

Опыт наблюдения острого и фульминантного миокардита у детей

Л.В. Брегель^{1,3}, В.М. Субботин¹, Ю.М. Белозеров², О.С. Ефремова³, Т.В. Толстикова¹,
А.Е. Матюнова³, И.М. Михалевич¹

¹ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, Иркутск;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва;

³ГБУЗ Иркутская областная детская клиническая больница, Иркутск, Россия

Experience in the observation of acute and fulminant myocarditis in children

L.V. Bregel^{1,3}, V.M. Subbotin¹, Yu.M. Belozarov², O.S. Efremova³, T.V. Tolstikova¹,
A.E. Matyunova³, I.M. Mikhalevich¹

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education;

² Yu.E. Veltischev Clinical Research Institute of Pediatrics. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow;

³ Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Russia

Проанализированы результаты наблюдения 17 пациентов в возрасте 2 мес – 16 лет с острым и фульминантным миокардитом. Для диагностики использовались клинические данные, лабораторные и инструментальные исследования. Острый миокардит был диагностирован у 14 детей, фульминантный – у 3. Терапия включала в первую очередь мероприятия по лечению сердечной недостаточности – диуретики (фуросемид, верошпирон, триампур), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – (каптоприл), бета-блокаторы, препараты инотропной поддержки. Внутривенный человеческий иммуноглобулин вводился в дозе 1–2 г/кг на курс у 5 (29,4%) из 17 пациентов. При верификации возбудителя у отдельных больных проводилась направленная противовирусная терапия (ацикловир, ганцикловир, цимевен) в стандартном режиме. Иммуносупрессивная терапия (преднизолон, далагил) назначалась у 2 больных. Нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, диклофенак) получали 13 детей с острым миокардитом длительностью более 2 нед в период до 2016 г. У гемодинамически нестабильных пациентов нестероидные противовоспалительные препараты не назначались, независимо от временного периода наблюдения.

У 16 (94,4%) из 17 пациентов на фоне лечения произошел отчетливый регресс признаков миокардита – явления острой сердечной недостаточности и кардиогенного шока были купированы, симптомы хронической застойной сердечной недостаточности постепенно регрессировали. Умер 1 (5,6%) ребенок с фульминантным миокардитом. Спустя 6 мес – 3 года в катамнезе наблюдались 14 детей. Диаметр левого желудочка нормализовался у 10 (71,4%) из 14 детей, у 2 (14,3%) – сформировалась постмиокардитическая дилатационная кардиомиопатия.

Ключевые слова: дети, миокардит острый и фульминантный, лечение, исход, прогноз.

Для цитирования: Брегель Л.В., Субботин В.М., Белозеров Ю.М., Ефремова О.С., Толстикова Т.В., Матюнова А.Е., Михалевич И.М. Опыт наблюдения острого и фульминантного миокардита у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(6): 69–76. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-69-76

The results of observation of 17 patients aged 2 months to 16 years with acute and fulminant myocarditis (FM) were analyzed. Patients were observed in the period 2013–2016. Diagnostics used clinical data, laboratory and instrumental studies. Of 17 patients, acute myocarditis was diagnosed in 14 children, fulminant in 3. Therapy included, first of all, measures for the treatment of heart failure – diuretics (furosemide, verospiron, triampur), angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors (captopril), beta-blockers, digoxin inotropic agents. Intravenous human immunoglobulin was administered at a dose of 1–2 g/kg/course in 5 of 17 (29.4%) patients. When the pathogen was verified, specific antiviral therapy (acyclovir, ganciclovir, cymevene) was administered in a standard mode. Immunosuppressive therapy (prednisolone, delagil) was prescribed for two of them. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac) was obtained in children with acute myocarditis duration of over 2 weeks (13 children) prior to 2016. Nonsteroidal antiinflammatory drugs were not administered to hemodynamically unstable patients, regardless of the time period of observation. Overall, 16 out of 17 (94.4%) patients recovered with apparent regression of signs of myocarditis on the background of treatment – the symptoms of acute heart failure and cardiogenic shock were treated, and then manifestations of chronic congestive heart failure gradually decreased. 1 (5,6%) child with fulminant myocarditis died. After 6 months to 3 years, 14 children were observed. Follow-up within 6 months to 3 years showed that the diameter of the left ventricle normalized in 10 out of 14 (71.4%). Two out of 14 children (14.3%) formed postmyocardial dilated cardiomyopathy.

Key words: children, myocarditis acute and fulminant, treatment, outcome, prognosis.

For citation: Bregel L.V., Subbotin V.M., Belozarov Yu.M., Efremova O.S., Tolstikova T.V., Matyunova A.E., Mikhalevich I.M. Experience in the observation of acute and fulminant myocarditis in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(6): 69–76 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-69-76

Острый миокардит является серьезным и потенциально фатальным заболеванием, однако заболеваемость и распространенность до настоящего времени не уточнены [1]. Хотя до 40% больных с острым миокардитом выздоравливают спонтанно, у остальных наступает переход в хроническое течение вследствие аномального иммунного ответа с сохранением дилатации левого желудочка и сердечной недостаточности либо имеет место фатальный исход [2–4]. Среди этиологических факторов миокардита преобладают инфекционные агенты, обычно вирусы.

