

ШАВАЗИ Н.М., ШАДИЕВА Х.Н.



ИНФЕКЦИОННО-ТОКСИЧЕСКИЕ
КАРДИОПАТИИ И КАРДИОМИОПАТИИ ПРИ
ПРИЕМОМ ИНФЕНЦИОЗУ У
ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

**Н.М. ШАВАЗИ
Х.Н. ШАДИЕВА**

**ИНФЕКЦИОННО-ТОКСИЧЕСКИЕ
КАРДИОПАТИИ И КАРДИТЫ ПРИ ГРИБКОВЫХ
ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

Узбекистан
Издательская группа
«Самарканд»
2022
axborot-resurs

УДК 616.9-053.2

ББК 52.63

Ш 16

Шавази Н.М., Шадиева Х.Н.,

Инфекционно-токсические кардиопатии и кардиты при грибковых инфекциях у детей раннего возраста [Текст]: монография / Н.М. Шавази, Х.Н. Шадиева, - Самарқанд:, 2022. - 120 б.

ISBN 978-9943-8262-8-1

В монографии на основе литературных данных и данных собственных исследований авторами приводятся диагностические критерии поражений сердца у детей с грибковыми инфекциями. Кроме того, предлагаются алгоритмы дифференцированного подхода к терапии этих поражений.

Нужно отметить, что монография посвящена оригинальной, безусловно актуальной проблеме педиатрии, и авторы надеются, что она будет представлять интерес для широкого круга педиатров и профильных специалистов.

УДК 616.9-053.2

ББК 52.63

ISBN 978-9943-8262-8-1

© Н.М. Шавази, Х.Н. Шадиева 2022 г.

© Самарқанд, 2022 г.

Оглавление

УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ	5
ВВЕДЕНИЕ	9
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПОРАЖЕНИЯХ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ И ИХ ТЕРАПИЯ	11
1.1. Современные взгляды на этиопатогенез кардиопатий и кардитов	11
1.2. Роль грибковой инфекции в патогенезе различных заболеваний	21
1.3. Использование противогрибковых препаратов в педиатрической практике.....	29
ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ И МАТЕРИАЛОВ	37
2.1. Общая характеристика обследованных больных.....	37
2.2. Методы исследования.....	43
2.2.1. Исследование иммуноглобулинов	44
2.2.2. Определение уровня ЦИК	44
2.2.3. Определение уровня общих фосфолипидов в сыворотке крови.	45
2.2.4. Определение активности общей лактатдегидрогеназы.....	45
2.3. Специальные исследования.....	46
2.3.1. Определение сферулярной формы грибов рода <i>Raeciumyces</i>	46
2.3.2. Серологическое исследование	50

ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ГРИБКОВЫХ ПОРАЖЕНИЯХ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА.....	51
3.1. Клинико-патогенетические аспекты развития ИТКП при грибковой инфекции у детей раннего возраста	51
3.2. Клинико-патогенетические аспекты развития кардитов пециломикозной этиологии у детей раннего возраста.....	67
ГЛАВА IV. ТЕРАПИЯ ИТКП И КАРДИТОВ ПРИ ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА	93
4.1. Влияние флуконазола на клинико-инструментальные и иммунобиохимические показатели у больных ИТКП при грибковой инфекции	93
4.2. Влияние флуконазола на клинико-инструментальные и иммунобиохимические показатели у больных с кардитами при грибковой инфекции.....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ.....	112
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ:.....	113

УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

Рецензенты:

Шамсиев Ф.М.

– д.м.н., профессор, руководитель отдела пульмонологии РСНПМЦ педиатрии МЗ РУз

Мухаммадиева Л.А.

– д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии №3 СамГМУ

Авторы:

Шавази Н.М.

– д.м.н., профессор, заведующий кафедрой №1 педиатрии и неонатологии СамГМУ

Шадиева Х.Н.

– к.м.н., кафедра пропедевтики детских болезней, врач-кардиолог отделения кардиохирургии Самаркандского ОДММЦ.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Сердечно-сосудистая патология у детей продолжает оставаться серьезной проблемой здравоохранения. В частности, до сих пор нельзя считать полностью изученными все аспекты патогенеза, диагностики, а значит терапии и прогнозирования кардитов, недостаточно внимания уделяется педиатрами вопросу инфекционно-токсических кардиопатий – невоспалительных поражений сердца при различных инфекционных процессах. В то время как эти заболевания считаются ведущими в структуре сердечно-сосудистых заболеваний у детей раннего возраста.

В последние годы учеными активно изучается условно-патогенная флора, что обусловлено ростом уровня заболеваний, вызваемых оппортунистическими инфекциями. Большой интерес для врачей представляет в этой связи изучение условно-патогенных микозов. Повсеместная распространенность грибов ведет к массовому распространению грибковой инфекции. При этом более подвержены к этим инфекциям дети раннего возраста с их иммунологической незащищенностью.

Начиная с середины прошлого века, в отечественной и зарубежной печати стали появляться сведения о пециломикозной инфекции в развитии различных заболеваний. В настоящее время достаточно полно представлены данные о пневмонии, бронхиальной астме, сепсисе, инфекциях кожи, костей, глаз, перитонитах, обусловленных грибами рода *Penicillium*. Авторы, занимающиеся изучением пециломикоза, неоднократно указывали на частое вовлечение в патологический процесс

сердца, однако эта сторона данной проблемы не может считаться достаточно изученной.

Именно этим вопросам посвящена монография, в которой представлены вопросы этиологии, патогенеза, клиники и лабораторной диагностики ИТКП и кардитов при грибковых инфекциях (в частности, пециломикозной) с описанием методов диагностики и терапии. В книге отражены результаты научного исследования, касающегося теоретических и практических аспектов данной патологии.

Практическая значимость монографии заключается в том, что на основе литературных данных и данных собственных исследований авторами приводятся диагностические критерии поражений сердца у детей с грибковыми инфекциями. Кроме того, предлагаются алгоритмы дифференцированного подхода к терапии этих поражений.

Нужно отметить, что монография посвящена оригинальной, безусловно актуальной проблеме педиатрии, и авторы надеются, что она будет представлять интерес для широкого круга педиатров и профильных специалистов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- Дд** – конечный диастолический размер полости левого желудочка
- ДПЖ** – конечный диастолический размер правого желудочка
- Дс** – конечный систолический размер полости левого желудочка
- ЗСЛЖ** – задняя стенка левого желудочка
- ИТКП** – инфекционно-токсическая кардиопатия
- ЛДГ** – лактатдегидрогеназа
- МЖП** – межжелудочковая перегородка
- СОЭ** – скорость оседания эритроцитов
- ТЗСЛЖ** – толщина задней стенки левого желудочка
- УО** – ударный объем
- ФИ** – фракция изгнания
- ФЛА₂** – фосфолипаза А₂
- ЦИК** – циркулирующие иммунные комплексы
- ЭКГ** – электрокардиография
- ЭхоКГ** – эхокардиография
- V_д** – диастолический объем левого желудочка
- V_с** – систолический объем левого желудочка

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные достижения последних лет в кардиологии, сердечно-сосудистые заболевания у детей представляют собой серьезную проблему здравоохранения [8,3,17,10,11]. В практику внедрен ряд новых диагностических исследований, однако дифференциация болезней миокарда во многих случаях остается поздней, в результате чего увеличивается число детей, относящихся к группам риска развития хронических форм патологии и преждевременной, в том числе внезапной, смерти в молодом возрасте [20,8,15,14,3,10,11,19].

Изменилась и структура сердечно-сосудистых заболеваний: снизилась заболеваемость ревматизмом в детском возрасте, возрос удельный вес неревматических поражений миокарда воспалительного и невоспалительного характера [19,15,13,20,14].

Так, по последним данным нозологическая структура поражений сердца у детей раннего возраста представлена в первую очередь кардиопатиями – 68,3%, среди которых преобладают инфекционно-токсические (51,4%), и кардитами – 15,05% [14]. Однако, некоторые этиопатогенетические аспекты инфекционно-токсических поражений миокарда до сих пор не уточнены.

Несмотря на общепринятое мнение о роли вирусов, кокков, токсических и аллергических факторов в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний [19,13,15,14] в научных публикациях появляются все больше сведений о значительном увеличении частоты заболеваний, вызываемых условно-патогенной микрофлорой, что связано в первую

очередь с ухудшением иммунологической реактивности населения [18,2,21,41]. В этом ряду условно-патогенные грибы - все более частые возбудители различных заболеваний [2,4,5,50,35].

Основные пути проникновения инфекции - респираторный, пероральный, трансплацентарный. Последний является доминирующим, что способствует обнаружению инфекции даже у новорожденных. Были описаны поражения глаз в форме кератита, эндофтальмита, вызванного грибом *P.viridis* у больного после имплантации хрусталика [51,41]. Ramzy H Rimawi et all [52] был выявлен случай поражения грибом *Raecilomyces lilacinus* кожи.

Так, Feldman R. et all [31], Abuzar A. Asif et all [23] описывают случаи пневмонии у иммунокомпроментированных пациентов. Галимой А.Ч. [18] изучены особенности пневмонии при инфекции грибами рода *Raecilomyces*. у детей раннего возраста. Ахуновой А.М. и Ахуновым В.М. [1,2,3], была установлена роль гриба рода *Raecilomyces* в развитии бронхиальной астмы, пневмонии, сепсиса, исследования Муединовой Э.Б. [18] показали, что гриб обладает генотоксическими свойствами. В работах по пециломикозу не раз указывалось на вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы [4,16,63,51,41].

Заслуживает внимания тот факт, что впервые гриб *Raecilomyces* был обнаружен именно в ткани миокарда у больной, умершей от инфекционного эндокардита [63]. Однако систематически поражения сердца, вызываемые грибом рода *Raecilomyces*, а также патогенетические аспекты их развития не изучались, что побудило авторов к изучению данного вопроса.

ГЛАВА I.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПОРАЖЕНИЯХ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ И ИХ ТЕРАПИЯ

1.1. Современные взгляды на этиопатогенез кардиопатий и кардитов

За последние годы педиатрия обогатилась новыми научными знаниями в области детской кардиологии. Это связано, в первую очередь, с техническим прогрессом и введением в практику новых методов диагностики.

В настоящее время к услугам кардиологов предоставлен целый арсенал диагностических исследований, позволяющих получить достаточно полное представление о сущности заболеваний сердечной мышцы. Использование электрокардиографии, рентгенографии, доплер эхокардиографии, коронарографии, катетеризации полостей сердца, МСКТ, биопсии, электронной микроскопии и других методов значительно расширило горизонт представлений о поражении миокарда у детей. Появилась основа для четкого формулирования таких поражений сердца, как кардиты, кардиомиопатии, обменно-дистрофические заболевания миокарда, генетически детерминированные его поражения.

Закономерным следствием в этих условиях становится изменение структуры сердечно-сосудистых заболеваний в детском возрасте. В нозологии сердечных поражений у детей на сегодняшний день основное место занимают кардиомиопатии (68,3%) и кардиты (15,05%) [15,20,14,18].

Эти обстоятельства подчеркивают необходимость дальнейшего изучения вопросов ранней диагностики, клиники, лечения и других аспектов проблемы кардитов и кардиопатий у детей раннего возраста. Нам кажется, что во многом успех в решении этих вопросов зависит от определения этиологии и патогенеза заболеваний.

Поражения миокарда невоспалительного генеза являются одной из распространенных форм сердечно-сосудистой патологии и совершенно оправданно привлекают к себе все большее внимание клиницистов [15,13,19]. Для обозначения этих состояний миокарда использует термины «кардиопатия» или «миокардиодистрофия» [10,7,16, 6,21,19].

В связи с особенностями выбранного нами заболевания (пециломикоз) мы подробнее остановимся на рассмотрении этиологии и патогенеза инфекционно-токсических кардиопатий [16,18].

Заболевания детского возраста, при которых часто возникают ИТКП, могут быть объединены в три основные группы:

1. Острые инфекционные заболевания (ОРВИ, скарлатина, корь, ангина и др.)

2. Соматические и хирургические заболевания (пневмонии, остеомиелит, перитонит и др.)

3. Хронические инфекции и заболевания (хронический тонзиллит, туберкулезная интоксикация и др.)

В результате действия инфекционно-токсических факторов непосредственно в миокарде возникают существенные изменения. Это, прежде всего, нарушения метаболических процессов, и обусловленное ими снижение внутриклеточного образования и переноса энергии,

вследствие чего снижается сократительная способность миокарда.

При этом меняется активность ферментов. По данным клинических исследований [16,18] при ИТКП отмечается повышение активности ЛДГ у детей раннего возраста. Причиной этого повышения авторы считают нарушение проницаемости мембран миокардиальных клеток, приводящее к напряжению энергетических процессов в миокарде (увеличение роли лактата как источника энергии) в условиях повышенной, вследствие гипоксии, нагрузки на сердце.

При длительных, тяжелых заболеваниях в сердечной мышце имеют место более выраженные дистрофические процессы. Наиболее значительные изменения в миокарде у детей бывают при деструктивных пневмониях, сепсисе, перитоните, почечной недостаточности. После тяжелой дистрофии миокарда на месте некротизированных волокон происходит разрастание соединительной ткани. Однако этот процесс в отличие от кардиосклероза, развивающегося после миокардитов, носит очаговый характер. Все это объясняет то обстоятельство, что после ликвидации основного заболевания, через сравнительно короткое время у ребенка в большинстве случаев исчезают проявления дистрофии миокарда.

При исследовании состояния иммунитета у детей с кардиопатиями отмечается обычно тенденция к нарастанию IgG, что, по-видимому, указывает на неполное восстановление иммунной реактивности, имеющее компенсаторно-приспособительный характер. Калмыкова А.С. [18] также выявила повышение уровня IgG и тенденцию к повышению уровня IgA у таких больных.

Дополнительные методы исследования помогают в диагностике сердечных изменений. Так, ЭКГ уточняет, а в ряде

случаев выявляет нарушения сердечного ритма. Наблюдения, проведенные Руженцовой Т.А. с соавт. [14], Скородумовой Н.П. [15], Шариповой Е.В. с соавт. [19] за детьми раннего возраста с ИТКП, показали, что на ЭКГ у них, кроме тахикардии встречаются экстрасистолия, нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса, в отдельных случаях пароксизмальная тахикардия. Нарушение метаболических процессов в миокарде находит отражение в снижении зубца Т, причем в тяжелых случаях он может быть даже отрицательным. По мере ликвидации основного заболевания зубец Т постепенно нормализуется. Тяжелые изменения приводят к значительному увеличению систолы и систолического показателя [18].

При ЭхоКГ исследовании у детей с ИТКП Руженцовой Т.А. с соавт. [14], Скородумовой Н.П. [15], Шариповой Е.В. с соавт.. [19] установлено наличие нормальных полостей как левого, так и правого желудочков, а также нормальной полости левого предсердия. У 62,5% таких больных была обнаружена гипокинезия ЗСЛЖ, которая компенсировалась гиперкинезией МЖП при нормальных ее размерах у всех детей. Сохранявшаяся на достаточном уровне ФИ у 75% детей с ИТКП позволяла сохранить гемодинамику, что выразалось в нормальных показателях ударного и минутного объемов сердца.

Следует подчеркнуть, что заболевание обратимо, правильная терапевтическая тактика способствует полному репаративному процессу в миокарде. Это диктует необходимость раннего выявления метаболических нарушений в миокарде и их своевременную коррекцию.

Трудности диагностики, нередко прогрессирующий характер течения, отсутствие радикальных методов лечения, увеличение удельного веса кардитов выдвигают данную

проблему в разряд весьма актуальных [3,17,10,11,8,22,29,59,34,64,25,36,44,37,49,60,45,32,28,55,43].

Вплоть до настоящего времени большинство отечественных и зарубежных авторов [8,10,11,29,32,34,36] ведущую роль в возникновении кардитов отводят вирусам (Коксаки В, гриппа, парагриппа, аденовирусам). Несмотря на это, установлено, что удельный вес вирусных кардитов составляет 41-60% [17,55]. По меньшей мере у 24% больных этиология кардитов остается неясной [6,7], т.е. заболевание вызвано другими возбудителями. Silvia Magnani et all, Simpson K et all [59,60], исследуя причины кардитов по данным аутопсии, установили этиофактор примерно у половины обследованных, причем у 2,5% из них обнаружена микотическая этиология, в остальных случаях авторами признан идиопатический кардит.

Среди бактериальных факторов отмечается значение стрептококков, золотистого стафилококка [17]. В последнее время указывается на роль грамотрицательной флоры [17,18]. В настоящее время большинство авторов, в частности, Леонтьева И.В.[7], Беляева Л.М. [6], Моисеева О.М. [10], Sagar S et all [55], Foerster S.R. et all [32], Kindermann I. et all[43], утверждают, что любая инфекция может осложниться кардитом, что и отражено в классификации ВОЗ [17]. Среди других возбудителей, вызывающих кардит, позволим себе перечислить микоплазменную инфекцию, риккетсиозы, протозойные инфекции: трипаносомоз, токсоплазмоз; грибковые инфекции: актиномикоз, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, кандидоз [18,2,35,50,63].

Несомненно, что именно знание первопричины определяет правильную тактику в лечении. Поэтому поиск нового в этиологии инфекционно-токсических поражений сердца представляется нам весьма актуальным.

Вместе с тем, следует отметить, что проблема кардита не может быть успешно решена также без правильного представления о механизме развития патологического процесса при этом заболевании. Многие аспекты патогенеза заболевания до сих пор остаются спорными.

Интересным нам представляется термин "скомпроментированность" метаболических процессов в миокарде к воздействию этиологического фактора. В качестве факторов такой подготовки могут выступать кардиопатии при очаговой хронической инфекции, перенесенные в прошлом ОРВИ, ангина, корь, скарлатина, пневмонии, сепсис, пиелонефрит, аллергические реакции, а также метаболические дистрофии другого генеза, ведущие к изменению сократительной активности сердечной мышцы [8,10,34,37,64]. Очень актуален такой подход в наших условиях распространения фоновых заболеваний.

В современной литературе обсуждаются два механизма возникновения кардитов: 1. внедрение патогенного агента непосредственно в кардиомиоцит с последующим развитием паренхиматозного кардита; 2. патогенное воздействие инфекционного агента опосредованно через иммунную систему [15,18,2,30,25,28].

Большинство авторов отдают предпочтение второму механизму [14,16,8,10,34,55]. Так, согласно этой концепции, у детей раннего возраста патологические реакции при кардитах протекают по типу реакций гиперчувствительности немедленного типа, определяемой преимущественно гуморальным звеном иммунитета, что обуславливает прорыв органного барьера, в связи с чем, миокард становится органом-мишенью. Практическое отсутствие латентного периода, преимущественно острый характер течения этих поражений

подтверждают мнение о преобладании в развитии их реакций немедленного типа. Изменения гуморального иммунитета выявлены большинством авторов, изучавших патогенетические аспекты кардита [8,10,9,17,34,37,55].

Активация гуморального иммунитета приводит к следующему: реагируя с элементами сократительного миокарда и его сосудов, антитела приводят к активации неспецифических эффекторных механизмов крови - комплемента, систем гемокоагуляции, калликреин-кининовой. Иммуноглобулины повреждают также тканевые базофилы, лейкоциты, тромбоциты, изменяют обмен веществ в клетке, активируют муколитические, протеолитические ферменты, в результате чего высвобождаются биологически активные вещества: гистамин, серотонин, гепарин; также происходит активация других медиаторов и тканевых гормонов - катехоламинов, ацетилхолина, аденилциклазы.

В условиях неэквивалентного соотношения антигена и вырабатываемых антител создаются предпосылки формирования органной фиксации ЦИК с реализацией их патогенетического эффекта на органе-мишени [16,18]. Выявление иммунных комплексов обычно связано с конституционально измененной или приобретенной иммунологической реактивностью.

Патологические иммунные комплексы обуславливают формирование системного иммунокомплексного васкулита, что определяет полиорганность поражения. Именно кардит, имеющий такой механизм, называется инфекционно-аллергическим.

Конечным результатом действия иммунологических факторов при кардите (иммуноглобулины, ЦИК) является деструкция сердечной ткани, нарушение питания и работы

сердечной мышцы. Усиление процессов экссудации, вследствие повышения проницаемости сосудистой стенки, приводит к замедлению скорости кровотока, отделению эритроцитов от плазмы, микротромбообразованию, вызывая гипоксию сердечной мышцы.

Вместе с тем, следует отметить, что в тех случаях, когда наблюдается тяжелый прогрессирующий характер течения заболевания, можно предположить аутоиммунный характер поражения. При определенном дисбалансе иммунной системы значительная альтерация клеточных структур при цитотоксических реакциях ведет к попаданию органелл мышечных клеток сердечной ткани в просвет сосудов, где они начинают функционировать как аутоантигены. Аутоиммунные реакции могут также стимулироваться сходными по составу с белками мышечной ткани сердца белковыми компонентами инфекционного агента.

По мнению Белова Б.С. с соавт. [4], Camargo P.R. et al [25] в патогенезе острого кардита имеет значение воздействие инфекционного фактора (пусковой механизм), выделение медиаторов воспаления, возникновение реакций гиперчувствительности немедленного типа (острое иммунное воспаление под воздействием иммунных комплексов). При хроническом течении возбудитель не играет решающей роли, а в основе заболевания лежит аутоиммунный механизм.

В Федеральных рекомендациях по миокардиту (2016) [17] отмечается, что этиологический фактор определяет лишь начальные индуктивные стадии заболевания, а патогенез определяют прогрессивные аутоиммунные реакции на антигены миокарда. Исследования, проведенные этим автором позволили выявить преимущественную роль в развитии аутоиммунного процесса именно липосахаридного антигена из

стромы миокарда типа кардиолипина, а не белкового, как считалось общепринятым.

В настоящее время принято считать, что присутствие аутоиммунного компонента играет роль и в развитии тяжелой сердечной недостаточности,

осложняющей тяжелой кардит [11,18,64,44].

Хорошо известно, что первичным звеном в развитии морфологических и функциональных нарушений деятельности сердца являются изменения биохимического гомеостаза миокарда. Значимость изменения активности лактатдегидрогеназы подтверждается включением этого показателя в Критерии Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, на основании которых выставляется диагноз кардита, что широко используется в клинической практике.

Повышение уровня ЛДГ при миокардите в крови происходит вследствие гибели миокардиальных клеток [18]; имеющаяся гипоксия приводит к проявлению напряженности процессов окислительного фосфорилирования для поддержания эндоэнергической реакции воспаления. Активируется гликолиз, что обеспечивает выработку дополнительной энергии и создает условия адаптации к гипоксии [32,28,46,56]. А это в свою очередь ведет к повышению уровня свободной фракции ЛДГ внутри клетки [18].

Многочисленные наблюдения [7,6,8,9,10,11] показали, что неревматический кардит характеризуется большим полиморфизмом клинических симптомов. Разнообразие клинических симптомов определяется распространенностью патологического процесса в миокарде, характером начала и дальнейшего течения заболевания, зависит от возраста ребенка [8,10,11,46,56].

Наибольший интерес и значение в оценке тяжести состояния при миокардите, эффективности проводимой терапии, а также в определении предварительного прогноза имеют инструментальные методы исследования. Особенности ЭКГ при острых кардитах является снижение вольтажа зубцов, синусовая тахикардия; отклонение электрической оси сердца влево. Наиболее типичными являются изменения сегмента ST и зубца T, они же наиболее динамичные и чувствительные. Представляют также интерес такие нарушения ритма, как экстрасистолия, трепетание и мерцание предсердий, блокады, замедление желудочковой проводимости [17,42].

Одним из самых надежных методов диагностики заболеваний сердца в настоящее время можно считать ультразвуковую диагностику. В постановке диагноза миокардита данный метод занимает одно из приоритетных мест.

