

КАПЛЮК АНДРЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА И ВОЗМОЖНЫЕ
ПРИЧИНЫ ЕГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ
ОПИСТОРХОЗОМ**

14.00.09 – педиатрия

14.00.06 – кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2007

Работа выполнена в ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава и ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор
доктор медицинских наук

Филиппов Геннадий Пантелеевич
Ковалев Игорь Александрович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор
доктор медицинских наук,
профессор

Матвеева Людмила Александровна
Ворожцова Ирина Николаевна

Ведущая организация: ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава

Защита состоится « » _____ 2007г. в _____ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан « » _____ 2007г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Многочисленными исследованиями показано, что хронический описторхоз у детей вовлекает в патологический процесс не только гепатобилиарную, но и сердечно-сосудистую систему [Дроздов В.Н., 1969; Балашева И.И., 1990; Бисярина В.П., 1991]. Мнения исследователей о морфологической основе “кардиальных” проявлений описторхозной инвазии у детей противоречивы. Не ясно, являются ли данные нарушения воспалением, дистрофией или носят преимущественно функциональный характер. Это диктует необходимость поиска более совершенных, специфичных, малоинвазивных методов диагностики нарушений сердца и сосудов у детей, больных хроническим описторхозом.

Многие аспекты патогенеза хронического описторхоза, в силу различных причин, остаются недостаточно изученными. В частности, механизмы вовлечения в патологический процесс органов и систем, не являющихся непосредственным местом обитания паразитов.

Микрососудистое русло, являясь эффекторным звеном сердечно-сосудистой системы, обеспечивает реализацию функциональных возможностей крови - трофической, регуляторно-интегративной, защитной [Левтов В.А., 1978; Чернух А.М., 1984; Ройтман Е.В., 2003; Новицкий В.В., 2004]. Физиологическое состояние микроциркуляции во многом определяется реологическими свойствами крови. Нарушения реологических свойств крови приводят к расстройствам в системе микроциркуляции, отягощая течение патологического процесса.

Эритроциты занимают центральное место в норме и при различных нарушениях реологических свойств крови, принимая непосредственное участие в тканевом дыхании. Изучение проблемы нарушений микроциркуляции по сути своей является изучением проблемы тканевой гипоксии, лежащей в основе большинства приобретенных патологических состояний человека. Возможности лечебного воздействия на изменения в микроциркуляторном русле открывают перспективы снижения тканевой гипоксии, тяжести заболеваний, предотвращения нежелательных осложнений, в том числе болезней сердца [Малая Л.Т., 1977; Крылова Н.В., 1986; Мингазетдинова Л.Н., 1993; Енина Т.Н., 1997; Румянцева Ю.В., 2002; Селезнев А.В., 2002; Бенедиктов И.И., 2004; Степанова Н.А., 2005].

Таким образом, уточнение “основы” повреждения миокарда у детей с хроническим описторхозом и роли структурно-функциональных нарушений периферического звена эритрона в его развитии является актуальной проблемой современной педиатрии.

Цель исследования: определить характер поражения миокарда у детей, больных хроническим описторхозом во взаимосвязи с состоянием периферического звена эритрона.

Задачи исследования:

1. Установить особенности поражения миокарда у детей, больных хроническим описторхозом, до и после дегельминтизации.
2. Определить характер изменений поверхностной ультраструктуры эритроцитов периферической крови и обратимой агрегации эритроцитов у детей, больных хроническим описторхозом, до и после дегельминтизации.
3. Установить взаимосвязи между изменениями миокарда и периферического звена эритрона у детей, больных хроническим описторхозом.
4. Оценить эффективность препарата реамберин на состояние микроциркуляции по показателям обратимой агрегации эритроцитов у детей с хроническим описторхозом.

Новизна исследования

Впервые проведена комплексная оценка повреждения миокарда посредством определения в сыворотке крови тропонина Т, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом у детей, больных хроническим описторхозом. Показано, что повреждение миокарда при хроническом описторхозе у детей может быть как функциональным, так и структурно-функциональным и сопровождаться накоплением ^{99m}Tc -пирофосфата в миокарде, выходом во внеклеточное пространство тропонина Т. Дополнены представления о нарушениях периферического звена эритрона у детей в хронической фазе описторхоза: происходит снижение гемоглобина и гематокрита в крови, повышение средней концентрации гемоглобина в эритроците, снижение нормальных эритроцитов, повышение патологических форм, сопровождающееся увеличением показателей обратимой агрегации. Впервые прослежена

взаимосвязь нарушений периферического звена эритронов с повреждением миокарда у детей с хроническим описторхозом.

Практическая значимость

В результате исследования показано, что у детей с хроническим описторхозом в патологический процесс вовлекается сердечно-сосудистая система. В связи с этим целесообразно определение в сыворотке крови маркеров повреждения миокарда. Течение хронической описторхозной инвазии у детей сопровождается нарушениями периферического звена эритронов. В связи с этим необходимо назначение в качестве дезинтоксикационной терапии после дегельминтизации 1,5%-ого раствора реамберина.

Положения, выносимые на защиту:

1. Поражение сердечно-сосудистой системы у детей с хроническим описторхозом может быть как функциональным, так и структурно-функциональным, и сопровождаться накоплением в миокарде ^{99}Tc -пирофосфата, нарушением структуры кардиомиоцитов с выходом тропонина Т во внеклеточное пространство и кровь.
2. Хроническая описторхозная инвазия у детей протекает с нарушениями периферического звена эритронов, которые через 6-12 месяцев после дегельминтизации достоверно улучшаются, но не достигают значений контрольной группы.
3. В результате исследования прослежена взаимосвязь нарушений периферического звена эритронов и сердечно-сосудистой системы у детей с хроническим описторхозом.

