА МОНОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ИБС**
- **ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ МОНОЦИТОВ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ**
- **УВЕЛИЧЕНИЕ ЛИПИДСОДЕРЖАЩИХ, МАКРОФАГОПОДОБНЫХ И ГИГАНТСКИХ МОНОЦИТОВ ПРОПОРЦИОНАЛЬНО ТЯЖЕСТИ ИБС И ПРОГРЕССИРОВАНИЮ СТЕНОКАРДИИ**
- **УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОДУКЦИИ ЭЙКОЗАНОИДОВ И ФАКТОРОВ РОСТА СТИМУЛИРОВАННЫМИ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫМИ КЛЕТКАМИ**
- **УСИЛЕНИЕ ИНФИЛЬТРАЦИИ ИНТИМЫ АРТЕРИЙ**
- **УВЕЛИЧЕНИЕ СИНТЕЗА ЛЕЙКОТРИЕНОВ И IgE**
- **ПРОДУКЦИЯ ЛИПИДСОДЕРЖАЩИМИ МОНОЦИТАМИ ФАКТОРОВ АГРЕГАЦИИ МОНОЦИТОВ И ВАЗОКОНСТРИКТОРОВ**

Патогенез атеросклероза



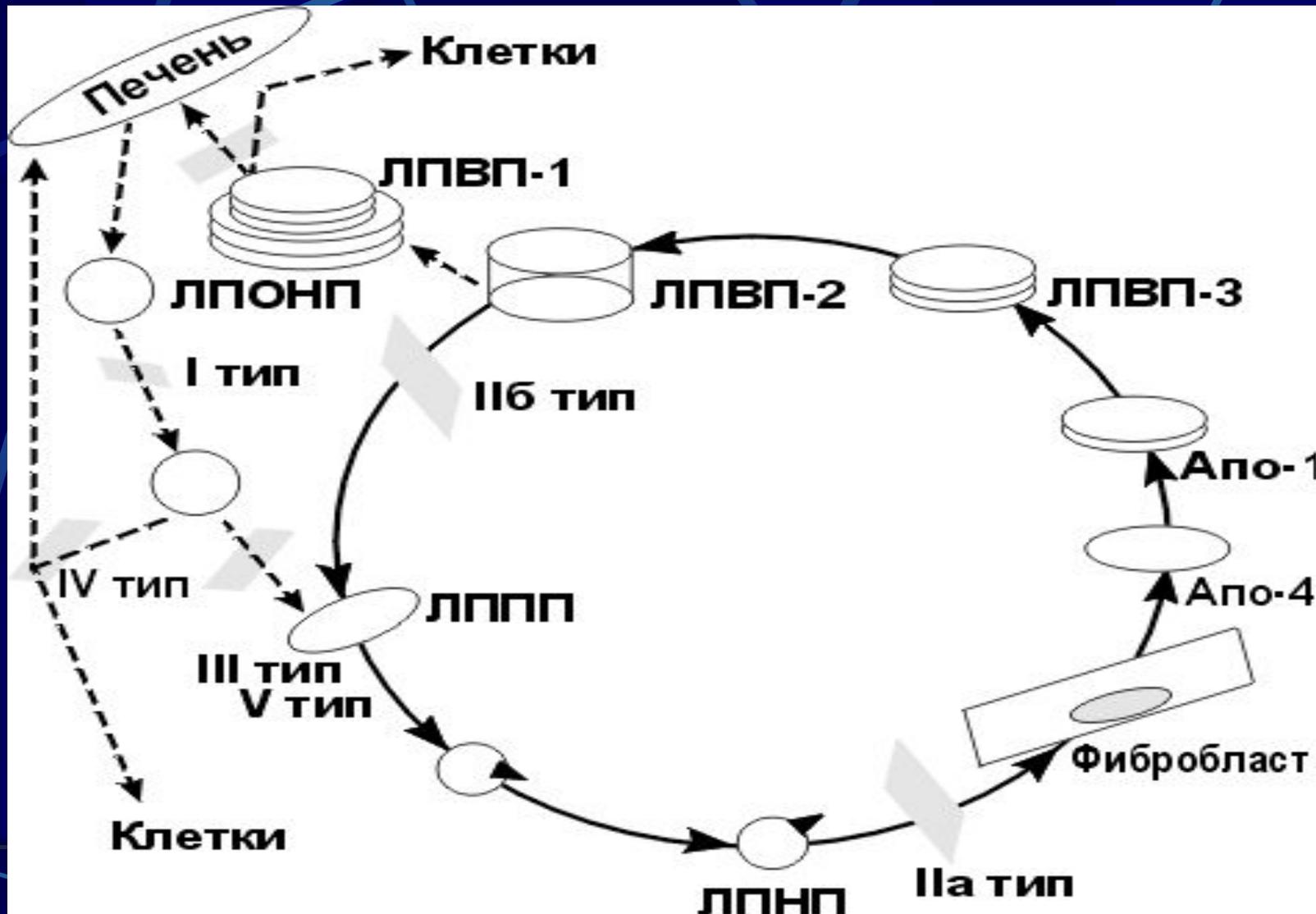
ЗНАЧЕНИЕ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА КАК МАРКЕРА И МЕДИАТОРА ВОСПАЛЕНИЯ

