

ТОКСИЧЕСКАЯ КАРДИОПАТИЯ И МИОКАРДИТЫ ПЕЦИЛОМИКОЗНОЙ И ИНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Стреляева А.В.^{1*}, Шадыева Х.Н.², Лазарева Н.Б.¹, Самылина И.А.¹, Вахрамеева И.В.¹, Садыков В.М.², Маматкулов Х.М.², Яковлев А.О.¹, Зуев С.С.¹

Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова¹, Москва; Самаркандский государственный медицинский институт², Самарканд

Резюме

Пециломикоз – новое грибковое заболевание, утвержденное ВОЗ. Впервые выполнены фундаментальные исследования по поражению сердца человека и животных пециломикозом. Исследованы с применением бактериологических, современных клинических, кардиологических, биохимических, иммунологических методов 218 детей.

Эксперименты выполнены на 150 белых мышах с целью создания лабораторной модели, уточнения диагноза и испытания действия различных узаконенных препаратов с последующим выбором наиболее эффективного в плане противопециломикозного эффекта с наименьшей токсичностью. С позиций доказательной медицины выведен клинический диагноз пециломикозная кардиопатия и пециломикозные миокардиты. Примененная этиопатогенетическая терапия с использованием низорала и иммуномодулина оказывает положительное влияние на течение пециломикозных поражений сердца, так как она препятствует развитию осложнений, переходу заболевания в хронические формы и сокращает время пребывания больных в стационаре. Наилучший результат при лечении детей в возрасте от 4 до 7 лет, больных пециломикозными ИТКП и миокардитами, получен в группах, где применены дифлюкан, микосист совместно с сердечными гликозидами из растительного лекарственного сырья и полиоксидонем.

Ключевые слова: пециломикоз, токсическая кардиопатия, миокардиты, дети, лечение, низорал, дифлюкан, микосист, иммуномодулин, сердечные гликозиды, полиоксидоний.

Грибы рода *Raecilomyces* стали представлять интерес после того, как появились тяжелые случаи заболевания людей пециломикозом. Первый случай тяжелого поражения человека грибом рода *Raecilomyces* вида *Raecilomyces variotii* был описан в 1963 году. Женщина европеоидной расы страдала с детства ревмокардитом. Врачи наблюдали с 1951 г., а в 1953 г. на фоне беременности у нее возник рецидив ревмокардита, завершившийся образованием порока митрального клапана. Затем ей была сделана корригирующая операция на сердце и произведена замена измененных митральных клапанов протезом. Послеоперационный период был благоприятным, без осложнений, но введенный стрептомицин вызвал осложнение. В августе 1962 г. у нее повторно развилась лихорадка и произошла внезапная потеря сознания. Больная умерла. Патологоанатомическим вскрытием макроскопически была обнаружена резко выраженная бледность слизистых покровов, изменение ногтевых фаланг в форме “барабанных палочек” и признаки периферического отека. Сердце и особенно правый его отдел были увеличены [11].

При микроскопическом исследовании в сердце были обнаружены ветвистые нити мицелия, между которыми свободно лежали сферические тельца, которые автор обозначил как “споры” гриба *R. variotii*. В мазках крови больной были обнаружены овальные грам-положительные тельца, напоминавшие дрожжевые клетки, но без признаков почкования. Посевы, сделанные из сердца, дали рост гриба *Raecilomyces variotii* [4].

Затем в различных странах мира подтвердили широкое распространение данного заболевания и его коварность. Учеными Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова за последние 5 лет выполнены и опубликованы работы, имеющие отношение к заболеваемости людей и животных пециломикозом [6,7]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила возбудителя заболевания, а ученые Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова в содружестве с учеными других научных и учебных заведений провели обширные обследования населения, разработали диагностику, профилактику и лечение заболевания. Грибковые заболевания стали представлять интерес для врачей различных специальностей [5,8-10].

При пециломикозе у детей и взрослых наиболее часто отмечается поражение легких и сердца. Несмотря на значительные успехи детской кардиологии последних десятилетий, до сих пор остается нерешенной проблема этиологии воспалительных (миокардиты) и невоспалительных (инфекционно-токсические кардиопатии) поражений сердца, что приводит к несвоевременной или неадекватной этиопатогенетической терапии. Следствием несвоевременного и неправильного лечения являются осложненное и затяжное течение заболевания, а в некоторых случаях даже летальный исход. Запущенный пециломикоз у детей переходит в сепсис нередко со смертельным исходом [1,2,3].