Апробация работы

Материалы диссертации были представлены на Всероссийском конгрессе «Детская кардиология - 2002» (Москва, 2002); II, III, IV Межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье детей - наше будущее» (Томск, 2003, 2004, 2005); XI, XII, XIV Научно-практической конференции «Достижения современной гастроэнтерологии» (Томск, 2003, 2004; 2006); Первом съезде кардиологов Сибирского федерального округа (Томск, 2005); Всероссийском совещании «Детская гастроэнтерология - настоящее и будущее» (Томск, 2005), проблемной комиссии «Физиология и патология детского возраста» при СибГМУ (Томск, 2007).

По теме диссертации опубликовано 14 работ из них 1 в центральной печати.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, включающих обзор литературы, характеристику групп наблюдения и методов исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 35 таблицами, 9 рисунками. Список источников цитируемой литературы включает в себя 311 работ, из которых 233 отечественных и 78 зарубежных авторов.

Группы наблюдений и методы исследования

В исследование включено 130 детей в возрасте от 7 до 17 лет, обследованных на базе гастроэнтерологического отделения детской больницы № 1, отделения детской кардиологии НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН. Из них 50 детей с хроническим описторхозом, 50 детей с гастродуоденальной патологией без описторхоза и 30 детей группы контроля.

В первую группу включено 50 детей с хроническим описторхозом. Пациенты обследовались при поступлении в отделение гастроэнтерологии до лечения и через 6-12 месяцев после него. Дегельминтизацию у всех детей, включенных в исследование, осуществляли препаратом бильтрицид (фирмы Байер, Германия) в дозе 60 мг/кг/сутки (максимальная суточная доза 3600 мг) по ночной схеме, разделенная на три приема через четыре часа. Утром после дегельминтизации проводилось дуоденальное зондирование и инфузионная терапия.

Во вторую группу включено 50 детей с хроническими воспалительными изменениями верхнего отдела пищеварительного тракта без описторхоза (хронический гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки). Основной и сопутствующий диагнозы у детей первой и второй группы были верифицированы при амбулаторном обследовании и при поступлении в отделение гастроэнтерологии.

В группу контроля включено 30 детей Ia и Ib групп здоровья в возрасте 7-17 лет. Из них 17 мальчиков и 13 девочек. Предварительно были получены анамнестические сведения, касающиеся состояния их здоровья и здоровья родственников.

При поступлении в стационар проводилось комплексное обследование ребенка, с оценкой физического и полового развития [Ледяев М.Я., 2003]. По показаниям выполняли:

- фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС);
- ультразвуковое исследование сердца печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, почек, щитовидной железы;
- электрокардиографию (ЭКГ) в трех стандартных, трех усиленных однополюсных от конечностей, шести грудных однополюсных отведениях [Макаров Л.М., 2003];
- измерение артериального давления трехкратно, на обеих руках с использованием манжетки соответствующего возраста согласно рекомендациям [Леонтьева И.В., 2000];
- суточное мониторирование ЭКГ для выявления нарушений ритма сердца с использованием системы суточного мониторирования ЭКГ Menoport-4000 (Marquette-Helige, Германия) и MedilogHolter (Oxford Instruments Medical, США) [Макаров Л.М., 2005];
- количественное определение тропонина Т в сыворотке крови методом электрохемилюминесценции на автоматическом анализаторе Elecsys 1010 швейцарской фирмы РОШ с помощью реагентов фирмы РОШ;
- однофотонную эмиссионную компьютерную томографию с ⁹⁹Tc-пирофосфатом (ОЭКТ с ⁹⁹Tc-пирофосфатом) на томографической гамма-камере «Omega 500» согласно описанной методике [Лишманов Ю.Б., 1997] при наличии у пациентов болей в области сердца и нарушений ритма и проводимости. Исследование выполнялось через 90-120 минут после введения радиофармпрепарата в дозе 5 МБк/кг. Лучевая нагрузка не превышала предельно допустимых значений;
- кардиоинтервалометрию (КИГ) с учетом 4-х основных показателей: исходного вегетативного тонуса (ИВТ), вегетативной реактивности (ВР), вегетативного обеспечения деятельности (ВОД), восстановительного периода (ВП) [Белоконь Н.А., 1987];
- количество форменных элементов крови в 1 мкл, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), содержание гемоглобина в крови, среднее содержание

гемоглобина в эритроците (МСН), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (МСНС), средний объем эритроцитов (MCV), количество ретикулоцитов стандартными гематологическими методами [Тодоров Й., 1968; Козинец Г.И., 1984; Гаврилов О.К., 1985];

- поверхностную архитектуру эритроцитов периферической крови в сканирующем электронном микроскопе РЭМ-200. Образцы готовили по методике Г.И. Козинца и соавт. (1984). Распределение морфологических форм эритроцитов проводили с использованием классификации Г.И. Козинца, Ю.А. Симоварта и Б.В. Ионова, А.М. Чернуха (1984);

- обратимую агрегацию эритроцитов периферической крови фотометрическим способом в микрообъемах крови [Тухватулин Р.Т., 1996];

Статистическую обработку материала выполняли с помощью программного обеспечения SAS 8.0. Обработка качественных признаков проводилась с применением критериев χ^2 при $n > 30$ и ожидаемых частотах более 5 или точного критерия Фишера при невыполнении этих условий. Проверка на нормальность количественных переменных проводилась с помощью критерия Шапиро - Вилка. Так как не все показатели подчинялись нормальному закону, применялись непараметрические критерии. Полученные данные представлены в виде «среднее \pm ошибка средней». Для оценки взаимосвязей между количественными признаками применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Критическим уровнем значимости принимался $p=0,05$ (Ермолаев О.Ю., 2003).