ВЫСОКАЯ КОРРЕЛЯЦИЯ С ТЯЖЕСТЬЮ АТЕРОСКЛЕРОЗА, РИСКОМ И СМЕРТНОСТЬЮ ОТ ИМ, СТАБИЛЬНОСТЬЮ И НЕСТАБИЛЬНОСТЬЮ СТЕНОКАРДИИ, УРОВНЕМ ИЛ-6, РЕСТЕНОЗИРОВАНИЕМ ПОСЛЕ АНГИОПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕДУР

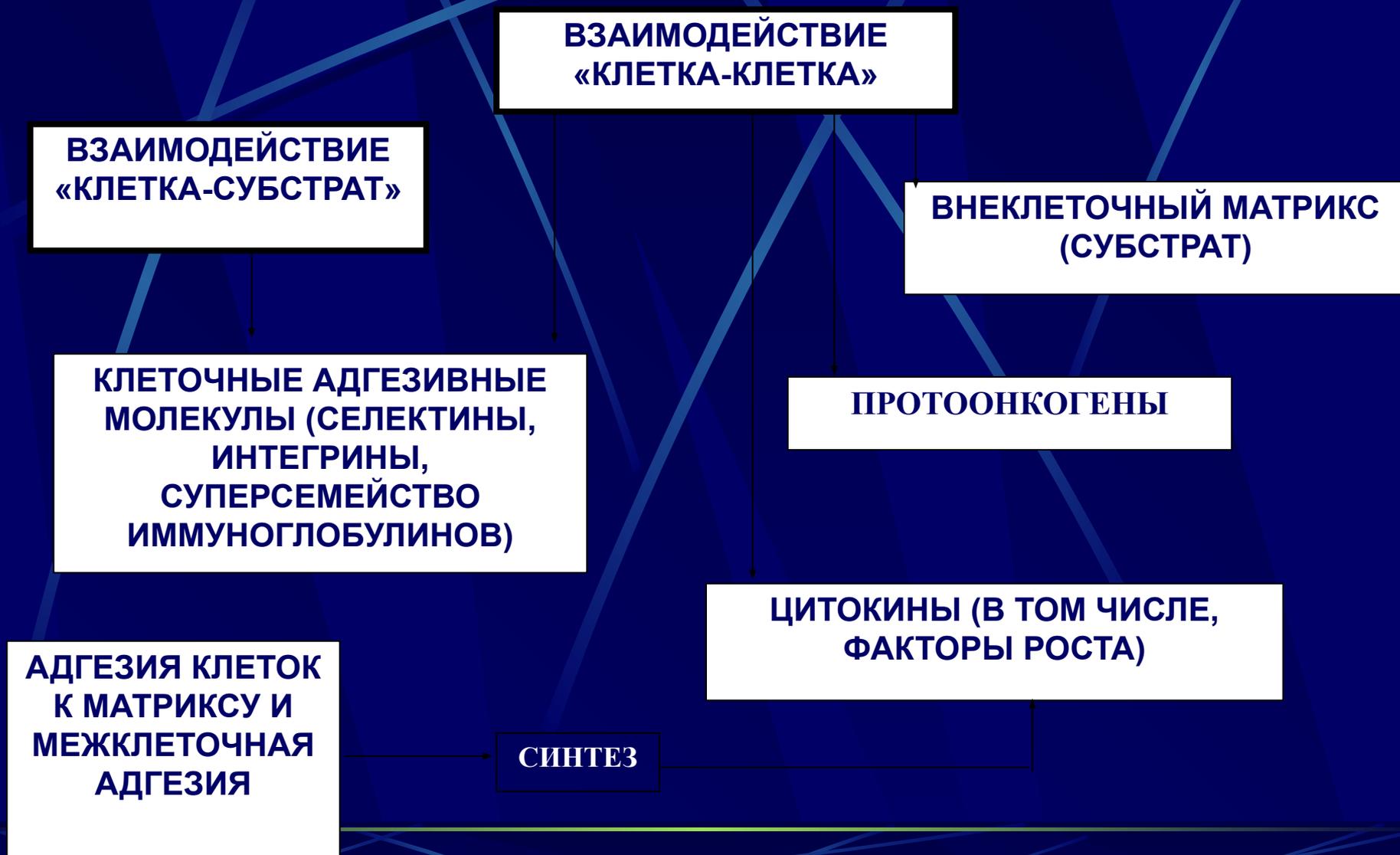


ХРОНИЧЕСКАЯ БАКТЕРИАЛЬНАЯ И ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (CHLAMYDIA PNEUMONIAE, HELICOBACTER PYLORI ЦИТОМЕГАЛОВИРУС, ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА)

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ КРУГООБОРОТ ХОЛЕСТЕРИНА В ТРАНСПОРТЕ ПОЛИЕНОВЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ФОРМИРОВАНИЕ ГЛП РАЗНЫХ ТИПОВ



АТЕРОГЕНЕЗ И ТРОМБОЗ КАК РЕЗУЛЬТАТ НАРУШЕНИЯ «ПРИВЫЧНЫХ» МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ.



ОКСИД АЗОТА – НЕЙРОМЕДИАТОР, СИГНАЛЬНАЯ МОЛЕКУЛА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

С. СНАЙДЕРС

РОБЕРТ ФУРЧГОТТ, ЛУИС ИГНАРРО, ФЕРИД МУРАД

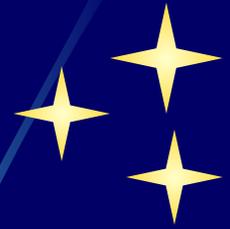
НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИИ В ОБЛАСТИ МЕДИЦИНЫ И ФИЗИОЛОГИИ 1998г.



РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РОКСИТРОМИЦИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОРОНАРНЫХ СИНДРОМОВ БЕЗ Q- ЗУБЦОВ НА ЭКГ