Диагностика основана в первую очередь на клинических симптомах, которые включают интолерантность к нагрузке, одышку, боли в грудной клетке либо в животе, аритмии, иногда внезапную сердечную смерть. При аускультации характерно ослабление I тона, появление III и IV тонов ритма галопа [5]. К лабораторным индикаторам острого миокардита относится повышение уровня специфичной для миокарда креатинкиназы, обладающее, впрочем, не очень высокой чувствительностью — 53% [6], а также уровня тропонина Т и тропонина I [7]. На электрокардиограмме (ЭКГ) регистрируются нарушения реполяризации в виде уплощения либо инверсии Т-зубца, депрессии или элевации сегмента ST, депрессия сегмента PR, патологические зубцы Q (инфарктоподобная ЭКГ) [5]. Одним из ведущих методов диагностики является эхокардиография, которая может выявить гипокинезию стенок, перикардиальный выпот, утолщение стенок левого желудочка, увеличение левого желудочка, снижение сократимости миокарда. Кроме того, у отдельных пациентов встречается регургитация на митральном либо трикуспидальном клапане ввиду повреждения сосочковых мышц или значительной дилатации полости желудочков.

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Брегель Людмила Владимировна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, зав. детским кардиологическим центром Иркутской областной детской клинической больницы, ORCID 0000-0002-7668-1282

Субботин Владимир Михайлович — к.м.н., асс. кафедры педиатрии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, ORCID 0000-0001-9133-648X

Толстикова Татьяна Вячеславовна — к.м.н., доц., асс. кафедры неотложной педиатрии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования

Михалевич Исая Моисеевич — к.м.н., доцент, зав. кафедрой информатики Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования

664079 Иркутск, Юбилейный микрорайон, д. 100, к. 4

Белозеров Юрий Михайлович — д.м.н., проф., гл.н.сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул.Талдомская, д. 2

Ефремова Олеся Станиславовна — врач отделения кардиологии Иркутской областной детской клинической больницы

Матюнова Алла Егоровна — к.м.н., врач отделения кардиологии Иркутской областной детской клинической больницы

664022 Иркутск, б-р Гагарина, д. 4

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца обнаруживаются локусы воспаления, отека или фиброза, проводится оценка морфометрии, определяется наличие выпота. Однако результаты как T1-, так и T2-изображения при миокардите пока еще требуют дальнейшей оценки чувствительности и специфичности, поскольку в противоположность более ранним сообщениям появились данные об отсутствии тесной корреляции между результатами МРТ и эндомикардиальной биопсии [8]. Эндомикардиальная биопсия на сегодня считается единственным достоверным маркером для дифференциальной диагностики миокардита и невоспалительной кардиомиопатии, а также для этиологической верификации при миокардите, причем доля ложноотрицательных результатов снизилась в последние годы ввиду расширения процедуры (образцы из правого и левого желудочков) [1, 2, 8]. Однако применение эндомикардиальной биопсии у детей, особенно в возрасте до одного года при остром миокардите проблематично ввиду того, что частота осложнений достигает 31,2% [9] и в России это исследование осуществляют единичные центры.

Для лечения острого миокардита до сих пор не предложено специфической терапии. В первую очередь применяются методы лечения сердечной недостаточности (медикаментозные препараты, искусственные устройства механической поддержки насосной функции сердца), этиотропные агенты (при верификации возбудителя), иммуносупрессоры (если исключена инфекционная этиология), в некоторых ситуациях — внутривенный человеческий иммуноглобулин [1, 5, 10]. Первичные данные о лечении острого миокардита внутривенным иммуноглобулином показывали, что применение высокодозного внутривенного иммуноглобулина ассоциируется с улучшением сократимости миокарда левого желудочка и тенденцией к повышению выживаемости в течение первого года заболевания [10]. В более поздних исследованиях, включая рандомизированные испытания, проведено сравнение лечения данным препаратом и стероидами. При этом установлено, что внутривенный иммуноглобулин не является эффективным в долгосрочном прогнозе [11]. Несмотря на обнадеживающие результаты иммуносупрессивной либо противовирусной терапии в специфических клинических ситуациях, согласно последним данным, требуется продолжение больших рандомизированных исследований для оценки этих видов лечения по строгим клиническим показаниям [12].

Нестероидные противовоспалительные препараты до 2016 г. в нашей стране рекомендовались при остром миокардите с 3–4-й недели от начала заболевания [13], поскольку их раннее применение на 1–2-й неделе болезни, по экспериментальным данным, может оказать отрицательное действие [14]. Согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров РФ от 2016 г. по ди-

агностике и лечению миокардита у детей, в настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты не входят в протокол лечения [15].

