

© Коллектив авторов, 2010

Е.В. Зубов<sup>1</sup>, О.А. Ершова<sup>1</sup>, Е.В. Лобанова<sup>2</sup>, Е.Н. Ангрианова<sup>3</sup>

## ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ СИНУСОВОГО УЗЛА У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Клинико-диагностический кардиологический центр для детей МУЗ «Детская городская клиническая больница № 3», <sup>2</sup> МУЗ «Городская детская клиническая поликлиника №2», г. Пермь, <sup>3</sup>ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»

Проведено открытое сравнительное исследование для оценки терапевтической эффективности Тенотена детского у пациентов с вегетативной дисфункцией синусового узла (СУ). В исследование включены 60 детей в возрасте 5–14 лет, которые составили 2 рандомизированные группы в зависимости от варианта терапии (Тенотен детский или комплексная терапия). Лечение препаратом Тенотен детский способствовало нормализации показателей вегетативной нервной системы, восстановлению функциональной активности СУ и устранению негативных клинических проявлений аритмии у большинства детей. Показано, что положительное влияние 3-месячного курса монотерапии Тенотеном детским на клинико-электрокардиографические проявления вегетативной дисфункции СУ у детей по многим параметрам было достоверно выше, чем традиционная комплексная терапия.

**Ключевые слова:** синусовый узел, вегетативная дисфункция, дети, Тенотен детский.

Therapeutic efficacy of Tenoten for children in cases of sinus node (SN) autonomic dysfunction was studied in open comparative study. Authors examined 60 children aged 5-14 years, divided into 2 groups in dependence on therapy (Tenoten for children or complex therapy). Treatment by Tenoten for children assisted to normalization of autonomic nervous system parameters, to normalization of sinus node functional activity and to removal of negative clinical signs of arrhythmia in majority of patients. Authors showed that positive influence of 3-months therapy by Tenoten for children upon clinical and electrocardiographic signs of SN autonomic dysfunction was significantly more than routine complex therapy.

**Key words:** sinus node, autonomic dysfunction, children, Tenoten for children.

Среди всех заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей нарушения сердечного ритма занимают особое место. По данным скрининговых исследований распространенность аритмий у детей школьного возраста достигает 20–30% [1].

Синдром слабости синусового узла (СССУ) относится к комбинированным аритмиям и проявляется сочетанными нарушениями образования и проведения импульса. Являясь одним из наиболее полиморфных и сложных для диагностики и лечения нарушений ритма сердца, СССУ сопряжен с риском развития синкопальных состояний (обмороки, предобморочные состояния, головокружения) и внезапной смерти. Основу синдрома составляют изменения функционального состояния

основного источника сердечного ритма, который в силу различных причин не может полноценно выполнять роль ведущего пейсмекера и осуществлять контроль за ритмовождением [2–4].

Распространенность СССУ у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, по данным разных авторов, составляет 0,84–1,26% [3, 5–7]. Среди практически здоровых детей те или иные признаки дисфункции синусового узла (СУ) на стандартной электрокардиограмме (ЭКГ) покоя выявляются у 2% детей [6, 8]. Синусовая брадикардия, самое раннее проявление дисфункции СУ, обнаруживается у 3,5% здоровых школьников, миграция водителя ритма (МВР) – у 1,9%, выскальзывающие и замещающие наджелудоч-

### Контактная информация:

Зубов Евгений Викторович – к.м.н., зав. клинико-диагностическим кардиологическим центром для детей МУЗ «Детская городская клиническая больница № 3» г. Пермь

Адрес: 614000 г. Пермь, ул. Ленина, 13

Тел.: (342) 212-79-06, E-mail: elensndrianova@mail.ru

Статья поступила 01.03.10, принята к печати 31.03.10.

ковые ритмы – у 0,7%, а синоатриальная (СА) блокада II степени – у 0,3% [6–8]. При проведении суточного мониторирования ЭКГ признаки дисфункции СУ выявляются у 2,7% практически здоровых детей [3, 6, 9].

В настоящее время мнение о «безопасности» минимальных проявлений дисфункции СУ уступило месту наблюдениям, в которых определены плохой прогноз в анамнезе больных при естественном течении данной аритмии [2, 6]. В этой связи особое значение имеет своевременная диагностика и эффективная коррекция СССУ на самых начальных этапах его проявления.

Среди всех этиологических факторов, приводящих к СССУ в детском возрасте, наиболее распространенными являются вегетативные нарушения: синдром вегетативной дистонии с преобладанием парасимпатических влияний на сердце, гиперваготония при повышении внутричерепного давления, заболеваниях глотки, органов желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, обильно иннервированных блуждающим нервом [1–4].