Ранее были выработаны ЭхоКГ критерии у детей с миокардитом с преобладанием левожелудочковой недостаточности[17]:

- 1) увеличение Vc и Vд левого желудочка,
- 2) снижение фракции выброса,
- 3) уменьшение подвижности миокарда ЗСЛЖ и МЖП,
- 4) уменьшение степени укорочения миокарда ЗСЛЖ и МЖП.

В качестве критериев неблагоприятного течения процесса отечественные и зарубежные авторы [8,10,46,56] приводят гипо- и акинезию задней стенки левого желудочка, дилатацию правого желудочка и левого предсердия, выраженную легочную гипертензию.

Таким образом, в настоящее время нет единого мнения об этиологии и патогенезе неревматических инфекционно-токсических поражений сердца, прежде всего кардита. На данный момент большинством авторов признается полиэтиологичность заболевания, что отражено в классификации ВОЗ. Независимо от этиологии приобретенные заболевания сердца у детей характеризуются однотипностью иммунного ответа, что позволяет рассматривать их, как инфекционно-аллергический процесс [17,55]. Ведущая роль в патогенезе миокардита отводится иммунным факторам, тяжелое течение связывают с аутоиммунными аспектами патогенеза. Среди основных ферментов, используемых в диагностике поражений миокарда, ключевая роль отводится определению уровня ЛДГ. На данный момент определены четкие критерии клинической диагностики кардитов и ИТКП, играющие ключевую роль в постановке диагноза.

1.2. Роль грибковой инфекции в патогенезе различных заболеваний

В последние годы внимание ученых начинает привлекать условно-патогенная флора в связи с ростом уровня хронических инфекционных заболеваний, вызываемых оппортунистическими микробами с атипичными биологическими свойствами, часто с множественной устойчивостью к антибиотикам [9,11,5,4]. В числе условно-патогенных микроорганизмов оппортунистические грибы - все более частые возбудители различных заболеваний [9,12,5,4,18,2,41,21,51,41].

Здесь уместно отметить, что в последние годы, вообще, отмечается пристальный интерес врачей всего мира к изучению грибковых заболеваний. Это связано с резким

увеличением факторов риска развития микозов на фоне внедрения в практику новых достижений медицинской науки, изменения окружающей среды. К таким факторам относятся активное применение антибиотиков широкого спектра действия, длительное пребывание в палатах интенсивной терапии, использование глюкокортикоидов и иммуносупрессивных препаратов, ухудшение экологии [2,12,5,41].

Так, одним из широко распространенных условно-патогенных грибов является гриб рода *Candida* [9,12,5]. По данным клиники глубоких микозов среди 406 детей с микозами кандидоз составил 91,9%. У 8,1% больных с системными и септическими формами микозов были культурально, гистологически и серологически идентифицированы грибы *Penicillium*, *Aspergillus*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans* [4,35,50].

Установлено, что генерализованные кандидозы, как правило, сочетаются с тяжелой бактериальной инфекцией. Исследованиями Веселова А.В. [5], Острейкова И.Ф. с соавт. [12], Норе W.W., Castagnola E. [40] выявлен синергизм между *Candida albicans*, *St. Aureus* и другими агентами, что способствует увеличению летальности. В исследованиях тех же авторов у большинства больных помимо грибов высеяны грамположительные и грамотрицательные микробы, микоплазма пневмонии, хламидии, различные вирусы, в том числе цитомегаловирусы. Поэтому практически всем детям приходится одновременно для лечения сопутствующей бактериальной инфекции получать и антибиотики [12,5,4,35,50,63].

По данным Веселова А.В. [5] использование антибиотиков широкого спектра действия, и особенно цефалоспоринов III

поколения в 2 раза увеличивает риск развития кандидоза у новорожденных. К другим факторам риска относят центральный венозный катетер, некротизирующий энтероколит, врожденные аномалии желудочно-кишечного тракта, предшествующее абдоминальное хирургическое вмешательство, применение блока-торов H₂-рецепторов, гипергликемию и др.

Пециломикозная инфекция - одна из самых молодых «этиологических» форм [57]. Однако в последние годы интерес к этой инфекции в патологии человека значительно возрос. Ежегодно в печати появляются все новые данные, посвященные этой проблеме [18,2,41,51,54,58]. Этими авторами было показано, что пециломикозная инфекция широко распространена в разных странах мира.

На территории Узбекистана грибы рода *Raecilomyces* были впервые выделены группой проф. Дехкан-Ходжаевой Н.А. [18]. Ими был выделен гриб *Raecilomyces variotii* Bainier и *variotii* Zaaminella. В настоящее время на территории нашей республики были выделены три вида грибов данного рода: *R. variotii* [1,2], *R. carneus* [18], *R. viridis* [18]. В то же время описаны патогенные свойства еще нескольких видов грибов рода *Raecilomyces*: *R. lilacinus*, *R. marquantii*.

Заражение пециломикозом не связано с посещением эндемических местностей и определенных географических широт. Грибы рода *Raecilomyces* распространены в природе повсеместно, что предполагает массовую инфицированность ими населения земного шара [65,62,52,38,26]. Вследствие своей низкой вирулентности грибы рода *Raecilomyces* способны длительное время персистировать в крови человека и животных без признаков инфекционного процесса, что

позволяет отнести их к группе условно-патогенных организмов.

Главным резервуаром пециломикозной инфекции в природе является почва, а в организме человека - кровь.

Грибы рода *Raecilomyces* сапрофитируют в почве в виде мицелиальной формы, а при попадании в организм человека или животного, или в питательную среду с культуральными клетками при температуре 37°C трансформируется в тканевую паразитическую форму в виде сферул. Зрелая сфераула грибов рода *Raecilomyces* - круглые тельца с двухконтурной оболочкой, внутри которой заключены эндоспоры [1].

Долгое время считалось, что грибы рода *Raecilomyces* патогенны, в основном, для животных, вызывая у них различного вида микотоксикозы. Так, было описано поражение внутренних органов у собак [18]. Был выявлен токсикоз у свиней при употреблении пищи, загрязненной грибом рода *R. variotii* [18].

Впервые инфицирование человека грибом рода *Raecilomyces* было описано Uys C. et all в 1963 году [63]. Описана история болезни женщины, страдавшей ревмокардитом, осложнившимся формированием порока митрального клапана, в связи, с чем ей была произведена операция по замене поврежденного клапана на искусственный протез. Спустя год после операции у больной развилась лихорадка, правосторонняя гемиплегия, спленомегалия. При микробиологическом исследовании был выделен грибок *Raecilomyces variotii*. Несмотря на назначение противогрибковых антибиотиков, больная скончалась. При патанатомическом исследовании было обнаружено, что значительная часть протеза митрального клапана была погружена в тромб, микроскопическое исследование которого

выявило нити мицелия, между которыми располагались сферические тельца, которые авторы назвали «спорами». Грибовидные элементы были также обнаружены в мозге, почках, мазках периферической крови. Посевы, сделанные из крови и тромбов, дали рост колоний *Raecilomyces variotii*.

В настоящее время описаны случаи повреждения грибами рода *Raecilomyces* практически всех органов и систем. Так, описаны поражения глаз в форме кератита, осложнившегося перфорацией роговицы у 10 больных, случаи эндофтальмита, вызванного грибом *R. viridis* у больного после имплантации хрусталика [41,51]. Ramzy H Rimawi et al [54] был выявлен случай поражения грибом *Raecilomyces lilacinus* кожи. Наиболее подробно изучена роль грибов рода *Raecilomyces* в развитии бронхолегочной патологии, что обусловлено известной пневмотропностью гриба.

Так, Feldman R. et al [31] отмечал в своих исследованиях, что пневмонии при инфекции грибами *Raecilomyces variotii* имеют тяжелое течение и развиваются у иммунокомпроментированных пациентов и у больных с иммунодецитами, требуют строго специфического лечения. Abuzar A. Asif et al [23] описывают тяжелое затяжное течение пециломикозной пневмонии с прогрессирующим снижением сатурации до начала адекватной антифунгальной тераии у пациентки на фоне иммунодефицита. В научных исследованиях Галимовой А.Ч. [18] выявлены следующие особенности пневмонии при инфекции грибами рода *Raecilomyces*. у детей раннего возраста: острое начало с явлениями токсикоза, с развитием обструктивного синдрома; интерстициальное поражение легких, высокая частота осложнений со стороны сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, развитие вторичной иммунологической недостаточности с дефицитом

Т-клеточного и дисфункцией В-клеточного звеньев иммунитета.

Абдухалик-заде Г.А. [18], изучая проявления пециломикозной инфекции в раннем неонатальном периоде, характеризует эти проявления признаками внутриутробной гипотрофии, внутриутробной пневмонии, менингоэнцефалита, геморрагического синдрома.

Ахуновой А.М., а также Ахуновым В.М. были подробно изучены различные аспекты бронхиальной астмы, обусловленной грибами рода *Paeecilomyces* [1,2].

К факторам риска, которые способствуют развитию тяжелых, осложненных форм пециломикозной инфекции авторы относят: дистрофии, анемии, гиповитаминозы, иммунодефицитные состояния [1,18,41,51,31]. Noubraken J. et al [41], Pastor F.J. et al [51] описывают группу риска по развитию пециломикозной инфекции, в которую входят онкологические пациенты, особенно после операций трансплантации костного мозга, больные находящиеся на диализе, реципиенты после трансплантации органов, больные длительно находящиеся в ОРИТ, в последнем случае воротами инфекции являются центральные и периферические катетеры.

Установлено также, что гемотропность грибов рода *Paeecilomyces* может способствовать развитию сепсиса [18].

Широкая распространенность инфекции грибами рода *Paeecilomyces*, широкий спектр поражений по их характеру и массовости диктуют необходимость изучения условий и механизмов развития данной патологии.

Пециломикоз является хронически-рецидивирующим заболеванием. Каждый рецидив пециломикозной инфекции в крови, провоцирующий развитие или обострение течения заболевания, возникает, как уже отмечалось, на фоне вначале

гипогаμμαглобулинемии за счет снижения уровней IgG, IgM, IgA или дисиммуноглобулинемии за счет избирательного снижения IgG. В отсутствие этиотропного и патогенетического лечения, через 7-10 дней от начала рецидива инфекции заболевание вступает в новую фазу развития, уже обусловленную реакциями повышенной чувствительности по I, I и III или III типу [6,7,55]. В условиях быстрого размножения, грибы находят благоприятную среду обитания и диссеминации в крови заболевшего человека. Поражению подвергаются почти все органы и системы организма. Еще в своих ранних исследованиях Ахуновой А.М. [1,2] было выявлено генерализованное поражение сосудов среднего и мелкого калибра по типу узелкового периартериита, что она связала с отложением в их стенках иммунных комплексов. В дальнейшем распространение инфекции происходит с током крови сквозь поврежденные стенки сосудов, либо вследствие повреждения стенок экзотоксином гриба [18]. Говоря об экзотоксине гриба имеется в виду ФЛА₂.

В 1998 году Юлаевым М.Ф. совместно с Ахуновой А.М. [18] изучались биохимические механизмы, лежащие в основе патогенеза пециломикоза. Методом обратного потенциометрического титрования на рН-метре определяли *in vitro* фосфолипазную активность культуры гриба *Raeciomyses viridis*. Результаты их исследований показали, что мицелий гриба *Raeciomyses viridis* обладает малой, но ярко выраженной фосфолипазной активностью. Сопоставление гемолитической активности ФЛА₂, выделенных из мицелия и культуральной жидкости культур гриба *Raeciomyses viridis* показало, что наибольшей гемолитической активностью обладала ФЛА₂, выделенная из культуральной жидкости. Представленные данные свидетельствуют, что мицелий гриба *Raeciomyses*

viridis является слабым продуцентом экзогенной ФЛА₂, обладающей ферментативной и гемолитической активностью.

Вышеизложенное побуждает нас подробнее остановиться на функциях фосфолипаз А₂ в организме. Нужно сказать, что фосфолипазы А₂ изучаются в последнее время очень интенсивно. Причиной интереса к этому классу ферментов является их участие в регуляции ряда функций, имеющих первостепенное значение для жизнедеятельности человека и животных: во-первых, ФЛА₂ совместно с ацилкоферментом А: лизофосфатидилхолинтрансферазой участвует в обновлении мембранных фосфолипидов, что определяет стабильность и биохимическую активность мембраны и в конечном итоге функциональное состояние клетки. Во-вторых, продукты фосфолипазной реакции – лизофосфатидилхолин и жирные кислоты – являются мощными эффекторами мембранных процессов [18]. И, в-третьих, ФЛА₂ принадлежит ключевая роль в биосинтезе простагландинов, лейкотриенов и других продуктов метаболизма арахидоновой кислоты. Известно также о роли ФЛА₂ в агрегации клеток крови. Интересными нам также представляются данные о зависимости реактивности иммунокомпетентных клеток от метаболизма мембранных липидов [18]. Существование структурной связи между Fc R и ФЛА₂ в мембранах лимфоцитов делают очевидной возможность непосредственного участия ФЛА₂ в антигенспецифической и изотипоспецифической регуляции иммунного ответа.

Таким образом, в настоящее время отмечается неуклонная тенденция к превалированию в развитии инфекционных заболеваний условно-патогенной, в том числе грибковой, флоры. Это связано с рядом причин, среди которых основными считаются снижение иммунологической реактивности

населения и ухудшение экологии. Дети раннего возраста с их иммунологической незащищенностью, скорее всего, будут более подвержены к этим инфекциям.

В настоящее время достаточно полно представлены данные о роли грибов рода *Rhizomucor* при различных заболеваниях. Однако поражения сердечно-сосудистой системы при пециломикозе не могут считаться достаточно изученными.

Проведены фундаментальные исследования по установлению патогенетических механизмов при пециломикозе. В основном это иммунологические аспекты патологии. В то же время в последние годы получены новые данные, затрагивающие ранее неясные стороны патогенеза пециломикозной инфекции. Они подтвердили мнение о том, что неиммунологические механизмы не могут быть обойдены в понимании развития пециломикоза. При этом решающая роль принадлежит экзогенной ФЛА₂, продуцируемой мицелием гриба. Параллельно с изучением ФЛА₂ был установлен спектр фосфолипидов, являющихся метаболитами гриба. Среди его фракций преобладают те же, которые были выявлены в миокарде при экспериментальном изучении заболеваний сердца.

В связи с этим нам представляется важным изучение кардиологической стороны данной проблемы с обоснованием ее патогенетических механизмов с учетом современных сведений.

1.3. Использование противогрибковых препаратов в педиатрической практике.

Как уже отмечалось выше, в последние годы отмечается рост заболеваемости грибковыми инфекциями, в связи с чем

ведется поиск новых антимикотических лекарственных средств.

Современные педиатры обладают достаточным по эффективности и спектру действия набором противогрибковых препаратов. Выбор их осуществляется индивидуально и зависит не только от формы и тяжести заболевания, но и от экономического положения в регионах.

При назначении любого антимикотика необходимо иметь информацию об его спектре действия, биодоступности, распределении в организме, эффективности, возможных побочных действиях и формах применения [9,12,5].

В зависимости от химического состава выделяют:1) полиеновые антибиотики: нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В;

2) производные имидазола: миконазол, кетоконазол, изоконазол, клотримазол;

3) производные триазола: флуконазол, итраконазол, вориконазол;4) эхинокандины: каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин;

5) препараты других групп: гризеофульвин, аморолфин, циклопирокс.

В соответствии с использованием антимикотики разделяют на 3 основные группы:1) препараты для лечения системных микозов;2) препараты для лечения эпидермофитий и трихофитий;3) препараты для лечения кандидозов.

Среди антимикотиков первыми в середине 50-х годов были синтезированы полиеновые антибиотики. Эти препараты обладают широким спектром действия и активны в отношении практически всех возбудителей системных микозов. Механизм их противогрибкового действия основан на повреждении цитоплазматической мембраны грибов и нарушении их

жизнедеятельности. Однако, при использовании этих антибиотиков возможно также и перекрестное повреждение цитоплазматических мембран клеток человека, что и является причиной многочисленных побочных действий. К этой группе относятся: широко используемые в клинической практике нистатин, леворин, амфотерицин В, а также появившиеся в последние годы несколько коммерческих препаратов липидной формы амфотерицина В - амбизом, амфотек (амфоцил) и абельцет. И последним на сегодняшний день представителем полиеновых антибиотиков является пимафуцин, действующее начало которого - натамицин.

Следующая группа антимикотиков представлена флуцитозином (фторцитозин, анкотил), который принципиально отличается по механизму противогрибкового действия от полиеновых антибиотиков, поскольку нарушает синтез нуклеиновых кислот и РНК в клетках грибов. Таким образом, препарат оказывает фунгистатический эффект. Спектр действия препарата неширок и ограничивается дрожжеподобными грибами (рода *Candida*), *Cryptococcus neoformans*, а также возбудителями хромобластомикоза. Несмотря на ряд недостатков, при хромомикозе этот препарат является единственно эффективным.

Большая группа противогрибковых препаратов представлена азольными производными. Антифунгальный эффект азолов связан с изменением липидного состава мембраны, в результате чего клетка гибнет [9]. Группа азолов неоднородна и включает имидазольные и триазольные производные. К имидазольным производным относятся кетоконазол (низорал) и миконазол (дактарин), а к триазольным - дифлюкан (флюконазол) и интраконазол (орунгал).

Кетоконазол обладает преимуществами по сравнению с вышеописанными препаратами, поскольку при высокой биодоступности имеет широкий спектр действия. Механизм действия низорала, в дополнение к основному, объясняется его влиянием на фагоцитирующую активность нейтрофилов больных [4,5]. Существует синергизм между низоралом и фагоцитирующими клетками: лейкоциты и макрофаги легче фагоцитируют дрожжевые клетки из-за изменения проницаемости клеточной стенки, вызываемой торможением биосинтеза эргостерола, в результате чего, по-видимому, отмечают более высокую эффективность низорала по сравнению с нистатином при грибковой инфекции у больных с нейтропенией.

Препарат с большим успехом применяется как при поверхностных, так и при системных микозах. Многие авторы считают препарат эффективным и у детей, но при большей суточной дозе [4,9,5,12].

Низорал обладает широким спектром противомикробного действия. Он эффективен помимо вышеуказанных грибов в отношении *Penicillium Aspergillus*, *Rhizopus nigricans*, *Normdendron sp.*, *Blastomyces dermatidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* [4,9,5,12].

При пециломикозе также показана высокая эффективность низорала в работах Дехкан-Ходжаевой Н.А. [18] и Галимовой А.Ч. [18], Шадиевой Х.Н. [18],

При применении внутрь низорал хорошо всасывается, метаболизируется в печени и выводится с желчью. Низорал в виде таблеток назначается 1 раз в сутки во время еды. Длительность курса от 2-4 нед. до нескольких месяцев.

К побочным эффектам низорала относят тошноту, срыгивания, рвоту, диарею, нарушения функции печени и

эндокринной системы. Michael W. Brown et al [24] провели исследования по поводу влияния низорала на метаболизм в печени. Ими было выявлено негативное влияние низорала на оксидазную систему печени, причем оно нарастало при назначении повторных доз. Однако, G. Lake-Bakaar et al [24], более детально изучив отрицательное влияние низорала на функцию печени, пришли к выводу, что функция печени нарушается лишь у лиц в возрасте в среднем 57,9 лет при средней продолжительности лечения 61 день и эти нарушения никогда не проявляются в первые 10 дней после начала лечения препаратом. Низорал согласно исследованиям Anne M. Glynn et al [24], оказывает супрессивное действие на стероиды, но обычно временное; редко могут отмечаться гинекомастия, олигоспермия, снижение либидо.

Согласно рекомендациям ведущих мировых перинатологических центров, несмотря на ряд расхождений, прежде всего, в уровнях доказательности данных для отдельных антимикотиков, препаратами выбора у детей являются флуконазол, амфотерицин В и микафунгин в качестве основных. Обычная форма амфотерицина В рассматривается как альтернативный вариант терапии.

Среди триазолов был выделен флуконазол с уровнем доказательности VII, что было основано на достаточном объеме данных касательно его безопасности и эффективности. Многие авторы говорят о возможности его применения у пациентов, которые не получали флуконазол до этого, но также обращают внимание на его фунгистатический эффект.

Флуконазол также рассматривается для ступенчатой терапии при клиническом улучшении и чувствительности к нему выделенного возбудителя []. Продолжительность терапии должна составлять 14 дней с момента первого

отрицательного результата культурального исследования крови и разрешения признаков и симптомов инфекции.

Флуконазол, несмотря на большой объем проведенных исследований в педиатрической популяции, в силу своей фунгистатической активности получил уровень доказательности VI, однако большинство авторов указывают на возможность его применения в первой линии у гемодинамически стабильных пациентов с низкой вероятностью резистентности к азолам.

В современных практических рекомендациях большинство авторов однозначно сходятся во мнении о необходимости профилактики микозов, в частности, у недоношенных с массой тела при рождении <1000 г и о выборе флуконазола в качестве препарата первой линии [9,5].

Механизм действия эхинокандинов связан с нарушением синтеза (1,3)- β -D-глюкана, одного из компонентов клеточной стенки грибов. Микафунгин – первый эхинокандин, разрешенный для использования у детей, включая недоношенных. Для терапии инвазивного кандидоза у новорожденных детей и детей других групп, используют с уровнем рекомендаций B-II [12,5,12]. Также его можно назначить и для профилактики микозов у детей. Клетки млекопитающих не имеют клеточной стенки, поэтому побочные эффекты микафунгина незначительны [9]. В редких случаях (не более 1%) возможны нежелательные явления: гипокалиемия, флебит, диарея, рвота, тошнота, лихорадка, повышение уровня АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы. Средняя доза микафунгина для терапии инвазивного кандидоза у детей (включая новорожденных) и подростков до 16 лет составляет 100 мг/сут, для профилактики грибковых инфекций 50 мг/сут. В европейских рекомендациях по диагностике и лечению

кандидаинфекции составляет 4–10 мг/кг/сут. Вводится внутривенно капельно в течение 1 ч, быстрая инфузия может увеличивать

Эмпирическая противогрибковая терапия назначается при: тяжелом состоянии больного, длительном ($\geq 5-7$ дней) пребывании в ОИТ, длительном ($\geq 5-7$ дней) использовании ЦВК, распространенной (≥ 2 локусов) поверхностной колонизации *Candida spp.*, ИВЛ, перфорации или хирургическом лечении ЖКТ [5,12].

В терапии системных микозов статистически значимым является удаление катетера центральной или периферической вены в связи с высокой опасностью биопленок и нозокомиальной катетерассоциированной инфекции. При определении дрожжей в посевах крови у пациентов с иммунодефицитом начинают терапию с липидных форм полиеновых противогрибковых препаратов до стабилизации состояния, далее возможен переход на прием флуконазола или интраконазола. У пациентов без иммунодефицита определяют гемодинамические показатели.

Если пациент гемодинамически нестабилен, начинают терапию эхинокандинами или полиеновыми препаратами липидной формы; при хорошем ответе на терапию переходят на препараты группы азолов. Если пациент гемодинамически стабилен, терапию начинают с азолов, при плохом ответе переходят на липидные полиены или эхинокандины и т. д. Раннее начало антимикотической терапии возможно только в том случае, когда врач предполагает возможность развития инвазивной грибковой инфекции. Преимущество эмпирической антибактериальной, противогрибковой и вирусной терапии – возможность быстрого начала, исключаются затраты на дополнительное исследование.

Недостатки эмпирической терапии: без знания истинной флоры терапия может быть неэффективна, а это приведет к росту резистентности, увеличению стоимости лечения, миграции полирезистентных штаммов [12]. В целом, взаимосвязь между внутригоспитальной смертностью при грибковом сепсисе и временем начала противогрибковой терапии находится в прямой зависимости.

