

МИОКАРДИТ У ДЕТЕЙ:

ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Миокардит, определенный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Международным обществом и Федерацией кардиологии как воспалительное заболевание сердечной мышцы, подтвержденное гистологическими, иммунологическими и иммуногистохимическими критериями, продолжает бросать вызов клиницистам в силу значительной гетерогенности клинических презентаций, определенных проблем в отношении диагностических и терапевтических возможностей [1, 2].

Ключевые слова: миокардит, диагностика, лечение, рекомендации ESC.

I. L. NIKITINA, M. D., T. L. VERSHININ

Almazov Federal North-Western Medical Research Centre of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg
MYOCARDITIS IN CHILDREN: PROBLEMS AND SOLUTIONS

Myocarditis defined by the World Health Organization (WHO), International Society and Federation of Cardiology as an inflammatory disease of the heart muscle confirmed by histological, immunological and immunohistochemical criteria continues to challenge clinicians due to the significant heterogeneity of clinical presentations, specific problems in relation to diagnostic and therapeutic options [1, 2].

Keywords: myocarditis, diagnosis, treatment, recommendations of the ESC.

В исследованиях, посвященных вопросам внезапной сердечной смерти (ВСС) у лиц молодого возраста, представлены данные о высокой вариабельности (от 2 до 42%) диагностики миокардита по данным аутопсий в данной группе [3, 4]. При этом среди лиц, считающихся определенно здоровыми, к которым в первую очередь могут быть отнесены юные спортсмены, по данным проведенных в США исследований, ВСС по причине миокардита составила 9% [5]. С другой стороны, морфологически подтвержденный миокардит являлся находкой у кардиологических пациентов, страдавших известными болезнями сердца, в основном кардиомиопатиями (КМП). Так, по данным разных авторов, распространенность миокардита у молодых взрослых с дилатационной КМП (ДКМП) составила от 9–16% [6, 7] и 46% – у детей с ДКМП [8]. Сопоставленными с вышеприведенными сведениями оказались результаты Australian Childhood Cardiomyopathy Study (1986–1997), которые свидетельствовали, что у 40% детей с разными вариантами КМП (дилатационной, гипертрофической (ГКМП), рестриктивной (РКМП), некомпактным миокардом левого желудочка (НМЛЖ), аритмогенной дисплазией правого желудочка (АДПЖ)) по результатам биопсии был также диагностирован миокардит [9]. Таким образом, обобщая результаты многочисленных наблюдений, следует отметить, что миокардит имеет большое разнообразие клинических симптомов: от жизнеугрожающих нарушений сердечной деятельности, требующих оказания неотложной помощи, до умеренных, не всегда специфичных нарушений толерантности к нагрузке и снижения физической активности, а также может протекать при отсутствии клинических симптомов с выявлением как диагностической находки дилатации и систоло-диастолической дисфункции миокарда при медицинском обследовании по поводу другой патологии. Миокардит может быть замаскиро-

ванным и, в свою очередь, маскировать заболевания сердечно-сосудистой системы невоспалительного генеза. При этом эндомикардиальная биопсия, признанная в настоящее время «золотым стандартом» диагностики миокардита, не является рутинным методом обследования и, соответственно, не может быть использована в качестве диагностического инструмента в каждодневной практике врачей-педиатров и детских кардиологов, в задачу которых входит решение вопросов как диагностики миокардита, так и выработки стратегии ведения каждого конкретного пациента, базирующейся на стратификации рисков клинического сценария и исхода. Учитывая сказанное, основная идея данной публикации включила обзор существующей в отношении миокардита доказательной базы в части диагностики, терапевтических возможностей и прогнозирования исходов, обозначение основных дискуссионных вопросов и нерешенных проблем, а также попытку на основании существующих национальных и международных рекомендаций и собственного опыта предложить наиболее практически реальные решения вопросов курации пациентов – детей и подростков, больных миокардитом.

