

ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ МИОКАРДИТОВ У ДЕТЕЙ

ДИНАРА ИЛЬГИЗАРОВНА САДЫКОВА, докт. мед. наук, доц. кафедры госпитальной педиатрии

с курсами поликлинической педиатрии и последипломного образования

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия,
тел. 8-960-048-26-73, e-mail: sadykovadi@mail.ru

Реферат. В статье изложены современные представления об этиологии миокардитов у детей. Рассматриваются средства стандартной терапии, новые медикаментозные подходы, принципы контроля качества и эффективности лечения заболевания, а также перспективные лечебные стратегии.

Ключевые слова: миокардит, фармакотерапия, лекарственные препараты, дети.

PRINCIPLES OF MEDICAL THERAPY OF MYOCARDITIS IN CHILDREN

DINARA I. SADYKOVA

Abstract. The article describes the current understanding of the etiology of myocarditis in children. Discusses the tools of standard therapy, new medications approaches, principles of quality control and cure of disease, as well as advanced therapeutic strategies.

Key words: myocarditis, pharmacotherapy, medications, kids.

Миокардит — это воспалительное поражение сердечной мышцы инфекционной, токсико-инфекционной, инфекционно-аллергической, аутоиммунной и токсической этиологии [1]. Может быть как самостоятельным заболеванием, так и сопутствовать инфекционным или системным заболеваниям, таким как дифтерия, корь, системные васкулиты, болезни соединительной ткани, инфекционный эндокардит и др. [2].

На сегодняшний день точные данные о распространенности миокардитов отсутствуют. Диагностика заболевания затруднена выраженной вариабельностью клинических проявлений: от минимальных ЭКГ-изменений до кардиогенного шока и внезапной смерти [1]. Это болезнь преимущественно детского возраста и молодых людей, хотя заболевание может развиваться в любом возрасте.

Причиной миокардитов могут быть любые вирусные или бактериальные агенты, а также неинфекционные факторы. Наиболее частой причиной заболевания являются вирусы. В 6—8% случаев миокардит развивается во время или вскоре после различных спорадических или эпидемических вирусных инфекций [3]. В период эпидемий частота миокардитов значительно возрастает [4]. Особой кардиотропностью обладают энтеровирусы Коксаки А и В, ЕСНО, вирус краснухи, аденовирус, вирус простого герпеса, Эпштейна—Барр, цитомегаловирус, вирус гриппа и др. [5, 6, 7].

Дети в течение длительного времени могут быть носителями вируса, в ряде случаев клиническая картина заболевания может проявиться в более поздний период, а в ряде случаев симптомы болезни могут отсутствовать. Если женщина инфицирована, то в период беременности существует реальная возможность передачи вируса от матери плоду либо внутриутробно, либо в неонатальном периоде [6, 7]. Носительство цитомегаловирусной инфекции и вируса простого герпеса могут являться причиной возникновения внутриутробного миокардита [5].

Частой причиной миокардитов у детей является вирус Коксаки В, на долю которого приходится около 50% случаев заболевания [4, 8]. Коксаки-вирусы имеют

сродство к специфическим рецепторам, расположенным на поверхности кардиомиоцита. Важно подчеркнуть, что инфекция, вызванная Коксаки-вирусом, в половине случаев носит стертый характер, что существенно затрудняет диагностику [3]. Среди детей, умерших от миокардита, Коксаки В-антиген выделяется в 41% случаев [4, 9].

Установлено, что у новорожденных причиной врожденного миокардита могут быть один или несколько инфекционных агентов TORCH-комплекса. Это объясняется кардиотропностью вирусов и несовершенством иммунологической защиты новорожденных и детей раннего возраста, предрасположенных к данному заболеванию [1].

Из бактериальных миокардитов наиболее опасными являются дифтерийные (инфекционно-токсические), миокардиты при скарлатине, брюшном тифе и сальмонеллезах, туберкулезе, иерсиниозах (кишечном и псевдотуберкулезе), при генерализованных стрептококковых и стафилококковых инфекциях и тонзиллогенные миокардиты, связанные с данными возбудителями [10, 11]. Описаны спирохетозные миокардиты при врожденном и приобретенном висцеральном сифилисе и лептоспирозе, при паразитарных (токсоплазмоз, болезнь Чагаса, трихинеллез) и грибковых (аспергиллез, актиномикоз, кандидоз) заболеваниях, при внутриклеточных микоплазменной и хламидийной инфекциях. Вариантом инфекционного миокардита неизвестной этиологии является болезнь Кавасаки с миокардитом, коронаритом, острой сердечной недостаточностью у детей любого возраста, в единичных случаях уже на первом месяце жизни [12, 13].

Летальность при миокардитах зависит как от тяжести основного заболевания, так и от возраста и преморбидного фона ребенка [14, 15]. По данным различных авторов, она составляет от 0,3 до 26% [1, 2, 3]. По данным G.R. Somers (2005), среди внезапно умерших детей текущий миокардит диагностировался в 8,6—21% случаев, внезапно умерших в воде — в 22,7% случаев.

Ключевыми признаками миокардита являются дилатация левого желудочка, кардиомегалия, признаки

остро начавшейся и прогрессирующей сердечной недостаточности, повышение кардиоспецифических ферментов, патологические изменения на электрокардиограмме и результаты трансторакальной эхокардиографии. Диагностика миокардита во многих случаях затруднена из-за вариабельности симптомов, большого количества клинических «масок», возможности бессимптомного течения.

Нередко миокардит встречается у младенцев с врожденными пороками сердца, которые сами по себе сопровождаются кардиомегалией и сердечной недостаточностью, при этом выявление миокардита вызывает затруднения, а прогноз таких больных наиболее серьезен [2].