Таким образом, грибковая инфекция характерна для тяжелых пациентов, длительно получающих антибактериальную терапию, имеющих несостоятельность иммунитета. Ранняя терапия противогрибковыми препаратами может быть рекомендована только в том случае, когда у ребенка возможно развитие системного микоза [9]. У детей преимущество отдается препаратам группы азолов (флуконазол) и группы эхинокандинов (микафунгин).

ГЛАВА II.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ И МАТЕРИАЛОВ

2.1. Общая характеристика обследованных больных

Несмотря на значительные успехи детской кардиологии последних десятилетий, до конца нерешенной остается проблема этиологии воспалительных (миокардиты) и невоспалительных (ИТКП) поражений сердца, что приводит к несвоевременной или неадекватной этиопатогенетической терапии.

Следствием несвоевременного и неправильного лечения являются осложненное и затяжное течение заболевания, в некоторых случаях даже летальный исход.

Трудности в определении этиологического фактора при сердечной патологии инфекционно-токсического характера связаны с практической недоступностью непосредственного забора материала и отсутствием секреторных выделений из органа, позволяющих наиболее достоверно судить о характере инфекционного процесса в соответствующем органе. В связи с этим оценка патологического процесса должна проводиться комплексно с использованием анамнестических, клинических, общелабораторных, микробиологических, серологических, иммунологических и биохимических методов исследования.

Учитывая данные современной литературы, недопустимо игнорирование других микробных факторов в развитии инфекционно-токсических поражений сердца, только на основании того, что заболеванию предшествовали симптомы вирусной инфекции, и это должно найти свое отражение в разработке диагностических критериев, лечебных и

профилактических мероприятий.

С целью установления этиологической роли грибов 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-го мес до 3-х лет и 21 здоровый ребенок того же возраста (50 детям был выставлен диагноз «Неревматический кардит», 50 - «Инфекционно-токсическая кардиопатия»). Наблюдаемые больные были разделены на 2 группы: в I-ю группу вошли 60 детей с поражениями сердца пециломикозной этиологии (основная группа), во II-ю группу вошли 40 больных детей с поражениями сердца непециломикозной этиологии (контрольная группа). Половина больных детей основной группы (30) помимо общепринятого лечения, получила флуконазол.

Для постановки диагнозов «Неревматический кардит» и «Инфекционно-токсическая кардиопатия» нами был использован комплекс анамнестических, клинических, общелабораторных, инструментальных (ЭКГ, ЭхоКГ) критериев диагностики этих заболеваний, разработанных ранее.

Для диагностики миокардитов и ИТКП были использованы классификации Белоконь Н.А. (1987) [17] и Острополец С.С. (1991) [18].

Определение степени недостаточности кровообращения проводилось согласно критериям, установленным для детей раннего возраста, больных миокардитом, Болдырева Р.В. (1986) [18].

Обследованные больные в зависимости от возраста и пола представлены на рис.2.1, 2.2. Распределение обследованных детей по полу показало преобладание мальчиков над девочками как при ИТКП, так и при миокардите, что

соответствует данным литературы. Однако при грибковых миокардитах мы отмечали почти равную заболеваемость у детей обоих полов, тяжелая форма миокардита также отмечалась с равной частотой у мальчиков и девочек.

Что касается возраста, то при грибковых поражениях нами выявлено преобладание возрастного фактора от 5 до 9 мес (18(60%) детей при ИТКП и 19(63,3%) больных с кардитами). Этот возрастной период характеризуется, как известно, физиологической гипоиммуноглобулинемией, что способствует переходу фазы носительства микозной инфекции в клинически выраженный микоз.



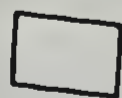
Больные грибковыми



Больные негрибковые ИТКП ИТКП



Больные грибковым кардитом



- девочки,

%

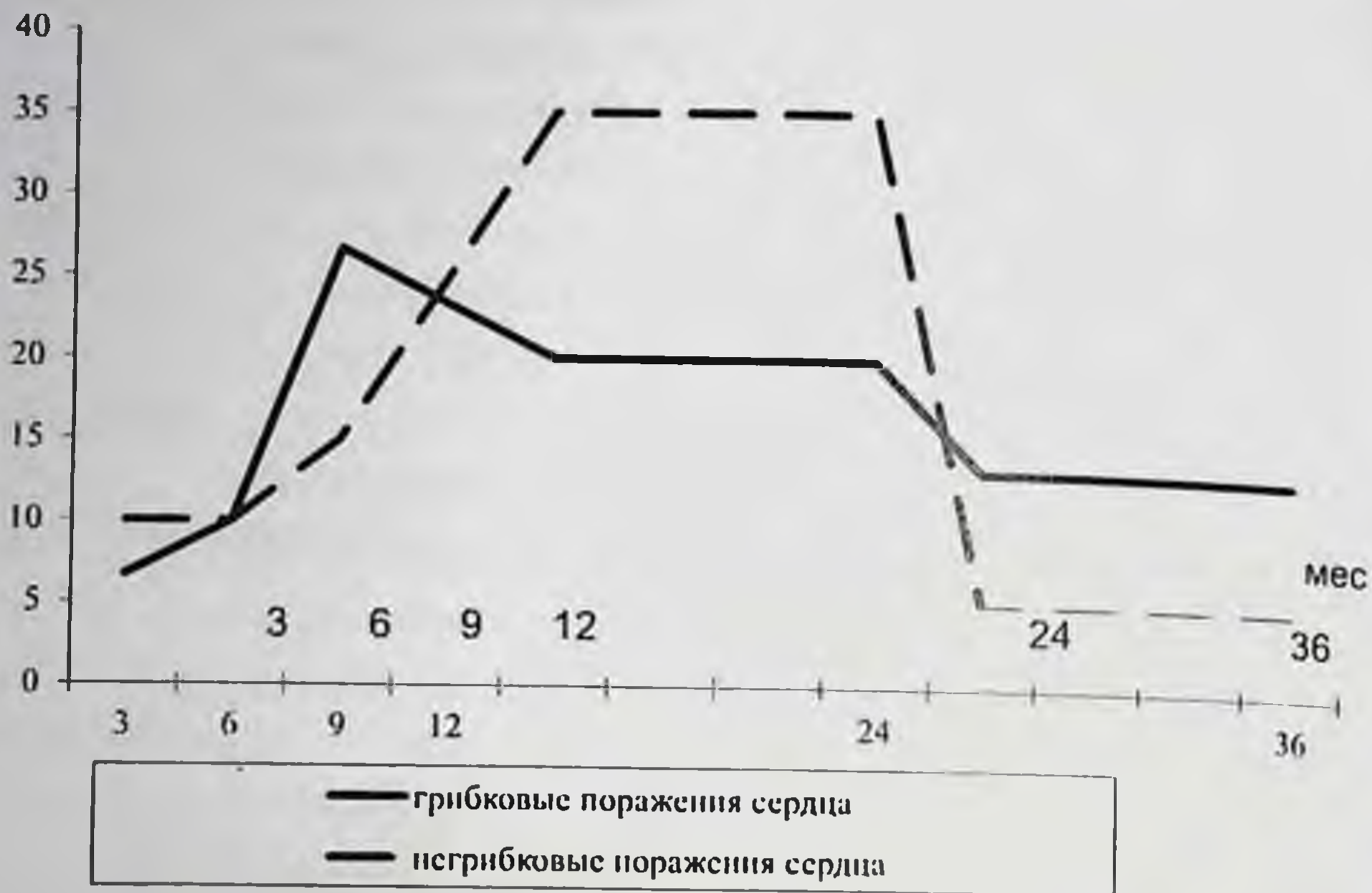


Больные негрибковым кардитом

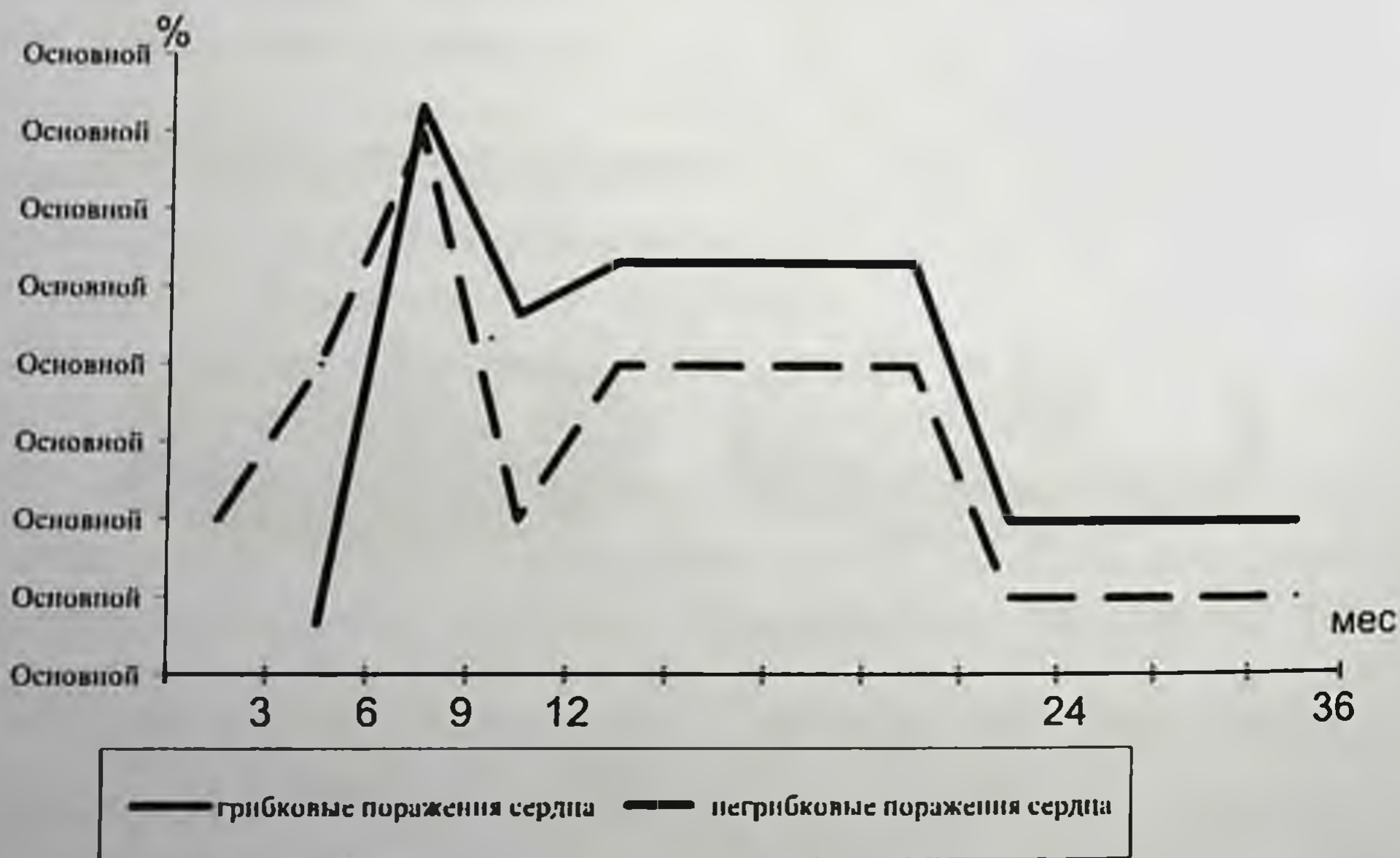


- мальчики

Рис2.1. Распределение обследованных детей в зависимости от пола



Болезни ИТКП



Болезни кардитом

Рис.2.2. Распределение обследованных детей в зависимости от возраста

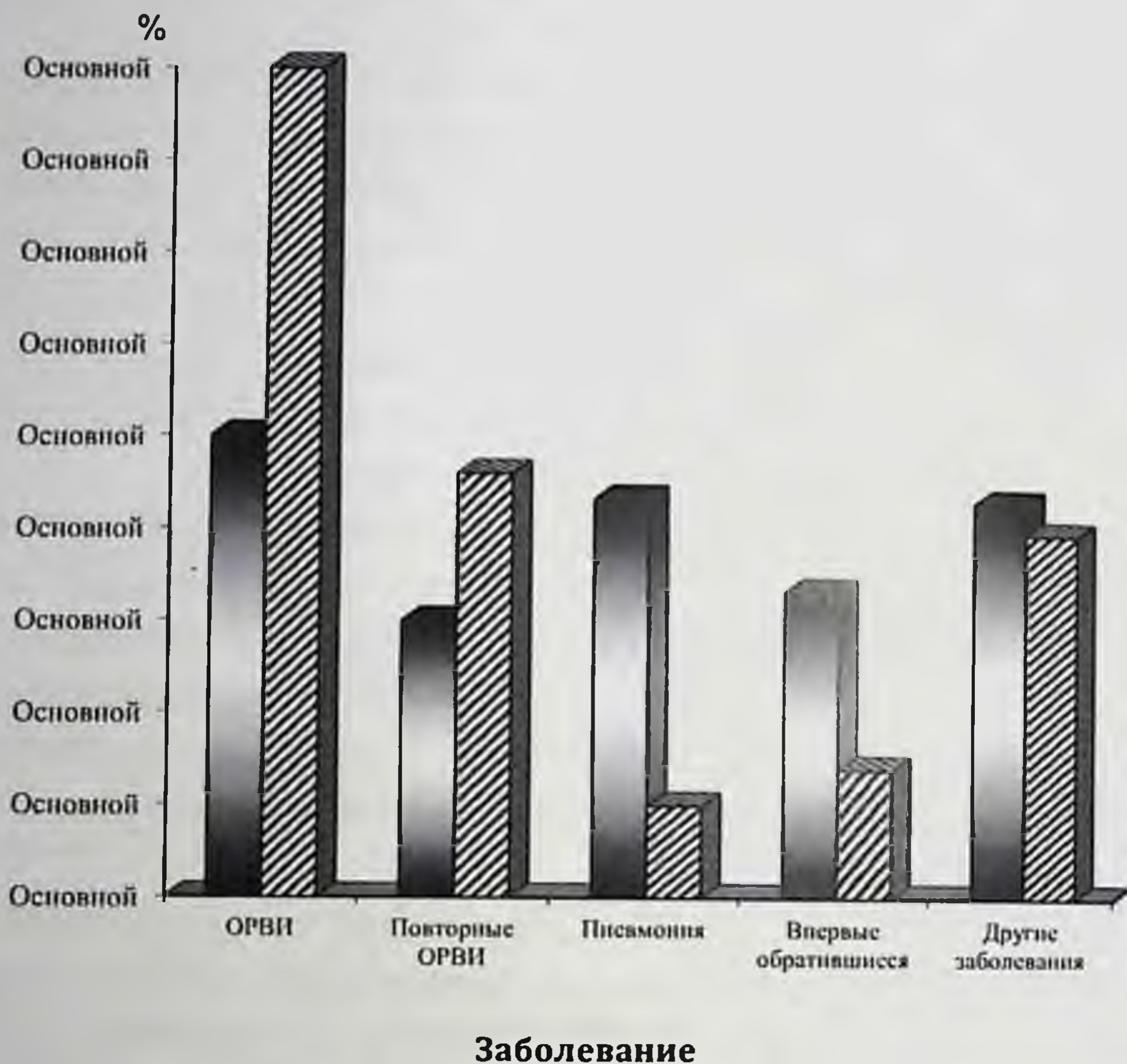
При сборе анамнеза у обследованных больных нами проанализированы ранее перенесенные заболевания, представленные на рис.2.3.

Данные диаграммы показывают, что среди перенесенных заболеваний у детей основной группы отмечались: пневмонии (13(21,7%) больных), повторные ОРВИ (9(15%) детей); ОРВИ непосредственно предшествовали заболеванию в 15(25%) случаях. Достаточно большой процент (13(21,7%) больных) составляли такие перенесенные заболевания как сепсис, ОКИ, вторичные энцефалиты, энцефалопатии; 10(16,7%) больных основной группы ранее не обращались к врачам.

В то же время, у больных детей из контрольной группы ОРВИ непосредственно предшествовала заболеванию в 18(45%) случаях, повторные ОРВИ отмечались в анамнезе у 9(22,5%) больных, перенесенная пневмония - у 2(5%) больных. У 8(20%) детей отмечались ранее перенесенный сепсис, ОКИ и другие заболевания. 3(7,5%) больных этой группы ранее не обращались к врачам.

Больные госпитализировались в стационар с различными диагнозами. Так, среди больных контрольной группы были выставлены в качестве основного диагноза: пневмония - 24 (60%), сепсис- 7(17,5%), обструктивный бронхит- 4(10%), ОРВИ-3(7,5%), кардит-2 (5%); у больных основной группы: пневмония-31 (51,7%), сепсис -21 (35%), ИТКП-4 (6,7%), обструктивный бронхит-3 (5%), кардит -1 (1,7%).

При обследовании больных детей большое значение нами придавалось исследованию преморбидного фона, как основному фактору формирования вторичного иммунодефицитного состояния в раннем детском возрасте, которые играют решающую роль в восприимчивости к инфекциям (таблица 2.1.).



□ Больные дети с грибковыми поражениями сердца
 ▨ Больные дети с негрибковыми поражениями сердца

Рис.2.3. Заболевания, перенесенные обследованными детьми до настоящего обращения

Анализируя данные табл.2.1 нужно отметить, что фоновые заболевания часто встречались у больных как основной, так и контрольной групп, что свидетельствует об их роли в развитии поражений сердца. Однако интерес представляет преобладание

у больных основной группы по сравнению с контрольной такой патологии, как анемия, гипотрофия, рахит, диатезы, причем в более тяжелых формах. Возможно, активная грибковая инфекция существовала у этих больных в течение определенного времени и усугубила течение этих заболеваний.

Таблица 2.1

Фоновые заболевания у обследованных больных

Группа	Анемия	Рахит	Гипотрофия	Диатезы
I группа n=60	57 (95%)	17 (28,3%)	20 (33,3%)	16 (26,7%)
II группа n=40	37 (92,5%)	9 (22,5%)	15 (37,5%)	9 (22,5%)

2.2. Методы исследования

Общеклиническое обследование больных детей проводилось в детском отделении клиники СамГосМИ. Специальные иммунологические исследования проводились в иммунологической лаборатории Научного Центра детской хирургии. Микологическое и серологическое исследования проводились на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории СамГосМИ, определение уровня общих фосфолипидов в сыворотке – в лаборатории иммуноферментного анализа при кафедре биохимии СамГосМИ. Определение активности ЛДГ - в проблемной лаборатории макро- и микроэлементов СамГУ.

Общеклиническое исследование включало подробный анализ заболевания с оценкой перенесенных и сопутствующих заболеваний, тщательный осмотр больных, данные общего анализа крови и кала. В рамках общеклинического обследования с целью выявления бактериальной микрофлоры всем больным проводился забор стерильным тампоном мазка из зева и посев его на кровяной пластинчатый агар, молочно-

солевой агар, среду Эндо, среду Сабуро. Больным сепсисом проводился посев стерильной крови на те же среды.

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивалось с помощью ЭКГ и ЭхоКГ методов исследования. Запись ЭКГ проводилась на трехканальном электрокардиографе ЭКЗТ-12-01 ГЕОЛИНК, ЭхоКГ - на аппарате Интерскан-256 фирмы Норманн с помощью линейного и конвексного датчика 5,5-7,5МГц.

2.2.1. Исследование иммуноглобулинов

Определение основных классов иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови проводилось по методу радиальной иммунодиффузии по Манчини с соавт. (1965), принцип которого заключается в том, что молекулы антигена радиально диффундируют из лунки и, встретившись с антителом, образуют кольцо преципитации. По величине кольца преципитации судят о концентрации того или иного класса иммуноглобулинов. Результаты реакции учитываются через 24 часа для IgA, IgG и через 48 часов для IgM. При этом измеряют образующиеся кольца преципитации в миллиметрах.

Материалом исследования служила сыворотка крови больного в количестве 0,5 мл.

2.2.2. Определение уровня ЦИК

Определение уровня ЦИК в сыворотке крови проводили с помощью стандартной тест-системы. Принцип метода основан на нефелометрии различной растворимости мономеров иммуноглобулинов в составе иммунных комплексов при наличии в среде полиэтиленгликоля (ПЭГ 6000).

2.2.3. Определение уровня общих фосфолипидов в сыворотке крови

Определение уровня общих фосфолипидов в сыворотке проводилось унифицированным методом Zilverstit и Devis [18]. Метод основан на определении липидного фосфора в осадке полученном после обработки сыворотки трихлоруксусной кислотой. Известно, что на фосфор приходится в среднем 4% массы молекулы фосфолипида, поэтому количество фосфора определенное в результате исследования умножают на 25. Полученное число указывает количество общих фосфолипидов.

2.2.4. Определение активности общей лактатдегидрогеназы.

Определение активности общей ЛДГ в сыворотке крови проводилось набором реактивов «Био-ла-тест» (фирма «Лакхема», Чехия). Принцип метода заключается в том, что α -лактат под действием фермента сыворотки в присутствии НАД окисляется в пируват по цветной реакции с 2,4-динитрофенилгидрозином. Оптическая плотность измеряется против воды при длине волны 510 нм.

Статистическая обработка материала производилась с помощью компьютера. Расчет средних, стандартной ошибки производился при помощи метода описательной статистики, для расчета достоверности различий в исследуемых группах применялся двухвыборочный t-тест с одинаковыми дисперсиями.

2.3. Специальные исследования.

2.3.1. Определение сферулярной формы грибов рода *Raecilomyces*

Для выделения грибов рода *Raecilomyces* мы использовали методику Ахуновой А.М. [18]. Способ осуществляется в два этапа.



Рис.2.3.1. Гриб Raecilomyces variotii

I этап. Кровь для исследования берется стерильным капилляром от аппарата Панченкова из мякоти безымянного пальца. Далее в равных частях переливается в две стерильные пробирки, содержащие по 5 мл гепаринизированной среды 199. Из первой пробирки, не позднее 15-20 мин от момента взятия крови, стерильной пипеткой забирается 1 капля крови, которая наносится на предметное стекло и покрывается покровным стеклом. Изучение образцов крови производится в световом микроскопе при $\times 60$ и $\times 400$. Целью исследования является нахождение тканевой паразитической формы гриба рода *Raecilomyces*. в виде эндоспор (рис.2.3.1), молодой (промежуточная форма) и зрелой сферулы. Могут также

встречаться бесформенные образования - оболочки опустевших сферул. В дальнейшем стекла сохраняются при комнатной температуре. Через 1,5 ч и 18 ч осуществляется повторное изучение с целью выявления прорастания мицелия.

II этап. Содержание второй пробирки инкубируется в гепаринизированной среде 199 при комнатной температуре в течение 18-34 ч. После окончания инкубации содержимое пробирки в количестве 1,5 мл тонким слоем разливается по поверхности агаровой среды Сабуро в 3 чашки Петри и далее сохраняется при комнатной температуре. Рост колоний происходит на 4-7-й день. Идентификацию грибов рода *Raecilomyses*, проводили по R.A. Samson [57].

Колонии грибов широко растущие, бархатисто-пушистой консистенции с ровными краями и приподнятым центром, к 14-му дню достигают 4-5 см в диаметре. Первоначальный цвет колонии белый, затем зелено-бирюзовый. По мере старения колонии приобретают желтую и в конечном варианте коричневую окраску (рис.2.3.2); имеют сладко-ароматический запах. При микроскопировании вегетативные гифы гладкостенные, зеленые в массе, шириной 1,5-3 мкм. Конидиофоры прямые, длиной до 120 мкм и шириной 1,5-2,6 мкм, произрастают из погруженных гиф или побочных ветвей воздушных гиф с мутовчатыми разветвлениями, на которых располагаются фиалиды от 2-х до 4-х в группе. Отдельные фиалиды произрастают прямо на гифах. Их цилиндрическая основа длиной 30-60 мкм и шириной 2-3 мкм переходит в тонкую трубочку, слегка отклоненную от основной оси клетки, к концу которой прикрепляются длинные неразветвленные цепочки конидий. Конидии округлой или эллипсоидальной

формы, размерами 2-3×3-5 мкм, гладкостенные, в массе зеленые.