Задачи исследования: дать клиническую характеристику поражений сердца при пециломикозе у детей; оценить у детей роль иммунологических и биохимичес-

ких показателей в развитии миокардитов и инфекционно-токсических кардиопатий (ИТКП); изучить клинико-иммунологические и биохимические показатели у детей с ИТКП и миокардитами при пециломикозе для разработки методов диагностики и терапии; обосновать эффективность низорала, дифлюкана, микосиста, иммуномодулина, полиоксидония, средств сердечных гликозидов из лекарственного растительного сырья в комплексном лечении больных с пециломикозными кардитами и ИТКП. Разработать методику четкого определения пециломикоза у детей с использованием лабораторных моделей заражения.

Материалы и методы

С целью установления этиологической роли гриба рода *Raesciomycetes* в возникновении воспалительных и невоспалительных поражений миокарда, а также разработки комплексной диагностики, этиопатогенетической терапии этих поражений нами было обследовано 100 больных детей в возрасте от 1 мес до 3 лет и 21 здоровый ребенок того же возраста: 50 детям был выставлен диагноз “Инфекционно-аллергический миокардит”, 50 — “Пециломикозно-токсическая кардиопатия”. Наблюдаемых больных мы условно разделили на 2 группы: в 1 группу вошли 60 детей с поражениями сердца пециломикозной этиологии (основная группа), во 2 — 40 больных детей с поражениями сердца не пециломикозной этиологии (контрольная группа). Причем, половина больных основной группы не получила специального лечения, другая половина больных основной группы, помимо общепринятого лечения, получила этиопатогенетическую терапию, включающую низорал и иммуномодулин. 80 детей от 4 до 7 лет с миокардиопатией пециломикозной этиологии и пециломикозным миокардитом. составили 3-ю и 4-ю группы обследованных. Девочек и мальчиков было почти одинаковое количество; 17 детей такого же возраста составили вторую контрольную группу. Для больных 3-й и 4-й групп в этиопатогенетическом лечении применены дифлюкан, микосист, полиоксидоний, а в общепринятом лечении использованы сердечные гликозиды из растительного лекарственного сырья.

С целью уточнения диагноза и выбора наиболее эффективного из узаконенных Минздравсоцразвитием фунгицидов нами выполнены экспериментальные исследования на 150 нелинейных белых мышах массой 18-20 г, которых разделили на 15 групп по 10 животных в каждой. Первая группа (10 мышей) не заражалась (контроль), остальные 14 групп заражались грибами, выделенными от детей, больных пециломикозным миокардитом. Была получена лабораторная модель пециломикоза на белых мышах. Все 14 групп заразились пециломикозом, болезнь проявилась на третий день после заражения, вторая группа заразившихся мышей не лечилась. Все мыши второй группы в течение двух недель погибли. Наилучший результат получен в группах, где

были применены дифлюкан или микосист с сердечными гликозидами из растительного лекарственного сырья. При экспериментальном пециломикозе мышей эффективность низорала оказалась ниже, чем дифлюкана и микосиста. Даже в группах зараженных мышей, где были применены только сердечные гликозиды без фунгицидов и иммуномодуляторов, отмечалось после недельного лечения улучшение их общего состояния, а также снижение уровня грибов в крови вдвое по сравнению с исходным в разгар заболевания.

Для диагностики миокардитов и ИТКП использованы современные методы классификации, критерии определения степени недостаточности кровообращения. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивалось с помощью электрокардиографических (ЭКГ) и эхокардиографических (ЭхоКГ) методов исследования. Запись ЭКГ проводилась на одноканальном электрокардиографе ЭК1Т-03М, ЭхоКГ — на аппарате Интерскан-256 фирмы Ногманн с помощью линейного и конвексного датчика 5,5-7,5 МГц. Для выделения грибов рода *Raesciomycetes*, заражения подопытных животных мы использовали методику А.М. Ахуновой [1, 2]. Методы биохимических и иммунологических исследований и статистической обработки цифрового материала приведены в ранее опубликованных работах [6, 7].

Результаты и обсуждение

При сравнении клинического течения ИТКП пециломикозной и непециломикозной этиологии нами были установлены следующие особенности пециломикозных ИТКП. Часто (75%) случаев эти дети болели достаточно длительно, неоднократно получали в качестве основного лечения антибиотикотерапию. Лечение оказывалось неэффективным. У детей с непециломикозными ИТКП заболевание чаще (60%) имело острое начало, кардиальные признаки являлись составной частью кардиореспираторного или обструктивного синдромов, либо — реже — в случае септического процесса на первый план выступали токсические синдромы поражения сердца. Однако ИТКП непециломикозной этиологии в обоих случаях хорошо поддавались терапии, включающей антибиотики и общепринятое лечение ИТКП.