Представления об эффективности и безопасности различных методов лечения на сегодняшний день формируются на основе принципов доказательной медицины. Однако проведение контролируемых клинических исследований, без которых не существует современной доказательной медицины, при воспалительных заболеваниях миокарда крайне затруднено, что, вероятно, обусловлено отсутствием как патогномоничных симптомов заболевания, так и четкого алгоритма диагностики миокардита. Поэтому рекомендации по применению большинства методов лечения миокардитов основаны на результатах неконтролируемых клинических исследований или представляют собой мнение экспертов [16, 17]. Спектр предлагаемых в настоящее время методов лечения воспалительных заболеваний миокарда чрезвычайно широк, но сравнительной оценки их эффективности и безопасности по-прежнему не существует.

Тактика ведения больных с миокардитом определяется характером течения болезни. Больные при клинически выраженном остром миокардите подлежат госпитализации. Выделяют немедикаментозное (мероприятия общего характера) и медикаментозное лечение.

Немедикаментозное лечение включает:

- Постельный режим с лечебной физкультурой и дыхательной гимнастикой (без усилия) до разрешения острой фазы, т.е. до нормализации ЭКГ-изменений (от 2 до 8 нед, в зависимости от тяжести заболевания).
- Полноценное рациональное питание с достаточным количеством витаминов, микроэлементов, белков, про- и пребиотиков, ограничением поваренной соли до 1—1,5 г у детей старшего возраста.
- Питьевой режим определяется количеством выделенной мочи.

Основные направления лечебной тактики учитывают несколько аспектов и включают этиотропную терапию инфекции в случаях, когда удается выявить причину миокардита (антибактериальную, противовирусную), лечение сердечной недостаточности, индивидуально обоснованную патогенетическую терапию: противовоспалительную (иммуносупрессивную), антиферментную, антикоагулянтную, дезинтоксикационную, иммунотерапию.

Антибактериальная терапия проводится антибиотиками широкого спектра в стандартных дозировках (чаще цефалоспорины II, III, IV поколения) в течение 2—4 нед, так как причиной миокардита может быть вирусно-бактериальная ассоциация, а также для профилактики осложнений в раннем возрасте. При подозрении на эндокардит дозы антибиотиков близки к менингеальным.

Лечение сердечной недостаточности (СН) при миокардитах обеспечивается сочетанным применением диуретиков, ингибиторов АПФ, гликозидов, метаболитических и (по показаниям) иммуностропных средств.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) не только относятся к препаратам первой линии для лечения сердечной недостаточности, они оказывают прямое воздействие на основные звенья патогенеза воспалительных заболеваний миокарда. Их антиапоптотическое и противовоспалительное действие связано со снижением продукции активированными Т-лимфоцитами провоспалительных цито- и хемокинов, с уменьшением повреждающего действия цитотоксических Т-лимфоцитов, а также с влиянием этих классов лекарственных препаратов на дифференцировку и миграцию В-лимфоцитов, продукцию ими миозинспецифичных аутоантител [18, 19]. Однако плеiotропные свойства ингибиторов АПФ при воспалительных заболеваниях миокарда подтверждены только на экспериментальных моделях аутоиммунного миокардита. Кроме того, эти препараты применяются с целью предупреждения развития ремоделирования миокарда, развивающегося вследствие повреждающего действия вирусов и повышения уровня ангиотензина II в плазме крови [20]. Дозы ингибиторов АПФ титруются под контролем артериального давления, динамики недостаточности кровообращения, ЭхоКГ-критериев в динамике.

В числе основных средств лечения сердечной недостаточности остаются сердечные гликозиды. Однако результаты экспериментальных исследований показали, что назначение сердечных гликозидов при миокардите усиливает повреждение кардиомиоцитов, индуцирует экспрессию и продукцию провоспалительных цитокинов, увеличивает лимфоцитарную инфильтрацию в миокарде и снижает выживаемость экспериментальных животных [21]. При этом дозы дигоксина, которые использовались в эксперименте, в 12 раз превышали среднетерапевтические дозы, применяемые в клинической практике. Учитывая экспериментальные данные, а также клинический опыт, назначение сердечных гликозидов у больных с подозрением на миокардит требует особого обоснования и в дальнейшем тщательного мониторинга в связи с высоким риском развития жизнеопасных нарушений ритма и проводимости [22]. Сердечные гликозиды назначаются с осторожностью, обычно в поддерживающей дозе без предварительного насыщения. Абсолютным показанием к назначению препаратов являются нарушения ритма в виде мерцания или трепетания предсердий. Абсолютным противопоказанием к назначению является брадикардия, желудочковая тахикардия, атриовентрикулярная блокада.

Как показывает клинический опыт, основные трудности при выборе оптимального метода лечения воспалительных заболеваний миокарда возникают не в отношении поддерживающей, а этиопатогенетической терапии. Учитывая роль нарушений Т- и В-клеточного иммунитета в патогенезе миокардита, наиболее дискуссионным является вопрос о назначении иммуносупрессивной терапии. За последние 15 лет эффективность глюкокортикостероидной терапии, а также комбинированной иммуносупрессивной терапии в лечение больных с лимфоцитарным миокардитом, диагноз которого подтвержден на основании эндомикардиальной биопсии (ЭМБ), оценивалась в

более чем 20 неконтролируемых клинических исследований [23, 24]. Неожиданным оказался тот факт, что назначение иммуносупрессивной терапии, приводившее к быстрому разрешению морфологических изменений, свойственных активному миокардиту, и регрессу неспецифических воспалительных маркеров заболевания, не сопровождалось положительной динамикой сократительной способности левого желудочка. Поэтому неконтролируемые клинические исследования не ответили на вопрос, связано ли улучшение сократительной способности левого желудочка с проводимой иммуносупрессивной терапией или обусловлено стандартной терапией СН и процессом спонтанного выздоровления [17].