Как было сказано выше, миокардит может быть определен как воспалительное заболевание сердечной мышцы, подтвержденное гистологическими, иммунологическими и иммуногистохимическими методами при условии исключения врожденных пороков сердца и аномалий коронарных артерий. Терминологически клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC Report, 2013) было введено также понятие «воспалительная кардиомиопатия», означающее критерияльно диагностированный миокардит с дилатационным фенотипом. При этом собственно ДКМП является более широким понятием, обозначая факт наличия дилатационного ремоделирования миокарда различного, а не только воспалительного генеза [10].

Этиология миокардита представлена большим разнообразием причинных факторов, включая вирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные, иммунные, токсические и прочие триггеры, запускающие воспалительный процесс в миокарде (табл. 1). Наиболее частой причиной миокардита у детей является вирусная инфекция. При благоприятном течении репликация вируса в кардиомиоцитах, сопровождающаяся воспалением сердечной мышцы, продолжается около 2–6 недель и завершается полной элиминацией возбудителя с клиническим выздоровлением. Однако у части пациентов вирусный геном не покидает клетку, поддерживая иммунное воспаление, и причины самоподдерживающейся активации/реактивации с продолжением репликации вирусного генома остаются до конца неясными. Клинически в таком случае имеет место подострое течение миокардита (от 6 нед. до 3 мес.), которое в случае продолжительности более 3 мес. свидетельствует об исходе в хронический миокардит. Таким образом, возможны 3 патогенетических варианта миокардита: вирусный, когда имеется подтверждение наличия генома возбудителя в кардиомиоците; аутоиммунный, когда исключено наличие внутриклеточного возбудителя и имеет место аутоиммунное воспаление миокарда; смешанный – в случае сочетания иммунного воспаления и обнаружения вирусного генома в кардиомиоцитах. В настоящее время идентифицирована так называемая панель кардиотропных вирусов, включающая энтеровирусы, аденовирусы, вирус Эпштейна – Барр, герпес 6-го типа, гепатита С, парвовирус В19. Для заключения о вирусном генезе миокардита геном возбудителя должен быть обнаружен внутри кардиомиоцита (не в плазме крови!). Лимфоцитарный и гигантоклеточный миокардиты считаются идиопатическими или аутоиммунными, если не идентифицирован геном возбудителя при проведении эндомикардиальной биопсии. Что касается миокардита в составе других системных аутоиммунных заболеваний, то наиболее часто к последним относятся системная

красная волчанка, ювенильный ревматоидный артрит с системным началом, склеродермия и некоторые другие болезни аутоиммунного происхождения [10, 11].

Независимо от этиологии, в клинической практике наиболее важной является возможность как можно более точно ответить на ключевые вопросы, к которым относятся диагностика миокардита, определение терапевтической тактики, стратификация риска и прогнозирование исхода. Следует подчеркнуть, что, независимо от достаточно продолжительной истории изучения данной патологии, до настоящего времени сохраняются определенные сложности на каждом этапе курации пациентов.

Миокардит может быть определен как воспалительное заболевание сердечной мышцы, подтвержденное гистологическими, иммунологическими и иммуногистохимическими методами при условии исключения врожденных пороков сердца и аномалий коронарных артерий

Итак, вопрос первый: как на основании реальных возможностей лечебных учреждений различного уровня диагностировать миокардит? В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, диагностические возможности, или тесты, следует подразделить на 2 группы: тесты первого и второго уровня [10]. Тесты первого уровня включают клинические и диагностические критерии (табл. 2) и позволяют по завершении этого этапа диагностического поиска сделать заключение о **клинически вероятном/невероятном** миокардите. Следует подчеркнуть, что большинство пациентов остаются на данном этапе диагностики, т. к. все перечисленные возможности выполнимы и могут быть отнесены к так называемым рутинным методам обследования, доступным для врачей-педиатров и детских кардиологов амбулаторного звена и многопрофильных стационаров