Рис. 2.3.3. Колонии грибов рода Raecilotyces

Разграничение форм носительства пециломикозной инфекции от ее клинического выражения проводили согласно методическим рекомендациям, разработанным Ахуновой А.М. [1], путем подсчета зрелых сферул гриба рода *Raecilotyces*, в счетной камере Горяева. Для этой цели из мякоти безымянного пальца берут 0,02 мл крови, которую затем переливают в пробирку, содержащую 4 мл 0,85% стерильного физиологического раствора, подкрашенного метиленовым синим из расчета 10 мг красителя на 100 мл физиологического раствора. Пробирку с исследуемой кровью помещают в холодильник с температурой 0-+4⁰С на 15 мин для подкрашивания полисахаридной капсулы сферулы гриба красителем. Эффект охлаждения используется для приостановки дальнейшего развития сферул до их полного созревания и разрыва капсулы с выходом эндоспор в окружающую среду.

При исследовании счетную камеру Горяева заполняют разведенной кровью (в соотношении 1:200) и оставляют в горизонтальном положении на 1 мин для осаждения сферул гриба. Прямой количественный подсчет гриба рода *Raesciomycetes* проводят по всей сетке в больших квадратах, начиная с левого верхнего угла сетки. Для лучшего контрастирования затемняют поле зрения, опуская конденсор и закрывая диафрагму. Зрелые сферулы гриба *Raesciomycetes* имеют шарообразную форму, размером 10-30 мкм с выраженной капсулой, в которую заключены эндоспоры (рис. 2.3.3). В неокрашенном виде они имеют зеленоватую окраску с флюоресцирующим блеском, в окрашенном метиленовым синим – голубовато-синюю. Мелкие грибные клетки – эндоспоры, фиксированные на поверхности эритроцитов, не учитываются.



Рис.2.3.3. Сферулярная форма гриба Raesciomycetes

Расчет числа зрелых сферул производят исходя из разведения крови (200), числа сосчитанных квадратов (100) и объема одного большого квадрата (1/250).

$$X = \frac{C \times 250 \times 200}{100}$$

т.е. $X = C \times 500$

где X – число зрелых сферул гриба в 1 мкл крови

C – число зрелых сферул в 100 больших квадратах

Увеличение числа зрелых сферул в крови более 6 тыс. в 1 мкл. свидетельствует об активно текущем инфекционном процессе.

Определение других видов грибов, таких как *Candida albicans*, *Aspergillus* проводилось по общепринятым методикам.

2.3.2. Серологическое исследование

Включало постановку реакции пассивной гемагглютинации по В.И. Говало с аллергеном гриба *Raecilomyces* (30-дневный стерильный фильтрат культуральной среды гриба *P.viridis*).

ГЛАВА III.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ГРИБКОВЫХ ПОРАЖЕНИЯХ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА.

3.1. Клинико-патогенетические аспекты развития ИТКП при грибковой инфекции у детей раннего возраста

С целью изучения клинических особенностей ИТКП при поражении грибами рода *Paecilomyces*, а также установления патогенетических аспектов их развития, нами было обследовано 30 детей раннего возраста с пециломикозными ИТКП, которые составили основную группу. Забор крови производился в первые дни поступления в стационар и при выписке. Сравнение по всем изучаемым показателям проводилось с 20 больными детьми того же возраста с ИТКП, не имеющими на момент наблюдения признаков активной грибковой инфекции (контрольная группа).

У 14 (75%) больных ИТКП негрибковой этиологии и у 22 (73,3%) больных пециломикозными ИТКП заболевание развивалось одновременно с острыми проявлениями легочной патологии, которая, очевидно, способствуя перегрузке миокарда, усугубляла его поражение.

Как уже указывалось выше, фоновые заболевания, вызывая определенные нарушения в миокарде, «подготавливают» его к внедрению грибов. Эти нарушения должны, видимо, также рассматриваться нами как кардиопатии. Возникает вопрос: не вызваны ли рассматриваемые нами изменения в сердце еще до внедрения

грибковой инфекции другими факторами? Если да, то как разграничить токсические и обменные нарушения? Учитывая это, были детально изучены фоновые заболевания у детей с ИТКП из обеих групп.

Очевидно, что ощутимые изменения в миокарде могут вызываться анемией II-III степени, гипотрофией II-III степени, рахитом II-III степени, диатезами с выраженными проявлениями. Более же легкие степени этих заболеваний вряд ли приведут к столь ощутимым нарушениям, которые наблюдались у обследуемых детей. Результаты нашего исследования показали, что у детей из основной группы тяжелые формы фоновых заболеваний отмечались в незначительном количестве случаев: анемия II-III степени в 30% случаев, гипотрофия II-III степени в 10% случаев, рахит II степени в 10% случаев, выраженного диатеза не отмечалось; аналогичная ситуация наблюдалась и в контрольной группе: анемия II-III степени у них встречалась в 30% случаев, гипотрофия II-III степени в 20 %, рахит II степени в 5% случаев, выраженной клинки аллергического диатеза также не наблюдалось. Кроме того, следует отметить, что часто отмечаемая нами при пециломикозных ИТКП сердечная недостаточность I-IIА степени - явление не характерное для обменных кардиопатий. То есть в наших исследованиях основным этиологическим фактором развития кардиопатии можно считать инфекционно-токсический.

При изучении анамнеза больных детей с ИТКП из основной группы было установлено, что часто эти дети болели длительно и неоднократно лечились в различных лечебных учреждениях, но лечение зачастую оказывалось неэффективным или малоэффективным. При этом в процессе прогрессирования болезни появлялись кардиальные

симптомы: быстрая утомляемость, снижение активности, появление цианоза носогубного треугольника при плаче и кормлении. У тех больных, у которых отмечался «эффект» от проводимой общепринятой терапии (в основном, при этом на первый план выступали симптомы острой дыхательной недостаточности), отмечались в дальнейшем рецидивы, причем кардиальные признаки имели упорный характер.

У 22 (73,3%) больных основной группы, мы выявили постепенное развитие заболевания, из них у 14 (46,7%) детей оно длилось на момент поступления более 1 месяца.

У детей с негрибковыми ИТКП заболевание чаще (12(60%) больных) имело острое начало, развивалось обычно на фоне ОРВИ, пневмонии. Кардиальные признаки, как правило, являлись составной частью кардиореспираторного или обструктивного синдромов, т.е. с самого начала на первый план выступал не столько токсический, сколько гипоксический фактор. Лишь у 4 (20%) больных этой группы с сепсисом мы отмечали длительное, упорно-рецидивирующее течение кардиопатий.

Объективно у детей обеих групп мы отмечали, как правило, среднюю тяжесть состояния. Тяжелое состояние регистрировалось у детей сравниваемых групп обычно в начале заболевания, в момент острых проявлений легочной патологии, когда над токсическим фактором превалировал гипоксический.

При этом достаточно быстро наступало облегчение после ликвидации дыхательной, в ряде случаев невыраженной (I-IIA ст.) сердечной недостаточности. Значительному улучшению состояния, снижению интоксикации способствовало и назначение больным контрольной группы с первых дней поступления в стационар антибиотикотерапии. У детей с

негрибковыми ИТКП, если кардиопатия не сопутствовала сепсису, очень эффективными оказались полусинтетические пенициллины или же комбинация их с препаратами аминогликозидного ряда.

В первые дни пребывания в стационаре детям из основной группы также назначались антибиотикотерапия и посиндромное лечение. Однако, после исчезновения ряда симптомов кардиореспираторного и обструктивного синдромов у детей данной группы отмечалась менее положительная динамика заболевания, чем у больных контрольной группы: сохранялись повышение температуры тела, признаки интоксикации, часто, симптомы сердечной недостаточности.

Кожные покровы больных были бледными с нерезко выраженным периоральным цианозом. Для больных контрольной группы характерно было достаточно быстрое исчезновение бледности, цианоза по мере улучшения состояния, у больных же с грибковой инфекцией бледность кожи сохранялась длительно. У больных детей с грибковыми ИТКП довольно часто отмечалась лимфоаденопатия.

Цианоз носогубного треугольника, хотя мы и наблюдали одинаково часто у больных обеих групп, но у больных основной группы сохранялся длительно, что указывает, возможно, на более длительное существование сердечной недостаточности и интоксикации.

Признаки сердечной недостаточности отмечались у всех больных грибковыми ИТКП, преимущественно I и IIА степени, и они не исчезали без назначения противогрибковых средств. В ряде случаев повторного поступления одних и тех же больных, не получавших специфического лечения, наблюдалось усугубление сердечной недостаточности, что указывает, по-

видимому, на высокие токсические свойства грибов рода *Raecilomyces*.

Одышка, отмечавшаяся при поступлении в стационар у большинства (18 (90%)) больных контрольной группы и у всех больных основной группы зависела от сопутствующей патологии легких и имела инспираторный либо, при наличии обструктивного синдрома, смешанный характер. В дальнейшем она исчезала по мере ликвидации дыхательной и сердечной недостаточности.

Аускультативная картина в легких зависела, в основном, от характера легочного заболевания: жесткое или ослабленное везикулярное дыхание, крепитация или мелкопузырчатые влажные, сухие свистящие хрипы.

Область сердца не изменена, границы, как правило, в пределах нормы. Однако в ряде тяжелых случаев мы отмечали некоторое расширение границ сердца влево, реже вправо, что, возможно, являлось результатом значительного снижения тонуса миокарда.

При аускультации сердца выявлялась тахикардия и часто значительная дыхательная аритмия. Отмечалось приглушение сердечных тонов, прежде всего I тона. Акцент II тона над легочной артерией определялся у 8 (26,7%) больных основной группы и у 4 (20%) больных контрольной группы. У 9 (45%) больных непециломикозными ИТКП и у 20 (66,7%) больных ИТКП пециломикозной этиологии мы выслушивали систолический шум на вершущке и в точке Боткина. При этом шум был непродолжительным, имел мягкий, дующий характер. У 3 (10%) больных с пециломикозными ИТКП и 2 (10%) больных с непециломикозными ИТКП также выслушивался шум во втором межреберье слева.

У 8 (40%) детей в контрольной группе и у 20 (66,7%) больных основной группы, обычно при сепсисе, отмечалась гепатомегалия. Селезенка пальпировалась у края реберной дуги у 8 (26,7%) больных с пециломикозными ИТКП и у 3 (15%) больных с непециломикозными ИТКП.

Со стороны общеклинической лаборатории у детей с ИТКП негрибковой этиологии в периферической крови выявлялись: дефицитная анемия, в основном I степени; нейтрофильный лейкоцитоз, по-видимому, отражал последствия недавно перенесенной респираторной инфекции, имевшееся на момент обследования острое заболевание либо сепсис. Ускорение СОЭ являлось отражением активно текущего основного заболевания.

Для детей с ИТКП пециломикозной этиологии характерными признаками были: стойкая анемия, умеренный лейкоцитоз со сдвигом лейкоформулы вправо, за счет лимфоцитоза или моноцитоза; СОЭ, как правило, была ускоренной, но незначительно.

При проведении ЭКГ исследования больным с ИТКП наиболее частыми признаками были: удлинение интервала QT на 0,03-0,05 сек у детей контрольной группы, более 0,05 сек - у детей основной группы, а также уплощение зубца Т обычно во II стандартном, 5 и 6 грудных отведениях. Вышеуказанные изменения указывают на диффузные нарушения биоэлектрических процессов в миокарде желудочков, они чаще встречались у больных с грибковой инфекцией.

У 4 (20%) больных мы отмечали признаки перегрузки левого желудочка, у стольких же больных - перегрузку правого желудочка, что в первом случае свидетельствует о достаточно выраженных дистрофических изменениях сердечной мышцы, а

во втором – о реальной перегрузке в результате значительных изменений со стороны дыхательной системы.

У больных детей основной группы признаки перегрузки левого желудочка (высокий зубец R в V₅₋₆, удлинение времени внутреннего отклонения в соответствующих отведениях) регистрировались чаще.

У 6 (20%) больных данной группы отмечалось снижение зубца R во всех отведениях, что указывает на диффузные нарушения биоэлектрических процессов в миокарде предсердий.

У всех больных нами выявлена синусовая тахикардия.

В целом, изменения на ЭКГ при ИТКП различной этиологии представлены в табл.3.1.1.

Таблица 3.1.1.

ЭКГ изменения при ИТКП

Характер изменений	Грибковые ИТКП n=30	Негрибковые ИТКП n=20
Синусовая тахикардия	30 (100 %)	20 (100%)
Диффузные изменения в миокарде желудочков, в т.ч. нарушения реполяризации	15 (50%)	5 (25%)
Признаки перегрузки миокарда левого желудочка	12 (40%)	4 (20%)
Признаки перегрузки миокарда правого желудочка	6 (20%)	4 (20%)
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	6 (20%)	2 (10%)
Экстрасистолия	1 (3,3%)	-

Показатели ЭхоКГ у больных с ИТКП пециломикозной этиологии имели некоторые особенности. Так, при неизмененных размерах правого желудочка у обследуемых больных, у больных основной группы мы отмечали увеличение полости левого желудочка в систолу (P<0,05) и диастолу (P<0,01). Клинически это подтверждается более частым

наличием признаков сердечной недостаточности I и II А степени при грибковых ИТКП. У 2 (6,7%) детей данной группы была обнаружена гипокинезия ЗСЛЖ, которая компенсировалась выраженной гиперкинезией МЖП у 13 (43,3%) детей. У детей контрольной группы гиперкинезия МЖП или ЗСЛЖ отмечалась у 8 (40%) случаев, гипокинезии стенок мы не наблюдали.

ФИ при грибковых ИТКП была достоверно ($P < 0,001$) увеличена параллельно с достоверным увеличением УО ($P < 0,001$), V_d ($P < 0,01$) и V_c ($P < 0,05$), что, как нам кажется, свидетельствует о включении компенсаторных механизмов организма, в ответ на появление признаков острой сердечной, а зачастую и дыхательной недостаточности. Сравнительная характеристика показателей ЭхоКГ у детей с ИТКП различной этиологии приведена в таблице 3.1.2.

Рентгенологическое исследование было информативным, как правило, лишь в отношении легких. При этом отмечалась картина пециломикозного альвеолита: усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента, с наличием мелкоочаговых теней по ходу сосудов и бронхов с тенденцией к слиянию. Корни легких расширены, с перибронхиальной инфильтрацией, содержат увеличенные лимфоузлы. Границы сердца не изменялись.

При бактериологическом исследовании мазков из зева положительный результат был выявлен лишь у одного больного основной группы (*St. aureus*), при посеве стерильной крови аналогичный результат получен у того же больного.

Микологическое исследование показало, что содержание сферул грибов рода *Raeciomycetes* у больных с ИТКП пециломикозной этиологии в 1 мкл крови составило $16,1 \pm 0,46$ тыс., а у больных контрольной группы $6,2 \pm 0,26$ тыс. При взятии

мазков из зева и посева на среду Сабуро в основной группе у 14(46,7%) детей выделены колонии грибов рода *Raecilomyces* вида *viridis*, из крови колонии этих грибов были выделены у тех же больных в 10%(2 больных) случаев. Грибы рода *Candida albicans* выявлены у 5 (16,7%) больных основной группы.

Серологическое исследование в основной группе показало, что титры специфических агглютинирующих антител к грибу повышались от 1:6 - 1:12 до 1:48 и выше, что свидетельствовало об активности инфекционного процесса; в контрольной группе наблюдались исходно низкие титры специфических антител и отсутствие их нарастания в динамике.

Проведенные нами специальные исследования показали следующие результаты. Среди показателей гуморального иммунитета у детей с негрибковыми ИТКП мы установили достоверное повышение лишь IgG ($P < 0,05$), в то время как при грибковых ИТКП отмечалось достоверное повышение всех трех классов иммуноглобулинов (IgA ($P < 0,001$), IgM ($P < 0,001$), IgG ($P < 0,001$)) по сравнению с группой здоровых детей.

Эти данные указывают на поликлональную активацию иммунитета в условиях иммунодефицита. Иными словами, ИТКП развивается не на первом этапе активации пециломикозной инфекции, который происходит на фоне снижения защитных сил организма, а на втором - в уже сенсibilизированном организме. IgA обладают способностью активировать фагоцитирующие клетки, тем самым инициируя фагоцитоз грибов [122]. С этой способностью мы связываем повышение уровня IgA у больных с пециломикозными поражениями. Увеличение уровня IgM обусловлено, по-видимому, его преимущественным участием в образовании патологических ЦИК, повышение IgG связано с наличием

инфекционного процесса и определенной длительностью за болевания. В целом, поликлональная активация гуморального иммунитета отражает преобладающее участие в процессе реакции III типа, что проявляется высокими показателями ЦИК в сыворотке больных основной группы. Данные иммунологического исследования приведены в таблице 3.1.3.

Таблица 3.1.2.

Эхокардиографические показатели у здоровых и у детей раннего возраста с ИТКП (M±m)

ЭхоКГ показатели	Здоровые дети n=21	Больные с негрибковыми ИТКП n=20	Больные с грибковым ИТКП n=30	Достоверность по отношению к здоровым	Достоверность по отношению к контрольной группе
Дд См	2,4±0,035	2,2±0,051	2,66±0,75	P<0,01 P*<0,01	P<0,001
Дс см	1,49±0,0241	1,46±0,060	1,60±0,044	P<0,05	-
ТЗСЛ Ж См	0,43±0,014	0,48±0,025	0,48±0,018	P<0,05	-
Дпж См	0,83±0,035	0,85±0,053	0,86±0,037	-	-
Vс Мл	6,32±0,28	6,22±0,221	5,21±0,338	P<0,05	P<0,05
Vд Мл	20,68±0,68	25,78±1,054	26,56±1,481	P<0,01 P*<0,001	-
УО Мл	14,18±0,60	19,54±0,91	21,35±1,288	P<0,001 P*<0,001	-
ФИ Ед	0,68±0,017	0,76±0,007	0,80±0,009	P<0,001 P*<0,001	P<0,001

P - достоверность показателей основной группы

P* - достоверность показателей контрольной группы

Что касается биохимических показателей, то общие фосфолипиды сыворотки достоверно повышены у больных

детей основной группы как по сравнению с нормой ($P < 0,001$), так и по сравнению с показателями общих фосфолипидов у детей контрольной группы ($P < 0,01$) (табл.3.1.4.).

Грибы рода *Raesiomyces* являются продуцентом экзогенной ФЛА₂, обладающей ферментативной и гемолитической активностью [18]. Содержание грибов у больных с ИТКП пеницилломикозной этиологии достаточно высокое и вызывает ощутимую активность грибковой ФЛА₂, что объясняет столь заметное повышение у них уровня общих фосфолипидов в сыворотке.

Таблица 3.1.3.

Показатели гуморального иммунитета и ЦИК у здоровых детей и у детей раннего возраста с ИТКП ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые n=21	Больные ИТКП негрибковой этиологии n=20	Больные ИТКП грибковой этиологии n=30
IgA г/л	0,78±0,05	0,78±0,09	1,14±0,08 P<0,01 P* < 0,001
IgM г/л	0,92±0,05	0,99±0,07	1,29±0,08 P<0,05 P* < 0,001
IgG г/л	8,63±0,06	9,58±0,36 P* < 0,05	10,14±0,31 P>0,1 P* < 0,001
ЦИК %	94,5±1,0	112,9±8,5 P* < 0,05	130,0±6,6 P>0,1 P* < 0,001

P - по отношению к контрольной группе

P* - по отношению к группе здоровых

Уровень ЛДГ при ИТКП негрибковой этиологии достоверно повышен ($P < 0,001$) и соответствует литературным данным [18].

Уровень ЛДГ при пециломикозных 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.3.1.4.). 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 ФЛ_{A2} в процессах гемостаза. Такое поражение сосудов микроциркуляции, нарушая процессы тканевого обмена во всех органах, и, прежде всего, в сердце, усугубляет гипоксию, вызванную основным процессом. 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.

Таблица 3.1.4.

Сравнительная характеристика биохимических показателей у здоровых детей и у детей раннего возраста с ИТКП.

($M \pm m$)

Показатель	Здоровые n=21	Больные ИТКП негрибковой этиологии n=20	Больные ИТКП пециломикозно й этиологии n=30
Общие фосфолипиды г/л	1,58±0,1	1,71±0,09	2,1±0,08 P<0,01 P* < 0,001
Общая ЛДГ ЕД/л	141,3±6,9	173,6±3,6 P* < 0,001	185,1±3,4 P < 0,05 P* < 0,001

P - по отношению к контрольной группе

P* - по отношению к группе здоровых

В целом, клиническое течение грибковых ИТКП характеризуется постепенным развитием заболевания, хотя выраженное проявление кардиальных симптомов часто совпадает с легочными проявлениями пециломикоза. Без своевременного назначения этиотропной терапии рассматриваемое заболевание имеет склонность к стойкому (15(50%) больных) и хроническому (2 (6,6%) больных) течению с длительным сохранением признаков интоксикации и сердечной недостаточности I и IIА степени. Если этиопатогенетическое лечение назначено вовремя, в адекватных дозах, то исход заболевания – благоприятный.

Приводим пример инфекционно-токсической кардиопатии пециломикозной этиологии.

Больной Дагаров Б., 1 г. 2 мес., поступил в детское отделение клиники СамМИ с диагнозом: острая пневмония.

Ребенок от 2-й беременности и 2-х родов. Родился в срок, весом 3000 г., ростом 48 см. Со слов матери до настоящего заболевания ничем не болел. Настоящее заболевание длилось 5 мес., развивалось постепенно, отмечался кашель, снижение аппетита, вялость, периодически появлялись обычно на фоне субфебрильной температуры приступы одышки, хрипящего дыхания, выраженного кашля. Неоднократно лечился антибиотиками, без особого успеха.

При поступлении состояние средней тяжести, ребенок несколько беспокоен. Температура тела 37,5°C. Кожные покровы бледные, цианоз носогубного треугольника. Лимфоаденопатия. Дыхание учащено до 45 в 1 мин; слышны дистанционные хрипы, отмечается раздувание крыльев носа и участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. В легких с обеих сторон, больше справа мелкопузырчатые влажные и свистящие сухие хрипы. Границы сердца не

изменены, тоны сердца - приглушены, негрубый систолический шум на вершухе и в точке Боткина. Тахикардия до 144 в 1 мин. Зев умеренно гиперемирован. Живот мягкий, печень выступает на 2,5 см, селезенка не увеличена. Стул и диурез в норме.

На ЭКГ: синусовая тахикардия, признаки перегрузки правого желудочка,

неполная блокада правой ножки пучка Гиса, СЛС-синдром (рис. 3.1.1.). На ЭхоКГ: гиперкинезия МЖП, дилатация правого желудочка, усиление сократимости. На рентгенограмме: на фоне усиленного легочного рисунка и корня отмечается очаговая инфильтрация, больше выраженная справа.