Общее состояние детей с ИТКП пециломикозной этиологии обычно было более тяжелым, вероятно, в результате более частого наличия симптомов сердечной недостаточности I и IIА степени. У этих больных признаки сердечной недостаточности сохранялись более длительно, чем у детей с непециломикозным ИТКП. Одышка и изменения со стороны легких, в основном зависели от наличия сопутствующей патологии в легких. В связи с пневмотропными свойствами грибов — пециломикосов, изменения в легких при пециломикозных ИТКП отмечались, как правило, более часто и были более выражены. Приглушенность

Таблица 1

Сравнительная характеристика биохимических показателей у здоровых детей и у детей раннего возраста с ИТКП и миокардитом (M±m)

Группы больных	Общие фосфолипиды г/л	Общая ЛДГ ЕД/л
Здоровые (n=21)	1,58± 0,1	141,3± 6,9
Непещиломикозные ИТКП (n=20)	1,71± 0,09	173,6 ± 3,6
Пещиломикозные ИТКП (n=30)	2,1 ± 0,08 p < 0,01 p* < 0,001	185,1 ± 3,4 p < 0,05 p* < 0,001
Непещиломикозные миокардиты (n=20)	2,0 ± 0,15 p* < 0,05	191,95 ± 4,18 p* < 0,001
Пещиломикозные миокардиты (n=30)	3,6 ± 0,13 p < 0,001 p* < 0,001	208,8 ± 3,9 p < 0,01 p* < 0,001

Примечание: p – по отношению к контрольной группе, p* – по отношению к группе здоровых.

тонов сердца, тахикардия, систолический шум на верхушке и в точке Боткина можно считать в одинаковой мере характерными для детей с ИТКП из обеих групп. Часто отмечающаяся гепатомегалия – у 8 (40 %) больных контрольной группы и у 20 (66,7%) – основной, все-таки более типичные симптомы для пещиломикозной инфекции у детей раннего возраста. Со стороны общеклинических показателей у детей с пещиломикозным ИТКП характерной особенностью можно считать наличие стойкой анемии в лейкоцитарной формуле наряду с моноцитозом, часто отмечались лимфоцитоз и эозинофилия; СОЭ, как правило, была ускоренна незначительно. На электрокардиограмме больных детей раннего возраста с пещиломикозным ИТКП чаще наблюдались диффузные изменения в миокарде желудочков по сравнению с детьми контрольной группы: 15 (50%) против 5 (25%). Чаще у детей основной группы мы регистрировали и перегрузку правого и левого желудочков соответственно: 6 (20%) и 4 (20%); 12 (40%) и 4 (20%) случаев. Аритмия у детей с ИТКП отмечалась редко, в основном, у больных пещиломикозным ИТКП в форме неполной блокады правой ножки пучка Гиса; у 6 (20%) больных и у 1 (3,3%) больного из основной группы была зарегистрирована желудочковая экстрасистолия.

Показатели ЭхоКГ исследования у детей раннего возраста с ИТКП пещиломикозной этиологии также имели некоторые особенности. В основной группе мы отмечали увеличение полости левого желудочка в систолу (p < 0,05) и диастолу (p < 0,01). Сопутствуют последним и гиперкинезия межжелудочковой перегородки, играющая роль в поддержании гемодинамики. Отмечающееся в обоих случаях увеличение фракции изгнания (ФИ), более значительное (p < 0,001) при пещиломикозных ИТКП, а также систолического объема Vc (p < 0,05), диастолического объема Vd (p < 0,01), ударного объема Уо (p < 0,001) свидетельствуют, вероятно, о включении компенсаторных механизмов организма в ответ на появление признаков острой сердечной, а, зачастую, и дыхательной недостаточности. В целом клиническое

течение пещиломикозных ИТКП у детей раннего возраста имеет склонность к стойкой – у 15 (50%) и хронической – у 2 (6,6%) больных форме с длительным сохранением признаков интоксикации и сердечной недостаточности первой и второй А степени.

Микологическое исследование показало, что содержание грибов рода *Raecilomyces* у больных с ИТКП пещиломикозной этиологии составило 16,1±0,46 тыс. в 1 мкл крови, а у больных контрольной группы – 6,2±0,26 тыс. При взятии мазков из зева и посеве их на среду Сабуро в основной группе у 14 (46,7%) детей были высеяны колонии грибов рода *Raecilomyces viridis*. При взятии крови на стерильность и посеве ее на ту же среду в группе больных с ИТКП пещиломикозной этиологии у 2 (6,7%) больных были выделены колонии тех же грибов. Серологическое исследование показало, что у детей из основной группы при среднем титре 1:12 в начале заболевания отмечалось его увеличение в 8 раз (до 1:96).

Грибы рода *Raecilomyces* являются продуцентом экзогенной ФЛА₂ с ферментативной и гемолитической активностью. Содержание грибов у больных с ИТКП пещиломикозной этиологии достаточно высокое и вызывает ощутимую активность грибковой ФЛА₂, что объясняет столь заметное повышение у них уровня общих фосфолипидов в сыворотке.