Характеристика детей и методы исследования

Проанализированы результаты наблюдения 17 пациентов (8 мальчиков, 9 девочек) с острым и фульминантным миокардитом. Из них 16 пациентов находились на лечении в кардиологическом отделении детской областной клинической больницы (г. Иркутск); один ребенок обратился амбулаторно в детскую городскую больницу и затем лечился в инфекционной детской больнице; его документы впоследствии подверглись экспертной оценке на уровне Иркутской области и федеральной клиники НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева. Пациенты наблюдались в период 2013–2016 гг. Возраст больных варьировал от 2 мес до 16 лет (средний возраст $3,39 \pm 1,03$ года), в том числе пациентов до 1 года было 4 (23,5%), от 1 года до 5 лет – 9 (50%) и старше 5 лет – 4 (22,2%).

Для диагностики использовались клинические данные, лабораторные и инструментальные исследования. Лабораторные методы включали общий гематологический анализ, биохимический анализ крови с определением в том числе содержания креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка. Все пациенты обследованы на наличие иммуноглобулинов классов G и M (IgG и IgM) к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр, вирусу простого герпеса 6-го типа. При обнаружении IgM либо низкоавидных IgG, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) дополнительно определялся титр этого возбудителя в крови, а для цитомегаловируса – также в слюне и моче.

Инструментальные исследования включали стандартную ЭКГ в 12 отведениях и холтеровское мониторирование ЭКГ, рентгенограмму грудной клетки, двухмерную эхокардиографию с определением стандартных эхометрических показателей и их оценкой по центильным значениям. Сократимость миокарда левого желудочка оценивалась по фракции изгнания (ФВ) методом Тейхольца либо Симпсона и фракции укорочения миокарда левого желудочка (ФУ).

Терапия пациентов включала в первую очередь мероприятия по лечению сердечной недостаточности – постельный либо полупостельный режим, диуретики (фуросемид, верошпирон, триампур), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – капотен, бета-блокаторы (анаприлин, атенолол), препараты инотропной поддержки (при острой сердечной недостаточности – инфузия допамина, добутамина, адреналина, при хронической сердечной недостаточности – дигоксин). Внутривенный человеческий иммуноглобулин вводился в дозе 1–2 г/кг на курс у 5 (29,4%) из 17 пациентов. При верификации возбудителя у отдельных больных проводилась направленная противовирусная терапия (ацикловир, ганцикловир, цимевен) в стандартном режиме. Иммуносупрессивная терапия (преднизолон, делагил) назначалась двум пациентам. Нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, диклофенак) получали дети с острым миокардитом длительностью более 2 нед (13 детей) в период до 2016 г. У гемодинамически нестабильных пациентов нестероидные противовоспалительные препараты не назначались, независимо от временного периода наблюдения.

Результаты

В общей группе из 17 больных острый миокардит был диагностирован у 14 детей, фульминантный – у 3. При поступлении пациентов в стационар доминировали следующие жалобы: одышка – у 13 (76,5%) из 17, интолерантность к нагрузке, выраженная слабость – у 12 (70,6%), частое сердцебиение либо брадикардия – у 9 (52,9%), акроцианоз – у 4 (27,8%), вновь возникшая резкая потливость – у 5 (29,4%). Реже встречались такие симптомы, как лихорадка, абдоминальная боль, тошнота и рвота, диарея, боль в грудной клетке (табл. 1). Лихорадка была кратковременной (в течение 1–3 дней) и отмечена только у пациентов с фульминантным миокардитом.

Симптомы застойной сердечной недостаточности были одними из самых типичных при поступлении в клинику – у 16 (94,1%), из них у половины (47%)

Таблица 1. Общие симптомы при поступлении (n=17)

Table 1. Common symptoms at admission (n=17)

Симптом	Количество детей, абс. (%)
Лихорадка (1–3 дня)	4 (23,5)
Тошнота/рвота	2 (11,8)
Абдоминальная боль	2 (11,8)
Диарея	1 (5,9)
Кашель	3 (17,6)
Предшествующие гастроинтестинальные симптомы	3 (17,6)
Предшествующие респираторные симптомы	11 (64,7)
Боли в грудной клетке	1 (5,9)

поступивших была застойная сердечная недостаточность 3–4-го функционального класса по NYHA. Еще 3 (17,6%) ребенка поступили с явлениями острой сердечной недостаточности либо кардиогенного шока. При физикальном осмотре и инструментальных исследованиях кардиомегалия выявлена у 12 (70,6%) пациентов, аускультация обнаружила приглушение I либо обоих сердечных тонов у 16 (94,1%), ритм галопа у 6 (35,3%), ритм эмбриокардии у 5 (29,4%).

На ЭКГ неспецифические *ST-T*-изменения в виде сглаженного либо отрицательного зубца *T* в I, II и левых грудных отведениях обнаружены у 12 (70,6%) из 17 больных; признаки гипертрофии левого желудочка – у 10 (58,8%), из них у 4 (23,5%) в сопровождении признаков гипертрофии правого желудочка и/или левого предсердия. Снижение вольтажа зубцов основного комплекса *QRS* обнаружено у 4 (23,5%).