В анализе крови: Нв - 94 г/л, Эр.- $3,92 \times 10^{12}$ г/л, лейкоц. - $11,0 \times 10^9$ г/л, п/я - 2%, с/я - 38%, лимф.- 44%, эоз - 2%, мон - 5%, СОЭ - 11 мм/ч, грибы рода *Raeciomycetes* - 12 тыс в 1 мкл. Мазок из зева: колонии грибов рода *Raeciomycetes* вида *viridis*. Серологическое исследование: титры специфических антител до и после лечения - 1:6-1:96. Иммунологическое исследование: IgA- 1,3 г/л, IgM-1,7г/л, IgG- 12,2 г/л, ЦИК - 130%; биохимическое исследование: ЛДГ - 183,4 ЕД/л, общие фосфолипиды - 2,15 г/л.

Клинический диагноз: Внебольничная очаговая, осложненная обструктивным синдромом пневмония, вызванная грибами рода *Raeciomycetes*, затяжное течение. Инфекционно-токсическая кардиопатия, стойкое течение, сердечная недостаточность IIА ст. Инфекционно-алиментарная анемия I ст.

На фоне лечения флуконазолом 50 мг х 1 раз в сутки, эуфиллином, преднизолоном в/в для снятия симптомов обструкции, индометацином, кальция глюконатом состояние ребенка быстро улучшилось: нормализовалась температура,

исчезли хрипы в легких, шум в сердце и тахикардия. На ЭхоКГ: нормализация кинетики МЖП, сократительной способности миокарда. Уменьшение количества грибов в 1 мкл до 6,5 тыс. Специальные исследования: IgA - 1 г/л, IgM - 1,7 г/л, IgG - 11,7 г/л, ЦИК - 110%, ЛДГ - 155,1 ЕД/л, фосфолипиды - 1,5 г/л.

В удовлетворительном состоянии ребенок выписан на 17-й день.

Обобщая все вышесказанное, патогенетические аспекты ИТКП пеницилломикозной этиологии можно представить следующим образом. Воздействию инфекции на миокард уже предшествуют некоторые изменения метаболического и дистрофического характера, вследствие наличия у этих детей различных фоновых заболеваний. Последние способствуют также снижению иммунологической реактивности ребенка.



Рис.3.1.1. Электрокардиограмма больного Дагарова Б. 1 г.2 мес.

По-видимому, в большинстве случаев токсическое поражение миокарда происходит не сразу, за исключением массивного инфицирования. Проходит определенный промежуток времени, необходимый для «адаптации»

инфекции в организме, что для макроорганизма проявляется как сенсibilизация. Это предположение подтверждают высокие показатели гуморального иммунитета в виде поликлональной активации у детей с пециломикозными ИТКП. В определенный момент состояние миокарда и состояние инфекции в организме приводят к поражению органа токсического характера. Как показали наши исследования, этот момент часто совпадает с острыми проявлениями легочного пециломикоза. Как известно, грибок рода *Paecilomyces* обладает пневмотропностью. Можно предположить, что грибы здесь находят наиболее благоприятную среду обитания. Итак, «совпадение» начальных проявлений ИТКП и легочного пециломикоза, несомненно, можно объяснить резко возросшей нагрузкой на миокард.

Явления дыхательной недостаточности, обструкции ведут за собой гипоксемию, гипоксию, гипертензию в малом кругу кровообращения, которые в свою очередь ложатся непосильным грузом на ослабленный токсическим влиянием грибковой инфекции миокард. Развивается сердечная недостаточность. Одним из факторов, облегчающих распространение возбудителя и его токсинов в тканях является ФЛА₂. Её активность зависит напрямую от содержания грибов.

Нарушение функций внешнего (альвеолит, обструктивный бронхит) и внутреннего (системный васкулит) дыхания, присоединение гемодинамической гипоксии (сердечная недостаточность) при ИТКП пециломикозной этиологии в совокупности вызывают достаточную напряженность окислительно-восстановительных процессов для выявления достоверных различий в показателях ЛДГ у детей с пециломикозными и непециломикозными ИТКП.

Отсутствие этиотропного лечения, вследствие невыявления грибов рода *Raesciomycetes*, способствует стойкому либо хроническому течению заболевания.

3.2. Клинико-патогенетические аспекты развития кардитов пециломикозной этиологии у детей раннего возраста

С целью выявления патогенетических механизмов и клинических особенностей развития пециломикозных кардитов, было обследовано 30 детей раннего возраста с пециломикозными кардитами, которые составили основную группу. Забор крови для анализов производился в первые дни поступления в стационар и при выписке. Сравнение по всем изучаемым показателям проводилось с 20 больными детьми того же возраста с кардитами непещиломикозной этиологии (контрольная группа).

Дети с кардитами пециломикозной этиологии имели характерный анамнез: многие из них болели повторно (5(16,7%) случаев), имея рецидивы, чаще «пневмоний», или болели длительно (17(56,7%) больных) с некоторыми улучшениями в процессе лечения, либо с ухудшением состояния и отсутствием эффекта. Больные кардитами негрибковой этиологии чаще указывают на острое начало заболевания (13 (65%) больных) с симптомов ОРВИ, либо вскоре после нее. Лишь у 7 (35%) больных контрольной группы кардит развивался постепенно.

В большинстве случаев пециломикозных кардитов в качестве основного диагноза выставлялась легочная патология: пневмонии, бронхиты. Возможно, в ряде таких случаев под «маской» этих заболеваний скрывалась сердечная

недостаточность. Учитывая то, что зачастую заболевание рецидивировало или прогрессировало, целью лечебной программы врачей было найти рациональное сочетание антибиотиков, причем по мере увеличения длительности заболевания возрастала их мощность и широта спектра, что естественно усугубляло течение болезни. Во многих случаях обследование сердца проводилось и на начальных этапах заболевания, однако глубокие изменения при этом не всегда выявлялись, что можно объяснить наличием в тех случаях дистрофических изменений токсического характера, которые вследствие неверного лечения явились благоприятным фоном для развития воспалительных изменений в момент массивной инвазии грибами.

Клинически у всех обследуемых нами детей с кардитами пециломикозной этиологии отмечалось тяжелое или очень тяжелое состояние. У 15 (75%) больных кардитом непещиломикозной этиологии состояние было также тяжелым, у 5 (25%) больных этой группы – среднетяжелым.

Температура тела у детей контрольной группы была, как правило, субфебрильной или нормальной, фебрильной она была лишь в момент разгара ОРВИ. Температура обычно хорошо снижалась по мере исчезновения вирусной инфекции, при сепсисе – на фоне адекватной антибиотикотерапии.

Дети же основной группы имели в разгар болезни почти всегда фебрильную температуру, которая в ряде случаев доходила до 39-40⁰С. Температура у этих детей носила упорный характер, не поддаваясь действию антипиретиков. Однако, температура тела сразу же снижалась до субфебрильных или нормальных цифр после дачи противогрибкового препарата флуконазола.

Кожные покровы у детей основной группы имели сероватый цвет с мраморным оттенком, в некоторых случаях напоминая окраску кожных покровов у больных с септическим эндокардитом. Вышеуказанный симптом свидетельствует о выраженности процессов интоксикации.

У всех больных отмечался значительный цианоз носогубного треугольника, у 8 (26,7%) больных основной группы - акроцианоз. Часто отмечалась повышенная потливость.

Больных с кардитами беспокоил навязчивый, преимущественно влажный кашель, усиливающийся в горизонтальном положении.

Сердечная недостаточность развивалась быстро, часто с первых дней заболевания. Признаки недостаточности сердца выявлялись у всех больных кардитом, обычно по левожелудочковому типу: влажный кашель, одышка (особенно заметная при физическом напряжении и ночью); нарушения ритма сердца. В тяжелых случаях снижался диурез, появлялась пастозность тканей, увеличивалась печень, т.е. недостаточность становилась тотальной.

Так как большая часть больных основной группы (18(60%)) поступила в стационар с основным диагнозом "пневмония", то значительная одышка, влажный кашель, цианоз и изменения в легких расценивались врачами как выраженное воспаление. В связи с известной пневмотропностью грибов рода *Raesiomyces*, мы тоже склоняемся к мнению о наличии в данных случаях явлений пециломикозного альвеолита. Однако, длительно существующая сердечная недостаточность значительно усугубляет патологические процессы в легочной ткани. Положительной динамики в легких не удалось достигнуть без

"подключения" современной комплексной терапии сердечной недостаточности.

Одышка характеризовалась тахипноэ с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры и раздуванием крыльев носа. При аускультации определялись часто разнокалиберные влажные хрипы, для исчезновения которых в большинстве случаев требовалась не только антибактериальная терапия, но и лечение, направленное на устранение сердечной недостаточности.

Одышка являлась ведущим и постоянным симптомом у обследуемых больных. Частота дыхания у большинства больных основной группы превышала норму на 50 и более процентов. Характерным признаком одышки при пециломикозных кардитах можно считать смешанный тип ее, так как сердечная недостаточность часто либо сочетается с пециломикозным альвеолитом, для которого характерен обструктивный синдром, либо "маскируется" этим синдромом. Влажный навязчивый кашель, усиливающийся при перемене положения, и обилие влажных хрипов в легких довершают картину левожелудочковой сердечной недостаточности.

Объективно область сердца у больных контрольной группы не изменена, что свидетельствует об остром характере заболевания. Пульс – удовлетворительного, в тяжелых случаях – пониженного наполнения. Верхушечный толчок был слаборезистентным у всех больных. Границы сердечной тупости были расширены: влево - значительно, вправо – умеренно.

При осмотре сердечной области у 3 больных в основной группе мы отмечали намечающийся сердечный горб, свидетельствующий о длительности заболевания. Верхушечный толчок у 26 (86,7%) больных ослаблен, у 4

(13,3%) - приподнимающийся. Границы относительной сердечной тупости расширены значительно и в обе стороны, но больше - влево.

При аускультации сердца отмечалась приглушенность I тона на верхушке. II тон над легочной артерией у 17 (56,7%) больных основной группы и у 11 (55%) больных контрольной группы был усилен, что связано в первую очередь с сопутствующей патологией в легких и с пассивной легочной гипертензией в результате сердечной недостаточности.

Ритм галопа мы выявили у 7 (35%) больных непециломикозным миокардитом и у 10 (33,3%) больных основной группы. Систолический шум отмечался у всех больных, однако различной интенсивности: у ряда детей контрольной группы (9(45%)) он носил мышечный характер, быстро исчезал в процессе лечения; у остальных больных этой группы и у 19 (63,3%) больных основной группы выслушивался достаточной грубый шум на верхушке, зачастую и в точке Боткина. У 11 (36,7%) больных пециломикозным кардитом отмечался грубый, сливающийся с I тоном систолический шум относительной недостаточности митрального клапана. У этих детей, как правило, обнаруживалась кардиомегалия, значительная дилатация полости левого желудочка и выраженная сердечная недостаточность (IIБ - III ст.), шум в таких случаях более стойкий. У 9 (30%) больных основной группы и у 3 (15%) больных контрольной группы выслушивался систолический шум над легочной артерией.

Нарушения ритма сердца аускультативно проявлялись выраженной, резистентной к терапии сердечными гликозидами тахикардией, у 1 больного основной группы

отмечалась пароксизмальная тахикардия. На фоне уменьшения тахикардии длительно выявлялась дыхательная аритмия.

Мы отмечали уменьшение наполнения и напряжения пульса у большинства больных, что коррелировало с тяжестью недостаточности сердца.

Вздутие живота и гепатомегалия были постоянными симптомами у больных обеих групп. Увеличение печени при пециломикозе связано не только с развитием сердечной недостаточности, но и непосредственно с основным заболеванием. Спленомегалия в основной группе встречалась у 14 (46,7%) больных, а в контрольной у 7 (35%) больных.

У 2 больных пециломикозным кардитом отмечались признаки ДВС-синдрома (геморрагическая сыпь, кровотечение).

Данные общеклинических анализов у больных контрольной группы не были показательными, отражая обычно активный или недавно закончившийся инфекционный процесс.

Со стороны общеклинических исследований у всех детей основной группы выявлялись признаки дефицитной анемии, в лейкоцитарной формуле отмечались лимфоцитоз или моноцитоз. В особо тяжелых случаях моноцитоз сочетался со сдвигом лейкоформулы влево.

Очень характерным, хотя и неожиданным симптомом, была значительно ускоренная СОЭ. Ее значения были тем выше, чем тяжелее состояние больного, несмотря на выраженность сердечной недостаточности, что, по-видимому, свидетельствует о массивности инвазии гриба, приводящей к развитию экзо- и эндотоксических процессов при данной патологии.

Так как при проведении ЭКГ исследования нами был выявлен ряд различий у больных сравниваемых групп, результаты этого исследования мы приводим здесь подробно.

У больных контрольной группы полученные нами данные, в целом, не отличались от литературных. Так, снижение вольтажа зубцов мы отмечали у 8 (40%) больных детей, преимущественно в тяжелых случаях.

Синусовая тахикардия наблюдалась у всех больных кардитом, при этом у 14 (70%) детей она была значительной (более 160 в 1 мин) и стойкой.

Мы редко наблюдали в своих исследованиях отмечаемое многими авторами замедление атриовентрикулярной проводимости; нарушения внутрижелудочковой проводимости отмечены у 4 (20%) больных детей. У 3 (15%) больных отмечалось увеличение систолического показателя более 0,05 с, что косвенно свидетельствует о нарушении сократительной способности миокарда.

$\angle\alpha$ у 8 (40%) больных детей был в пределах от 90 до 120°, что говорит об отклонении электрической оси сердца у них вправо. Это считается характерным для детей раннего возраста и рассматривается как признак раннего вовлечения в процесс компенсации миокарда правого желудочка и вторичной патологической гипертензией МКК [119]. У 5 (25%) больных электрическая ось сердца отклонена влево. У оставшейся части детей отмечалось нормальное положение электрической оси сердца, что, учитывая возрастные особенности ЭКГ у детей раннего возраста, можно рассматривать как маскировку гипертрофии левого желудочка.

Нарушения реполяризации, проявлявшиеся в виде уплощения зубца Т и смещении сегмента ST выявлены у 8

(40%) детей с кардитом. Примерно у половины больных отмечались изменения предсердного комплекса.

Признаки гипертрофии левого желудочка регистрировались нами у 14 (70%) больных, а правого желудочка – у 5 (25%) больных.

Нарушения ритма встречались нечасто. Так, лишь у 1 (5%) больного данной группы выявлена желудочковая экстрасистолия, у 2 детей (10%) – неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

При проведении ЭКГ исследования нами был выявлен ряд особенностей, характеризующих пециломикозные кардиты.

Так, снижение вольтажа зубцов, регистрируемое у почти половины больных контрольной группы, в основной группе выявлялось только у 5 (16,7%) больных детей, что говорит об определенной давности заболевания.

Выраженная синусовая тахикардия, стойкая к терапии, отмечалась у 28 (93,3%) больных с кардитами пециломикозной этиологии. У 1 больного отмечалась пароксизмальная тахикардия.

У 12 (40%) больных в тяжелых случаях мы наблюдали признаки электрической альтернации, указывающей на глубокие органические изменения в миокарде.

Замедление атриовентрикулярной проводимости выявлялось довольно часто, хотя в большинстве случаев – относительное. Нарушение внутрижелудочковой проводимости определялось у 10 (33,3%) больных.

У больных с выраженной левожелудочковой недостаточностью отмечались явления перегрузки левого предсердия в виде уширения зубца Р более 0,12 с в

стандартных отведениях, двугорбого или двухфазного R в грудных отведениях.

Признаки гипертрофии желудочков в основной группе встречались чаще, чем в контрольной: левый желудочек – у 26 (86,7%) больных, правый – у 15 (50%) больных.

Нарушения реполяризации выявлены у 20 (66,7%) больных основной группы против 8 (40%) в контрольной.

Не очень часто, как и в группе больных непециломикозным кардитом, отмечались нарушение ритма: у 6 (20%) детей основной группы регистрировалась желудочковая экстрасистолия, у 6 (20%) – неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Сравнительная характеристика ЭКГ изменений при кардитах пециломикозной и непециломикозной этиологии приведена в таблице 3.2.1.

Данные ЭхоКГ исследования показали достоверное увеличение размеров полости левого желудочка в диастолу ($P < 0,001$), а также полости правого желудочка ($P < 0,001$) у больных основной группы по отношению к показателям в контрольной группе.

Также отмечалось увеличение толщины ЗСЛЖ у большинства больных данной группы, что большинство авторов связывает с ее отеком.

Гипокинезия стенок наблюдалась чаще (у 8 (26,7%) больных), чем у больных контрольной группы (у 4 (20%) больных). У 17 (85%) больных контрольной группы и у всех больных основной группы выявлялась гиперкинезия стенок левого желудочка, что подтверждает ее роль в поддержании гемодинамики.

Относительно ФИ хотелось бы отметить, что в ряде тяжелых случаев мы не наблюдали столь значительного

уменьшения показателей ФИ, как указывает ряд литературных источников, а напротив – резкое повышение этого показателя. Нам кажется, это можно объяснить преобладающим влиянием у детей раннего возраста симпатической нервной системы над парасимпатической. В случае развития сердечной недостаточности, симпатическая нервная система, как известно, одной из первых включается в процессы, направленные на компенсацию сердечной деятельности [60,94,193]. В зависимости от выраженности нарушений и от возраста больного ребенка такая «компенсация» при неустойчивости функций всех систем у детей раннего возраста может быстро привести к декомпенсированному преобладанию симпатической системы, что и выражается резким увеличением показателей ФИ на ЭхоКГ у ряда больных с тяжелым течением кардита.

Таблица 3.2.1.

**ЭКГ изменения при кардитах пециломикозной
и непециломикозной этиологии**

Характер изменений	Пециломикозные кардиты n=30	Непециломикозные кардиты n=20
Синусовая тахикардия	28 (93,3 %)	14 (70%)
Пароксизмальная тахикардия	1 (3,3%)	-
·Выраженная электрическая альтернация	12 (40%)	-
Нарушения реполяризации	20 (66,7%)	8 (40%)
Снижение вольтажа комплекса QRS	4 (13,3%)	8 (40%)
Гипертрофия миокарда левого желудочка	26 (86,7%)	14 (70%)
Гипертрофия миокарда правого желудочка	15 (50%)	5 (25%)
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	6 (20%)	2 (10%)
Нарушения внутрижелудочковой проводимости	10 (33,3%)	4 (20%)
Экстрасистолия	6 (20%)	1 (5%)

С другой стороны, по данным Гурской И.К. [60], Мравян С.Р. с соавторами [100] показателем тяжести миокардита даже и у взрослых является не только снижение, но и резкое увеличение сердечного индекса. Однако, у ряда больных основной группы мы регистрировали и предельно низкие значения этого показателя. Итак, наши наблюдения показали, что не выявляется существенной закономерности между тяжестью кардита, выраженностью сердечной недостаточности и степенью снижения ФИ у детей раннего возраста.

Сравнительная характеристика показателей ЭхоКГ у больных кардитом различной этиологии представлена в таблице 3.2.2.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки, как правило, наряду с поражением сердца выявлялись патологические изменения в легких. Выраженность изменений в легких зависела от характера их поражения. Когда оно проявлялось застойными изменениями, сопутствующими сердечной недостаточности, то на рентгенограмме определялось усиление легочного рисунка, снижение прозрачности легочных полей, особенно в нижних отделах. Часто пециломикозным кардитам сопутствовал пециломикозный альвеолит, проявляющийся определенной симптоматикой. В одном случае тяжелейшего пецилосепсиса с поражением многих висцеральных органов, закончившегося летальным исходом мы определяли на рентгенограмме легких огромные сливные тени, картину по типу «ватного легкого».

Со стороны сердца при пециломикозных кардитах выявлялись типичные изменения, характерные для кардитов: кардиомегалия, причем конфигурация сердца изменена чаще по типу митральной за счет увеличения левого желудочка,

однако пропорционально тяжести течения кардита выявлялось одновременное увеличение и правого желудочка.

Следует отметить слабую динамику обратного развития патологических изменений со стороны сердца на рентгенограммах больных основной группы даже на фоне адекватного лечения и положительной клинической динамики, что характерно для подострого течения кардита, какое мы преимущественно отмечаем у больных основной группы.

Таблица 3.2.2.

Эхокардиографические показатели у здоровых и у детей раннего возраста с кардитом ($M \pm m$)

ЭхоКГ показатели	Здоровые дети n=21	Больные с непечиломикозным кардитом n=20	Больные с пециломикозным кардитом n=30	Достоверность по отношению к здоровым	Достоверность по отношению к контрольной группе
Дд См	2,4±0,035	2,7±0,112	3,4±0,124	P<0,001 P*<0,05	P<0,001
Дс См	1,49±0,0241	1,8±0,062	1,9±0,098	P<0,001 P*<0,001	-
ТЗСЛЖ См	0,43±0,014	0,56±0,025	0,61±0,026	P<0,001 P*<0,001	-
Дпж См	0,83±0,035	0,8±0,039	1,08±0,06	P<0,01	P<0,001
Vс Мл	6,32±0,28	9,79±0,539	13,89±1,195	P<0,001 P*<0,001	P<0,01
Vд Мл	20,68±0,68	37,39±2,539	47,02±4,031	P<0,001 P*<0,001	-
УО мл	14,18±0,60	27,6±2,347	33,13±3,112	P<0,001 P*<0,001	-
ФИ ед	0,68±0,017	0,72±0,016	0,69±0,017	-	-

P- достоверность показателей основной группы

P* - достоверность показателей контрольной группы

Течение пециломикозных кардитов нельзя считать благоприятным; оно часто приобретает подострый характер, что мы связываем с характером самой инфекции, а также поздним началом этиотропной терапии; в ряде случаев длительной неадекватной терапией, когда врачи принимали симптомы сердечной недостаточности, такие как одышка, явления обструкции, влажные хрипы в легких за признаки поражения легких и назначали повторные мощные курсы антибиотикотерапии.

Приводим наблюдение кардита пециломикозной этиологии, осложнившегося дилатационной кардиомиопатией.

Больной Замонов Ш., 1 г. 11 мес., поступил в детское отделение клиники СамМИ с диагнозом: Затяжная пневмония, подострый миокардит.

Ребенок от второй беременности, вторых родов. Со слов матери - период беременности протекал без патологии. Ребенок родился в срок с массой тела 3200 г., ростом 50 см. До настоящего заболевания ничем не болел, однако у него отмечались признаки рахита, гипотрофии, лимфатико-гипопластического диатеза. У старшей дочери 5 лет - хронический миокардит, у матери - вегетососудистая дистония.

Ребенок впервые заболел 4 мес назад, заболевание мать связывает с простудой, развивалось оно постепенно: повысилась температура до субфебрильных цифр, появился кашель, который становился частым и все более навязчивым. К врачу не обращались до внезапно резкого ухудшения состояния. При этом у ребенка появилось стонущее дыхание, выраженная одышка, мучительный влажный кашель, цианоз кожных покровов, беспокойство. С этого периода и до настоящего поступления в детское отделение клиники больной получал лечение в 3-х различных стационарах по

основному диагнозу: пневмония, в связи с чем проводилась мощная терапия антибиотиками от полусинтетических пенициллинов до аминогликозидов и цефалоспоринов III поколения. Лечение было практически безэффективным, состояние ребенка не улучшилось.

При поступлении общее состояние больного крайне тяжелое, он занимает вынужденное полусидячее положение, очень беспокойный, стонет. Температура тела 38,6-39°C. Кожные покровы серо-землистого цвета с мраморным оттенком, резко выраженный цианоз носогубного треугольника и акроцианоз, на лице румянец с цианотическим оттенком; потливость. Тургор тканей несколько снижен, подкожно-жировой слой рыхлый, слабо развит на конечностях и на животе, вес - 10 кг; лимфаденопатия. Рахитические изменения скелета. Мучительный кашель, выраженная одышка до 70 в 1 мин с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. В легких - масса влажных средне- и мелкопузырчатых хрипов с обеих сторон. Границы сердца расширены: вправо - на 3 см, влево до 1. axillaris anterior, вверх - за счет тимомегалии. Тоны сердца глухие, тахикардия до 180 в 1 мин; на верхушке и в точке Боткина - грубый систолический шум. Печень выступает из-под реберной дуги на 4 см, селезенка - на 2 см. Диурез снижен.