Таблица 1. Этиология миокардита

Группа	Этиологический фактор
Инфекционные миокардиты	Вирусы: РНК-вирусы: Coxsackieviruses A and B, echoviruses, polioviruses, influenza A and B viruses, respiratory syncytial virus, mumps virus, measles virus, rubella virus, hepatitis C virus, dengue virus, yellow fever virus, Chikungunya virus, Junin virus, Lassa fever virus, rabies virus, human immunodeficiency virus-1 ДНК-вирусы: adenoviruses, parvovirus B19, cytomegalovirus, human herpes virus-6, Epstein-Barr virus, varicella-zoster virus, herpes simplex virus, variola virus, vaccinia virus Бактерии: Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus, Meningococcus, Gonococcus, Salmonella, Corynebacterium diphtheriae, Haemophilus influenzae, Mycobacterium (tuberculosis), Mycoplasma pneumoniae, Brucella Спирохеты: Borrelia (Lyme disease), Leptospira (Weil disease) Грибы: Aspergillus, Actinomyces, Blastomyces, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma, Mucormycoses, Nocardia, Sporothrix Простейшие: Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Entamoeba, Leishmania Паразитарные: Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus, Taenia solium Риккетсии: Coxiella burnetii (Q fever), R. rickettsii (Rocky Mountain spotted fever), R. tsutsugamushi
Иммуноопосредованные миокардиты	Аллергены: вакцины (АКДС), медикаменты (антибиотики, тиазидные диуретики, амитриптилин и др.) Аллоантигены: отторжение трансплантата Аутоантигены: инфекционно-негативный лимфоцитарный, гигантоклеточный миокардиты, а также миокардиты в составе других аутоиммунных заболеваний
Токсические миокардиты	Медикаменты, соли тяжелых металлов, токсические химикаты, радиация, избыток гормонов (феохромоцитома), витаминов («бери-бери») и др.

Таблица 2. Клинико-диагностические критерии предполагаемого миокардита – тесты 1-го уровня

Клинические критерии	Диагностические критерии
Острая, инфарктоподобная боль в груди, перикардит	ЭКГ, СМЭКГ, стресс-тесты: а-в блокада I-III ст., синус-арест, ЖТ, ФЖ, СВТ, ЖЭ, БНПГ, изменение ST-T, снижение вольтажа и ширины QRS, патологический Q
Впервые (от нескольких дней до 3 мес.) возникшие симптомы: одышка в покое или при физической нагрузке, слабость без/с признаками сердечной недостаточности	Биомаркеры повреждения кардиомиоцитов: повышение соотношения «тропонин Т/тропонин I»
Наличие симптомов в течение > 3 мес.: одышка в покое или при физической нагрузке, слабость без/с признаками сердечной недостаточности	Функциональные или структурные нарушения при инструментальной диагностике: новые или необъяснимые нарушения региональной сократимости, нарушения глобальной систолической и диастолической функции с/без дилатации желудочка, с/без гипертрофии, с/без гидроперикарда, с/без внутрисердечных тромбов
Сердцебиение, и/или обмороки, и/или эпизод ВСС (клинической смерти)	Тканевая характеристика МРТ: отек и/или позднее контрастное усиление
Необъяснимый кардиогенный шок	

регионального уровня. Комментируя клинические симптомы вероятного миокардита, следует отметить, что большинство из них не обладают высокой специфичностью именно для данного заболевания. Однако среди довольно многочисленных жалоб экспертной группой были выделены такие, как «инфарктоподобные» боли в грудной клетке, вновь появившиеся слабость, утомляемость, одышка при нагрузке и в покое, другие симптомы сердечной недостаточности, сохраняющиеся или нарастающие в течение 2 нед. – 3 мес. и более; появление необъяснимых сердцебиений, синкопе или как крайнее проявление тяжелого миокардита эпизод внезапной клинической смерти или кардиогенного шока. Клинические критерии разделены на 5 групп, каждая из которых имеет самостоятельное значение в диагностике (табл. 2).