Нарушения сердечного ритма встречались часто – у 15 (88,2%) и в первую очередь синусовая тахикардия – у 6 (33,3%), и синусовая брадикардия – у 3 (17,6%) детей. Кроме того, документированы также другие разнообразные аритмии – экстрасистолия из атриовентрикулярного узла – у 1 (5,9%), желудочковая экстрасистолия – у 1 (5,9%), постоянно-возвратная атриовентрикулярная тахикардия – у 1 (5,9%), частая одиночная и групповая наджелудочковая экстрасистолия с пароксизмами трепетания предсердий – у 1 (5,9%). Гемодинамически значимые (жизнеугрожающие) аритмии были документированы у 3 (17,6%) пациентов, включая: 1) пароксизмы трепетания предсердий в сочетании с атриовентрикулярной блокадой 2-й степени, с последующим исчезновением трепетания предсердий и формированием атриовентрикулярной блокады 3-й степени, потребовавшей позже имплантации постоянного электрокардиостимулятора; 2) перемежающуюся атриовентрикулярную блокаду 2–3-й степени, которая купировалась, но затем присоединилась политопная экстрасистолия; 3) постоянно-возвратную наджелудочковую тахикардию в сочетании с частой одиночной и групповой наджелудочковой экстрасистолией и приступами трепетания предсердий. При эхокар-

диографии основными изменениями были дилатация левого желудочка, снижение фракции изгнания левого желудочка, у части пациентов – перикардиальный выпот, регургитация на митральном клапане 2–3-й степени, утолщение стенок левого желудочка, утолщение листков перикарда, регургитация на аортальном клапане 1-й степени, дилатация левого предсердия (табл. 2).

В стандартных гематологических анализах у половины (у 8 из 17) пациентов встречались сдвиги, свидетельствующие о воспалении, у остальных 9 (52,9%) анализы были нормальными. Лейкоцитоз отмечался у 5 (29,4%) из 17 детей. Среднее количество лейкоцитов было нормальным – $9,6 \pm 1,25 \cdot 10^9/\text{л}$ (крайние значения у пациентов составляли от $3,78$ до $19,7 \cdot 10^9/\text{л}$). Сдвиг лейкоцитарной формулы влево наблюдался редко – только у 2 (11,7%) детей (оба ребенка с fulminantным миокардитом). Среднее количество тромбоцитов не отличалось от нормы – $330,17 \pm 19,32 \cdot 10^9/\text{л}$ ($200\text{--}471 \cdot 10^9/\text{л}$), как и показатель СОЭ – $6,76 \pm 2,3$ мм/ч, ($2\text{--}40$ мм/ч), причем увеличение СОЭ отмечено только у 1 пациента с острым миокардитом (предположительно на фоне парвовирусной инфекции). Уровень С-реактивного белка не был увеличен ни у одного больного – $0,71 \pm 0,17$ мг/мл ($0,017\text{--}2,99$ мг/мл). Средний уровень лактатдегидрогеназы превышал норму почти в 2 раза – $418,25 \pm 109,18$ Е/л ($207\text{--}2021$ Е/л), уровень креатинфосфаткиназы был повышен незначительно – $85,24 \pm 14,2$ Е/л ($25\text{--}245$ Е/л).

У всех больных проводилось этиологическая верификация миокардита на основании определения антител к вирусам и генома вирусов герпетического семейства в крови. Свидетельства наличия патогена по наличию специфических IgM и/или низкоавидных IgG и результатам ПЦР обнаружены у 7 (41,2%) пациентов, в том числе антитела к цитомегаловирусу у 5, к вирусу Эпштейна–Барр – у 1, к вирусу простого герпеса 6-го типа – у 1.

Медикаментозная терапия была направлена в первую очередь на лечение сердечной недостаточности: диуретики получали 16 (94,4%) из 17 пациентов, вну-

Таблица 2. Эхокардиографические показатели ($n=17$)

Table 2. Echocardiographic parameters ($n=17$)

Показатель	Количество детей, абс. (%)
Дилатация левого желудочка > 97-го центиля	12 (70,6)
Снижение фракции выброса левого желудочка < 54%	11 (64,7)
Регургитация на митральном клапане 2–3-й степени	5 (29,4)
Перикардиальный выпот	5 (29,4)
Утолщение стенок левого желудочка	2 (11,8)
Утолщение листков перикарда	4 (22,2)
Регургитация на аортальном клапане 1-й степени	2 (11,1)
Дилатация левого предсердия	6 (33,3)

тривенную инфузию препаратов острой инотропной поддержки миокарда (допамин, добутамин, адреналин, норадреналин) — 4 (22,2%), внутривенную инфузию нитратов — 1 (5,9%), искусственную вентиляцию легких — 3 (17,6%), ингибиторы АПФ — 5 (27,8%), бета-блокаторы — 4 (22,2%), дигоксин — 3 (17,65%).