Полученные результаты и их обсуждение

В среднем длительность заболевания в группе у детей с хроническим описторхозом составляла $4,1 \pm 0,3$ лет. При этом у 11 человек длительность инвазии до 3-х лет, 28 человек - 3-5 лет, 12 детей - 6 лет и более. Длительность заболевания у детей с гастродуоденальной патологией без описторхоза - в среднем $4,2 \pm 0,5$ лет. Клиническая картина хронического описторхоза у 97 % детей характеризовалась манифестным течением, реже субклиническим (3,0 %). Все дети с гастродуоденальной патологией поступали в период обострения заболевания. Болевой абдоминальный синдром был ведущим как у детей с хроническим описторхозом, так и без него с локализацией в эпигастрии, пилородуоденальной зоне, правом и левом

подреберье, околопупочной области. В 1,5 раза чаще у детей с описторхозом, чем без него определялась болезненность в точках Де-Жардена и Мейо-Робсона, зоне Шоффара, что было связано с вовлечением в патологический процесс поджелудочной железы. У подавляющего большинства детей отмечались жалобы на тошноту, рвоту, снижение аппетита, отрыжку, изжогу, определявшие диспепсический синдром. Не выявлено синдромальных особенностей заболевания в зависимости от пола пациентов. При анализе межгрупповых особенностей установлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение астеновегетативного синдрома у мальчиков с хроническим описторхозом. У девочек достоверность различий отсутствовала. Достоверно ($p < 0,05$) чаще у детей с хроническим описторхозом, чем без него наблюдался аллергический синдром в 23,3 и 14,3 % соответственно.

Состояние сердечно-сосудистой системы у детей в хроническую фазу описторхоза

У больных с описторхозом чаще ($p < 0,05$), чем без него, отмечены жалобы на боли в области сердца и приглушение его тонов, слабость, головокружение и головные боли, что, возможно, обусловлено развитием описторхозной интоксикации. Мы не выявили особенностей основных показателей морфометрии и систолической функции сердца у наших пациентов при проведении эхокардиографии ($p > 0,05$).

Средние цифры систолического и диастолического артериального давления у детей с хроническим описторхозом и гастродуоденальной патологией были ниже ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Средние значения систолического и диастолического артериального давления у детей с описторхозом не отличались от значений детей с гастродуоденальной патологией и отличались от значений контрольной группы ($p < 0,05$). Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) у детей с описторхозом была ниже, чем в контроле. При гастродуоденальной патологии средняя ЧСС была ниже, чем в контроле ($p < 0,024$), но выше, чем при описторхозной инвазии ($p < 0,014$).

При электрокардиографии у больных с хроническим описторхозом чаще ($p < 0,05$) регистрировали синдром ранней реполяризации желудочков, электрическую альтернацию комплексов QRS, синусовую аритмию. В контрольной группе достоверно чаще ($p < 0,05$) встречалась неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Амплитуда зубца Т в V_1, V_3 у детей с хроническим

описторхозом и гастродуоденальной патологией была достоверно ниже, чем в контроле. В основе более низкой амплитуды зубцов Т в отведениях V_1, V_3 могут лежать нарушения метаболизма миокарда. Достоверно чаще уменьшалась средняя продолжительность зубца Р, интервала PQ, QRS у детей с хроническим описторхозом и гастродуоденальной патологией по сравнению с контролем. В генезе данных нарушений могут лежать изменения трофических процессов, состояние вегетативной дисрегуляции ритма сердца, особенности адаптации организма ребенка на возникающий патологический процесс. Амплитуда зубца Т в отведениях $V_{5,6}$ достоверно от группы контроля не отличалась. После лечения через 6-12 месяцев достоверно ($p < 0,03$) увеличивалась продолжительность интервала PQ и амплитуда зубца Т в отведении V_3 у больных с хроническим описторхозом. Не было отмечено динамики ЧСС и уровня артериального давления в исследуемых группах.

Исходный вегетативный тонус у детей с описторхозом и гастродуоденальной патологией представлен на рис. 1. Достоверно чаще у детей с описторхозом исходно регистрировали симпатико - и гиперсимпатикотонию, без описторхоза – ваготонию.

При выполнении клино-ортостатической пробы было отмечено усиление активности симпатического отдела вегетативной системы, что сопровождалось достоверным увеличением ИН и ЧСС ($p < 0,05$) как у мальчиков, так и у девочек. В 1,8 раза чаще у детей с хроническим описторхозом встречалась асимпатикотоническая вегетативная реактивность (рис. 2), что свидетельствует об истощении функциональных возможностей организма. После лечения у детей с хроническим описторхозом уменьшалась частота встречаемости гиперсимпатикотонического ИВТ и асимпатикотонической ВР (рис. 1 и 2).

По данным суточного мониторирования ЭКГ у детей с хроническим описторхозом и гастродуоденальной патологией выявляли следующие нарушения ритма и проводимости: синусовая брадикардия, синусовая аритмия, суправентрикулярная экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия, укорочение интервала PQ, атриовентрикулярная блокада II степени Мобитц 2 с паузами ритма от 1 до 1,5 мс, эпизоды миграции водителя ритма от синусового к атриовентрикулярному узлу. На стандартных ЭКГ данные нарушения не определялись. После лечения уменьшалось

количество экстрасистол, продолжительность эпизодов миграции водителя ритма. У одного пациента с описторхозом из двух купирована АВ-блокада II степени.



Рис. 1. Характеристика ИВТ и ВР у детей с хроническим описторхозом до лечения (1) и гастродуоденальной патологией (2): * $p < 0,05$ -достоверность различий в исследуемых группах.



Рис. 2. Характеристика ИВТ и ВР у детей с хроническим описторхозом до (1) и после лечения (1A): * $p < 0,05$ -достоверность различий в исследуемых группах.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc пирофосфатом в оценке повреждения миокарда у детей с хроническим описторхозом выполнена 19 пациентам (5 девочек и 14 мальчиков).

Показанием для проведения обследования являлись боли в области сердца, нарушения ритма и проводимости.

У 13 (68,4%) детей наблюдалось очаговое включение радиофармпрепарата (РФП) в миокард. Наиболее часто РФП накапливался в передней, боковой стенке левого желудочка и межжелудочковой перегородке (табл. 1). Расчетным путем определяли коэффициенты интенсивности накопления радиофармпрепарата – сердце/ребра, сердце/грудина, сердце/фон (табл. 2).

Метод ОЭКТ с ^{99m}Tc -пирофосфатом обладает высокой чувствительностью в отношении повреждения миокарда. Однако характер повреждения миокарда не ясен: являются данные нарушения воспалением, дистрофией, склерозом?