Вегетативный дисбаланс и усиление парасимпатических влияний приводят к так называемой регуляторной (вагусной) дисфункции СУ. В этом случае имеет место вторичный СССУ, устранение которого находится в прямой зависимости от успеха терапии вегетативных нарушений [2, 3, 10]. Адекватно подобранное лечение нередко позволяет полностью восстановить функцию СУ и устранить негативные клинические проявления аритмии. Однако терапевтические комплексы, предложенные для коррекции СССУ у детей, включают в свой состав большое количество лекарственных препаратов различных классов, назначаемых в течение длительного времени [2, 10]. Низкий комплаенс и развитие различных нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии ограничивают использование данного подхода к коррекции вегетативной дисфункции СУ в детской практике.

В последние годы все большую популярность среди врачей-педиатров получают препараты, основанные на действии сверхмалых доз различных веществ [11]. Среди них – Тенотен детский, в состав которого входят сверхмалые дозы аффинно очищенных антител к мозгоспецифическому белку S100. Под влиянием препарата восстанавливается сопряжение синаптических и метаболических процессов в центральной и вегетативной нервной системе, что оказывает благоприятное воздействие на вегетативный баланс. Учитывая эти данные, мы провели открытое сравнительное исследование с целью оценки терапевтической эффективности Тенотена детского у пациентов с вегетативной дисфункцией СУ.

#### Материалы и методы исследования

Обследованы 60 детей в возрасте от 5 до 14 лет с подтвержденной вегетативной дисфункцией

СУ. Большую часть пациентов составили мальчики (n=41; 68%). В исследование не включались больные с органической патологией сердечно-сосудистой системы, острыми и хроническими заболеваниями в стадии обострения, аллергической и неврологической патологией. Обследование проводили на базе городского детского кардиологического центра, кардиологического отделения детской городской клинической больницы № 3 и городской детской клинической поликлиники № 2, г. Пермь.

Комплекс обследования включал изучение данных анамнеза и жалоб пациентов, объективный осмотр, общеклиническое исследование, ЭКГ покоя в 12 отведениях, ЭКГ после дозированной физической нагрузки (ДФН), суточное мониторирование (СМ) ЭКГ, кардиоритмографическое исследование с ортостатической пробой.

После начального обследования пациенты были рандомизированы на 2 группы в зависимости от варианта терапии. В 1-ю группу (основную) включили 30 детей, которые получали монотерапию препаратом Тенотен детский по 1 табл. 3 раза в день. 2-ю группу (контрольную) составили также 30 пациентов, которым проводили комплексное лечение СССУ [2, 10], включающее ноотропы, вазоактивные препараты, кофакторы метаболизма и энергообмена. Длительность лечения в обеих группах составляла 3 месяца, по истечении которого повторяли клинико-инструментальное обследование детей.

Статистическую обработку полученных данных проводили общепринятыми методами альтернативно-вариационной статистики. Достоверность различий, полученных в сравниваемых группах, оценивали по t-критерию.

#### Результаты и их обсуждение

Обе группы больных были сопоставимы по исходным демографическим и клиническим показателям. 82% детей предъявляли различные жалобы астеновегетативного характера. Общую слабость отмечали 82% пациентов, эпизоды головокружения – 75%, повышенная утомляемость и раздражительность выявлялись одинаково часто (у 67% обследованных), на плохое настроение жаловались 47% детей. Реже регистрировались головная боль (7%) и сердцебиения (3%).

В вегетативном статусе детей превалировала ваготония. Исходный вегетативный тонус (ИВТ) не соответствовал возрасту у 83% участников исследования. Лишь 24% обследованных детей имели нормальную вегетативную реактивность (ВР), у 33% она характеризовалась гиперсимпатикотонией, а 42% пациентов имели асимпатикотонический вариант ВР.

Данные ЭКГ-диагностики (ЭКГ покоя и холтеровского мониторирования) свидетельствовали о наличии у обследованных пациентов I, реже II клинико-электрокардиографического варианта СССУ в соответствии с классификацией, предложенной

[2]. При первом ЭКГ-обследовании у всех детей обеих групп отмечалось снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) ниже возрастной нормы на 30% и более (умеренная либо выраженная брадикардия). Исходная частота встречаемости других ЭКГ-феноменов также не имела достоверных различий в двух группах. МВР выявлялась у 42% детей, предсердный ритм, изолированный либо в сочетании с МВР – у 55%, СА-блокада II степени – у 50% участников исследования. Нарушения функции нижележащих уровней проводящей системы сердца (ПСС) в виде АВ-блокады I степени или альтернации АВ-проведения регистрировались у 20% и 17% пациентов соответственно. ДФН приводила к адекватному учащению синусового ритма у 58% детей.