На ЭКГ: нижнепредсердный ритм, тахикардия, электрическая альтернация, отклонение электрической оси вправо, признаки перегрузки обоих желудочков, НБПНПГ (рис. 3.2.1). На ЭхоКГ: Дд - 3,7 см, Дс - 1,9 см, ТЗСЛЖ - 0,6 см, Дпж - 1,8 см, Vc - 14,8 мл, Vд - 23,5 мл; УО - 8,7 мл, ФИ - 0,37. Заключение: выраженная дилатация обоих желудочков, резкое снижение сократительной способности миокарда. На рентгенограмме: усиление сосудисто-бронхиального рисунка, легочные

инфильтраты с обеих сторон, кардиомегалия, тимомегалия (рис.3.2.2.).

В анализе крови: Нв - 86 г/л, Эр.- $3,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. - $9,9 \times 10^9$ /л, п/я - 13%, с/я - 38%, эоз. - 0, лимф. - 30%, мон.- 18%, баз.- 1%, СОЭ - 36 мм/ч. Микологическое исследование: количество сферул гриба рода *Raecilotyces* 24 тыс. в 1 мкл крови, при посеве мазка из зева и крови на среду Сабуро выделены колонии грибов рода *Raecilotyces* вида *viridis*. Серологическое исследование: титр антител 1:96 - 1:384; иммунологическое исследование: IgA-1,0 г/л, IgM - 1,4 г/л, IgG - 12 г/л, ЦИК - 206,3%; биохимическое исследование: ЛДГ - 252,3 ЕД/л, общие фосфолипиды - 4,0 г/л, Са крови - 1,75 ммоль/л.

Клинический диагноз: Грибковый сепсис, септицемическая форма, подострое течение, период разгара. Неревматический кардит грибковой этиологии, подострое течение, тяжелая форма, тотальная сердечная недостаточность. Исход: дилатационная кардиомиопатия. Очагово-сливная пневмония грибковой этиологии, затяжное течение. Полидефицитная анемия II ст. Лимфатико-гипопластический диатез. Витамин-Д-дефицитный рахит, кальципенический вариант, подострое течение, средней тяжести, период разгара. Дистрофия по типу гипотрофии II степени.

На фоне лечения флуконазолом по 50 мг в день в/в кап с последующим переходом на пероральный прием, преднизолоном по схеме, дигоксином, капотеном, анаприлином, фуросемидом, поляризующей смесью, зифиллином, гепарином состояние больного значительно улучшилось: температура снизилась до нормы, значительно уменьшился цианоз, стабилизировались одышка и тахикардия, сократимость улучшилась до 0,69; на рентгенограмме грудной

клетки: постепенное рассасывание легочных инфильтратов, количество грибов рода *Raeciomycetes* снизилось до 13 тыс в 1 мкл, IgA - 1,4 г/л, IgM - 2,2 г/л, IgG- 11,3 г/л, ЦИК -186,4%; ЛДГ - 193,9 ЕД/л, фосфолипиды - 1,99 г/л. Больной выписан 35-е сутки в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра и кардиолога.

Как показали наши наблюдения, прогноз при кардите 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 устраняло такие симптомы, как температура, сыпь геморрагического характера, диспепсические расстройства, признаки сердечной недостаточности прогрессировали, течение кардитов приобретало подострый характер (17(56,7%) больных). У 1 больного миокардит осложнился дилатационной кардиомиопатией. У 4 больных отмечался летальный исход в результате сердечной недостаточности, осложнившей кардит.

При микроскопическом исследовании миокарда умерших больных обнаружен тромбоз коронарных сосудов. Среди форменных элементов крови составляющих тромб определялись единичные сферулы грибов рода *Raeciomycetes*. Отмечавшийся периваскулярный склероз стенок капилляров указывает на длительность заболевания (рис.3.2.3.).

Несмотря на участие в развитии заболевания всех трех компонентов воспаления, преобладающим являлся, по-видимому, продуктивный характер воспаления (рис.3.2.4.). При этом определяется миокард, в межуточной ткани видна воспалительно-клеточная инфильтрация с начинающимся

кардиосклерозом, что также свидетельствует о достаточном сроке заболевания.

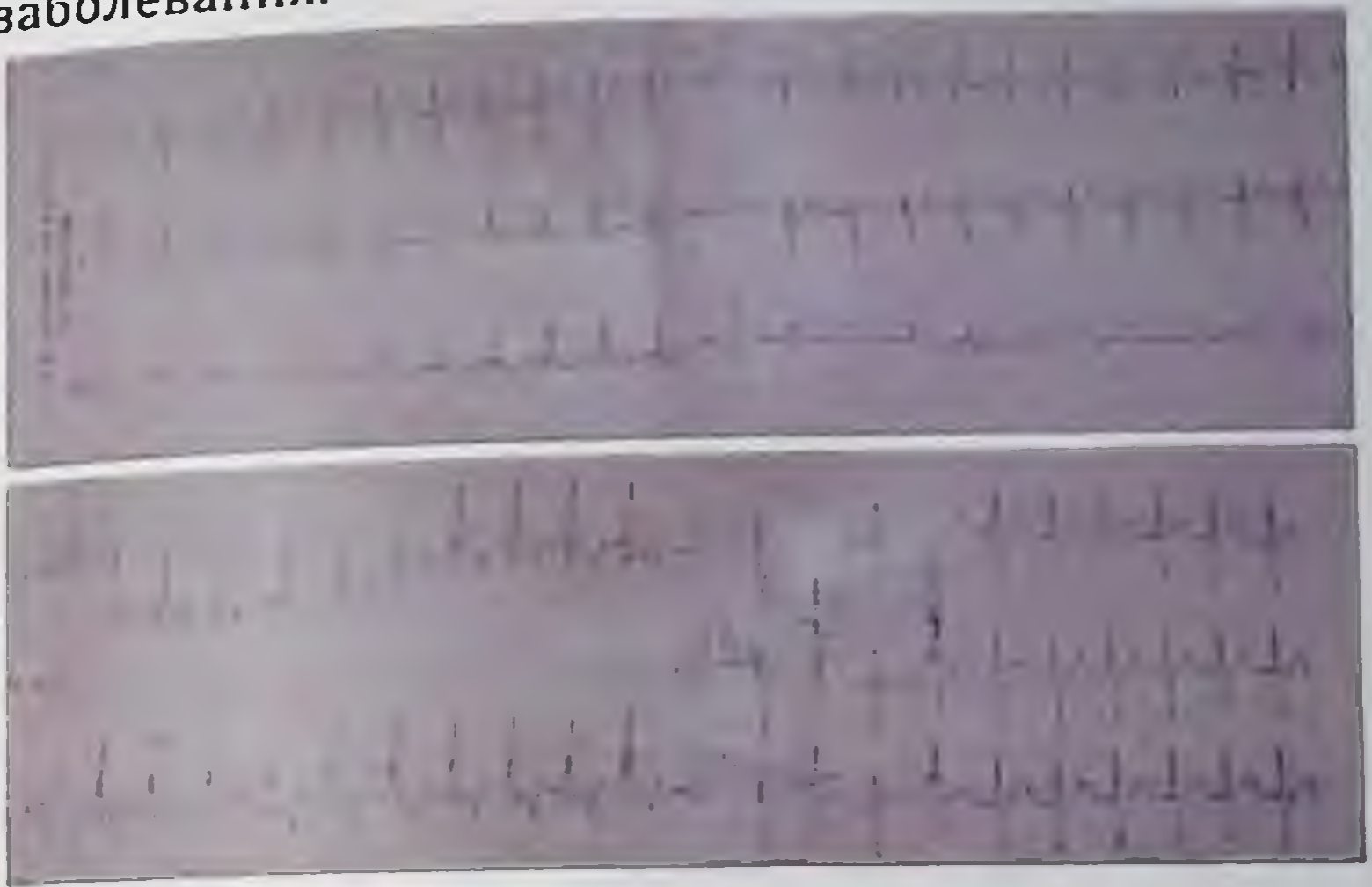


Рис.3.2.1. Электрокардиограмма больного Заманова Ш., 1 г.11 мес.



Рис.3.2.2. Рентгенограмма грудной клетки больного Заманова Ш., 1 г. 11 мес.

При бактериологическом исследовании мазков из зева нами был выделен только *St. epidermidis* всего у 3(10%) больных основной группы, при посеве стерильной крови в этой

группе только у 2(6,7%) детей выделены колонии того же возбудителя.

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

При взятии мазков из зева и крови и посеве их на среду Сабуро, у детей котрольной группы грибковых агентов не было выявлено; в основной группе в 56,7% (17 больных) случаев из мазков и в 20%(6 больных) случаев из крови удалось выделить колонии грибов рода *Raecilomyces* вида *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.

Результаты специальных исследований у больных миокардитом представлены в таблицах 3.2.3. и 3.2.4.

Как видно из данных, представленных в табл.3.2.3., при миокардитах пециломикозной этиологии также как и при пециломикозных ИТКП отмечалась поликлональная активация гуморального звена иммунитета, причем без заметной тенденции к нормализации к моменту выписки. Это, очевидно, свя-зано с глубокими нарушениями системы иммунитета, с длительной гиперсенсibiliзацией 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.

При изучении показателей гуморального иммунитета у больных миокардитом непециломикозной этиологии было выявлено недостоверное повышение IgM, достоверное повышение IgG ($P < 0,001$), а также тенденция к снижению уровня IgA.

Повышение уровня ЦИК мы отмечаем как у больных с пециломикозными миокардитами, так и у больных контрольной группы. Как известно, повышение уровня ЦИК у больных с миокардитом является одним из основных иммунопатологических процессов, определяющих механизм развития заболевания [75,119]. Кроме того, иммунокомплексное повреждение сосудов мелкого и среднего калибра было выявлено при бронхиальной астме, вызванной грибами рода *Raecilomyses*, что подтвердило системный характер заболевания. [21]. В связи с чем, более высокий уровень ЦИК у больных с пециломикозными кардитами по сравнению с детьми, имеющими непециломикозную этиологию заболевания, мы считаем закономерным.

Так, уровень ЦИК у больных основной группы составил $177,9 \pm 8,42$ %, что достоверно выше как по сравнению со здоровыми детьми ($P < 0,001$), так и по сравнению с показателями в контрольной группе ($P < 0,05$).

Так, уровень ЦИК у больных основной группы составил $177,9 \pm 8,42$ %, что достоверно выше как по сравнению со здоровыми детьми ($P < 0,001$), так и по сравнению с показателями в контрольной группе ($P < 0,05$).



Рис.3.2.3. Микрофото стенки левого желудочка. Тромбоз коронарного сосуда. Окраска гематоксилин эозином. Увеличение x 200

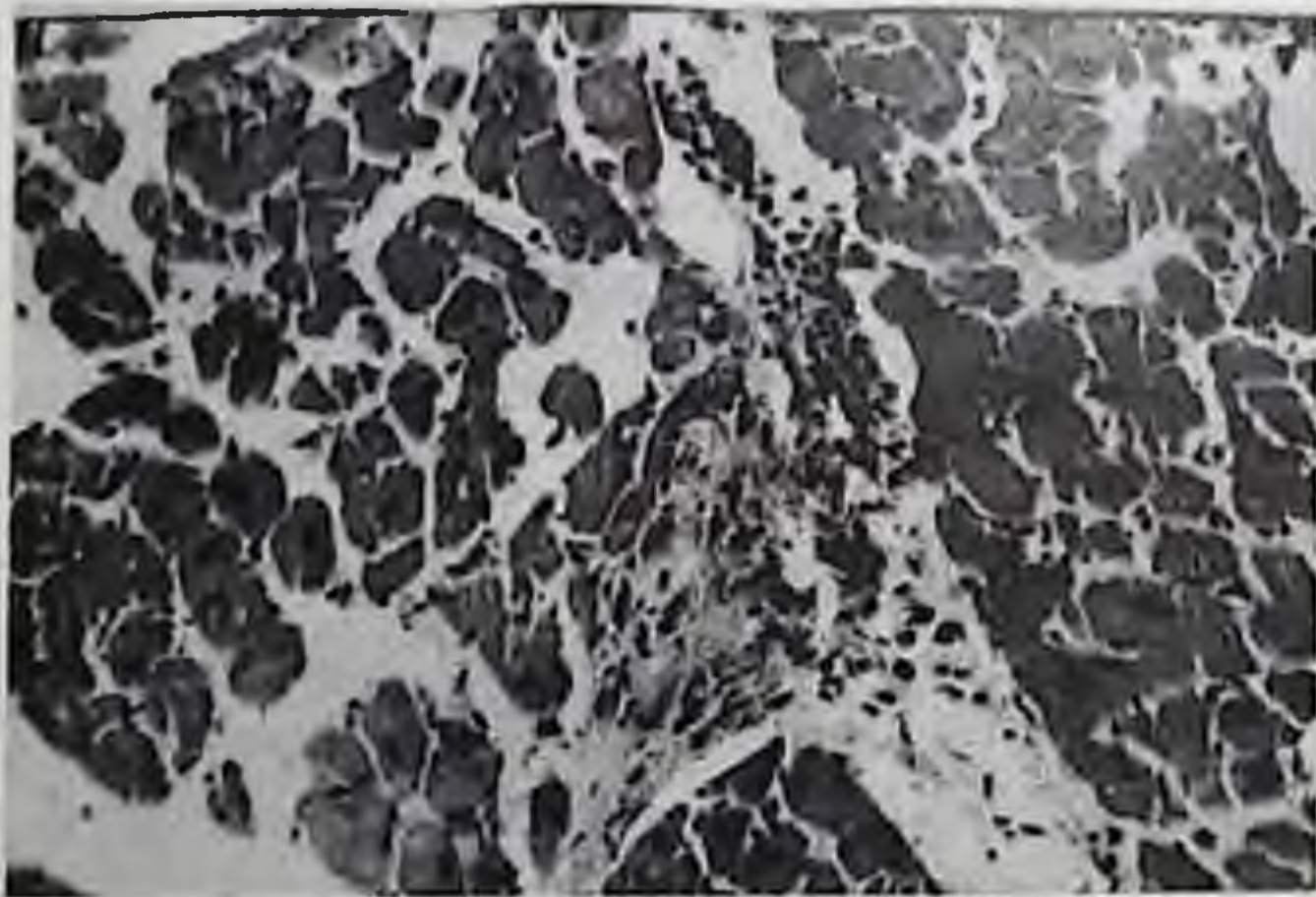


Рис.3.2.4. Микрофото стенки левого желудочка. Продуктивное воспаление при миокардите пециломикозной этиологии. Окраска гематоксилин эозином. Увеличение x 200

Таблица 3.2.3.

Показатели гуморального иммунитета и ЦИК у здоровых детей и у детей раннего возраста с миокардитом. (M±m)

Показатель	Здоровые n=21	Больные миокардитом непещиломикозной этиологии n=20	Больные миокардитом пещиломикозной этиологии n=30
IgA г/л	0,78±0,05	0,76±0,07	0,94±0,05 P<0,01 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>0,1 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

P - по отношению к контрольной группе

P* - по отношению к группе здоровых

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 изучались активность общей ЛДГ и уровень общих фосфолипидов в сыворотке крови. Цифровые результаты исследования этих показателей представлены в таблице 3.2.4.

Изучение содержания общих фосфолипидов сыворотки крови показало, что уровень их у больных миокардитом обеих групп был высоким. В контрольной группе он составил 2,0±0,15

г/л, что достоверно выше, чем у здоровых детей ($P < 0,05$). у детей же с миокардитом пециломикозной этиологии этот показатель превышал нормативы в 2,2 раза ($P < 0,001$), а по сравнению с контрольной группой в 1,23 раза ($P < 0,001$) и составил $3,6 \pm 0,13$ г/л.

Такое значительное повышение уровня общих фосфолипидов можно объяснить тем, что грибы рода *Penicillium* являются продуцентами экзогенной ФЛА₂, обладающей ферментативной и гемолитической активностью [154]. При массивной инвазии грибами, которую мы отмечали во всех случаях пециломикозных миокардитов, ферментативная активность ФЛА₂, выделяемой грибами, вероятно, будет достаточно ощутимой, что является причиной лизиса клеточных мембран и выброса фосфолипидов в кровь.

Проведенный нами корреляционный анализ между уровнем грибов у больных основной группы и показателями общих фосфолипидов в сыворотке крови показал наличие при этом прямой корреляционной зависимости ($r=0,590$), что подтверждает вышесказанное предположение.

Фермент ЛДГ используется на заключительном этапе гликолиза - процесса, активирующегося в условиях недостатка кислорода. Другими словами, высокие цифры этого фермента отражают напряженность окислительно-восстановительных процессов, являясь результатом гипоксии. В то же время этот показатель указывает на выраженность процессов деструкции [74,8]. В связи с чем, закономерно достоверное ($P < 0,001$) повышение активности ЛДГ у больных контрольной группы. Однако, у больных детей с миокардитом пециломикозной этиологии показатели общей ЛДГ оказались еще более высокими и составили $208,8 \pm 3,9$ ЕД/л, что достоверно выше

как по сравнению со здоровыми ($P < 0,001$), так и по сравнению с больными контрольной группы ($P < 0,01$).

Таблица 3.2.4.

Показатели уровня общих фосфолипидов и лактатдегидрогеназы у здоровых детей и у детей раннего возраста с миокардитом ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые n=21	Больные миокардитом непециломикозн ой этиологии n=20	Больные миокардитом пециломи-козной этиологии n=30
Общие фосфолипиды г/л	1,58±0,1	2,0±0,15 P* < 0,05	3,6±0,13 P < 0,001 P* < 0,001
Общая ЛДГ ЕД/л	141,3±6,9	191,95±4,18 P* < 0,001	208,8±3,9 P < 0,01 P* < 0,001

P - по отношению к контрольной группе

P* - по отношению к группе здоровых

Мы связываем это с развитием при пециломикозе генерализованного поражения сосудов микроциркуляторного русла по типу узелкового периартериита. В развитии этого поражения, по нашему мнению, помимо общепринятой точки зрения об иммунокомплексном поражении эндотелия, может иметь место активация ФЛА₂ сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Системное поражение сосудов микроциркуляторного русла приведет к значительным нарушениям в процессе внутреннего дыхания, что, несомненно, будет способствовать более раннему началу и более длительной продолжительности активации гликолиза, с чем, повидимому, и связано столь значительное повышение активности ЛДГ при пециломикозных миокардитах.

Таким образом, механизм развития миокардита, вызванного грибами рода *Raesciomyses* представляется нам

следующим образом. Первоначально, в условиях транзиторного иммунодефицита, возникающего при явлениях гипогаммаглобулинемии или дисиммуноглобулинемии, за счет снижения уровня IgG, снижается контроль за численностью персистирующих в крови клеток гриба. Увеличение массы персистирующих клеток, с одной стороны, вызывает развитие симптомов инфекционного заболевания и интоксикации, с другой - индуцирует повышенную выработку антител и иммунных комплексов, участвующих в реакциях повышенной чувствительности по III типу [11].

На начальном этапе поражение сердечной мышцы имеет характер дистрофических и обменных нарушений, вызванных в основном токсическими влияниями. Как правило, имеется сопутствующее поражение легких. Последнее выступает на первый план в тактике лечения педиатров, причем в большинстве случаев лечится как бактериальная инфекция все возрастающими по мощности и спектру действия антибактериальными препаратами. Иммунный статус больного ребенка все более «благоприятно» настраивается для дальнейшей диссеминации грибов. Количество грибковых клеток в крови растет и достигает, зачастую, уровня пеницилосепсиса. В условиях «поломки» иммунитета вышеуказанные иммунологические реакции приобретают характер патологических.

Происходит диссеминация возбудителя в ткань сердца, через поврежденные сосуды микроциркуляции; поражение сосудов способствует также экссудации и развитию стромальных реакций. В условиях массивной инвазии невысокая активность ФЛА₂ становится ощутимой. Точкой приложения ФЛА₂ являются фосфолипиды клеточных мембран, вследствие чего происходит деструкция

кардиомиоцитов, она облегчается «подготовленностью» кардиальных клеток длительным токсическим и аллергическим воздействием.

Повышается уровень биологически активных веществ - медиаторов воспаления. Они, помимо ФЛА₂, действуют на мембрану лизосом, что приводит к выходу гидролитических ферментов, что также способствует деструкции клеток. Развиваются наряду с экзотоксическими и эндотоксические реакции, которые дают мощную интоксикацию, отмечаемую нами при рассматриваемом заболевании.

С другой стороны, массовая деструкция кардиомиоцитов приводит к резкому нарушению деятельности сердца, усугубляя гипоксию и быстро вызывая декомпенсацию у детей раннего возраста. Показателем выраженности деструкции и напряженности окислительно-восстановительных процессов при пециломикозных миокардитах является выраженное повышение активности общей ЛДГ в сыворотке крови, которая оказалась достоверно выше по сравнению с больными детьми, имеющими миокардит непециломикозной этиологии.

Обобщая вышесказанное, складывается картина миокардита пециломикозной этиологии, как тяжелого заболевания, протекающего с явлениями выраженной интоксикации и с развитием среднетяжелой и тяжелой сердечной недостаточности. У большинства детей при своевременной начатой этиотропной терапии исход благоприятный. Однако, если лечение начато поздно исчезают лишь признаки интоксикации, заболевание же прогрессирует.

Известно, что причиной таких прогрессирующих и рецидивирующих форм является присоединение аутоиммунных реакций. Возможность развития аутоиммунных

процессов при миокардите пециломикозной этиологии представляется нам ввиду следующих соображений.

В состав метаболитов гриба рода *Raesiomyces*, входят фосфолипиды. В фосфолипидной фракции преобладают фосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин и кардиолипин [18]. Обладая сходством состава с фосфолипидами организма больного, они могут в условиях нарушенного иммунного статуса способствовать индукции аутоиммунных реакций. Это тем более вероятно, что именно липопротеины типа кардиолипина обладают наиболее выраженными антигенными свойствами [18]. Длительное воздействие грибковой ФЛА₂ на клеточные мембраны кардиомиоцитов также является одним из факторов, способствующих развитию аутоиммунизации, благодаря выходу естественных аутоантигенов типа кардиолипина и фосфотидилхолина в кровь. Такой механизм развития миокардита представляется нам возможным в случаях крайне тяжелого течения заболевания с неблагоприятным исходом.

ГЛАВА IV.

ТЕРАПИЯ ИТКП И КАРДИТОВ ПРИ ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

4.1. Влияние флуконазола на клинико-инструментальные и иммунобиохимические показатели у больных ИТКП при грибковой инфекции

Учитывая высокую эффективность, доступность, невысокую токсичность препарата, мы решили рекомендовать его как средство этиотропной терапии при пециломикозных поражениях сердца.

Для решения вопроса об эффективности флуконазола в комплексном лечении ИТКП пециломикозной этиологии больные были разделены на две группы.

Первую группу составили 15 больных пециломикозными ИТКП, получавшие общепринятую терапию. Вторую группу составили 15 больных, которые, наряду с общепринятым лечением, получали флуконазол.

Флуконазол был использован нами в готовой лекарственной форме - таблетки по 50 мг для перорального применения.

Препарат применялся в дозировке 3 мг/кг массы тела/сутки, назначался 1 раз в день во время еды. Побочные действия, отмечаемые в аннотации к препарату и в литературе, не отмечались нами ни во время, ни после приема препарата. Длительность применения не менее 2 недель с обязательным контролем содержания грибов рода *Paecilomyces* в крови и дальнейшей корректировкой этиотропной терапии.