Уровень ЛДГ при пещиломикозных ИТКП также достоверно повышен, причем как по сравнению с нормой (p < 0,001), так и по сравнению с показателями контрольной группы (p < 0,05), (табл.1). Можно предположить, что при системном поражении, на что указывает значительное содержание грибов рода *Raecilomyces* при ИТКП, имеется генерализованное поражение сосудов микроциркуляторного русла по типу узелкового периартериита, вследствие иммунокомплексного поражения, а также, возможно, и вследствие непосредственного участия ФЛА₂ в процессах гемостаза. Такое поражение сосудов микроциркуляции, нарушая процессы тканевого обмена во всех органах и, прежде всего, в сердце, усугубляет гипоксию, вызванную основным процессом.

Таблица 2

Показатели гуморального иммунитета и ЦИК у здоровых детей и у детей раннего возраста с миокардитом

Показа-тель	Здоровые	Больные миокардитом непещиломи-козной этиологии	Больные миокардитом пециломикоз-ной этиологии
IgA г/л	0,78±0,05	0,76±0,07	0,94±0,05 p* $<$ 0,05
IgM г/л	0,92±0,05	1,11 ±0,09	1,39±0,07 p $<$ 0,05 p* $<$ 0,001
IgG г/л	8,63±0,06	10,36±0,34 p* $<$ 0,001	10,15±0,25 p* $<$ 0,001
ЦИК%	94,5±1,0	149,2±9,17 p* $<$ 0,001	177,9±8,42 p $<$ 0,05; p* $<$ 0,001

Примечание: p – по отношению к контрольной группе; p* – по отношению к группе здоровых.

Это приводит к более значительному напряжению окислительно-восстановительных процессов, способствующих переходу энергообразовательных реакций к пути гликолиза и, в конечном итоге, дает столь высокую активность ЛДГ.

Как показали наши наблюдения, прогноз при миокардите пециломикозной этиологии напрямую зависел от своевременной диагностики и комплексного этиопатогенетического лечения. К сожалению, большинству наших больных диагноз выставлялся с большим опозданием, когда заболевание уже было запущено, лечение было начато поздно, в связи с чем у ряда больных, хотя и устраняли такие симптомы, как температура, сыпь геморрагического характера, диспепсические расстройства, признаки сердечной недостаточности прогрессировали. У 1 больного миокардит осложнился дилатационной кардиомиопатией. У 4 больных отмечался летальный исход в результате сердечной недостаточности, осложнившей миокардит.

При микроскопическом исследовании миокарда умерших больных обнаружен тромбоз коронарных сосудов. Среди форменных элементов крови, составляющих тромб, определялись единичные сферулы грибов рода *Raecilomyces*. Отмечавшийся периваскулярный склероз стенок капилляров указывает на длительность заболевания. Несмотря на участие в развитии заболевания всех трех компонентов воспаления, преобладающим являлся, по-видимому, продуктивный характер воспаления. При этом определяется миокард, в межклеточной ткани видна воспалительно-клеточная инфильтрация с начинающимся кардиосклерозом, что также свидетельствует о достаточном сроке заболевания.

Микологическое исследование показало высокое содержание сферул грибов рода *Raecilomyces* в 1 мкл крови – 24,4±0,90 тысяч у детей основной группы, в то время как в контрольной группе этот показатель составил, в среднем, 7,4±0,29 тысяч.

При взятии крови на стерильность и посеве ее на среду Сабуро, у детей контрольной группы грибковых агентов не было выявлено, в основной группе в 20% случаев удалось выделить колонии грибов *Raecilomyces viridis*.

Серологическое исследование показало высокий исходный титр специфических антител (1:12 – 1:48) с последующим повышением его в динамике заболевания, что говорит о развитии миокардита в период разгара пециломикозной инфекции.

Титры специфических антител к антигену грибов рода *Raecilomyces* были в контрольной группе низкими, без динамики в процессе заболевания.

Как видно из данных, представленных в табл.2, при миокардитах пециломикозной этиологии так же, как и при пециломикозных ИТКП, отмечалась поликлональная активация гуморального звена иммунитета, причем без заметной тенденции к нормализации к моменту выписки. Это, очевидно, связано с глубокими нарушениями системы иммунитета, с длительной гиперсенсibilизацией организма на фоне вторичного иммунодефицитного состояния. Отмечается некоторая тенденция к увеличению уровня IgA и IgM в динамике заболевания, что связано с прогрессированием болезни, возможно, с включением аутоиммунных механизмов.

Учитывая тот факт, что одним из основных ферментов, определяющих патогенность грибов рода *Raecilomyces*, является ФЛА₂, точкой приложения действия которой являются фосфолипиды клеточных мембран, а также то, что фермент ЛДГ является, в соответствии с критериями Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, одним из основных показателей, определяющих миокардиты, среди биохимических показателей нами изучалась активность общей ЛДГ и уровень общих фосфолипидов в сыворотке крови.