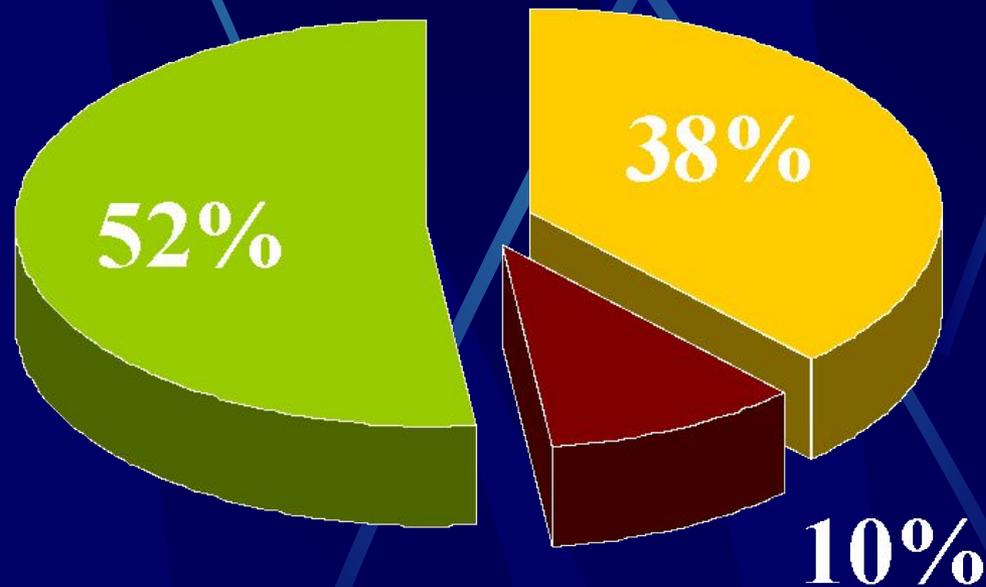
- **(КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ: ОПЫТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГРУППЫ ROXIS)**
- **НАЛИЧИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОЯВЛЕНИЕМ Q-ЗУБЦА.**
- **ЛЕВОСТОРОННЯЯ БЛОКАДА ПУЧКА ГИСА.**
- **ПОЧЕЧНАЯ ИЛИ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ.**
- **ЗАСТОЙНАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ИЛИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К МАКРОЛИДНОЙ ТЕРАПИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВАМИ, О КОТОРЫХ ИЗВЕСТНО, ЧТО ОНИ ВЗАИМОДЕЙСТВУЮТ С МАКРОЛИДАМИ.**

Материалы исследования



- Возраст родителей (n=71) с документированным атеросклеротическим поражением коронарных сосудов составил от 29 до 44 лет (средний возраст $39 \pm 5,6$)
 - ИСБ, стенокардия напряжения 93 % (n=66)
 - ОИМ 7 % (n=5)
 - по результатам коронарографии однососудистое поражение выявлено у 73 % (n=52), из них 64 % ПМЖВ
 - двухсосудистое поражение у 27 % (n=19)
- В исследование включено 50 детей в возрасте от 5 до 15 (средний возраст $11,4 \pm 3,2$)

Показатели липидного спектра



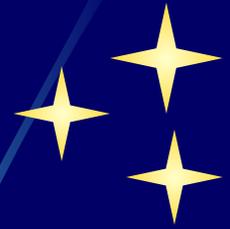
- атерогенный сдвиг: повышение ОХС, ХС ЛПН, апо-В/апо-А I
- снижение ХС ЛВП
- нормальные показатели

Инфекционная заболеваемость в группе риска раннего атерогенеза



- Клинические проявления ВИН в виде частой заболеваемости ОРВИ - более 10 раз в год отмечались у 51 % детей.

Взаимосвязь иммунных и липидных нарушений



- Абсолютные показатели основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток не различались в зависимости от наличия или отсутствия атерогенного сдвига липидного спектра.
- Иммунорегуляторная дисфункция с преобладающим синдромом дисфункции фагоцитоза достоверно чаще встречалась у детей с атерогенным сдвигом липидного спектра.
- У детей с нормальными показателями липидного спектра функциональная активность Т-лимфоцитов в спонтанной РБТЛ ($p=0,051$) и фагоцитарная активность ($p=0,049$) в 2 раза превышали таковые в группе с атерогенным сдвигом липидного спектра.