По данным А. Frustaci (2003), 49% включенных в исследование больных с морфологически и иммуногистохимически подтвержденным лимфоцитарным миокардитом не отвечали на комбинированную иммуносупрессивную терапию [25]. У большинства из этих больных (85%) при молекулярно-биологическом исследовании биопсийного материала выявлены вирусы в миокарде. Напротив, у больных с положительной динамикой фракции выброса на фоне специфического лечения в 90% случаев зарегистрирован повышенный титр антимиокардиальных антител и только в 14% случаев вирусы в миокарде. Высокий процент вирусного генома в группе пациентов, не отвечавших на иммуносупрессивную терапию, указывает на возможную реактивацию вирусной инфекции как причину неблагоприятного исхода при миокардите. Однако отсутствие контрольной группы, данных о репликативной способности кардиотропных вирусов, а также рандомизации при проведении исследования затрудняет интерпретацию полученных данных.

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании TIMIC (2009) учтены недостатки дизайна предыдущего исследования [26]. Для оценки эффективности иммуносупрессивной терапии в исследовании TIMIC отобраны пациенты с гистологическими и иммуногистохимическими признаками миокардита с отсутствием вирусного генома в миокарде, длительным анамнезом (> 6 мес) сердечной недостаточности и фракцией выброса < 45%, не отвечавшие на стандартную терапию, т.е. потенциальными кандидатами для специфической терапии были пациенты с подострым или хроническим миокардитом, о чем свидетельствовал высокий процент фиброзных изменений в миокарде (22—23%). Через 6 мес на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии, отмечено увеличение фракции выброса левого желудочка по сравнению с контрольной группой стандартной терапии СН.

Полученные данные послужили дополнительным подтверждением представлению о том, что рутинное использование иммуносупрессивной терапии при лимфоцитарном миокардите не показано (уровень доказательности А) [27]. Решение о назначении патогенетического лечения должно приниматься при неэффективности стандартной терапии у больных с умеренной или тяжелой СН, жизнеопасными нарушениями ритма и/или проводимости при наличии гистологического и иммуногистохимического подтверждения воспалительного заболевания миокарда с аутоиммунным компонентом, в пользу которого свидетельствует экспрессия главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса на клетках миокарда и повышенный титр кардиотропных антимиокардиальных антител в сыворотке

крови. Кроме того, перед началом иммуносупрессивной терапии необходимо исключить персистирующую или латентную вирусную инфекцию в миокарде с помощью ПЦР-методов, так как установлено отрицательное действие глюкокортикоидов на элиминацию возбудителя и репаративные процессы в миокарде [27, 28, 29]. При наличии высокого титра аутоантител методом выбора является иммуноадсорбция, плазмаферез [30].

Учитывая значительную роль иммунологических нарушений в развитии миокардита и прогрессировании сердечной недостаточности, особенностью последнего десятилетия явилось включение иммуноотропных средств в лечение заболевания. Следует отметить, что отношение к введению внутривенных иммуноглобулинов неоднозначно. По данным ряда исследований последних лет, в/в введение иммуноглобулинов не оказывает выраженного положительного влияния на течение заболевания [31].

Эффективность поливалентных иммуноглобулинов для внутривенного введения при воспалительных заболеваниях миокарда подтверждена только пилотными нерандомизированными клиническими исследованиями или описанием единичных клинических случаев на примере больных с фульминантным или острым миокардитами [33, 34]. Исключение составляют два плацебоконтролируемых рандомизированных исследования. В первом из них эффективность внутривенных иммуноглобулинов оценивалась у больных хронической СН, до 60% которых составляли пациенты ишемической болезнью сердца. На фоне лечения отмечено снижение уровня предсердного натрийуретического пептида, провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкина- β), а также повышение концентрации противовоспалительного интерлейкина-10, несмотря на отсутствие положительной динамики глобальной сократительной способности левого желудочка [35]. Во втором исследовании поликлональные иммуноглобулины применялись для лечения пациентов с недавно возникшей дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) (< 6 мес), 16% из которых имели морфологические признаки воспалительного процесса в миокарде. К сожалению, применение высоких доз иммуноглобулинов у этой категории больных не сопровождалось увеличением фракции выброса левого желудочка, что, возможно, обусловлено подбором потенциальных кандидатов для терапии. Вероятно, данный класс препаратов наиболее эффективен в ранние сроки заболевания или у пациентов с острым миокардитом [36].