Из 30 больных с ИТКП пециломикозной этиологии половина детей получала общепринятую терапию (1 группа), вторая половина больных, наряду с общепринятой, получала низорал и иммуномодулин (2 группа). Низорал использовался в таблетированной форме 1 раз в сутки из расчета 3-5 мг/кг в день во время еды, в течение 2 недель; иммуномодулин вводили в/м из расчета 1 мкг/кг однократно в течение 10 дней. У детей, больных пециломикозным ИТКП, получавших низорал и иммуномодулин, отмечалось более быстрое улучшение общего состояния, снижение температуры тела,

исчезновение признаков сердечной недостаточности. Изменения со стороны ЭКГ выражались в более наглядном улучшении процессов реполяризации и обменных процессов в сердечной мышце; исчезновении признаков перегрузки миокарда; со стороны ЭхоКГ перед выпиской у больных 2 группы отмечалась стабилизация размеров левого желудочка, нормализация сократимости и кинетики МЖП и ЗСЛЖ.

Уровень гриба рода *Raesciomycetes* в крови больных пециломикозными ИТКП до лечения составил $16,1 \pm 0,46$ тысяч в 1 мкл крови. У детей, получивших общепринятое лечение, этот показатель мало изменился и составил $13,5 \pm 0,7$ тысяч в 1 мкл, тогда как у получавших в комплексе лечения низорал и иммуномодулин этот уровень снизился почти до нормальных цифр: $7,7 \pm 0,6$ тысяч в 1 мкл крови. На фоне проведения специальной этиопатогенетической терапии отмечалось улучшение изучаемых биохимических показателей. Так, уровень общих фосфолипидов сыворотки до начала лечения составил $2,08 \pm 0,18$ г/л. После лечения этот показатель у детей, не получавших низорал и иммуномодулин, не претерпел особых изменений и составил $2,16 \pm 0,19$ г/л, в то время как у больных, получавших специальное лечение, последний достоверно уменьшился по отношению к исходным данным ($p < 0,01$), приблизившись к норме: $1,5 \pm 0,16$ г/л. Активность общей ЛДГ составила до начала лечения у больных с пециломикозными ИТКП $185,1 \pm 3,5$ ЕД/л. В процессе лечения этот показатель достоверно снизился у больных обеих групп. Однако у больных, получивших низорал с иммуномодулином, активность ЛДГ снизилась более значимо ($157,2 \pm 4,5$ ЕД/л, $p < 0,001$), чем у больных, не получавших данной терапии ($169,2 \pm 4,9$ ЕД/л), при этом достоверно не отличаясь от показателя здоровых детей. Что касается иммунологических показателей, то их восстановление происходит, как известно, в более длительные сроки. Однако и за период исследования мы отмечали более выраженную тенденцию к нормализации этих показателей у больных с ИТКП, получавших специальное лечение. Нами также оценивалась эффективность применения низорала и иммуномодулина в комплексном лечении 30 детей с пециломикозным миокардитом. Больные были разделены на 2 равные группы: первую группу составили дети, получавшие общепринятое лечение, вторую — получавшие, наряду с общепринятым лечением, низорал и иммуномодулин.

Низорал использовался в таблетированной форме, применялся *per os* в суточной дозе 5-8 мг/кг 1 раз в день. Длительность лечения составляла не менее двух недель с последующим контролем содержания грибов в крови. За этот период уровень грибов в крови обычно не снижался до нормы, поэтому лечение низоралом продолжалось еще в течение двух недель в средней терапевтической дозе 3-5 мг/кг. Иммуномодулин назначался в инъекциях внутримышечно в дозе 1-1,5 мкг/кг 0,01%

раствора. В результате включения низорала и иммуномодулина в комплекс лечения больных детей с пециломикозными миокардитами мы наблюдали наглядные изменения их состояния. Так, у этих детей быстрее отмечалось улучшение общего состояния, снижение температуры с фебрильных до субфебрильных и нормальных цифр, быстрее происходила стабилизация сердечной недостаточности с последующим ее устранением. Улучшались показатели общего анализа крови; изменения со стороны ЭКГ выражались для детей, получавших специальное лечение в уменьшении электрической альтернации, улучшении обменных процессов, уменьшении гипоксии. Со стороны ЭхоКГ перед выпиской у больных 2 группы мы отмечали некоторое уменьшение размеров правого и левого желудочков, более отчетливое улучшение кинетики стенок левого желудочка, улучшение сократимости.