Следующая группа получила название диагностических критериев, т. к. все они выполнимы с использованием лабораторных либо инструментальных возможностей. Выделены 4 группы диагностических критериев. Комментируя первую группу, необходимо подчеркнуть, что диагностическое значение могут иметь вновь зарегистрированные, достаточно разнообразные нарушения ритма сердца и проводимости. Получены данные, что такие нарушения, как глубокий зубец Q, блокада левой ножки пучка Гиса, уширение комплекса QRS ≥ 120 мс, явились независимыми предикторами ВСС и трансплантации сердца [10]. **Рекомендации ESC гласят, что «при подозрении на миокардит всем больным должна быть выполнена стандартная ЭКГ в 12 отведениях».** Следующей группой диагностических критериев является лабораторное

определение маркеров повреждения кардиомиоцитов. В этом отношении рутинное определение таких ферментов, как лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинфосфокиназа (КФК) и др., является менее информативным, чем определение уровня тропонинов Т и I и их соотношения, поэтому именно последние в совокупности с определением С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ включены в диагностические критерии миокардита. **Рекомендация ESC: при подозрении на миокардит должно быть определено соотношение «тропонин Т/тропонин I», а также измерены СРБ и СОЭ.** Третьим диагностическим критерием является эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). Данный метод обследования помогает дифференцировать миокардит с невоспалительными заболеваниями миокарда, а также осуществлять мониторинг ремоделирования миокарда на фоне проводимой терапии. При остром миокардите могут выявляться нарушение локальной и глобальной сократимости миокарда, зоны гипо- и акинезии, систолическая и /или диастолическая функции, снижение фракции выброса левого желудочка. Гистологически подтвержденный миокардит может скрываться под маской ДКМП, РКМП, ГКМП, ишемической болезни сердца. При этом фульминантный миокардит часто представлен недилатированным, истонченным, гипоконтрактным левым желудочком, что является результатом интенсивного воспалительного ответа с интерстициальным отеком и потерей сократительной функции миокарда [10]. **Рекомендация ESC: все пациенты с подозрением на миокардит должны быть направлены на ЭхоКГ. Повторение трансторакального ЭхоКГ показано при ухудшении параметров гемодинамики.**

Радионуклидное исследование (сцинтиграфия) не является широко доступным, предполагает использование радиофармпрепаратов и не несет значимой диагностической ценности именно для миокардита, поэтому рекомендации ESC не рекомендуют обязательного проведения данного исследования, однако сохраняют возможность его проведения по показаниям. Данное исследование может представлять ценность при дифференциальной диагностике повреждения миокарда, например, с фиброзно-рубцовыми изменениями очагового характера при ишемической патологии. Также возможно проведение радионуклидного исследования при подозрении на саркоидоз.

В клинической практике наиболее важной является возможность как можно более точно ответить на ключевые вопросы, к которым относятся диагностика миокардита, определение терапевтической тактики, стратификация риска и прогнозирование исхода

Чрезвычайно важным на данном уровне диагностики является четвертый диагностический критерий – магнитно-резонансная томография (МРТ) миокарда. Данное исследование позволяет констатировать такие элементы воспаления, как гиперемия, отек, фиброз. Описание

результатов исследования должно соответствовать протоколу МРТ с использованием критериев Lake-Louise [12]. Данный протокол включает 3 основных МРТ-критерия: 1. Глобальное или региональное усиление интенсивности сигнала в T2-взвешанных изображениях (характеризует отек). 2. Повышение глобального усиления и повышение соотношения интенсивности сигнала от миокарда и интенсивности сигнала от скелетных мышц в T1-взвешанных изображениях (характеризует гиперемию). 3. Наличие по крайней мере 1 фокуса позднего контрастного усиления в T1-взвешанных изображениях (характеризует фиброз). Наличие по крайней мере двух из трех критериев является МРТ-критерием миокардита. В случае выявления только одного критерия или при отсутствии всех МРТ-критериев, но имеющихся клинических симптомах миокардита рекомендации ESC позволяют повторить МРТ через 2 недели.

Кроме того, тесты первого уровня включают при подозрении на аутоиммунную природу миокардита определение антител к структурам миокарда и скелетных мышц.

Существуют также дополнительные диагностические критерии миокардита: лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$ в манифесте или в предшествующие 30 дней с/без респираторными или гастроинтестинальными симптомами; послеродовой период; предшествующее подозрение или подтвержденный миокардит; личная и/или семейная история аллергических или аутоиммунных заболеваний, ДКМП, миокардита.