Внутривенный иммуноглобулин получали 5 (29,4%) из 17 пациентов в курсовой дозе 1–1,5 г/кг. Среди них эффект (клиническое улучшение) отмечался у 2, отсутствие эффекта (нет улучшения/ухудшение) — у 1, неясный эффект — у 2.

Стероиды (преднизолон 1 мг/кг в сут) были назначены только одному ребенку, без заметного эффекта. Еще одна пациентка получала делагил, которой был назначен через 6 месяцев от начала заболевания, с отчетливым эффектом — после включения препарата в терапию произошло значительное улучшение по клиническим показателям, ЭКГ и ЭхоКГ.

Направленная этиотропная терапия применена у 4 (23,5%) пациентов — при обнаружении лабораторных маркеров активной цитомегаловирусной инфекции и вируса простого герпеса 6-го типа (цимевет, ганцикловир, ацикловир), с эффектом по клинико-инструментальным данным. В 2 случаях цитомегаловирусной инфекции потенциальные риски назначения ганцикловира были признаны превышающими риск осложнений миокардита.

Нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак/ибупрофен энтерально) получали 13 (76,5%) пациентов. Ни у одного из них не отмечено ухудшения на фоне этого лечения.

Хирургическое лечение аритмий проводилось у 2 детей: у одного — имплантация электрокардиостимулятора, еще у одного — электроимпульсная терапия. Антиаритмические препараты (кордарон, бета-блокаторы, изоптин) получали 3 ребенка.

Особенности фульминантного миокардита

С фульминантным миокардитом наблюдались 3 пациента (1 мальчик и 2 девочки) в возрасте от 7 мес (1 ребенок) до 11 лет. В дебюте заболевания симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, боли в животе) встречались у 2 из 3 пациентов, еще у одного ребенка наблюдались недавние проявления острой респираторной инфекции. Лихорадка продолжительностью от 1 до 3 дней была отмечена у всех 3 пациентов. Симптомы тяжелой застойной сердечной недостаточности наблюдались на догоспитальном этапе у 2 больных. До поступления в стационар у них длительность симптоматики составила 2–3 дня, с нарастанием сердечной недостаточности и переходом ее в кардиогенный шок; интенсивная терапия была начата на этапе: скорая помощь — районная/городская больница по месту жительства. После этого дети были срочно доставлены в отделение реанимации областной детской клинической больницы. При поступлении у них наблюдалась выраженная

кардиомегалия, тахикардия, глухость сердечных тонов; при эхокардиографии определялось резкое нарушение сократительной способности миокарда (гипокинезия стенок левого желудочка, снижение ФВ левого желудочка до 29 и 33%, ФУ миокарда левого желудочка до 13 и 15,3%), митральная регургитация 2–3-й степени у одного ребенка. Тяжелое нарушение сердечного ритма зафиксировано у обеих пациенток (постоянно-возвратная гемодинамически значимая наджелудочковая тахикардия, в одном случае — в сочетании с эпизодами трепетания предсердий и политопной экстрасистолией). В анализе крови обращал внимание лейкоцитоз от 16 до 19,7·10⁹ л, при нормальном уровне СОЭ и С-реактивного белка у всех троих. Уровень лактатдегидрогеназы был повышен у 2 из 3 пациентов до 528 и 2012 Е/л.

В отделении реанимации дети получали искусственную вентиляцию легких, оксигенотерапию, внутривенную инфузию препаратов острой инотропной поддержки (допамин, добутрекс, адреналин, норадреналин), инфузию лазикса, в одном случае — нитроглицерина, электроимпульсную терапию, антиаритмические препараты. Ни один ребенок с фульминантным миокардитом не получал нестероидные противовоспалительные средства. Кардиогенный шок, с явлениями которого поступили 2 ребенка из 3, был купирован. При дальнейшем лечении (диуретики, капотен, бета-блокаторы, дигоксин, кордарон) кардиомегалия постепенно исчезла, восстановилось нормальное значение ФВ левого желудочка, гемодинамически нестабильная наджелудочковая тахикардия в одном случае была высокорезистентна к проводившейся антиаритмической терапии (АТФ, бета-блокаторы, кордарон, электроимпульсная терапия) и затем потребовала длительного медикаментозного режима.

Еще один ребенок (мальчик 9 лет) из трех обратился первично в детскую городскую больницу с жалобами на кашель, анорексию, тошноту, рвоту и боли в животе. В связи с абдоминальным синдромом был осмотрен хирургом, данных, свидетельствующих об остром хирургическом заболевании, не выявлено, направлен в детскую инфекционную больницу с диагнозом острой кишечной инфекции. Получал стандартную дезинтоксикационную терапию и антибиотики, явлений эксикоза не наблюдалось и активная регидратация не проводилась. На ЭКГ был умеренно снижен вольтаж основных зубцов и зубца Т. Одышки, отеков и гепатомегалии не наблюдали. Через 2 дня с момента госпитализации произошла внезапная остановка сердца, после реанимационных мероприятий находился в отделении интенсивной терапии с явлениями кардиогенного шока, получал внутривенную инфузию добутамина, адреналина, лазикса, искусственную вентиляцию легких, затем вновь произошла внезапная остановка сердца, после которой восстановить сердечную деятельность не удалось.