Таблица 1

Распределение радиофармпрепарата у детей с хроническим описторхозом

Область накопления радиофармпрепарата	Интенсивность накопления радиофармпрепарата абсолютное число и (в %)			
	Отсутствие	Низкая	Средняя	Высокая
Передняя стенка ЛЖ	8 (42,1 %)	6 (31,8 %)	3 (15,8 %)	1 (5,3 %)
Боковая стенка ЛЖ	10 (52,6 %)	1 (5,3 %)	7 (36,8 %)	-
Задняя стенка ЛЖ	14 (73,7 %)	1 (5,3 %)	3 (15,8 %)	-
МЖП	9 (47,4 %)	4 (21,1 %)	7 (36,8 %)	-

Таблица 2

Значения коэффициентов накопления радиофармпрепарата у детей с хроническим описторхозом до и после лечения

Коэффициенты	До лечения	После лечения
Сердце/ребра	0,91±0,12	0,57±0,28
Сердце/грудина	0,57±0,06	0,37±0,19
Сердце/фон	1,91±0,24	1,26±0,63

Для оценки характера повреждения миокарда при хроническом описторхозе 23 пациентам определяли уровень тропонина Т в сыворотке крови. У 11 пациентов (47,8 %) уровень тропонина Т был выше допустимой нормы (до 0,5 нг/мл) от 0,52 до 2,16 нг/мл. Полученные результаты

позволяют думать о том, что повреждение миокарда при хроническом описторхозе может быть не только функциональным, но и структурно-функциональным, сопровождаться выходом тропонина Т из кардиомиоцитов в кровь и накоплением ^{99m}Tc -пирофосфата. Через 6-12 месяцев после дегельминтизации снижалось включение радиофармпрепарата в миокард. У всех детей уровень тропонина Т снижался и был ниже диагностического уровня (менее 0,5 нг/мл).

Результаты однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в комплексе с результатами исследования тропонина Т в сыворотке крови позволяют утверждать, что нарушения миокарда при хроническом описторхозе у детей могут быть как функциональными, так и структурно-функциональными.

Состояние периферического звена эритрона в исследуемых группах

При оценке клинического анализа крови у детей с хроническим описторхозом до лечения выявлено достоверное снижение гемоглобина ($136,5 \pm 0,11$ г/л; $p < 0,04$), гематокрита ($38,83 \pm 0,06$ ед.; $p < 0,004$) по сравнению с контролем (соответственно $143,8 \pm 0,13$ г/л; $41,6 \pm 0,07$ ед.). У детей с гастродуоденальной патологией без описторхоза показатели гемоглобина были ниже ($141,6 \pm 1,77$ г/л), чем в контроле ($p < 0,05$), но выше, чем у детей с хроническим описторхозом. Повышалась средняя концентрация гемоглобина в эритроците ($36,94 \pm 0,12$ пг) у детей с хроническим описторхозом по отношению к контролю ($34,68 \pm 0,07$ пг; $p < 0,05$). Снижалось количество нормальных дискоцитов ($82,2 \pm 0,20\%$, $p < 0,00001$) на фоне увеличения количества патологических форм эритроцитов - предгемолитических ($11,74 \pm 0,17\%$, $p < 0,00001$), гемолитических ($4,17 \pm 0,14\%$, $p < 0,0001$), дегенеративных ($1,31 \pm 0,05\%$, $p < 0,00001$) по сравнению с контролем соответственно $89,07 \pm 0,32\%$; $8,58 \pm 0,24\%$; $2,14 \pm 0,12\%$; $0,24 \pm 0,04\%$ при проведении электронной микроскопии.

Средний объем и большой диаметр эритроцитов периферической крови у детей с описторхозом был достоверно ниже, чем в контроле ($p < 0,01$). У детей с гастродуоденальной патологией он занимал промежуточное положение и достоверно не отличался от детей с описторхозной инвазией и контролем.

Увеличение в популяции клеток патологических форм эритроцитов: дискоцитов с гребнем, сфероцитов, эритроцитов в виде спущенного мяча,

эхиноцитов свидетельствует об ускоренном “старении” эритроцитов, сокращении продолжительности их жизни (табл.3). Это способствует ухудшению функциональных свойств эритроцитов и усилению их способности к агрегации, приводя к расстройствам микроциркуляции [Левтов В.А., 1978; Чернух А.М., 1984; Ройтман Е.В., 2003; Новицкий В.В., 2004].

Таблица 3

Распределение морфологических форм эритроцитов периферической крови у детей с хроническим описторхозом до лечения (1) и группе контроля (3)

Показатель	Группы наблюдений, %		р
	1	3	
Дискоциты	82,20±0,20	89,07±0,32	0,00001
Эллипсы	0,22±0,05	0,34±0,06	0,00484
Плоские диски	2,40±0,09	0,41±0,06	0,00001
Эритроциты с одним выростом	3,45±0,15	3,29±0,14	0,0001
Эритроциты с гребнем	4,00±0,16	3,62±0,12	0,0001
Эритроциты с множественными выростами	1,12±0,04	0,82±0,05	0,00001
В форме тутовой ягоды	0,54±0,08	0,06±0,01	0,00001
Куполообразные эритроциты	2,45±0,07	0,83±0,06	0,00001
Сферические формы	0,87±0,04	0,95±0,07	0,00001
Эритроциты в форме спущенного мяча	1,39±0,09	0,36±0,04	0,00001
Дегенеративные формы	1,31±0,05	0,24±0,04	0,00001

Так, у детей с хроническим описторхозом по сравнению с группой контроля выявлено достоверное повышение минимальной (U_0 , В), максимальной (U_d , В) прочности агрегатов эритроцитов, (рис. 3), скорости спонтанной агрегации (τ , сек) индекса агрегации (J_a , отн. ед.). У детей с гастроудоденальной патологией показатели ОАЭ достоверно отличались от контроля, занимая промежуточное положение между показателями при описторхозе и контролем.