Применение низорала и иммуномодулина, в первую очередь, оказало влияние на содержание грибов в крови. Так, до лечения уровень грибов в крови детей с пециломикозными миокардитами был высоким: $24,4 \pm 0,9$ тысяч в 1 мкл. У больных, получавших общепринятое лечение, не отмечалось существенного изменения их количества: $25,0 \pm 1,2$ тысяч в 1 мкл крови, в то время как у получавших наряду с общепринятым, лечение низоралом и иммуномодулином, количество грибов рода *Raesciomycetes* через 2 недели после лечения уменьшилось вдвое и составило $10,7 \pm 0,95$ тысяч в 1 мкл. На фоне проведения этиопатогенетической терапии больных с пециломикозными миокардитами выявлены изменения и в динамике проводимых нами специальных исследований. Так, уровень общих фосфолипидов сыворотки крови составил до лечения больных пециломикозными миокардитами детей $3,60 \pm 0,13$ г/л при норме у здоровых детей $1,58 \pm 0,10$ г/л. После лечения детей с миокардитами, получавшими общепринятое лечение, этот показатель практически не изменился: $3,37 \pm 0,20$ г/л, в то время как у больных, получавших низорал и иммуномодулин, этот показатель достоверно снизился ($p < 0,01$) по отношению к исходному до $1,75 \pm 0,13$ г/л, приблизившись к норме. Активность общей ЛДГ у больных рассматриваемых групп составляла до лечения $208,8 \pm 3,9$ ЕД/л. После лечения мы наблюдали достоверное улучшение этого показателя у больных 2 группы: $179,7 \pm 4,5$ ЕД/л ($p < 0,01$). Более сложно стоит вопрос об эффективности иммуномодулина в динамике иммунологических показателей. Сроки нашего исследования были ограничены, в среднем, 25 днями, что недостаточно для суждения об изменениях в иммунологическом статусе. Но все же мы отметили достоверное ($p < 0,01$) уменьшение уровня циркулирующего иммунного комплекса (ЦИК).

У детей в возрасте от 4 до 7 лет с пециломикозной ИТКП в большинстве случаев отмечалась острая и хроническая сердечная недостаточность и лишь в отдельных случаях — мерцательная аритмия и пароксиз-

мальная предсердная и узловая тахикардия. У больных этого возраста был более выражен цианоз носогубного треугольника, а также значительно сильнее — синдром сердечной недостаточности (II А, III Б степень) преимущественно по левожелудочковому типу: влажный, навязчивый кашель, усиливающийся при горизонтальном положении больного, выраженная одышка смешанного характера, так как сердечная недостаточность часто маскировалась обструктивным синдромом. Границы сердечной тупости расширялись преимущественно влево, нередко наблюдалось одновременное увеличение правого желудочка. Со стороны легких выслушивалось обилие симметричных влажных, мелкопузырных хрипов, а со стороны сердца — глухость тонов, выраженная тахикардия, ритм галопа с постоянным интенсивным систолическим шумом на верхушке и в точке Боткина. Постоянным симптомом было вздутие живота, встречалась также и спленомегалия.

У детей в возрасте от 4 до 7 лет с пециломикозной ИТКП отмечались: признаки стойкой дефицитной анемии, в лейкоцитарной формуле — лимфоцитоз, моноцитоз, эозинофилия, моноцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ. При пециломикозном миокардите у детей в возрасте от 4 до 7 лет на ЭКГ выявили наличие выраженной синусовой тахикардии, нарушения реполяризации и желудочковой проводимости, гипертрофии левого и нередко — правого желудочков, иногда отмечали снижение вольтажа зубцов ЭКГ, реже обнаруживали изменения зубца Т, в тяжелых случаях зафиксированы явления электрической альтернации. В редких случаях выявляли аритмии: экстрасистолию, атриовентрикулярную блокаду первой степени, неполную блокаду правой ножки пучка Гиса, пароксизмальную тахикардию. На ЭхоКГ отмечалось увеличение полости левого желудочка в систолу ($p < 0,001$) и диастолу ($p < 0,001$), увеличение толщины задней стенки левого и правого желудочков. Средний показатель ФИ несколько повысился и, в среднем, составил $0,79 \pm 0,19$ ед. В отличие от детей 1 и 2 групп, у детей 3 и 4 групп более интенсивно проявлялось поражение легких и все они прошли через пульмонологическое отделение с безуспешным лечением антибиотиками последних поколений с созданием благоприятного фона для развития пециломикозов.