Период репликации вируса, наиболее уязвимый для специфической противовирусной терапии, занимает короткий временной интервал в начальной стадии заболевания [37]. Клинически он соответствует фульминантному или острому вирусному миокардиту. К сожалению, даже в этот короткий период использовать этиотропную терапию для вирусных инфекций, вызывающих развитие воспалительного заболевания миокарда, не представляется возможным, что связано с отсутствием специфических препаратов против кардиотропных вирусов, в отличие от герпетической и цитомегаловирусной инфекций. Вместе с тем на примере исследований *in vitro* и *in vivo* наглядно продемонстрирована способность интерферонов предупреждать развитие вирусного миокардита [20]. В частности, интерферон- β , наряду с прямым виростатическим эффектом, препятствует распространению вируса за счет активации клеточного иммунитета. Несмотря на очевидные преимущества

данного класса лекарственных препаратов, превентивное назначение интерферона до развития заболевания или на стадии латентной инфекции в клинической практике нереально. Поэтому информацию о клинической эффективности интерферонов при воспалительных заболеваниях миокарда можно получить, анализируя результаты лечения больных, уже имеющих дилатационную кардиомиопатию (ДКМП) [37, 38]. Многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование BICC (Betaferon In Patients with Chronic Viral Cardiomyopathy), которое было завершено в 2008 г., показало, что терапия интерфероном-β у больных с фракцией выброса около 44% и анамнезом СН более 6 мес в 2 раза уменьшала вирусную нагрузку в миокарде (32% против 17%; $p=0,048$), но не влияла на гемодинамические показатели, лабораторные маркеры и воспалительные изменения в миокарде [39]. Эффект снижения функционального класса СН на фоне 12 нед терапии ($p=0,013$) нивелировался к 24-й нед лечения ($p=0,073$). Однако при оценке комбинированной конечной точки выявлен положительный эффект на фоне терапии интерфероном-β. Нерешенными в процессе исследования остались вопросы экономической эффективности и безопасности терапии интерфероном-β, так как назначение препарата требовало не только обязательного проведения эндомикардиальной биопсии (ЭМБ), но и молекулярно-биологического исследования на вирусный геном с оценкой репликативной активности вируса. Кроме того, не определены и оптимальные сроки для начала терапии интерфероном. Нет и убедительных доказательств негативного влияния персистирующей или латентной вирусной инфекции на прогноз больных с воспалительными заболеваниями миокарда [28, 40]. Вместе с тем проведение терапии интерфероном может обсуждаться в качестве первого этапа у пациентов с персистирующей вирусной инфекцией перед назначением иммуносупрессивных препаратов.

Лечение нарушений ритма при воспалительных заболеваниях сердца имеет свои особенности и проводится при пароксизмальных наджелудочковых нарушениях ритма, трепетании предсердий, эктопической предсердной тахикардии, частой политопной или желудочковой экстрасистолии, аллоритмиях [41].

Эффективность лечения миокардита зависит от этиологии, правильности соблюдения постельного режима, адекватности этиотропной терапии, длительности курса лечения, выполнимости курса лечения родителями и самим ребенком.

Излечением от миокардита считается уменьшение размеров сердца, ликвидация симптомов сердечной недостаточности, нормализация показателей насосной и сократительной функции миокарда по Эхо-критериям, нормализация лабораторных показателей, отсутствие диагностических специфических маркеров повреждения миокарда и титров специфических антител к структурам миокарда [42, 43, 44]. Стандартные сроки лечения острого миокардита в зависимости от степени тяжести составляют от 1 до 3 мес [45].

Прогноз заболевания у больных с миокардитом определяется патогенностью возбудителя, возрастом пациента, характером течения болезни и адекватностью терапии. При острых кардитах с клиническими проявлениями возможно как полное выздоровление с ликвидацией морфологических изменений, так и развитие диффузного миокардиосклероза. Молниеносный (фульминантный) миокардит при адекватной инотропной поддержке в остром периоде может сопровождаться лучшими исходами, чем острый миокардит [46, 47].

Таким образом, этиопатогенетическая терапия воспалительных заболеваний миокарда сегодня представлена широким спектром иммуносупрессивных, иммуномодулирующих и противовирусных препаратов. Эффективность иммуносупрессивной терапии в соответствии с принципами доказательной медицины сегодня подтверждена только для больных с гигантоклеточным, гранулематозным, аутоиммунными и аллергическими миокардитами. Рутинное назначение иммуносупрессивной терапии при лимфоцитарном миокардите не показано и может обсуждаться в случае неэффективности стандартной терапии у больных с умеренной или тяжелой СН. Требуют дальнейших исследований перспективы применения иммуномодулирующей и противовирусной терапии с определением потенциальных кандидатов и режима дозирования препаратов. Но без сомнения, очевидным является то, что пациенты с умеренным и тяжелым течением воспалительного заболевания миокарда нуждаются в верификации диагноза и подборе индивидуальной терапии в условиях специализированной клиники.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии / под ред. М.А. Школьниковой, Е.И. Алексеевой. — М., 2011. — 143 с.
2. Yajima, T. Viral Myocarditis: From the Perspective of the Virus / T. Yajima, K.U. Knowlton // *Circulation*. — 2009. — Vol. 119, № 19. — P.2615—2624.
3. Басаргина, Е.Н. Миокардиты у детей: пособие для врачей / Е.Н. Басаргина. — М., 2008. — 27 с.
4. Liu, Z. Coxsackievirus-induced myocarditis: new trends in treatment / Z. Liu, J. Yuan, B. Yanagawa [et al] // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* — 2005. — Vol. 3 (4). — P.641—650.
5. Логинова, М.С. Поражение сердца у детей с цитомегаловирусной инфекцией / М.С. Логинова, Л.В. Брегель, В.М. Субботин [и др.] // *Сибирский медицинский журнал* (г. Иркутск). — 2012. — Т. 110, № 3. — С.79—81.
6. Smets, K. Detection of enteroviral RNA on Guthrie card dried blood of a neonate with fatal Coxsackie B3 myocarditis on day 17 / K. Smets, A. Keymeulen, E. Wollants, K. Lagrou // *Journal of Clinical Virology*. — 2008. — Vol. 12. — P.32—38.
7. Дегтярева, Е.А. Сифилитическая инфекция и варианты поражения сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей / Е.А. Дегтярева, Л.А. Захарова, В.И. Муры, А.А. Шохин // *Вопросы практической педиатрии*. — 2010. — Т. 5, № 2. — С.23—28.
8. Adams, K.F. HFSA. 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline / K.F. Adams, J. Lindenfeld, M.O. Arnold, D.W. Baker [et al.] // *J. Cardiac Failure*. — 2006. — Vol. 12. — P.122.
9. Jared, W. Myocarditis: Current Trends in Diagnosis and Treatment / W. Jared, M. William, G. William // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113. — P.876—890.
10. Стреляева, А.В. Токсическая кардиопатия и миокардиты пециломикозной и иной этиологии у детей / А.В. Стреляева, Х.Н. Шадыева, Н.Б. Лазарева [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. — 2010. — № 3. — С.46—52.
11. Руженцова, Т.А. Метаболическая терапия миокардитов и кардиомиопатий у детей, больных распространенными острыми инфекционными заболеваниями / Т.А. Руженцова, А.В. Горелов, Т.В. Смирнова, Л.А. Счастливых // *Инфекционные болезни*. — 2010. — Т. 8, № 3. — С.39—45.
12. Толстикова, Т.В. Кардиальные осложнения при инфекционном мононуклеозе у детей / Т.В. Толстикова, Л.В. Брегель, В.Т. Киклевич, В.М. Субботин // *Сибирский*