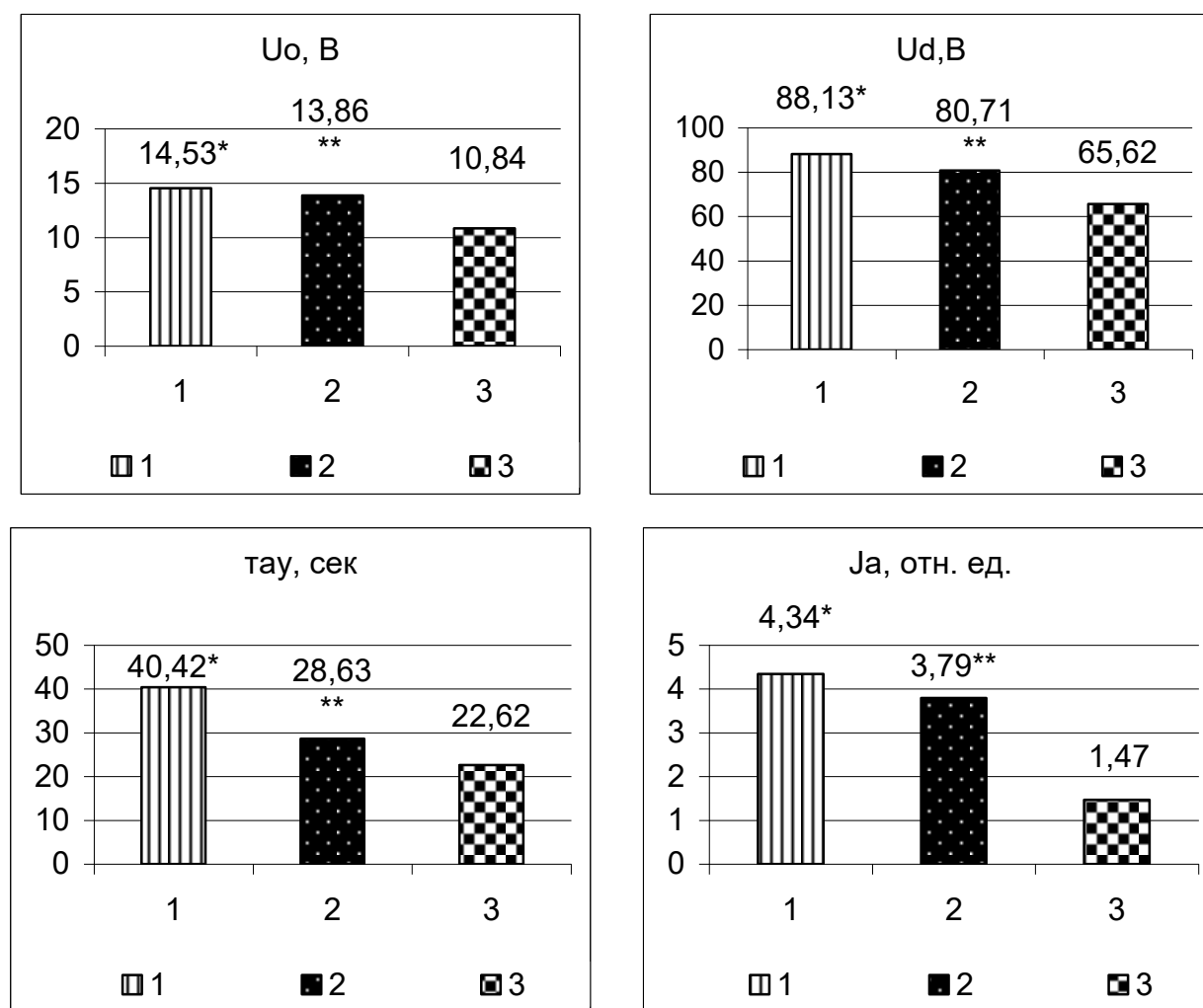


Рис. 3. Показатели обратимой агрегации эритроцитов периферической крови у детей с хроническим описторхозом до лечения (1), гастродуоденальной патологией (2) и контрольной группы (3): * $p < 0,05$ -достоверность различий в группах 1 и 3; ** $p < 0,05$ -достоверность различий в группах 2 и 3.

После лечения достоверно увеличивалось количество нормальных дискоцитов, достоверно снижалось количество патологических форм эритроцитов, что сопровождалось улучшением показателей обратимой агрегации эритроцитов (рис. 4). Среднее количество эритроцитов, гемоглобина, гематокрита в периферическом анализе крови, диаметр эритроцитов по данным электронной микроскопии оставались сниженными после проведенной дегельминтизации.

Таким образом, эритроциты периферической крови у детей с хроническим описторхозом изменяли свою форму и функциональные свойства, что в сочетании с более низким содержанием в них гемоглобина, относительно

контроля, может способствовать снижению их газотранспортной функции, способствуя гипоксии в органах и тканях.