В результате приема флуконазола наступала выраженная положительная динамика исчезновения клинико-инструментальных проявлений ИТКП (табл. 4.1.1., 4.1.2).

Действие флуконазола начинало проявляться с первых дней от начала лечения снижением температуры тела до нормальных цифр в сроки 1-2 дня, в то время как в I-й группе температура сохранялась 4-5 дней и более; в случаях сепсиса температура тела у детей II-й группы устойчиво снижалась до субфебрильного уровня, при аналогичном состоянии у детей I-й группы длительно не удавалось достичь устойчивости в снижении температуры тела. Признаки недостаточности кровообращения также исчезали раньше у детей

Таблица 4.1.1.

Динамика исчезновения клинико-инструментальных признаков ИТКП при педикулезе в зависимости от метода лечения

Клинико-инструментальные признаки	Количество дней	
	при общепринятом лечении	при применении флуконазола
Улучшение общего состояния больных	5-6	2-3
Повышение t тела	4-5	1-2
Бледность кожи	10	6-7
Снижение двигательной активности, мышечного тонуса, потливость	7-8	4-5
Приглушенность сердечных тонов	15 и более	10-12
Аритмия	7-8	5-6
Тахикардия	15 и более	12-13
Систолический шум	15 и более	10-12
Снижение S-T ниже изолинии	14-15	11-12
Изменение зубца T	14-15	11-12
Дилатация ЛЖ	15 и более	до 15
Ударный объём	15 и более	до 15
Гиперкинезия МЖП	до 15 дней	до 10 дней
Койко/дни	16,6	14,5
Количество грибов <i>Raescilo-myses</i> к концу лечения (тыс. в 1 мкл)	13,5±0,70	7,7±0,58

Таблица 4.1.2.

Динамика изменения эхокардиографических показателей в процессе лечения больных
пациломикозной ИТКП (M±m)

ЭхоКГ показатели	Здоровые дети n=21	Больные пациломикозной ИТКП до лечения n=30	Больные пациломикозн ой ИТКП, получавшие общепринятое лечение n=15	Больные пациломикозн ой ИТКП получавшие флуконазол n=15	Достовернос ть по отношению к здоровым	Достверность по отношению к ЭхоКГ показателям до лечения
Дд См	2,4±0,035	2,66±0,073	2,62±0,102	2,41±0,054	P* < 0,05	P < 0,001
Дс См	1,49±0,0241	1,60±0,044	1,58±0,079	1,41±0,027	P < 0,05	P < 0,001
ТЗСЛЖ См	0,43±0,014	0,48±0,018	0,48±0,020	0,44±0,021	P* < 0,05	-
Дпж См	0,83±0,035	0,86±0,037	0,86±0,013	0,83±0,049	-	-
Vс Мл	6,32±0,28	5,21±0,338	5,12±0,432	6,04±0,497	P < 0,0005	-
Vд Мл	20,68±0,68	26,6±1,487	21,65±2,073	21,3±1,605	-	P < 0,05
УО Мл	14,18±0,60	21,35±1,264	16,53±1,676	15,23±1,142	-	P < 0,01 P* < 0,05
ФИ Ед	0,68±0,017	0,8±0,009	0,76±0,009	0,72±0,007	P > 0,1 P* < 0,001	P < 0,001 P* < 0,01

P - достоверность показателей у детей II группы

P* - достоверность показателей у детей I группы

-II-й группы к моменту выписки, в то время как в I-й группе при выписке сохранялись тахикардия, систолический шум, приглушенность сердечных тонов. Это, скорее всего, связано с быстрым устранением под действием низорала интоксикации и температурной реакции, усиливающих нагрузку на миокард. Окраска кожных покровов, двигательная активность также восстанавливались быстрее у детей, принимавших низорал.

Положительное влияние флуконазола отмечалось и на показатели ЭКГ и Эхо КГ. Они также, в основном, восстанавливались к моменту выписки, в то время как у больных I-й группы некоторые изменения сохранялись и после выписки.

У больных, получавших флуконазол, мы отмечали на 10-й день нормализацию СОЭ, тогда как в группе с общепринятым лечением этот показатель приходил к норме только к 20 дню от начала лечения.

Сравнивая специальные показатели у больных обеих групп, можно отметить значительную динамику биохимических показателей у больных детей, получавших флуконазол (табл.4.1.3).

Как видно из данных, приведенных в таблице 4.1.3., у больных, получавших антимикотик, к концу цикла лечения значительно снизилось содержание общих фосфолипидов и общей ЛДГ в сыворотке.

Так, показатели общих фосфолипидов до начала лечения составили $2,08 \pm 0,08$ г/л. После лечения в I-й группе их уровень составил $2,16 \pm 0,19$ г/л, а в группе детей, получавших флуконазол снизился до $1,5 \pm 0,16$ г/л ($P < 0,01$), что соответствует показателям здоровых детей.

Уровень ЛДГ до начала лечения составил у больных с пециломикозными ИТКП $185,1 \pm 3,42$ ЕД/л. После лечения этот показатель в группе с общепринятым лечением составил $169,2 \pm 4,9$ ЕД/л, т.е. достоверно ($P < 0,05$) снизился, а во II-й группе составил $157,2 \pm 4,5$ ЕД/л ($P < 0,001$), приблизившись к нормальному уровню ЛДГ.

Таблица 4.1.3.

Динамика биохимических показателей у больных с ИТКП пециломикозной этиологии в зависимости от метода лечения ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые n=21	Больные с пециломикозными ИТКП		
		до лечения n=30	после общепринятого лечения n=15	после лечения флуконазолом n=15
Общие фосфолипиды г/л	$1,58 \pm 0,1$	$2,08 \pm 0,08$	$2,16 \pm 0,19$ $P > 0,1$ $P^* < 0,05$	$1,5 \pm 0,16$ $P < 0,01$ $P^* > 0,1$
Общая ЛДГ ЕД/л	$141,3 \pm 6,9$	$185,14 \pm 3,42$	$169,2 \pm 4,9$ $P < 0,05$ $P^* < 0,05$	$157,2 \pm 4,5$ $P < 0,001$ $P^* > 0,1$

P - по отношению к соответствующим показателям до лечения

P* - по отношению к группе здоровых

Что касается иммунологических показателей, то их восстановление происходило в более длительные сроки, однако и здесь мы наблюдали более выраженную тенденцию к улучшению у детей, получавших иммуномодулин, в определенной степени, имело значение применение флуконазола, устранявшего источник сенсibilизации (табл.4.1.4).

Как видно из данных, представленных в табл.4.1.4, мы отмечали достоверное улучшение показателей IgA; тенденцию к снижению уровня IgG и ЦИК у больных II-й группы, в то время

как у больных I-й группы эти показатели практически не изменились.

Из изложенного следует, что включение в лечение пециломикозных ИТКП у детей раннего возраста флуконазола приводит к значительному сокращению продолжительности большинства кардиальных и некардиальных проявлений заболевания, снижает уровень грибов рода *Paecilomyces* в 1 мкл крови, блокируя тем самым вызываемые ими патологические эффекты, что наглядно проявляется в снижении биохимических показателей в сыворотке.

Таблица 4.1.4.

Динамика показателей гуморального иммунитета и ЦИК у больных с ИТКП пециломикозной этиологии в зависимости от метода лечения ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые n=21	Больные с пециломикозными ИТКП		
		до лечения n=30	после общепринято го лечения n=15	после лечения флуконазолом n=15
IgA г/л	0,78±0,05	1,14±0,08	1,08±0,09 P>0,1 P* $<$ 0,05	0,89±0,08 P<0,05 P* $>$ 0,1
IgM г/л	0,92±0,05	1,29±0,08	1,4±0,14 P>0,1 P* $<$ 0,01	1,24±0,14 P>0,1 P* $<$ 0,05
IgG г/л	8,63±0,06	10,14±0,31	9,93±0,32 P>0,1 P* $<$ 0,01	9,61±0,34 P>0,1 P* $>$ 0,1
ЦИК %	94,5±1,0	130,0±6,6	124,7±8,9 P>0,1 P* $<$ 0,01	110,5±6,7 P>0,1 P* $<$ 0,05

P - по отношению к соответствующим показателям до лечения

P*- по отношению к группе здоровых

Более выраженная динамика иммунологических показателей под действием предлагаемого лечения

способствует более полному и быстрому выздоровлению и предупреждению рецидивов заболевания.

В качестве примера эффективности применения флуконазола приводим следующее клиническое наблюдение.

Больной Жалолов А., 1 год, поступил в детское отделение клиники СамМИ с диагнозом: пневмония, экссудативно-катаральный диатез.

Ребенок от 4-й беременности 4-х родов, родился в срок, весом 4200 г, ростом 52 см в асфиксии. До 5 мес ничем не болел, в последующем - частые простудные заболевания, 2 раза перенес пневмонию.

Настоящее заболевание мать связывает с простудой. Постоянно наблюдавшийся у ребенка кашель усилился, повысилась температура до $37,8^{\circ}\text{C}$, появилась одышка, в связи с чем направлен в стационар.

При поступлении состояние больного близкое к тяжелому, ребенок беспокоен. Температура тела $37,6^{\circ}\text{C}$. Кожные покровы бледные, цианоз носогубного треугольника, гнейс, молочный струп, лимфоаденопатия. Дыхание учащено до 48 в 1 мин, с затрудненным выдохом, отмечается раздувание крыльев носа и участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. В легких: сухие свистящие хрипы, справа - влажные мелкопузырчатые хрипы. Границы сердца расширены влево на 1,5 см, тоны сердца - приглушены, тахикардия до 140 в 1 мин, систолический шум на верхушке и в точке Боткина. Живот мягкий, печень и селезенка не увеличены. Стул неустойчив. Диурез сохранен.

На ЭКГ: синусовая тахикардия, диффузные изменения в миокарде желудочков, вертикальное положение электрической оси сердца. На ЭхоКГ: дилатация левого желудочка, усиление сократимости сердца. На рентгенограмме:

в прикорневой зоне на фоне усиленного легочного рисунка межлочковая инфильтрация, больше выражена справа. Умеренно увеличен левый желудочек.

В анализе крови Нв – 92 г/л, эр – $3,45 \times 10^{12}$ /л, лейкоц – $4,5 \times 10^9$ /л, п/я – 2%, с/я – 36%, лимф. – 42%, эоз – 4%, мон – 16%, СОЭ – 20 мм/ч, грибы рода *Raesciomycetes* - 17,5 тыс. в 1 мкл; в мазке из зева обнаружены грибы рода *Raesciomycetes*; титры специфических антител 1:12 – 1:96; IgA – 1,2 г/л, IgM – 1,0 г/л, IgG – 9,5 г/л, ЦИК – 154,8%, ЛДГ – 149,8 ЕД/л, общие фосфолипиды – 1,97 г/л.

Клинический диагноз: Внебольничная очаговая пневмония, вызванная грибами рода *Raesciomycetes*, острое течение; осложнение: обструктивный синдром. Инфекционно-токсическая кардиопатия, транзиторное течение, сердечная недостаточность IIА ст. Инфекционно-алиментарная анемия I ст., экссудативно-катаральный диатез, манифестная форма.

На фоне лечения флуконазолом 30 мг х 1 раз в день, рибоксином, кокарбоксилазой, эуфиллином, пипольфеном, витаминами С, В₆, состояние больного быстро улучшилось, сухие хрипы исчезли через 3 дня, влажные – через 6 дней, температура нормализовалась на 4-й день, тахикардия исчезла на 8-е сутки, систолический шум – к моменту выписки.

На ЭхоКГ: нормализация размеров левого желудочка и сократимости. Количество грибов снизилось до 9 тыс. в 1 мкл. Специальные исследования: IgA – 1,1 г/л, IgM – 0,5 г/л, IgG – 9 г/л, ЦИК – 108 %, ЛДГ – 134 г/л, общие фосфолипиды – 0,85 г/л.

В удовлетворительном состоянии ребенок выписан на 13-й день.

Таким образом, наши исследования позволяют рекомендовать применение флуконазола в комплексной терапии пеницилломикоза ИТКП из расчета: 3 мг/кг /сутки

перорально один раз в день не менее 2 нед. под контролем количества грибов.

4.2. Влияние флуконазола на клинико-инструментальные и иммунобиохимические показатели у больных с кардитами при грибковой инфекции

Для оценки эффективности применения флуконазола в комплексном лечении пециломикозных кардитов были обследованы две группы больных. Первую группу составили 15 больных детей с кардитом пециломикозной этиологии, получавшие общепринятую терапию. Во вторую группу вошли 15 больных с тем же заболеванием, которые наряду с общепринятым лечением получали флуконазол в качестве этиопатогенетической терапии.

Флуконазол использовался в начале лечения в форме раствора в/в кап по 6 мг/кг однократно, в дальнейшем в таблетированной форме, применялся per os в дозировке 3 мг/кг сутки 1 раз в день во время еды. Длительность лечения составила 2 недели с последующим контролем содержания грибов рода *Paecilomyces* в крови, при наличии повышенного содержания сферул гриба, лечение флуконазолом продолжалось еще в течение 2 нед. Мы не отмечали побочных действий препарата, как во время, так и после окончания лечения.

В результате включения флуконазола в комплекс лечения больным детям с пециломикозным кардитом наблюдались следующие изменения в их состоянии.

Общее состояние большинства детей с пециломикозными кардитами было тяжелым или крайне тяжелым и часто сопровождалось фебрильной температурой. Во всех случаях в

ответ на прием флуконазолом температура тела снижалась до нормальных цифр, как правило, в течение 1-2 суток, при этом отмечалось улучшение общего состояния. В некоторых случаях температура тела вновь начинала повышаться, но до субфебрильных цифр и держалась на этом уровне.

Признаки сердечной недостаточности (одышка, цианоз носогубного треугольника, в некоторых случаях акроцианоз мелкопузырчатые хрипы в легких и т.д.) также уменьшались. Особенно наглядным было уменьшение одышки и хрипов в легких. Но так как сердечная недостаточность при пециломикозном кардите носила выраженный характер (II А - Б ст.), то требовала для полного купирования мощной современной 3-х и 4-х ступенчатой терапии сердечными гликозидами, мочегонными, ингибиторами АПФ и даже β -адреноблокаторами. Двигательная активность, наряду с общим состоянием, восстанавливалась быстрее во II-й группе, чем в первой. Приглушенность сердечных тонов у детей II-й группы исчезала к моменту выписки, систолический шум на верхушке и в точке Боткина за 15-16 дней, тахикардия - к моменту выписки, это значительно быстрее, чем у детей, не получавших низорал и иммуномодулин (см. табл.4.2.1.)

Положительное влияние предлагаемых препаратов на показатели ЭКГ и ЭхоКГ выразалось в значительном улучшении многих показателей к моменту выписки (табл. 4.2.1., 4.2.2.), тогда как у детей с общепринятым лечением этого не наблюдалось.

Выше нами уже отмечалось значительное повышение СОЭ у многих детей с пециломикозным кардитом и постепенное снижение ее у детей II-й группы, в то время как в I-й группе

снижение СОЭ было длительным и никогда не достигало нормы в период пребывания в стационаре.

Одним из показателей, ярко реагирующих на прием низорала, как и предполагалось, было содержание зрелых сферул гриба рода *Raesiomyces* в 1 мкл крови. Если среднее его содержание у детей с миокардитом пециломикозной этиологии составляло $24,4 \pm 0,9$ тыс. в 1 мкл, то под влиянием низорала в течение 10 дней оно снизилось до $10,7 \pm 0,95$ тыс. в 1 мкл, в то время как у детей, не получавших флуконазол, уровень его достоверно не изменился: $21,5 \pm 1,81$ тыс. в 1 мкл ($P < 0,001$).

Результаты специальных исследований больных с пециломикозными кардитами, получавшими в качестве этиопатогенетической терапии антимикотик, показали существенные сдвиги после их приема в уровне биохимических показателей, таких как общие фосфолипиды и общая ЛДГ. (табл.4.2.3.).

Как видно из данных, приведенных в таблице 4.2.3., у больных обеих групп до лечения был достоверно повышен уровень общих фосфолипидов ($P < 0,001$). В процессе лечения у детей I-й группы этот показатель практически не изменялся и составил $3,37 \pm 0,2$ г/л, в то время, как у детей с кардитами II-й группы он достоверно ($P < 0,001$) снизился, составив $1,75 \pm 0,13$ г/л, приблизившись к показателям здоровых детей. Это, по-видимому, связано с гибелью грибов, прекращением выделения ими в качестве своих метаболитов различных фракций фосфолипидов, а также с падением активности ФЛА₂.

Уровень общей ЛДГ до начала лечения у больных с пециломикозным кардитом был также достоверно повышен ($P < 0,001$) (см. табл.4.2.3.). Под влиянием этиопатогенетической

терапии он достоверно снижался до $179,66 \pm 4,46$ ЕД/л ($P < 0,001$), у детей I-й группы, хотя этот показатель также достоверно снижался ($P < 0,05$), однако в меньшей степени.

Сопоставляя динамику изменений иммунологических показателей нужно отметить, что они менее наглядно подвергаются положительному воздействию предлагаемой терапии у детей с пециломикозными кардитами, чем у детей с пециломикозными ИТКП в те сроки, когда нами проводились наблюдения (табл.4.2.4). Все же мы отмечали у больных II-й группы тенденцию к снижению уровня IgG и достоверное снижение уровня ЦИК.

Тяжелое прогрессирующее, подострое течение пециломикозного кардита позволяет предполагать глубокие изменения иммунологического статуса таких больных. Выделение грибами рода *Raeciomycetes* таких метаболитов, как кардиолипид, фосфатидилсерин и других, сходных с фосфолипидами организма, наталкивает на мысль о возможном участии в некоторых случаях аутоиммунных механизмов.

Приводим наблюдение, характеризующее эффективность использования флуконазола в случае пециломикозного кардита.

Больная Мукаддасова Ф., 8 мес., поступила в детское отделение клиники СамМИ с диагнозом: пецилосепсис.

Ребенок от 1-й беременности, 1-х родов. Со слов матери: в период беременности у нее были признаки анемии, токсикоз первой половины. Ребенок родился в срок с массой тела 3000 г., ростом 48 см. До настоящего заболевания часто болела простудными заболеваниями, отмечались симптомы анемии, гипотрофии. Наследственность не отягощена.

Таблица 4.2.1.

Динамика исчезновения клинико-инструментальных признаков кардитов при пециломикозе в зависимости от метода лечения

Клинико-инструментальные признаки	Количество дней	
	при общепринятом лечении	при применении флуконазола
Улучшение общего состояния больных	10-12	5-6
Повышение t тела	10-12	6-7
Бледность кожи	16-18	13-14
Снижение двигательной активности, мышечного тонуса, потливость	9-10	6-7
Приглушенность сердечных тонов	25 и более	к моменту выписки
Аритмия	15-17	13-14
Тахикардия	25 и более	к моменту выписки
Систолический шум	20-21	15-16
Снижение вольтажа зубцов	более 15	до 15
Снижение S-T ниже изолинии	сохранялась к моменту выписки	восстановливалась к моменту выписки
Удлинение P-Q	6-7	4-5
Изменение зубца Т	сохранялась к моменту выписки	значительно улучшалась к моменту выписки
Дилатация ЛЖ	не изменялась	достоверное улучшение
Ударный объём	без особых изменений	достоверное улучшение
Гиперкинезия МЖП	сохранялась к моменту выписки	К моменту выписки
Койко/дни	24,3	23,9
Количество гриба <i>Paecilomyces</i> к концу лечения (тыс. в 1 мкл)	21,5±1,81	10,7±0,95

Таблица 4.2.2.

Динамика изменения эхо кардиографических показателей в процессе лечения больных
пацилломикозными кардитами (Мгп)

ЭхоКГ показатели	Здоровые дети n=21	Больные с пацилломикозным миокардитом до лечения n=30	Больные с пацилломикозны м миокардитом, получавшие общепринятое лечение n=15	Больные пацилломикозны м миокардитом, получавшие флуконазолn=15	Достоверност ь по отношению к здоровым	Достоверность по отношению к ЭхоКГ показателям до лечения
Дд См	2,4±0,035	3,4±0,12	3,35±0,216	2,65±0,109	P<0,05 P*<0,01	P<0,001 P*>0,1
Дс См	1,49±0,0241	1,9±0,098	1,86±0,15	1,45±0,067	P>0,1 P*<0,05	P<0,01 P*>0,1
ТЭСЛЖ См	0,43±0,014	0,61±0,026	0,63±0,032	0,57±0,026	P<0,001 P*<0,001	-
Длж См	0,83±0,035	1,08±0,064	0,98±0,048	0,89±0,07	P>0,1 P*<0,05	-
Vc Мл	6,32±0,28	13,89±1,195	12,38±1,13	9,64±1,001	P<0,01 P*<0,001	P<0,05 P*>0,1
Vd Мл	20,68±0,68	47,02±4,031	41,68±4,359	31,97±3,594	P<0,01 P*<0,001	P<0,05 P*>0,1
УО Мл	14,18±0,60	33,13±3,112	29,29±3,556	22,33±2,927	P<0,05 P*<0,001	P<0,05 P*>0,1
ФИ Ед	0,68±0,017	0,69±0,017	0,696±0,019	0,695±0,024	-	-

P - достоверность показателей у детей II группы

P* - достоверность показателей у детей I группы

Настоящее заболевание длится более 1 мес., началось постепенно с повышения температуры, позже появился кашель. Неоднократно лечились амбулаторно и в стационаре антибиотиками, но состояние девочки прогрессивно ухудшалось. При амбулаторном обследовании крови выявлены грибы рода *Raesiomyces* в количестве 27 тыс. в 1 мкл, в связи с чем госпитализирована в стационар.

При поступлении общее состояние больной крайне тяжелое. Сознание сохранено, но ребенок безучастен, занимает пассивное положение, стонет. Температура тела 39,1°C. Кожные покровы бледные, цвета кофе с молоком, на туловище и конечностях петехиальная геморрагическая сыпь, резко выражен цианоз носогубного треугольника, отмечаются акроцианоз. Кожа сухая, подкожно-жировой слой слабо развит на животе и конечностях, вес – 7 кг; тургор тканей снижен, лимфоаденопатия.

Таблица 4.2.3.

Динамика биохимических показателей у больных с окардитом пециломикозной этиологии в зависимости от метода лечения
($M \pm m$)

Показатель	Здоровые n=21	Больные пециломикозным миокардитом		
		до лечения n=30	после общепринятого лечения n=15	после лечения флуконазолом n=15
Общие фосфолипиды г/л	1,58±0,1	3,6±0,13	3,37±0,2 P>0,1 P*<0,001	1,75±0,13 P<0,001 P*>0,1
Общая ЛДГ ЕД/л	141,3±6,9	208,8±3,9	190,8±6,6 P<0,05 P*<0,001	179,7±4,5 P<0,001 P*<0,001

P - по отношению к соответствующим показателям до лечения

P* - по отношению к группе здоровых

Навязчивый кашель, выраженная одышка 60 в 1 мин. с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, в легких на фоне жесткого дыхания - мелкопузырчатые влажные хрипы с обеих сторон.

При осмотре область сердца не изменена, в IV межреберье слева - приподнимающийся резистентный верхушечный толчок. Границы относительной сердечной тупости расширены вправо - на 1,5 см, влево - на 2 см, верхняя граница не изменена. Тоны сердца приглушены, тахикардия до 170 в 1 мин, на верхушке и в точке Боткина - систолический шум. Пульс пониженного наполнения и напряжения. Печень выступает из-под реберной дуги на 2,5 см, селезенка - на 1,5 см. Диурез снижен, стул оформлен.