- медицинский журнал (г. Иркутск). — 2010. — Т. 96, № 5. — С.33—35.
13. Стреляева, А.В. Пециломикозные атипичные миокардиты у детей и особенности их лечения / А.В. Стреляева, Э.П. Гаспарян, И.В. Терес [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2011. — № 5. — С.58—63.
 14. Camm, J. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine: Myocardial Diseases / J. Camm, O.M. Hess. — Blackwell Publishing, 2006.
 15. Kindermann, I. Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis / I. Kindermann, M. Kindermann, R. Kandolf [et al.] // *Circulation*. — 2008. — Vol. 118. — P.639—648.
 16. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. — 2010. — Т. 11, № 1. — С.57.
 17. Myocarditis: Current Treatment. Overview. (Section 16) // *Journal of Cardiac Failure*. — 2006. — Vol. 12, № 1. — P.120—122.
 18. Bahk, T.J. Comparison of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade for the prevention of experimental autoimmune myocarditis / T.J. Bahk, M.D. Daniels, J.S. Leon [et al.] // *Int. J. Cardiol*. — 2008. — Vol. 125, № 1. — P.85—93.
 19. Liu, H. Immunoregulatory effects of carvedilol on rat experimental autoimmune myocarditis / H. Liu, W. Li, W. Gu [et al.] // *Scand. J. Immunol*. — 2010. — Vol. 71, № 1. — P.38—44.
 20. Li, L. IFN- α expression and antiviral effects are subtype- and cell type specific in the cardiac response to viral infection / L. Li, B. Sherry // *Virology*. — 2010. — Vol. 396, № 1. — P.59—68.
 21. Matsumori, A. High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity / A. Matsumori, H. Igata, K. Ono [et al.] // *Jpn. Circ. J.* — 1999. — Vol. 63, № 12. — P.934—940.
 22. Dennert, R. Acute viral myocarditis / R. Dennert, H.J. Crijns, S. Heymans // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29, № 17. — P.2073—2082.
 23. Cooper, L.T. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from AHA, ACC and ESC / L.T. Cooper, K. Baughman, A.M. Feldman [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2007. — doi: 10.1093.
 24. Baughman, K.L. Diagnosis of Myocarditis: Death of Dallas Criteria / K.L. Baughman // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113. — P.593—595.
 25. Frustaci, A. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders / A. Frustaci, C. Chimenti, F. Calabrese [et al.] // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107, № 6. — P.857—863.
 26. Frustaci, A. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study / A. Frustaci, M.A. Russo, C. Chimenti // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30, № 16. — P.1995—2002.
 27. Cooper, L.T. Jr. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis / L.T. Jr. Cooper, J.M. Hare, H.D. Tazelaar [et al.] // *Am. J. Cardiol*. — 2008. — Vol. 102, № 11. — P.1535—1539.
 28. Kul, U. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with «idiopathic» left ventricular dysfunction / U. Kul, M. Pauschinger, M. Noutsias [et al.] // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111, № 7. — P.887—93.
 29. Smets, K. Detection of enteroviral RNA on Guthrie card dried blood of a neonate with fatal Coxsackie B3 myocarditis on day 17 / K. Smets, A. Keymeulen, E.J. Wollants K. Lagrou // *Journal of Clinical Virology*. — 2008.
 30. Schuerer, D.J. Extracorporeal membrane oxygenation: current clinical practice, coding, and reimbursement / D.J. Schuerer, N.S. Kolovos, K.V. Boyd, C.M. Coopersmith // *Chest*. — 2008. — Vol. 134, № 1. — P.179—184.
 31. Schultz, J.C. Diagnosis and treatment of viral myocarditis / J.C. Schultz, A.A. Hilliard, L.T. Cooper, C.S. Rihal // *Mayo Clin. Proc*. — 2009. — Vol. 84, № 11. — P.1001—1009.
 32. Robinson, J.L. A systematic review of intravenous gamma globulin for therapy of acute myocarditis / J.L. Robinson, L. Hartling, E. Crumley [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord*. — 2005. — Vol. 2, № 5(1). — P.12.
 33. Goland, S. Intravenous immunoglobulin treatment for acute fulminant inflammatory cardiomyopathy: Series of six patients and review of literature / S. Goland, L.S.C. Czer, R.J. Siegel [et al.] // *Can. J. Cardiol*. — 2008. — Vol. 24, № 7. — P.571—574.
 34. Gullestad, L. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure / L. Gullestad, H. Aass, J.G. Fjeld [et al.] // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103, № 2. — P.220—225.
 35. McNamara, D.M. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy / D.M. McNamara, R. Holubkov, R.C. Starling [et al.] // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103, № 18. — P.2254—2259.
 36. Udi, N. Intravenous immunoglobulin. Indications and mechanisms in cardiovascular diseases / N. Udi, S. Yehuda // *Autoimmunity Reviews*. — 2008. — № 7. — P.445—452.
 37. Nishio, K. Pericarditis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy during therapy with pegylated interferon alfa-2a for chronic hepatitis C / K. Nishio, T. Konndo, S. Okada [et al.] // *World J. Hepatol*. — 2010. — Vol. 2, № 9. — P.358—361.
 38. Kul, U. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction / U. Kul, M. Pauschinger, P.L. Schwimmberk [et al.] // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107, № 22. — P.2793—2798.
 39. Zimmermann, O. Interferon beta-1b therapy in chronic viral dilated cardiomyopathy: is there a role for specific therapy? / O. Zimmermann, C. Rodewald, M. Radermacher [et al.] // *J. Card. Fail.* — 2010. — Vol. 16, № 4. — P.348—356.
 40. Kindermann, I. Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis / I. Kindermann, M. Kindermann, R. Kandolf [et al.] // *Circulation*. — 2008. — Vol. 118. — P.639—648.
 41. Dickstein, K. 2010 Focused Update of ESC guidelines on device therapy in heart failure / K. Dickstein, P.E. Vardas, A. Auricchio [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2010. — Aug. 27.
 42. De March Ronsoni, R. The use of Levosimendan for myocardial pathy due to acute Chagas' disease / R. de March Ronsoni, R.V. Feijo, L.H. Melo [et al.] // *Int. J. Cardiol*. — 2009. — Vol. 136, № 2. — P.233—235.
 43. Latva-Hirvela, J. Effects of levosimendan in experimental acute coxsackievirus myocarditis / J. Latva-Hirvela, V. Kyto, A. Saraste [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest*. — 2009. — Vol. 39, № 10. — P.876—882.
 44. Maher, K.O. B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Critical Disease in Children / K.O. Maher [et al.] // *Pediatrics*. — 2008. — Vol. 121. — P.1484—1488.
 45. Полетаев, А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины) / А.Б. Полетаев. — М.: МИКПОШ, 2010. — 218 с.
 46. Henke, A. Coxsackievirus B3 vaccines: use as an expression vector for prevention of myocarditis / A. Henke, N. Jarasch, P. Wutzler // *Expert Rev. Vaccines*. — 2008. — Vol. 7, № 10. — P.1557—1567.
 47. Fish, A.E. Lyme Carditis / A.E. Fish, Y.B. Pride, D.S. Pinto // *Infect. Dis. Clin. N. Am.* — 2008. — Vol. 22, № 2. — P.275—288.