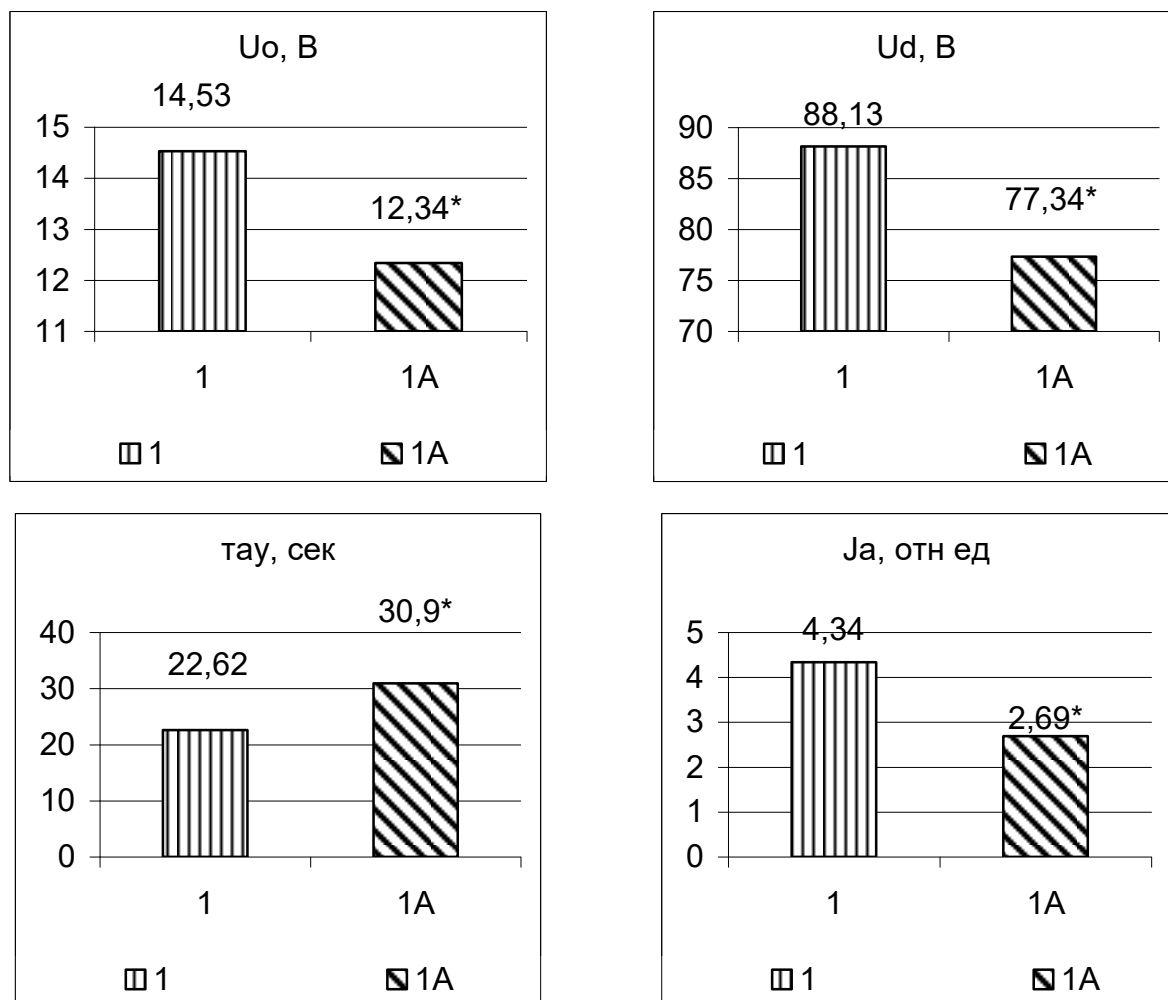


Рис. 4. Показатели обратимой агрегации эритроцитов периферической крови у детей с хроническим описторхозом до (1) и после лечения (1A):

* $p < 0,05$ -достоверность различий в группах 1 и 1A.

Повышенная агрегации эритроцитов со сниженной ЧСС, количеством эритроцитов и гемоглобина в клиническом анализе крови может способствовать замедлению локального кровотока, усилению склеивания эритроцитов, расстройствам микроциркуляции (рис. 5).