Исходные показатели СМ ЭКГ подтверждали низкую по сравнению с возрастной нормой дневную, ночную и среднесуточную ЧСС. Представленность синусового ритма у всех пациентов при первом обследовании составляла 50–63% времени суток. Периоды МВР, эпизоды предсердного ритма днем и ночью выявлялись у 58% детей. Преобладание предсердного ритма ночью отмечалось у 8,3%, СА-блокада II степени и АВ-блокада I степени – у 28,3% и 55% соответственно, единичные суправентрикулярные экстрасистолы – у 60% пациентов. Паузы ритма продолжительностью >1500 мс регистрировались у 50%, а >1500 мс – у 28% детей.

Результаты повторного исследования через 3 месяца от начала терапии представлены на рис. 1–3. Следует отметить, что положительная динамика клинико-инструментальных данных была отмечена у пациентов обеих групп. Тем не менее, эффективность терапии по некоторым показателям имела отличия в сравниваемых группах. Так, жалобы на слабость после 3-месячного курса лечения Тенотеном детским предъявляли лишь 10% пациентов основной группы (против 60% детей контрольной группы), что достоверно ниже при сравнении с исходным показателем (рис. 1). Жалобы на утомляемость сохранялись у 13% и 43% детей соответственно, а плохое настроение у детей, получивших курс Тенотена, вовсе не регистрировалось.

Исследование показателей вегетативной нервной системы (ВНС) свидетельствовало о нормализации ИВТ, который соответствовал возрастным нормам у 60% детей основной и 56% участников контрольной группы. Встречаемость нормальной ВР возросла до 50% ( $p < 0,05$ ) и 30% ( $p > 0,05$ ) соответственно, а частота асимпатикотонического варианта ВР достоверно снизилась (до 17%) лишь у детей основной группы (рис. 2).

При повторном исследовании ЭКГ покоя синусовая брадикардия регистрировалась только у половины детей основной группы ( $p < 0,05$ ), а в контрольной группе она сохранялась у подавляющего большинства участников (80%). Распростра-

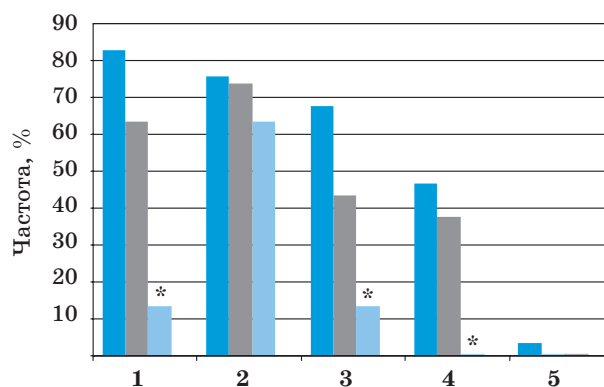


Рис. 1. Динамика жалоб на фоне лечения. 1 – слабость, 2 – головокружение, 3 – утомляемость, 4 – плохое настроение, 5 – сердцебиение; здесь и на рис. 2 и 3: \* достоверность различий показателей по сравнению с исходными данными; ■ – исходно, ■ – контрольная группа, ■ – основная группа.

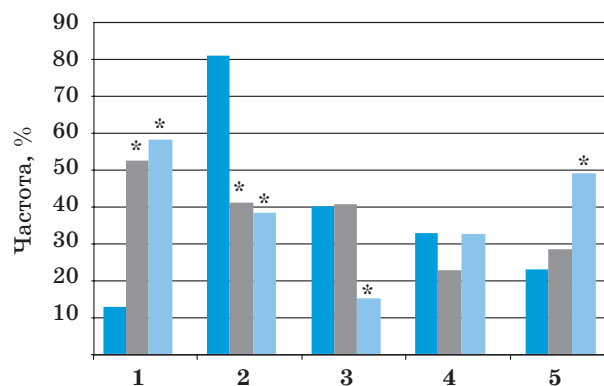


Рис. 2. Динамика показателей ВНС на фоне лечения. 1 – ИВТ соответствует возрасту, 2 – ИВТ не соответствует возрасту, 3 – асимпатикотоническая ВР, 4 – гиперсимпатикотоническая ВР, 5 – нормальная ВР.

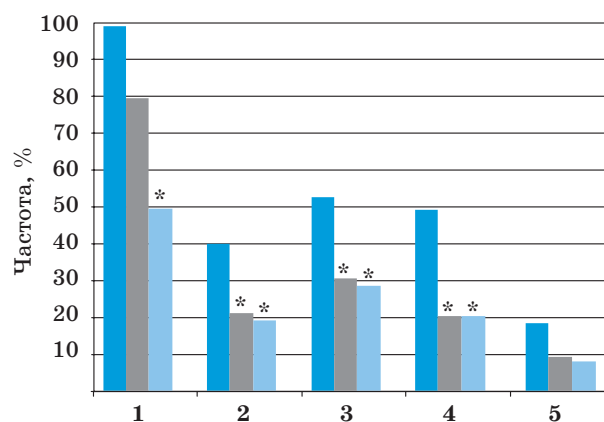


Рис. 3. Динамика показателей ЭКГ на фоне лечения. 1 – брадикардия, 2 – МВР, 3 – предсердный ритм+МВР, 4 – СА-блокада II степени, 5 – АВ-блокада I степени.