С пециломикозной ИТКП пролечено 40 детей от 4 до 7 лет из 3 группы, которая разделена на 4 подгруппы: 3а, 3б, 3в, 3г (в каждой по 10 детей). Подгруппу 3а лечили общепринятым методом. В свою очередь, подгруппа 3б разделена на две равные части — 3б1 и 3б2 по 5 детей в каждой. Дети подгруппы 3б1 в течение первых 5 суток с начала лечения ежедневно внутривенно получали дифлюкан 2 мг/кг и по 1 мг ежедневно внутримышечно — полиоксидоний. С 6 по 14 день доза полиоксидония увеличена до 2 мг в день на одного ребенка. Детям подгруппы 3б2, в отличие от подгруппы 3б1, вместо дифлюкана вводился микосист 2 мг/кг. Использовали ампу-

лированный дифлюкан и микосист. Больные подгруппы 3в были разделены еще на меньшие подгруппы по 5 детей. Дети подгруппы 3в1 в течение первых 5 суток с начала лечения ежедневно внутривенно получали дифлюкан 2 мг/кг и по 1 мг внутримышечно — полиоксидоний, с 6 дня по 14 доза полиоксидония увеличена до 2 мг в день на одного ребенка; кроме того, первые 7 дней — по 15 мкг/кг перорально дигоксин; с 8 по 14 день доза дигоксина снижена до 10 мкг/кг ежедневно. Дети подгруппы 3в2, в отличие от подгруппы 3в1, вместо сердечного гликозида дигоксина получали в течение 14 дней ежедневно сердечный гликозид из горичвета весеннего — Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis 6,0-180 ml.

M.D.S. по 5 капель три раза в день.

Подгруппа 3г распределена на две равные части по 5 детей — 3г1 и 3г2. Дети подгруппы 3г1 в течение первых 5 суток с начала лечения ежедневно внутривенно получали микосист 2 мг/кг и по 1 мг внутримышечно полиоксидоний. С 6 по 14 день доза полиоксидония увеличена до 2 мг в день на ребенка, кроме того первые 7 дней — по 15 мкг/кг внутрь дигоксина, с 8 по 14 день доза дигоксина снижена до 10 мкг/кг внутрь ежедневно. Дети подгруппы 3г2, в отличие от подгруппы 3г1, вместо сердечного гликозида дигоксина получали в течение 14 дней ежедневно сердечный гликозид из горичвета весеннего — Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis 6,0-180 ml.

M.D.S. По 5 капель три раза в день.

По такой же схеме и такому же распределению пролечены 40 детей, больных пециломикозным миокардитом. Выбор дифлюкана и микосиста в качестве противогрибковых препаратов для лечения больных детей не случайный, так как у нас был опыт лечения этими препаратами новорожденных детей при внутриутробной пневмонии и пециломикозном сепсисе. Что же дало повод использовать сердечные гликозиды из растительного сырья? Желание родственников: дедушки и бабушки некоторых детей, заболевших пециломикозным миокардитом, блестящие кардиологи и терапевты 70-80-х годов прошлого века, которые и ныне — ветераны здравоохранения, не изменили сердечным гликозидам из лекарственного растительного сырья и по сей день применяют их как в своей практической деятельности, так и для поддержания своего здоровья, будучи уверенными в преимуществе последних по сравнению с современными дорогими кардиотропными средствами химической природы, настояли на применении данных препаратов.

Наилучший результат при лечении детей в возрасте от 4 до 7 лет, больных пециломикозными ИТКП и миокардитами, получен в группах, где применены дифлюкан, микосист совместно с сердечными гликозидами из растительного лекарственного сырья и полиоксидонием. Положительный результат также получен при использовании общепринятого лечения с добавлением дифлюкана или микосиста с одновременным применением полиоксидония.

Выводы

1. Клиническое течение поражений сердца при инфекции грибами рода *Paecilomyces* у детей имеет ряд особенностей. Пециломикозные ИТКП протекают более тяжело по сравнению с ИТКП другой этиологии, чаще осложняясь сердечной недостаточностью, имеют тенденцию к стойкому или хроническому течению.

2. Поражение сердца при пециломикозе развивается на этапе сенсибилизации к пециломикозной инфекции, что проявляется поликлональной активацией показателей гуморального звена иммунитета. На этом фоне развиваются патологические аллергические реакции. Иммунокомплексное поражение сосудов способствует переходу возбудителя из кровотока в ткань сердца с развитием токсических и воспалительных реакций.

3. Поражение сердца при пециломикозе развивается при условии достаточно массивной инвазии грибами. При этом активность экзогенной ФЛА₂, продуцируемой грибами рода *Paecilomyces*, достигает уровня, приводящего к деструкции клеточных мембран, что отра-

жает высокий уровень фосфолипидов в сыворотке и способствует развитию тяжелых токсических реакций и сердечной недостаточности тяжелой степени. Высокая активность общей ЛДГ, выявленная у больных с пециломикозными поражениями сердца, свидетельствует о значительной гипоксии, обусловленной выраженными нарушениями тканевого обмена вследствие расстройств микроциркуляции.