REFERENCES

1. Klinicheskie rekomendacii po detskoj kardiologii i revmatologii / pod red. M.A. SHkol'nikovoi, E.I. Alekseevoi. — M., 2011. — 143 s.
2. Yajima, T. Viral Myocarditis: From the Perspective of the Virus / T. Yajima, K.U. Knowlton // *Circulation*. — 2009. — Vol. 119, № 19. — P.2615—2624.

3. *Basargina, E.N.* Miokardity u detei: posobie dlya vrachei / E.N. Basargina. — M., 2008. — 27 s.
4. *Liu, Z.* Coxsackievirus-induced myocarditis: new trends in treatment / Z. Liu, J. Yuan, B. Yanagawa [et al.] // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* — 2005. — Vol. 3 (4). — P.641—650.
5. *Loginova, M.S.* Porazhenie serdca u detei s citomegalovirusnoi infekciei / M.S. Loginova, L.V. Bregel', V.M. Subbotin [i dr.] // *Sibirskii medicinskii zhurnal (g. Irkutsk).* — 2012. — T. 110, № 3. — S.79—81.
6. *Smets, K.* Detection of enteroviral RNA on Guthrie card dried blood of a neonate with fatal Coxsackie B3 myocarditis on day 17 / K. Smets, A. Keymeulen, E. Wollants, K. Lagrou // *Journal of Clinical Virology.* — 2008. — Vol. 12. — P.32—38.
7. *Degtyareva, E.A.* Sifiliticheskaya infekciya i varianty porazheniya serdechno-sosudistoi sistemy u novorozhdennyh detei / E.A. Degtyareva, L.A. Zaharova, V.I. Muryi, A.A. SHohin // *Voprosy prakticheskoi pediatrii.* — 2010. — T. 5, № 2. — S.23—28.
8. *Adams, K.F.* HFSA. 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline / K.F. Adams, J. Lindenfeld, M.O. Arnold, D.W. Baker [et al.] // *J. Cardiac Failure.* — 2006. — Vol. 12. — P.122.
9. *Jared, W.* Myocarditis: Current Trends in Diagnosis and Treatment / W. Jared, M. William, G. William // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113. — P.876—890.
10. *Strelyaeva, A.V.* Toksicheskaya kardiopatiya i miokardity pecilomikoznoi i inoi etiologii u detei / A.V. Strelyaeva, H.N. Shadyeva, N.B. Lazareva [i dr.] // *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* — 2010. — № 3. — S.46—52.
11. *Ruzhencova, T.A.* Metabolicheskaya terapiya miokarditov i kardiomiopatii u detei, bol'nyh rasprostranennymi ostrymi infekcionnymi zabolevanijami / T.A. Ruzhencova, A.V. Gorelov, T.V. Smirnova, L.A. Schastnyh // *Infekcionnye bolezni.* — 2010. — T. 8, № 3. — S.39—45.
12. *Tolstikova, T.V.* Kardial'nye oslozhneniya pri infekcionnom mononukleoze u detei / T.V. Tolstikova, L.V. Bregel', V.T. Kiklevich, V.M. Subbotin // *Sibirskii medicinskii zhurnal (g. Irkutsk).* — 2010. — T. 96, № 5. — S.33—35.
13. *Strelyaeva, A.V.* Pecilomikoznye atipichnye miokardity u detei i osobennosti ih lecheniya / A.V. Strelyaeva, E.R. Gasparyan, I.V. Teres [i dr.] // *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* — 2011. — № 5. — S.58—63.
14. *Camm, J.* The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine: Myocardial Diseases / J. Camm, O.M. Hess. — Blackwell Publishing, 2006.
15. *Kindermann, I.* Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis / I. Kindermann, M. Kindermann, R. Kandolf [et al.] // *Circulation.* — 2008. — Vol. 118. — P.639—648.
16. Nacional'nye rekomendacii VNOK I OASN po diagnostike i lecheniyu HSN (tretii peresmotr) // *Serdechnaya nedostatochnost'.* — 2010. — T. 11, № 1. — S.57.
17. Myocarditis: Current Treatment. Overview. (Section 16) // *Journal of Cardiac Failure.* — 2006. — Vol. 12, № 1. — P.120—122.
18. *Bahk, T.J.* Comparison of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade for the prevention of experimental autoimmune myocarditis / T.J. Bahk, M.D. Daniels, J.S. Leon [et al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 125, № 1. — P.85—93.
19. *Liu, H.* Immunoregulatory effects of carvedilol on rat experimental autoimmune myocarditis / H. Liu, W. Li, W. Gu [et al.] // *Scand. J. Immunol.* — 2010. — Vol. 71, № 1. — P.38—44.
20. *Li, L.* IFN- α expression and antiviral effects are subtype- and cell type specific in the cardiac response to viral infection / L. Li, B. Sherry // *Virology.* — 2010. — Vol. 396, № 1. — P.59—68.