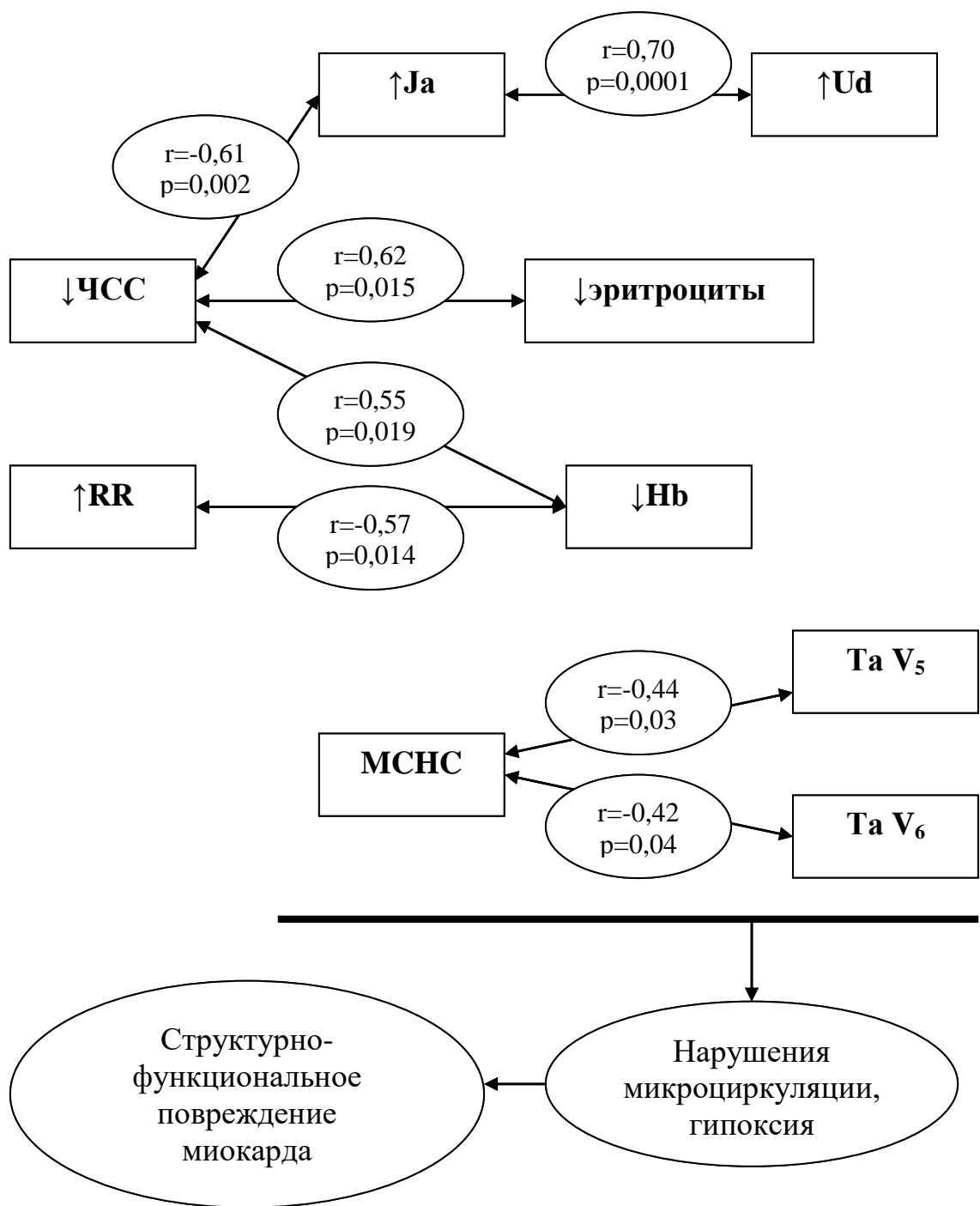


Рис. 5. Корреляционные взаимосвязи, полученные в результате исследования.

Снижение количества эритроцитов, гемоглобина, наблюдаемое у детей с хроническим описторхозом, развивается как результат описторхозной интоксикации. С увеличением концентрации гемоглобина в одном эритроците увеличивается вязкость внутреннего содержимого эритроцита, что приводит к снижению деформируемости эритроцита, увеличению

агрегации, расстройствам микроциркуляции и, возможно, нарушениям метаболизма кардиомиоцитов, что электрокардиографически выражается уплощением зубцов Т (V_{5,6}).

На этапе лечения дети были рандомизированы на 2 группы. Первая группа в качестве дезинтоксикационной терапии получала 5%-ю глюкозу с эссенциале, 5%-м раствором витамина С от 1-2 мл, кокарбоксилазы 50 мг. Вторая группа 1,5%-й раствор реамберина в дозе 10 мл/кг не более 400 мл на инфузию. Результаты исследования показали, что при использовании стандартной схемы дезинтоксикации и реамберина показатели ОАЭ достоверно не отличались между собой. Однако использование реамберина дешевле, и его не нужно готовить предварительно перед использованием. Положительный эффект реамберина связан с улучшением обменных процессов в печени, снижением активности перекисного окисления липидов и как следствие уменьшением его повреждающего действия на систему эритрона.

Таким образом, хроническая описторхозная инвазия у детей сопровождается развитием комплекса процессов, возникающих в ответ на присутствие в организме человека чужеродного организма, с развитием патологических нарушений не только в органах непосредственного обитания, но и в сердце. Сердце и сердечно-сосудистая система при хроническом описторхозе вовлекается в патологический процесс. При этом почти у половины детей с этим заболеванием выявляются структурно-функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы. Среди причин повреждения миокарда определенное значение имеют структурно-функциональные нарушения эритроцитов, возникающие в ответ на паразитирование описторхов. Наличие корреляционных взаимосвязей нарушений периферического звена эритрона и сердечно-сосудистой системы, параллельное улучшение показателей двух этих систем позволяют утверждать о существовании механизма микроциркуляторных нарушений в генезе повреждения миокарда у больных с хроническим описторхозом. Если учесть, что мембраны эритроцитов традиционно рассматривают как модель плазматических мембран эукариотических клеток, в том числе и кардиомиоцитов, то повреждение мембраны кардиомиоцитов может происходить непосредственно за счет активации перекисного окисления липидов, которое имеет место у больных с хроническим описторхозом

[Налобин А. В., 1991]. Это требует продолжения исследований механизмов повреждения сердечно-сосудистой системы у больных с хроническим описторхозом.

ВЫВОДЫ

1. При хроническом описторхозе у детей в патологический процесс вовлекается сердечно-сосудистая система. При этом повреждение миокарда может быть как функциональным, так и структурно-функциональным и сопровождаться накоплением ^{99m}Tc -пирофосфата в миокарде и выходом во внеклеточное пространство и кровь тропонина Т.

2. Нарушения периферического звена эритрона, возникающие в хроническую фазу описторхоза, сопровождаются достоверным снижением в крови гемоглобина и гематокрита, количества нормальных эритроцитов, усилением их способности к обратимой агрегации, увеличением средней концентрации гемоглобина в эритроците.

3. Дисбаланс вегетативной регуляции, возникающий в хроническую фазу описторхоза, характеризуется усилением активности симпатического отдела ВНС при сравнении с детьми без описторхоза. В 1,8 раза чаще у детей с хроническим описторхозом регистрировалась асимпатикотоническая вегетативная реактивность, свидетельствующая об истощении функциональных возможностей организма. После дегельминтизации достоверно уменьшалось количество детей с гиперсимпатикотоническим исходным вегетативным тонусом и асимпатикотонической вегетативной реактивностью.

4. Установлены корреляционные взаимосвязи частоты сердечных сокращений (ЧСС) с количеством эритроцитов ($r=0,62$, $p=0,015$) и гемоглобина ($r=0,55$, $p=0,019$) в крови, индекса эритроцитарной агрегации с максимальной прочностью эритроцитарных агрегатов ($r=0,70$, $p=0,0001$) и ЧСС ($r=-0,61$, $p=0,002$), продолжительности интервала RR и количества гемоглобина в крови ($r=-0,57$, $p=0,014$), средней концентрации гемоглобина в эритроците и амплитуды зубца Т в V_3 ($r=-0,44$, $p=0,03$), что свидетельствует об общности и взаимосвязи нарушений обеих систем организма.

5. Реамберин оказывает положительное влияние на показатели обратимой агрегации эритроцитов у детей с хроническим описторхозом, поэтому он может быть рекомендован в качестве дезинтоксикационной терапии на этапе дегельминтизации у детей с хроническим описторхозом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки повреждения миокарда у детей с хроническим описторхозом рекомендовано определение в сыворотке крови уровня тропонина Т и проведение однофотонной эмиссионной сцинтиграфии миокарда с ⁹⁹Tc-пирофосфатом.
2. В качестве альтернативы дезинтоксикационной терапии при наличии противопоказаний для использования эссенциале с целью улучшения микроциркуляции после дегельминтизации может быть рекомендован препарат реамберин 1,5%-й раствор в дозе 10 мл на кг массы тела не более 400 мл на инфузию.