4. Своевременно назначенная этиопатогенетическая терапия с использованием низорала и иммуномодулина оказывает положительное влияние на течение пециломикозных поражений сердца, так как препятствует развитию осложнений и переходу заболевания в хронические формы, сокращая время пребывания больных в стационаре. Наилучший результат при лечении детей в возрасте от 4 до 7 лет, больных пециломикозными ИТКП и миокардитами, получен в группах, где применены дифлюкан, микосист совместно с сердечными гликозидами из растительного лекарственного сырья и полиоксидонием.

Литература

1. Ахунова А.М. Бронхиальная астма при пециломикозе (клиническая, аллергоиммунологическая и патоморфологическая характеристика). Автореф.диссер.докт.мед.наук. – М., 1993. – 32с.
2. Ахунова А.М. Лабораторная диагностика пециломикоза // Лабораторное дело. – 1991. – №4. – С. 55-58.
3. Ахунова А.М. Пециломикоз // Клиническая медицина. – 1989. – №10. – С.111–115.
4. Ахунова А.М. Трансформация сапротрофной мицелиальной формы гриба *Paecilomyces varioti* в тканевую паразитическую форму и ее морфологическая характеристика // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1992. – №3. – С.53–55.
5. Гудумак Е., Бабуч В., Жалбэ А. и др. Роль бактериально-грибковой инфекции в эволюции осложненного эхинококкоза легких у детей. Вторая Московская городская конференция “Гнойно-септические заболевания у детей”. Сб. материалов. – Москва, 2006. – С. 49-55.
6. Садыков В.М., Стреляева А.В., Лазарева Н.Б. и др. Экспериментальный пециломикоз, вызванный заражением животных материалом от больных бронхиальной астмой, эхинококкозом, осложненным пециломикозом, и от женщин-матерей – носителей пециломикозной инфекции // Проблемы экологии, здоровья, фармации и паразитологии. – М., 2005. – С. 116–118.
7. Стреляева А.В., Лазарева Н.Б., Самылина И.А. Поражение органов грудной полости пециломикозом и создание лабораторной модели пециломикоза. // Проблемы экологии, здоровья, фармации и паразитологии. – М., 2005. – С. 119–127.
8. Keramidas D., Mavridis G., Soutis M. et al. Medical treatment of pulmonary hadatidosis: complications and surgical management// *Pediatr.surg.Int.* 2004. 19 (12): 774–6.
9. Tigano-Milani M.S., Samson R.A., Martins I. et al. DNA markers for differentiating isolated of *Paecilomyces lilacinus*.// *Microbiology.*-1995.- Vol.141/-Pt.1.-P.239-245.
10. Turkyilmaz Z., Sonmes K., Karabulut R. et al. Conservative surgery for treatment of hydatid cysts in children// *World J. Surg.* 2004.28 (6): 597–601.
11. Uys C.J., Don P.A., Schrive V. et al. Endocarditis following cardiac surgery due to the fungus *paecilomyces*.// *S.Atr.Med. J.* – 1963.-Vol.37.-P.1267-1280.

Abstract

Paecilomycosis is a new mycosis, included in the WHO classification. For the first time, paecilomycotic heart pathology was studied in animals and humans. In particular, 218 children were examined, using various bacteriological, clinical, cardiological, biochemical, and immunological methods.

In 150 white mice, an experiment paecilomycosis model was used to confirm the diagnosis and investigate the potential of various registered medications, identifying the most effective and the least toxic ones. According to evidence-based medicine principles, the clinical diagnoses of paecilomycotic cardiomyopathy and myocardites were specified. Aetiopathogenetic therapy with nizoral and immunomodulin improved clinical course of pecylomycotic heart disease, due to prevention of complications, chronisation, and long hospitalization time. The best treatment effectiveness in 4-7-year-old children with pecylomycotic cardiomyopathy and myocardites was observed for the combination of diflucan, mycosyst, cardiac glycosides from medicinal plants, and polyoxydonium.

Key words: Paecilomycosis, toxic cardiomyopathy, myocardites, children, treatment, nizoral, diflucan, mycosyst, immunomodulin, cardiac glycosides, polyoxydonium.

Поступила 28/03 – 2010

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: docstrelaeva@mail.ru

[Стреляева А.В. (*контактное лицо) – д.фарм.н., доцент кафедры фармакогнозии, Шадыева Х.Н. – доцент кафедры биологии, Лазарева Н.Б. – д.фарм.н., доцент кафедры клинической фармакологии, Самылина И.А. – проф., зав. кафедрой фармакогнозии, Вахрамеева И.В. – аспирант кафедры фармакогнозии, Садыков В.М. – зав. кафедрой биологии, Маматкулов Х.М. – доцент кафедры фармакологии, Яковлев А.О. – аспирант кафедры фармакогнозии, Зуев С.С. – аспирант кафедры фармакогнозии].