Таким образом, по завершении диагностического поиска с помощью тестов 1-го уровня может быть сформулирован диагноз «клинически вероятный миокардит». Рекомендации ESC: диагноз клинически вероятного миокардита может быть установлен, если выявлены 1 и более клинический критерий и 1 или более диагностический критерий в сочетании или без дополнительных критериев. В том случае если пациент не имеет клинических симптомов, диагноз может быть установлен на основании 2 и более диагностических критериев. Важно помнить, что должны быть исключены врожденные пороки сердца и ДКМП ишемического генеза, которая в педиатрической группе пациентов требует в первую очередь исключения аномалий коронарных артерий [10]. Как правило, в большинстве случаев диагностический поиск останавливается именно на этом уровне, и далее пациенту планируется план лечения и динамического диспансерного наблюдения. Завершая данный раздел, считаем необходимым еще раз подчеркнуть, что поиск инфекционных, в т. ч. вирусных, возбудителей в плазме крови, т. е. серологическое исследование, не имеет практической ценности в диагностике миокардита, т. к. не подтверждена корреляция между видом возбудителя в крови и геномом возбудителя в кардиомиоците. Исключение может составить серологическая диагностика риккетсиозов 1 и 2, болезни Лайма в эпидемических районах, гепатита С, которая при подтверждении может свидетельствовать о факте миокардита той же этиологии. Однако в отношении большинства других возбудителей серологическое обследование для установления этиологии миокардита не может быть рекомендовано.

Диагностическими тестами 2-го уровня являются ангиография и эндомикардиальная биопсия миокарда. Первое обследование показано для исключения аномалии коронарного кровотока. Что касается эндомикардиальной биопсии, то проведение данного исследования, несмотря на то что оно является признанным «золотым стандартом» диагностики миокардита, должно иметь серьезное обоснование и осуществляться исключительно в лечебных учреждениях экспертного уровня специалистами, имеющими хороший опыт выполнения данной манипуляции. В целом проведение эндомикардиальной биопсии не поддерживается рутинной клинической практикой.

Рекомендация ESC: все пациенты с подозрением на миокардит должны быть направлены на ЭхоКГ. Повторение трансторакального ЭхоКГ показано при ухудшении параметров гемодинамики

Международное общество кардиологов и кардиологическое общество США в качестве показаний к данному исследованию определяют следующие: дебют тяжелой сердечной недостаточности < 2 нед., ассоциированный с нормальными или увеличенными размерами левого желудочка и гемодинамическими нарушениями, а также дебют сердечной недостаточности в течение 2 нед. – 3 мес., ассоциированный с дилатацией ЛЖ и впервые возникшими желудочковыми аритмиями, АВ-блокадой 2–3-й ст., либо отсутствие эффекта от стандартной терапии через 1–2 нед. после ее начала [2]. Другими словами, обсуждение показаний к эндомикардиальной биопсии следует осуществлять у гемодинамически нестабильных пациентов, при неуточненной этиологии поражения миокарда и прогрессировании недостаточности кровообращения, а также у пациентов, не отвечающих на стандартную терапию сердечной недостаточности. Если показания к данному виду обследования обоснованы, то в соответствии с рекомендациями ESC протокол заключения должен включать 3 составляющие – гистологическое заключение (Далласские критерии), иммуногистохимическое заключение, исследование генома возбудителя в кардиомиоцитах методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Гистологические критерии миокардита включают воспалительную клеточную инфильтрацию кардиомиоцитов с некрозом и/или дегенерацией неишемического генеза. Иммуногистохимические критерии: >14 лейкоцитов/ мм^2 , включая до 4 моноцитов/ мм^2 с наличием CD3 Т-лимфоцитов $> 7/\text{мм}^2$. **Рекомендации ESC: 1. Морфологическое исследование образцов ткани миокарда при проведении эндомикардиальной биопсии должно включать гистологический, иммуногистохимический и геномный методом ПЦР анализ, причем последний должен проводиться в миокарде и крови. 2. Технически при эндомикардиальной биопсии по крайней мере 3 образца размером 1–2 мм должны быть забраны из правого и левого желудочков, сразу помещены в 10%-ный раствор формалина при комнатной температуре для микроско-**

пического исследования; также часть образцов должна быть заморожена при температуре 80 °С для проведения впоследствии ПЦР генома возбудителя. 3. Эндомиокардиальная биопсия может быть повторена, если это необходимо для мониторингирования этиотропной терапии или при необъяснимом прогрессировании болезни [10].