При аутопсии обнаружена умеренная кардиомегалия, очень дряблый пестрый миокард, гистологически диффузная моноцитарная инфильтрация, множественные очаги некоронарогенных некрозов, отек стромы миокарда.

Таким образом, среди детей с фульминантным миокардитом умер один мальчик, а две девочки выжили, причем у одной из них (возраст 14 лет) через 3 года произошло полное восстановление эхометрических и функциональных показателей деятельности сердца на фоне приема препаратов для лечения сердечной недостаточности (фуросемид, верошпирон, атенолол, капотен) и приема делагила. У второй девочки (возраст на момент заболевания 7 мес) спустя 2,5 года сохраняется дилатация левого желудочка >97-го центиля и регургитация на митральном клапане 2-й степени при нормальных показателях сократимости миокарда (ФВ левого желудочка 63%, ФУ миокарда левого желудочка 33%), но отмечается сложное нарушение ритма (атриовентрикулярная диссоциация, эпизоды трепетания предсердий, редкая политопная полиморфная наджелудочковая экстрасистолия); ребенок продолжает прием триампура, капотена и кордарона.

Исходы и резидуальные проблемы

Среди 17 детей с острым/фульминантным миокардитом выжили 16 (94,1%). Результаты наблюдения по данным катамнеза продолжительностью от 6 мес до 3 лет представлены в табл. 3.

Резкая дилатация левого желудочка (>97-го центиля) при поступлении отмечалась у 12 пациентов; в динамике размеры левого желудочка нормализовались через 6 мес – 3 года у 10 из них, а у двух дилатация сохранилась. При поступлении у детей среднее значение ФВ левого желудочка составляло $55,79 \pm 16,38\%$ (16–72%), в динамике на последнем визите в сроке от 6 мес до 3 лет этот показатель значимо возрос до $65,72 \pm 5,8\%$ (58,2–79%, критерий Манна–Уитни, U-критерий – 0,039). Одновременно отмечена статистически значимая положительная динамика по показателю ФУ левого желудочка, которая при поступлении составляла в среднем $29,49 \pm 9,2\%$, в динамике – $35,19 \pm 3,77\%$ (критерий Манна–Уитни, U-критерий – 0,0438). Полное восстановление показателей сократимости произошло у большинства детей, резидуальная сердечная недостаточность 2-го

функционального класса сохранялась у небольшой части пациентов на фоне постмиокардитической дилатационной кардиомиопатии (см. табл. 3).

Жизнеугрожающие тахикардии были купированы на фоне лечения миокардита и назначения антиаритмических препаратов, однако в катамнезе доля больных с серьезными аритмиями возросла (см. табл. 3) в связи с тем, что общее число больных стало меньше – один умер, два не явились на осмотры в динамике. Серьезные резидуальные аритмии сохранились у 3 детей: у одного пациента – полная атриовентрикулярная блокада, имплантирован электрокардиостимулятор; одна пациентка получает кордарон по поводу постоянно-возвратной наджелудочковой тахикардии с эпизодами трепетания предсердий; у одного пациента сформировался синдром слабости синусового узла, пока не требующий хирургического лечения.

Обсуждение

Миокардит является одной из наиболее частых и потенциально фатальных причин сердечной недостаточности у детей, не имеющих предшествующих структурных аномалий сердца. Выполнение эндомиокардиальной биопсии при остром/фульминантном миокардите сопровождается осложнениями с частотой до 15,5%, а у младенцев – до 31,2% даже в крупных европейских кардиологических центрах [9], и эта процедура недоступна для большинства региональных детских госпиталей. По этим причинам диагностика миокардита проводилась нами неинвазивными методами. В структуре клинических симптомов у наблюдавшихся детей с острым/фульминантным миокардитом ведущими были проявления сердечной недостаточности, в том числе острой и кардиогенного шока – у 17,6%. Такие неспецифические признаки, как лихорадка, тошнота и рвота, абдоминальные боли, наблюдались редко, но в основном при фульминантном течении миокардита, что заставляет отнести их к прогностически грозным факторам.

При эхокардиографии обнаружены типичные изменения – дилатация левого желудочка (у 70,6%) и снижение сократимости миокарда левого желудочка (у 64,7%). Кроме того, у 1/3 пациентов зафиксирована дилатация левого предсердия, регургитация на митральном клапане 2–3-й степени, перикардальный выпот, реже наблюдалось утолщение стенок левого желудочка, утолщение листков перикарда.