21. *Matsumori, A.* High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity / A. Matsumori, H. Igata, K. Ono [et al.] // *Jpn. Circ. J.* — 1999. — Vol. 63, № 12. — P.934—940.
22. *Dennert, R.* Acute viral myocarditis / R. Dennert, H.J. Crijns, S. Heymans // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29, № 17. — P.2073—2082.
23. *Cooper, L.T.* The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from AHA, ACC and ESC / L.T. Cooper, K. Baughman, A.M. Feldman [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2007. — doi: 10.1093.
24. *Baughman, K.L.* Diagnosis of Myocarditis: Death of Dallas Criteria / K.L. Baughman // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113. — P.593—595.
25. *Frustaci, A.* Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders / A. Frustaci, C. Chimenti, F. Calabrese [et al.] // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107, № 6. — P.857—863.
26. *Frustaci, A.* Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virusnegative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study / A. Frustaci, M.A. Russo, C. Chimenti // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30, № 16. — P.1995—2002.
27. *Cooper, L.T. Jr.* Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis / L.T. Jr. Cooper, J.M. Hare, H.D. Tazelaar [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 102, № 11. — P.1535—1539.
28. *Kul, U.* High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with «idiopathic» left ventricular dysfunction / U. Kul, M. Pauschinger, M. Noutsias [et al.] // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111, № 7. — P.887—93.
29. *Smets, K.* Detection of enteroviral RNA on Guthrie card dried blood of a neonate with fatal Coxsackie B3 myocarditis on day 17 / K. Smets, A. Keymeulen, E.J. Wollants K. Lagrou // *Journal of Clinical Virology.* — 2008.
30. *Schuerer, D.J.* Extracorporeal membrane oxygenation: current clinical practice, coding, and reimbursement / D.J. Schuerer, N.S. Kolovos, K.V. Boyd, C.M. Coopersmith // *Chest.* — 2008. — Vol. 134, № 1. — P.179—184.
31. *Schultz, J.C.* Diagnosis and treatment of viral myocarditis / J.C. Schultz, A.A. Hilliard, L.T. Cooper, C.S. Rihal // *Mayo Clin. Proc.* — 2009. — Vol. 84, № 11. — P.1001—1009.
32. *Robinson, J.L.* A systematic review of intravenous gamma globulin for therapy of acute myocarditis / J.L. Robinson, L. Hartling, E. Crumley [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* — 2005 — Vol. 2, № 5(1). — P.12.
33. *Goland, S.* Intravenous immunoglobulin treatment for acute fulminant inflammatory cardiomyopathy: Series of six patients and review of literature / S. Goland, L.S.C. Czer, R.J. Siegel [et al.] // *Can. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 24, № 7. — P.571—574.
34. *Gullestad, L.* Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure / L. Gullestad, H. Aass, J.G. Fjeld [et al.] // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103, № 2. — P.220—225.
35. *McNamara, D.M.* Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy / D.M. McNamara, R. Holubkov, R.C. Starling [et al.] // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103, № 18. — P.2254—2259.
36. *Udi, N.* Intravenous immunoglobulin. Indications and mechanisms in cardiovascular diseases / N. Udi, S. Yehuda // *Autoimmunity Reviews.* — 2008. — № 7. — P.445—452.
37. *Nishio, K.* Pericarditis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy during therapy with pegylated interferon alfa-2a for chronic hepatitis C / K. Nishio, T. Konndo, S. Okada [et al.] // *World J. Hepatol.* — 2010. — Vol. 2, № 9. — P.358—361.
38. *Kul, U.* Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction / U. Kul, M. Pauschinger, P.L. Schwimmberk [et al.] // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107, № 22. — P.2793—2798.
39. *Zimmermann, O.* Interferon beta-1b therapy in chronic viral dilated cardiomyopathy: there a role for specific therapy?