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. Особенности вегетативного статуса и эффективность БОС - тренинга у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Тезисы Всероссийского Конгресса «Детская кардиология - 2002». Москва 29-31 мая 2002. – С. 130-131 (соавт.: Шумаков Н.Н, Горленко Л.В., Харина О.П., Филиппов Г.П).
2. Некоторые показатели красной крови у детей в хроническую фазу описторхоза // Сб. научных трудов по итогам III Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей - наше будущее!». Томск, 23-24 марта 2003. – С. 22-25 (соавт.: Приставка С. В., Ищенко Д.А., Хон Н. В., Казакова К. Е.).
3. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей в хроническую фазу описторхоза // Материалы 3-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения». Красноярск, 15-16 мая 2003. - С. 101-105 (соавт.: Горленко Л. В., Филиппов Г. П., Ковалев И. А., Худякова Н. В.).
4. Динамика нарушений микроциркуляции у детей, больных хроническим описторхозом до и после дегельминтизации // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. Томск, 2003. - С. 211-212 (соавт.: Горленко Л. В. Филиппов Г. П., Бударева В.А., Новикова Л.К.).

5. Агрегационная способность клеток красной крови у детей с патологией пищеварения // Материалы XI Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии детей». Москва, 17-19 марта 2004. - С. 70-72 (соавт.: Горленко Л. В., Филиппов Г. П., Новикова Л. К.).
6. Морфофункциональный статус эритроцитов периферической крови у детей с хроническим описторхозом // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. Томск, 2004. - С. 188-189 (соавт.: Горленко Л. В. Филиппов Г. П.).
7. Нарушения сердечно-сосудистой системы у детей с хроническим описторхозом // Тезисы Всероссийского конгресса «Детская кардиология». М., 2004. - С. 32-33 (соавт.: Горленко Л. В., Филиппов Г. П., Ковалев И. А.).
8. Возможности диагностики повреждения миокарда у детей с нарушениями ритма сердца методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ⁹⁹Tc-пирофосфатом // Тезисы Всероссийского конгресса «Детская кардиология». М., 2004. - С. 152-153 (соавт.: Ковалев И. А., Филиппов Г. П.).
9. Микроциркуляторные нарушения у детей, больных хроническим описторхозом на фоне лечения бильтрицидом // Сб. научных трудов по итогам IV Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей - наше будущее!». Томск, 2004. - С. 19-22 (соавт.: Архипова И. В.).
10. Исследование сердечно-сосудистой системы у детей с описторхозной инвазией / сб. научных трудов по итогам IV межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей-наше будущее!» // Томск 2004. - С. 208-210 (Манохина О. В.).
11. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей с моторными нарушениями ВОПТ // Сб. научных трудов по итогам IV межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей - наше будущее!». Томск, 2005. – С. 20-23 (соавт.: Кардашова И. И.).

12. Суточное мониторирование ЭКГ у детей с хроническим описторхозом // Бюллетень сибирской медицины, №5, Приложение 2. Томск, 2006. - С. 96 (соавт.: Горленко Л. В., Филиппов Г. П., Ковалев И. А.).
13. Характеристика поражения слизистой оболочки желудка и ДПК у детей с хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью в период обострения // Материалы конференции «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения». Красноярск, 2006. - С. 432-433 (соавт. Горленко Л. В., Филиппов Г. П.).
14. Форма и показатели обратимой агрегации эритроцитов периферической крови у детей с хроническим описторхозом до и после лечения бильтрицидом // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. Томск, № 20, 2006. - С. 171-172 (соавт.: Горленко Л. В., Филиппов Г. П.).

Список сокращений:

ВР - вегетативная реактивность

ИВТ – исходный вегетативный тонус

ЛЖ – левый желудочек

МЖП – межжелудочковая перегородка

Mo (сек) – мода, наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала, характеризует гуморальное звено регуляции ритма сердца.

МСV – средний клеточный объем эритроцитов

МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците

МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците

ОАЭ – обратимая агрегация эритроцитов

ОЭКТ с ⁹⁹Tc-пирофосфатом – однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ⁹⁹Tc-пирофосфатом

РФП - радиофармпрепарат

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ЭКГ – электрокардиограмма

Ja – индекс агрегации эритроцитов

Ud - максимальная прочность эритроцитарных агрегатов

Uo - минимальная прочность эритроцитарных агрегатов ()

τ (tau) – скорость спонтанной агрегации эритроцитов

Автор выражает искреннюю признательность научным руководителям диссертации – зав. кафедрой госпитальной педиатрии СибГМУ, руководителю отделения детской кардиологии ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, заслуженному деятелю науки РФ, д-ру мед. наук, профессору, Г.П. Филиппову и ведущему научному сотруднику ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, д-ру мед. наук И.А. Ковалеву за помощь в проведении исследования. Выполнение настоящей работы было бы невозможным без ценных теоретических и методических рекомендаций канд. мед наук, ассистента кафедры госпитальной педиатрии Л.В. Горленко, д-ра мед наук, профессора кафедры детской хирургии В.А. Шалыгина, научного сотрудника отдела гемореологии НИИ биологии и биофизики ТГУ, к.б.н, Л.К. Новиковой, зав. отделом гематологии, с.н.с., канд. мед. наук, Н.М. Шевцовой. Благодарю коллектив отделения гастроэнтерологии (лично зав. отделением С.В. Приставку, ст. мед сестру З.М. Бородину), клинической и биохимической лаборатории детской больницы №1, сотрудников кафедры госпитальной педиатрии, отделения детской кардиологии ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, научно-медицинской библиотеки СибГМУ (лично Э.Э. Крейман и Л.Г. Гавриловскую) за неоценимую помощь в проведении работы.

Особая благодарность маме, папе и Лизе, которые все эти годы были со мной рядом.