Таблица 4.2.4.
Динамика показателей гуморального иммунитета и ЦИК у больных с кардитом пециломикозной этиологии в зависимости от метода лечения ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые n=21	Больные пециломикозным миокардитом		
		до лечения n=30	после общепринятого лечения n=15	после лечения флуконазолом n=15
IgA г/л	0,78±0,05	0,94±0,05	1,12±0,11 P>0,1 P* $<$ 0,01	1,13±0,15 P>0,1 P* $<$ 0,05
IgM г/л	0,92±0,05	1,39±0,07	1,65±0,14 P>0,1 P* $<$ 0,001	1,51±0,11 P>0,1 P* $<$ 0,001
IgG г/л	8,63±0,06	10,15±0,02 5	10,33±0,45 P>0,1 P* $<$ 0,01	9,5±0,33 P>0,1 P* $<$ 0,05
ЦИК %	94,5±1,0	177,9±8,4	170,1±12,4 P>0,1 P* $<$ 0,001	129,9±11,4 P<0,01 P* $<$ 0,01

P - по отношению к соответствующим показателям до лечения

P*- по отношению к группе здоровых

На ЭКГ: синусовая тахикардия, явления электрической альтернации, признаки перегрузки обоих желудочков, диффузные изменения в миокарде желудочков. На ЭхоКГ: Дд – 3,1 см, Дс – 2,1 см, Тзслж – 0,6 см, Дпж – 0,6 см, Vc – 7,8 мл. Vд – 43,2 мл, УО – 35,6 мл, ФИ – 0,82. Заключение: дилатация левого желудочка, резкое усиление сократимости миокарда. На рентгенограмме: в прикорневых зонах на фоне усиленного легочного рисунка – межуточная инфильтрация, слева легочное поле пониженной прозрачности. Сердце – увеличен преимущественно левый желудочек. В анализе крови: Нв – 90 г/л, эр. – $3,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. – $5,7 \times 10^9$ /л, п/я – 12%, с/я – 33%, лимф. – 39%, эоз – 1%, мон – 15%, базоф. – 0, СОЭ – 64 мм/ч. Свертываемость по Сухареву: нач 2'30" – конец 3'.

Микологическое исследование: количество сферул гриба рода *Raeciomycetes* 27 тыс. в 1 мкл; при посеве мазка из зева и крови на среду Сабуро выделены колонии грибов рода *Raeciomycetes*, вида *viridis*. Серологическое исследование: титр антител 1:24 – 1:96, иммунологическое исследование: IgA – 1,0 г/л, IgM – 1,3 г/л, IgG – 10,8 г/л, ЦИК – 194,6%, биохимическое исследование: ЛДГ – 247,3 Ед/л, общие фосфолипиды – 4,2 г/л.

Клинический диагноз: Грибковый сепсис, септицемическая форма, подострое течение, период разгара. Неревматический кардит грибковой этиологии, подострое течение, тяжелой степени, сердечная недостаточность IIБ ст. Полидефицитная анемия I ст. Дистрофия по типу гипотрофии II ст.

На фоне лечения флуконазолом в/в кап по 40 мг (20 мл) в/в кап 1 раз в сутки в течение 5 дней, в последующем по 25 мг (полтаблетки) в течение 10 дней, преднизолоном per os по схеме, индометацином, строфантинном с переходом на дигоксин, фуросемидом, рибоксином, гепарином, гордоксом, плазмотрансфузиями, иммуномодулином по 0,3 мл в/м

состояние больной быстро улучшилось: температура тела снизилась до $37,5^{\circ}\text{C}$ через 6 ч после дачи низорала, исчезла геморрагическая сыпь, уменьшилась одышка; хрипы исчезли на 3-й день лечения, к этому же времени стабилизировалась тахикардия и уменьшилась интенсивность шума, к выписке улучшилась сократимость до 0,69, уменьшились диастолический и систолические размеры желудочков. Количество грибов рода *Raesiomyces* – 9 тыс. в 1 мкл, IgA – 1,23 г/л, IgM – 9,3 г/л, ЦИК – 161,3 %, ЛДГ – 199,4 ЕД/л, фосфолипиды – 1,72 г/л.

Больная выписана 22-е сутки под амбулаторное наблюдение.

Таким образом, наши исследования подтвердили, что включение в комплекс лечения пециломикозных кардитов у детей раннего возраста флуконазола способствует, учитывая серьезность прогноза заболевания, в первую очередь, сохранению жизни больных детей, более быстрому улучшению общего состояния, снижению температуры тела, а также исчезновению ряда других симптомов болезни; снижая содержание гриба рода *Raesiomyces* в крови улучшаются значения стимулируемых ими биохимических и иммунологических показателей. Особенно важное значение имеет своевременное назначение этих препаратов.

Учитывая это, наши исследования позволяют нам настоятельно рекомендовать использование флуконазола в комплексе лечения пециломикозных кардитов у детей раннего возраста из расчета флуконазола 3-6 мг/кг в сутки 1 раз в день не менее 2 недель под контролем количества грибов и при необходимости продолжать прием препарата еще 2 недели в средней терапевтической дозе 3 мг/кг.

АЛГОРИТМ

Критерии диагностики и лечения грибковых поражений сердца

ИТКП

I. Клинические:

- а – наличие фоновых заболеваний
- б – длительность патологического процесса более 1 мес.
- в – безуспешное лечение антибиотиками
- г – частое развитие сердечной недостаточности I и II ст. А.
- д – тахикардия, мышечный систолический шум
- е – альвеолит
- ж – стойкое или хроническое течение заболевания

II – Инструментальные:

- а – ЭКГ – удлинение QT от 0,03" до 0,05" тахикардия, экстрасистолия, нарушение метаболических процессов в миокарде
- б – ЭхоКГ – усиление сократимости миокарда $\PhiИ > N$. Гиперкинезия стенок
- в – рентгенологически: нормальные размеры сердца

III – Лабораторно-иммунологические

- а – количество грибов *Rassilomyces* $16,1 \pm 0,46$ тыс. в 1 мкл.
- б – специфические антитела от 1:6 до 1:48 и выше
- в – IgA – $1,14 \pm 0,08$ г/л
- IgM – $1,29 \pm 0,8$ г/л
- IgG – $10,14 \pm 0,31$ г/л
- г – ЦИК – $130,0 \pm 6,6$
- д – Активность ЛДГ $185,1 \pm 3,4$
- е – уровень общих ФЛ сыворотки – $2,1 \pm 0,08$ г/л
- ж – в крови: анемия, лимфо- или моноцитоз, СОЭ – умеренно повышена

Флуконазол – 3-6 мг/кг 1 раз в день в течение 2 нед + общепринятая терапия

МИОКАРДИТ

I. Клинические:

- а – наличие фоновых заболеваний
- б – длительность патологического процесса 1 мес.
- в – безуспешное лечение антибиотиками
- г – признаки нарастающей сердечной недостаточности IIБ и III ст.
- д – стойкая тахикардия, органический систолический шум
- е – длительный обструктивный синдром
- ж – кардиомегалия,
- з – тяжелое, подострое течение заболевания

II – Инструментальные:

- а – ЭКГ – удлинение QT $> 0,05''$, выраженная тахикардия, аритмии, диффузные изменения в миокарде, электрическая альтернация, гипертрофия желудочков
- б – ЭхоКГ – дилатация левого иногда и правого желудочков, увеличение ТЗСЛЖ, снижение $\PhiИ < N$.
- в – Гипокинезия ЗСЛЖ

III – Лабораторно-иммунологические

- а – количество грибов *Rassilomyces* $24,4 \pm 0,9$ тыс в 1 мкл
- б – специфические антитела от 1:12 до 1:96 и выше
- в – выделение колоний гриба до 20%
- г – IgA – $0,94 \pm 0,05$ г/л
- IgM – $1,39 \pm 0,07$ г/л
- IgG – $10,15 \pm 0,25$ г/л
- д – ЦИК – $177,9 \pm 8,4\%$
- е – Активность ЛДГ $208,8 \pm 3,9$ Ед/л
- ж – уровень общих ФЛ $3,6 \pm 0,13$
- е – в крови: анемия, моноцитоз во сдвигом влево, СОЭ – значительно ускорена

Флуконазол – 6 мг/кг 1 раз в день в течение 2 нед + общепринятые методы лечения

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

1. Поражение миокарда в форме ИТКП и кардита может быть вызвано грибами рода *Paecilomyces*, в связи с чем целесообразно всем больным с ИТКП и миокардитом проводить подсчет зрелых сферул грибов в 1 мкл периферической крови по методу Ахуновой Л.М. (1996).

2. В диагностике, а также в дифференциальной диагностике пециломикозных ИТКП и кардитов следует опираться на следующие клинические особенности грибковых поражений миокарда: наличие фоновых заболеваний, длительность основного заболевания более 1 мес, неэффективность антибиотикотерапии, тяжелое течение заболевания с развитием сердечной недостаточности, склонность к хронизации процесса, лимфомоноцитарная или эозифильная реакция крови, положительные результаты серологического и микологического исследований (см. алгоритм).

3. Дополнительными критериями диагностики пециломикозных поражений сердца могут служить: выявление высокого уровня общих фосфолипидов в сыворотке крови, высокой активности ЛДГ, высокие значения ЦИК, а также поликлональная активация показателей гуморального иммунитета.

4. Установление поражения сердца при пециломикозе позволяет рекомендовать флуконазол в качестве этиопатогенетической терапии.

При грибковых ИТКП флуконазол назначают в суточной дозе 3-6 мг/кг один раз в день в течение 2 нед.

При кардитах флуконазол назначают в суточной дозе 6 мг/кг один раз в день в течение 2 нед, при необходимости продолжают лечение флуконазолом еще в течение 2 нед в суточной дозе 3 мг/кг один раз в день.

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахунова АМ, Ахунов ВМ, Айзина ИЛ, Лаврентьева ТП, Морозова ОИ Новое в понимании этиологии и патогенеза бронхиальной астмы //В кн.: Пятый Нац.конгр. терапевтов. Москва, 24-26 ноября 2010 г.: Сборник материалов.М.; 2010: 17-8.
2. Ахунов ВМ, Сизова ЖМ, Ахунова АМ, Лаврентьева ТП Патогенез миокардита у больных бронхиальной астмой при пециломикозе // Клиническ. медицина. 2017; 95(1): 66-71
3. Басаргина ЕН Миокардит у детей трудности диагностики и лечения//Педиатрия, 2015,6:152-160
4. Белов БС, Егорова ОН, Тарасова ГМ и др. Проблема инвазивных микозов в ревматологии (часть II)//Соврем. ревматология. 2010; 10(1):22-28
5. Веселов АВ Обзор рекомендаций по терапии и профилактике инвазивного кандидоза у детей и новорожденных//Клин. микробиол. и антимикр. химиотерапия. 2017; 19(2):92-100
6. Детская кардиология и ревматология. – Практик. рук-во/Под ред. Л.М.Беляевой.- М:ООО «Мед.инф.агентство», 2011 -584с.
7. Леонтьева И.В. Лекции по кардиологии детского возраста.- М:ИД Медпрактика-М, 2005, 536 с.
8. Летенкова НМ Проблемы диагностики миокардитов у детей//Педиатрия. 2012,3:22-26
9. Лобко СС, Хоменко АИ Общая рациональная фармакотерапия микозов полости рта //Соврем. стоматология. 2016; 3:10-16
10. Моисеева ОМ Миокардиты: основные принципы диагностики и лечения//Кардиология: новости, мнения, обучение, 2016,1:50-64

11. Никитина ИЛ, Вершинина ТЛ Миокардиты у детей: проблемы и решения//Медицинский совет, 2017,1:238-245
12. Острейков ИФ, Мельникова НИ, Бабаев БД Грибковая инфекция у детей с хирургическими заболеваниями в ОИТ//Анестезиология и реаниматология. 2017; 62(4):310-315
13. Руженцова ТА Кардиомиопатии у детей//Мед.совет. 2014;6:66-69
14. Руженцова ТА, Горелов АВ, Смирнова ТВ Диагностика и лечение инфекционных поражений миокарда у детей//Ж.Детская больница; 2012;2:62-66
15. Скородумова НП Специфика инфекционного поражения сердца у детей// Здоровье ребенка. 2012; 8(43)134-142
16. Стреляева АВ, Шадиева ХН, Лазарева НБ, Самылина ИА и др. Токсическая кардиопатия и миокардиты пециломикозной этиологии у детей//Росс.кардиолог.Ж. 2010;3(83): 46-52
17. Федеральные клинические рекомендации Миокардиты у детей. 2016, 44 с.
18. Шадиева ХН Клинико-патогенетическая характеристика инфекционно-токсических кардиопатий и миокардитов при пециломикозе у детей раннего возраста / Дисс...к.м.н., Самарканд:СамМИ. 2006; 147 с.
19. Шарипова ЕВ, Бабаченко ИВ, Левина АС Поражение сердечно-сосудистой системы при вирусных инфекциях//Ж.Инфектологии; 2017, 9(4):14-23.
20. Ющук НД, Филиппов ПГ и др. Поражение сердечно-сосудистой системы при инфекционных болезнях // Сердце. 2010; 6:280-284.
21. Akhunov VM Features of Bronchial Asthma with Paecilomycosis. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing; 2014.

22. Arola A, Pikkarainen E, Jot Sipila et al. Occurrence and Features of Childhood Myocarditis: A Nationwide Study in Finland // *J. Am. Heart Assoc.* -2017. -Vol.6(11). -N.3. -P.1-6.
23. Asif AA, Roy M, Ahmad S. *Paecilomyces* Pneumonia Despite Voriconazole Prophylaxis: A Case Report and Literature Review. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021 Jun 21;8(7):002651.
24. Baldwin JT, Borovetz HS, Duncan BW, Gartner MJ, Jarvik RK, Weiss WJ. The national heart, lung, and blood institute pediatric circulatory support program: a summary of the 5-year experience. // *Circulation.* 2011; 123:1233-1240.
25. Camargo PR, Okay TS, Yamamoto L, Del Negro GM, Lopes AA. Myocarditis in children and detection of viruses in myocardial tissue: implications for immunosuppressive therapy // *Int J Cardiol.* 2011; 148:204-208.
26. Dong Q, Wang H, Xing X, Ji S. Identification and characterization of a special species of *Paecilomyces*. *Ann Microbiol.* 2012;62:1587-1592.
27. Drossner DM, Hirsh DA, Sturm JJ, Mahle WT, Goo DJ, Massey R, Simon HK. Cardiac disease in pediatric patients presenting to a pediatric ED with chest pain // *Am J Emerg Med.* 2011; 29:632-638
28. Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. // *Heart.* 2012; 98:835-840.
29. Enrico Ammirati, Giacomo Veronese, Maurizio Bottiroli et al. Update on Acute Myocarditis. // *J. Trends of Cardiovascular Medicine.* -2020. -Vol 39. -№6. -P.654-659.
30. Fan Y, Weng YG, Huebler M, Cowger J, Morales D, Franz N, Xiao YB, Potapov E, Hetzer R. Predictors of in-hospital mortality in children after long-term ventricular assist device insertion. // *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58:1183-1190
31. Feldman R, Cockerham L, Buchan BW, Lu Z, Huang AM. Treatment of *Paecilomyces variotii* pneumonia with

- posaconazole: case report and literature review. *Mycoses*. 2016 Dec;59(12):746-750.
32. Foerster SR, Canter CE. Contemporary etiology, outcomes, and therapy in pediatric myocarditis. // *Prog Pediatr Cardiol*. 2011; 31:123-128.
33. Fraser CD, Jaquiss RD, Rosenthal DN, Humpl T, Canter CE, Blackstone EH, Naftel DC, Ichord RN, Bomgaars L, Tweddell JS, Massicotte MP, Turrentine MW, Cohen GA, Devaney EJ, Pearce FB, Carberry KE, Kroschwitz R, Almond CS; Berlin Heart Study Investigators. Prospective trial of a pediatric ventricular assist device. // *N Engl J Med*. 2012; 367:532-541.
34. Fung RCM, Hon KL, Leung AKC Acute myocarditis in children: An overview of Treatment and Recent Patents// *Rec.Pat.Inflamm Allerg Drug Discov*.2020, Jul 18;Vol.14(2); P.106-116.
35. Ganesan V, Ponnusamy SS, Sundaramurthy R. Fungal endocarditis in paediatrics: a review of 192 cases (1971-2016) // *Cardiol Young*. 2017 Oct;27(8):1481-1487.
36. Ghelani SJ, Spaeder MC, Pastor W, Spurney CF, Klugman D. Demographics, trends, and outcomes in pediatric acute myocarditis in the United States, 2006 to 2011.// *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5:622-627.
37. Heidecker B, Kittleson MM, Kasper EK, Wittstein IS, Champion HC, Russell SD, Hruban RH, Rodriguez ER, Baughman KL, Hare JM. Transcriptomic biomarkers for the accurate diagnosis of myocarditis.// *Circulation*. 2011; 123:1174-1184
38. He J, Kang J, Lei B, Wen T. *Paecilomyces wawuensis*, a new species isolated from soil in China. *Mycotaxon*. 2011;115:303-310
39. Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ Atlas of Clinical Fungi. 2-nd Ed. 2000.
40. Hope WW, Castagnola E, Groll AH et al. (2012) ESCMID*

Guideline for the Diagnosis and Management of Candida Diseases 2012: Prevention and Management of Invasive Infections in Neonates and Children Caused by Candida spp. *Clinical Microbiology and Infection*, 18, 38-52.

41. Houbraken J, Verweij PE, Rijs AJ, Borman AM, Samson RA. Identification of *Paecilomyces variotii* in clinical samples and settings. *J Clin Microbiol*. 2010;48:2754-2761.
42. Ichikawa R, Sumitomo N, Komori A, Abe Y, Nakamura T, Fukuhara J, Matsumura M, Miyashita M, Kanamaru H, Ayusawa M, Mugishima H. The follow-up evaluation of electrocardiogram and arrhythmias in children with fulminant myocarditis. *Circ J*. 2011; 75:932-938.
43. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Böhm M. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59:779-792
44. Maisch B, Pankuweit S. Current treatment options in (peri)myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Herz*. 2012; 37:644-656.
45. May LJ, Patton DJ, Fruitman DS. The evolving approach to paediatric myocarditis: a review of the current literature. *Cardiol Young*. 2011;
46. Mann DL, Barger PM, Burkhoff D. Myocardial recovery and the failing heart: myth, magic, or molecular target. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60:2465-2472.163.
47. Molina KM, Garcia X, Denfield SW, Fan Y, Morrow WR, Towbin JA, Frazier EA, Nelson DP. Parvovirus B19 myocarditis causes significant morbidity and mortality in children. *Pediatr Cardiol*. 2013; 34:390-397
48. Nussinovitch U, Shoenfeld Y. The clinical and diagnostic significance of anti-myosin autoantibodies in cardiac disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013; 44:98-108.
49. Ong P, Athansiadis A, Hill S, Kispert EM, Borgulya G, Klingel K,

- Kandolf R, Sechtem U, Mahrholdt H. Usefulness of pericardial effusion as new diagnostic criterion for noninvasive detection of myocarditis.//Am J Cardiol. 2011; 108:445–452.
50. Pasha AK, Lee JZ, Low SW, Desai H, Lee KS, Al Mohajer M. Fungal Endocarditis: Update on Diagnosis and Management.//Am J Med. 2016 Oct; 129(10):1037-43.
51. Pastor FJ, Guarro J. Clinical manifestations, treatment and outcome of *Paecilomyces lilacinus* infections. Clin Microbiol Infect. 2006;12:948–960.
52. Perveen Z, Ramzan N, Noreen N, Rajpuit AQ, Shahzad S. In vitro evaluation of biocontrol potential of *Paecilomyces* species against *Sclerotium rolfsii* and *Pythium aphanidermatum*. Int J Biol Biotechnol. 2015;12:407–411
53. Pietra BA, Kantor PF, Bartlett HL, Chin C, Canter CE, Larsen RL, Edens RE, Colan SD, Towbin JA, Lipshultz SE, Kirklin JK, Naftel DC, Hsu DT. Early predictors of survival to and after heart transplantation in children with dilated cardiomyopathy.//Circulation. 2012; 126:1079–1086.
54. Ramzy H Rimawi, Yvonne Carter, Thomas Ware, John Christie, Dawd Siraj Use of voriconazole for the treatment of *Paecilomyces lilacinus* cutaneous infections: case presentation and review of published literature//J.Mycopatology, 2013, Apr;175(3-4):345-9.
55. Sagar S, Liu PP, Cooper LT. Myocarditis. // Lancet. 2012; 379:738–747.
56. Saji T, Matsuura H, Hasegawa K, Nishikawa T, Yamamoto E, Ohki H, Yasukochi S, Arakaki Y, Joo K, Nakazawa M. Comparison of the clinical presentation, treatment, and outcome of fulminant and acute myocarditis in children.//Circ J. 2012; 76:1222–1228.
57. Samson RA *Paecilomyces* and some allied hyphomycetes. //Studies in mycology. –1974. - N6. Centrabureau voor schimmelcnetur, Baarn, the Netherlands.

58. Shawn C Ciecko, Richard Scher Invasive fungal rhinitis caused by *Paecilomyces lilacinus* infection: Report of a case and a novel treatment// *Ear Nose Throat J.* 2010 Dec;89(12):594-5.
59. Silvia Magnani, Daniele Muser, Stefano Carugo Acute myocarditis: An overview on emerging evidence. *Editorial Trends Cardiovasc Med.* 2020 Jul 18:1050-1738.
60. Simpson K, Storch GA, Lee CK, Cunningham M, Ward K, Tong A, Simon C, Delaney J, Danon S, Canter C. Blood viral PCR frequently identifies cardiotropic viruses in pediatric patients with clinical myocarditis or recent onset dilated cardiomyopathy at time of presentation// *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61:A312.
61. Thavendiranathan P, Walls M, Giri S, Verhaert D, Rajagopalan S, Moore S, Simonetti OP, Raman SV. Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping.//*Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5:102-110.
62. Thi Thuong Hguyen, Narayan Chandra Paul, Hyang Burm Lee.Characterization of *Paecilomyces variotii* and *Talaromyces amestolkiae* in Korea based on the morphological Characteristics and Multigene Phylogenetic analyses//*J. Microbiology.* 2016; 44(4):248-259
63. Uys CJ, Don PA, Schrire V. et all. Endocarditis following cardiac surgery due to the fungus *Paecilomyces* //S.Afr. Med. J.- Vol. 37.- P.1267-1280.
64. Wilmot I, Morales DL, Price JF, Rossano JW, Kim JJ, Decker JA, McGarry MC, Denfield SW, Dreyer WJ, Towbin JA, Jefferies JL. Effectiveness of mechanical circulatory support in children with acute fulminant and persistent myocarditis.//*J Card Fail.* 2011; 17:487-494.
65. Zhou K, Zhao XL, Han LP, Cao MM, Chen C, Shi BZ, Luo DQ. *Paecilomycines A and B*, novel diterpenoids, isolated from insect-pathogenic fungi *Paecilomyces* sp. ACCC 37762. *Helv Chim Acta.* 2015;98:642-649.

*Ответственный редактор — Дилдора ТУРДИЕВА
Корректор — Анвар УМРЗОКОВ
Технический редактор — Акмал КЕЛДИЯРОВ
Дизайн и верстка — Зарина НУСРАТУЛЛАЕВА*

**Отпечатано в типографии " SARVAR MEHROJ BARAKA" 140100.
г. Самарканд, ул. Амир Темура, 18.
Подписано в печать 26.05.2021 Протокол 10
Формат 60x84^{1/16}. Гарнитура "Cambria (Заголовки)". усл. печ. л. 6.98
Тираж: 200 экз. Заказ № 9/2022
Тел/фах: +998 93 199-82-72. e-mail: sarvarmexrojbaraka@mail.com**