- / O. Zimmermann, C. Rodewald, M. Radermacher [et al.] // J. Card. Fail. — 2010. — Vol. 16, № 4. — P.348—356.
40. *Kindermann, I.* Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis / I. Kindermann, M. Kindermann, R. Kandolf [et al.] // Circulation. — 2008. — Vol. 118. — P.639—648.
41. *Dickstein, K.* 2010 Focused Update of ESC guidelines on device therapy in heart failure / K. Dickstein, P.E. Vardas, A. Auricchio [et al.] // Eur. Heart J. — 2010. — Aug. 27.
42. *De March Ronsoni, R.* The use of Levosimendan for myocardial pathy due to acute Chagas' disease / R. de March Ronsoni, R.V. Feijo, L.H. Melo [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2009. — Vol. 136, № 2. — P.233—235.
43. *Latva-Hirvela, J.* Effects of levosimendan in experimental acute coxsackievirus myocarditis / J. Latva-Hirvela, V. Kytö, A. Saraste [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. — 2009. — Vol. 39, № 10. — P.876—882.
44. *Maher, K.O.* B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Critical Disease in Children / K.O. Maher [et al.] // Pediatrics. — 2008. — Vol. 121. — P.1484—1488.
45. *Poletaev, A.B.* Fiziologicheskaya immunologiya (estestvennye autoantitela i problemy nanomediciny) / A.B. Poletaev. — M.: MIKLOSH, 2010. — 218 s.
46. *Henke, A.* Coxsackievirus B3 vaccines: use as an expression vector for prevention of myocarditis / A. Henke, N. Jarasch, P. Wutzler // Expert Rev. Vaccines. — 2008. — Vol. 7, № 10. — P.1557—1567.
47. *Fish, A.E.* Lyme Carditis / A.E. Fish, Y.B. Pride, D.S. Pinto // Infect. Dis. Clin. N. Am. — 2008. — Vol. 22, № 2. — P.275—288.

© О.В. Скороходкина, А.В. Лунцов, 2013

УДК 616-056.3-02:615

ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

ОЛЕСЯ ВАЛЕРЬЕВНА СКОРОХОДКИНА, докт. мед. наук, проф. кафедры клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. 8-917-392-50-45, e-mail: olesya-27@rambler.ru;

АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ ЛУНЦОВ, канд. мед. наук, врач-аллерголог-иммунолог Республиканского центра клинической иммунологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань, Россия, тел. 8-927-429-24-70, e-mail: lountsov@rambler.ru

Реферат. В обзоре дана клиническая характеристика проявлений гиперчувствительности при применении антибактериальных средств, представлены современные подходы к диагностике лекарственной аллергии.

Ключевые слова: антибактериальные средства, гиперчувствительность, диагностика лекарственной аллергии.

DRUG ALLERGY IN ANTIBIOTICS USING

OLESYA V. SKOROKHODKINA, ALEKSEY V. LUNTSOV

Abstract. Clinical characteristics of symptoms of hypersensitivity in antibiotics using and modern approaches to the diagnosis of drug allergy are given in the review.

Key words: antibiotics, hypersensitivity, drug allergy diagnosis.

Аллергические реакции или реакции гиперчувствительности на антибактериальные препараты — это иммунологический ответ на антибиотик или его метаболиты, приводящие к развитию клинически значимых нежелательных реакций. Для этих реакций, так же как и для других аллергических реакций, характерны следующие черты:

1. В их основе лежат иммунологические механизмы.
2. Реакции встречаются у относительно небольшого количества больных.
3. Возникают после предшествующего контакта с данным антибактериальным препаратом или препаратом с подобным химическим строением.
4. Развиваются быстро при повторном введении аллергена.

Большинство иммунологически опосредованных реакций возникают на метаболиты антибактериальных препаратов. Однократные профилактические дозы (например, в хирургии) реже вызывают сенсibilизацию, по сравнению с длительным парентеральным применением антибиотиков в высоких дозах. Следует иметь

в виду, что частые повторные курсы антибактериальной терапии с большей вероятностью могут привести к развитию аллергических реакций, нежели чем курсы терапии, разделенные временным промежутком в несколько лет. Игрет роль и путь введения антибиотика. Так, наибольший риск формирования сенсibilизации имеет местное применение препарата, несколько в меньшей степени индуцирует сенсibilизацию парентеральный путь введения. Пероральный путь введения антибиотика является менее реактогенным в плане индукции лекарственной аллергии, хотя, безусловно, такая возможность не исключается. Кроме того, существует целый ряд заболеваний, при которых частота аллергических реакций на антибиотики возрастает. У пациентов, инфицированных вирусом Эпштейна—Барр (инфекционный мононуклеоз), цитомегаловирусом, ВИЧ, при хроническом лимфолейкозе, подагре, отмечается значительно более высокая частота возникновения макулопапулезной сыпи, например, при применении ампициллина (50—80%) и ко-тримоксазола. У детей с муковисцидозом чаще развиваются явления бронхоспазма как проявление лекарственной аллергии