Таблица 3. Исходы наблюдения (n=14)

Table 3. The outcomes of observations (n=14)

Данные катамнеза	Количество детей, абс (%)
Резидуальная регургитация на митральном клапане ≥ 2-й степени	2 (11,76)
Резидуальная сердечная недостаточность 2-го ФК через ≥ 1 год от начала наблюдения	3 (21,4)
Восстановление функции сердца через ≥ 1 год от начала наблюдения	11 (78,6)
Аритмии (АВБ 3-й степени, предсердные тахикардии, CCCУ)	3 (21,4)

Примечание. ФК – функциональный класс, АВБ – атриовентрикулярная блокада, CCCУ – синдром слабости синусового узла.

Сложные, гемодинамические нестабильные аритмии встречались у 17,6% больных, в том числе в 2 случаях наблюдалось сочетание тахикардий с атрио-вентрикулярной блокадой 2–3-й степени: у одного ребенка в начале заболевания зафиксирована полная атрио-вентрикулярная блокада, которая через 4 дня на фоне лечения исчезла, но присоединилась поли-топная экстрасистолия; у второго — она присоединилась спустя 2 нед после исчезновения эпизодов трепетания предсердий и потребовала имплантации электрокардиостимулятора.

Внезапная сердечная смерть произошла у одного пациента с фульминантным миокардитом.

Хотя среди гематологических показателей нет специфических маркеров миокардита, у пациентов в половине случаев был повышен уровень лактатдегидрогеназы, причем наиболее резко (почти в 10 раз по отношению к референтным значениям) у девочки с фульминантным миокардитом. Лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево были зафиксированы только при фульминантном течении заболевания, при этом данных о бактериальной инфекции не выявлено, что позволяет считать причиной этих изменений реакцию иммунной системы на распространенные участки некрозов в миокарде вследствие бурно текущего воспаления.

Основой лечения миокардита была терапия сердечной недостаточности, при острой сердечной недостаточности и кардиогенном шоке применялись инотропные препараты быстрого действия, искусственная вентиляция легких, фуросемид внутривенно, нитраты; при хронической сердечной недостаточности — диуретики, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, дигоксин. Внутривенный иммуноглобулин получали 29,4% детей, иммуносупрессоры (преднизолон делагил) — 11,8%, этиотропные противовирусные препараты — 17,6% (цимевен, ацикловир).

Перечисленные методы соответствовали современным принципам лечения миокардита у детей в странах Европы [1, 5, 14], в Японии [10] и США, а также российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению миокардита у детей под ред. академика А.А. Баранова, размещенным на сайте Союза педиатров России в 2016 г. [15]

Кроме того, до 2016 г. применялись нестероидные противовоспалительные препараты у 76,5% пациентов с 3–4-й недели заболевания, в соответствии с рекомендациями российского руководства по детской кардиологии от 2014 г. [16]. При фульминантном миокардите они не назначались. Ни у одного из детей, получавших нестероидные противовоспалительные препараты, ухудшения в состоянии не отмечено. В большинстве случаев на фоне лечения произошел отчетливый регресс признаков миокардита и при наблюдении в катамнезе значительно возросли средние показатели сократимости левого

желудочка. Постмиокардитическая дилатационная кардиомиопатия сформировалась у 14,3% наблюдавшихся в катамнезе детей, что согласуется с результатами наблюдений R. English и соавт. — у 10% [12]. Резидуальная сердечная недостаточность 2-го функционального класса сохранялась через 6 мес — 3 года от дебюта болезни у 21,4%, что мало отличается от данных T. Saji и соавт. — у 15,1% [10]. Спустя 6 мес — 3 года серьезные аритмии сохранились у 1/5 части пациентов, они продолжили получать антиаритмические препараты и один ребенок — постоянную электрокардиостимуляцию. По данным T. Saji и соавт. [10], доля детей с серьезными аритмиями после перенесенного острого/фульминантного миокардита составила 20,8%.

Летальность составила 5,9% (1 пациент с фульминантным миокардитом, с клиническими проявлениями в виде многократной рвоты и абдоминального синдрома и внезапной сердечной смертью на 3-и сутки заболевания). Такой тип клинической симптоматики характерен именно для фатального течения миокардита [17].

Результаты лечения наших пациентов полностью сопоставимы с данными наблюдений и исходов миокардита у детей в мире — по результатам анализа данных 35 академических детских госпиталей в Европе D. Klugman и соавт. [13] сообщают о выживаемости 92% больных. По данным аналогичного национального исследования миокардита у детей в Японии [10], выжили 79,9%, в нашем исследовании — 94,4%.

Заключение

Выживаемость при остром/фульминантном миокардите составила 94,4%; летальный исход произошел у одного ребенка с фульминантным миокардитом и внезапной сердечной смертью.

Через год и более от начала заболевания у 78,6% выживших пациентов наблюдалось восстановление функциональной способности миокарда, ухудшения не отличалось, вторичная дилатационная кардиомиопатия сформировалась у 14,3%, серьезные аритмии сохранялись у 1/5 пациентов.