ненность МВР снизилась до 23% и 25%, а МВР в сочетании с предсердным ритмом – до 33% в обеих группах. СА-блокада II степени после лечения отмечалась у 23%, АВ-блокада I степени – у 10%

детей как основной, так и контрольной группы (рис. 3). Проба с ДФН давала адекватный прирост ЧСС у 80% и 73% детей соответственно.

Положительный эффект терапии Тенотеном детским подтверждали и результаты СМ ЭКГ. Так, нормализация ритма или увеличение среднесуточной ЧСС на 15% и более, увеличение представленности синусового ритма на 15% в общей сложности имели место у 50% пациентов основной группы (против 20% группы контроля). Удовлетворительный результат, то есть увеличение среднесуточной ЧСС на 7–15% и более, увеличение представленности синусового ритма на 5–15% отмечено еще у 20% и 10% детей соответственно. Периоды МВР, эпизоды предсердного ритма днем и ночью выявлялись у 23% и 27% участников. Встречаемость СА-блокады II степени и АВ-блокады I степени снизилась до 16% и 33% соответственно. Паузы ритма продолжительностью >1500 мс не определялись ни у одного пациента, а паузы ≤1500 мс регистрировались у 46% детей обеих групп.

Следует подчеркнуть, что ни у одного участника основной группы не было зафиксировано НЯ на фоне лечения Тенотеном детским. У пациентов группы контроля НЯ выявлены в 10% случаев (3 детей): у 2 детей отмечалась проходящая аллергическая сыпь на коже туловища, у одного – кратковременные боли в животе.

### Заключение

Таким образом, полученные результаты сви-

детельствовали о положительном влиянии препарата Тенотен детский на клинические и ЭКГ-показатели у пациентов с вегетативной дисфункцией СУ. Причем, эффективность 3-месячного курса монотерапии Тенотеном детским по многим параметрам была достоверно выше, чем традиционная комплексная терапия. Положительное влияние Тенотена на изучаемые клинико-электрокардиографические проявления вегетативной дисфункции СУ у детей можно объяснить модифицирующим влиянием сверхмалых доз антител, входящих в состав препарата, на активность мозгоспецифического белка S100, в результате чего восстанавливается сопряжение синаптических и метаболических процессов в ЦНС и ВНС, происходят нормализация процессов торможения и возбуждения, восстановление баланса центральных структур ВНС. Следствием отмеченных положительных сдвигов со стороны вегетативных центров является устранение избыточных парасимпатических влияний на СУ и нижележащие отделы ПСС. В результате нормализации синусового ритма, с одной стороны, и восстановления процессов нейрональной пластичности в ВНС, с другой, терапия Тенотеном детским приводила к позитивной клинической динамике, что проявлялось нивелированием астеновегетативной симптоматики у большинства участников исследования. Наконец, немаловажным для детей было отсутствие каких-либо НЯ на фоне проводимого лечения Тенотеном.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение. В 3 томах. Пер. с англ. Под ред. В. Дж. Мандела. М.: Медицина, 1996.
2. Макаров Л.М. ЭКГ в педиатрии. М.: Медпрактика-М, 2002.
3. Adan V, Crown LA. Diagnosis and treatment of sick sinus syndrome. Am. Fam. Physician. 2003; 67 (8): 1725–1732.
4. De Roy L. Sick sinus syndrome. Arch. Mal. Coer Vaiss. 2005; 5 (Spec N): 42–47.
5. Pelter MM, Carey MG. Sinus node dysfunction. Am. J. Crit. Care. 2009; 18 (6): 585–586.
6. Школьникова М.А. Диагностика и лечение жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма в детском возрасте. Лекция для врачей. М.: МНИИПДХ, 2003.
7. Школьникова М.А. Жизнеугрожающие аритмии у детей. М.: МНИИПДХ, 1999.
8. Белозеров Ю.М. Детская кардиология. М.: Медпресс-информ, 2004.
9. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование: Руководство для врачей по использованию метода у детей и лиц молодого возраста. М.: Медпрактика, 2000.
10. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Т. 5. Клиническая кардиология: Под ред. Ю.М. Белозерова. Под общ. ред. А.Д. Царегородцева и В.А. Таболина. М.: Медпрактика-М, 2003.
11. Эпштейн О.И. Сверхмалые дозы. История одного исследования. М.: Изд-во РАМН, 2008.