Острый/фульминантный миокардит у детей чаще встречался в возрастной группе от 1 года до 5 лет, отношение мальчики/девочки составило 0,9. Такие симптомы, как тошнота, рвота, абдоминальные боли, кратковременная лихорадка, лейкоцитоз характерны для фульминантного течения миокардита, который имеет наиболее серьезный прогноз.

Фульминантный миокардит ассоциируется либо с резким снижением сократимости миокарда левого желудочка, синдромом малого сердечного выброса, злокачественными аритмиями и кардиогенным шоком, либо протекает под маской гастроинтестинальных расстройств без явных симптомов застойной сердечной недостаточности и приводит к внезапной сердечной смерти.

Прием нестероидных противовоспалительных препаратов у детей с острым миокардитом после 2-й недели заболевания сопровождался высоким уровнем выживаемости пациентов и значимой положительной

динамикой клинических и эхокардиографических показателей при отсутствии негативных эффектов, что указывает на необходимость проведения рандомизированных исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Schultheiss H.P., Kuhl U., Cooper L.T. The management of myocarditis. *European Heart J* 2011; 32: 2616–2625. DOI: 10.1093/eurheartj/ehrl65. Epub 2011 Jun 23.
2. Dec G.W.Jr., Palacios I.F., Fallon J.T., Aretz H.T., Mills J., Lee D.C. et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies: Clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med* 1985; 312: 885–890.
3. Miyagawa M., Yokoyama R., Nishiyama Y., Oqimoto A., Hiaki J., Mochizuki T. Positron emission tomography-computed tomography for imaging of inflammatory cardiovascular diseases. *Circ J* 2014; 78: 1302–1310.
4. Kawai S., Shimada T. Inflammation in takotsubo cardiomyopathy? Inquiry from “Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis. (JCS 2009)”. *J Cardiol* 2014; 63: 247–249. DOI: 10.1016/j.jjcc.2013.11.002.
5. Hufnagel G., Pankuweit S., Richter A., Schönlau U., Maisch B. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID): first epidemiological results. *Herz* 2000; 25 (3): 279–285.
6. Lauer B., Niederau C., Kühl U., Schannwell M., Pauschinger M., Strauer BE, Schultheiss H.P. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30 (5): 1354–1359.
7. Smith S.C., Ladenson J.H., Mason J.W., Jaffe A.S. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95: 163–168.
8. Yilmaz A., Kindermann I., Kindermann M., Mahfoud F., Ukena C., Athanasiadis A., Schieber M. et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation* 2010; 122: 900–909. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924167.
9. Brighenti M., Donti A., Giulia Gagliardi M., Maschietto N., Marini D., Lombardi M., Vairo U. et al. Endomyocardial biopsy safety and clinical yield in pediatric myocarditis: An Italian perspective. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 87 (4): 762–767. DOI: 10.1002/ccd.26319.
10. Saji T., Matsuura H., Hasegawa K., Nishikawa T., Yamamoto E., Ohki H. et al. Comparison of the Clinical Presentation, Treatment, and Outcome of Fulminant and Acute Myocarditis in Children. *Circulation J* 2012; 76: 1222–1228.
11. Drucker N.A., Colan S.D., Lewis A.B., Beiser A.S., Wesel D.L., Takahashi M. et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 1994; 89: 252–257.
12. English R.F., Janosky J.E., Ettedgui J.A., Webber S.A. Outcomes for children with acute myocarditis. *Cardiol Young* 2004; 14: 488–493.
13. Klugman D., Berger J.T., Sable C.A., He J., Khandelwal S.G., Slonim A.D. Pediatric patients hospitalized with myocarditis: a multi-institutional analysis. *Pediatr Cardiol* 2009; 31: 222–228. DOI: 10.1007/s00246-009-9589-9.
14. Rezkalla S., Khatib G., Khatib R. Coxsackievirus B3 murine myocarditis: deleterious effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *J Lab Clin Med* 1986; 107 (4): 393–395.
15. Баранов А.А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с миокардитом. Утверждены Союзом педиатров России. М 2016; 44. [Baranov AA. Myocarditis in children. Clinical recommendations. Approved by the Union of Pediatricians of Russia. Moscow 2016; 44. (in Russ)]
16. Кардиология детского возраста. Под ред. А.Д. Царегородцева, Ю.М. Белозерова, Л.В. Брегель. М: ГЭОТАР-Медиа 2014; 784. [Cardiology of childhood. A.D. Tsaregorodtsev, Yu.M. Belozarov, L.V. Bregel (eds). Moscow: GEOTAR-Media 2014; 784. (in Russ)]
17. Kyo V., Saukko P., Lignitz E., Schwesinger G., Henn V., Saraste A., Volpio-Pulkki L.M. Diagnosis and presentation of fatal myocarditis. *Hum Pathol* 2005; 36 (9): 1003–1007.

Поступила 29.08.17

Received on 2017.08.29

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.