Перед обсуждением вопросов, связанных с возможностями и проблемами терапии миокардита, авторы хотели бы представить некоторые собственные наблюдения, подтверждающие, на наш взгляд, сложности и в некоторых случаях двусмысленность диагностики миокардита, который может быть как маскирующим, так и маскирующимся, а также самостоятельным сопутствующим заболеванием при других болезнях миокарда.

Так, по данным анализа морфологического исследования миокарда у трех пациенток подросткового возраста, которым в нашей клинике за период с 2012 по 2015 г. была проведена трансплантация сердца, сделаны следующие наблюдения. Пациентка 1 имела критерияльно, включая молекулярно-генетическое обследование, подтвержденный диагноз «КМП – АДПЖ, мутация в гене плакофиллина РКР2», при этом результат морфологического заключения по препарату нативного сердца свидетельствовал о течении хронического активного миокардита. Пациентка 2 имела критерияльно подтвержденный диагноз «КМП – НМЛЖ», при этом так же, как и в предыдущем случае, по исследованию нативного сердца был

установлен хронический миокардит. Пациентка 3 имела диагноз КМП – ДКМП, осложнившаяся тяжелой сердечной недостаточностью, по данным морфологического исследования после трансплантации сердца – хронический миокардит с пристеночными тромбами (полностью заключения представлены на рисунке 1). В другом клиническом примере – пациент 15 лет с диагнозом «КМП – АДПЖ», мутация в гене плакофиллина 2 (РКР2). Полиморфная ЖТ, желудочковая экстрасистолия высоких градаций. Имплантация ИКД. ХСН IIA, II ФК (NYHA). Также по результатам эндомиокардиальной биопсии был диагностирован хронический миокардит. Более того, на представленных рисунках 2, 3 можно видеть, что в двух образцах ткани миокарда присутствует отчетливая морфологическая картина, соответствующая в одном случае критериям диагноза АДПЖ, в другом – хроническому миокардиту. Исследования, проведенные нашими коллегами-аритмологами в течение последних лет, показали, что в группе детей (16 человек) с жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца (устойчивая и неустойчивая желудочковая тахикардия) у 50% при эндомиокардиальной биопсии был диагностирован миокардит, причем у половины из диагностированных (у 4 человек) методом ПЦР был установлен вирусный геном в кардиомиоцитах [13]. Таким образом, у достаточно большого числа детей, имеющих другую, ранее диагностированную патологию миокарда в качестве самостоятельного и, несомненно, отягчающего течение основного заболевания, был диа-

Рисунок 1. Гистологические заключения по анализу нативного сердца у пациенток после трансплантации

Пациентка 1.

Нативное сердце

о. 40131-40/14: сердце массой 320 г, 12 x 9 см, с трубками EXCOR в ЛЖ и ППс, округлой формы, дилатировано, с электродом в верхушке ПЖ. Фиброэластоз ППс, ПЖ, ЛЖ. Крайнее истончение стенки ПЖ до 1 мм. ТК – 12,5 см, площадь створок увеличена, ЛА – 6 см, МК – 7,8 см, аорта – 1 см толщиной, МЖП – 1,4 см. На разрезе ЛЖ с мелкоочаговым фиброзом липоматозом, режется с трудом. Гистологически: **хронический активный миокардит** с резко выраженным фиброзом ПЖ, ЛЖ и МЖП, агрессивной, преимущественно лимфоцитарной инфильтрацией. В ПЖ менее 40% остаточной площади КМЦ, замещение фиброзной и жировой тканью, признаки **хронического активного миокардита**. ЛЖ – миокардитический кардиосклероз, активный хронический миокардит. ИГХИ: нормальная экспрессия винулина, десмина, эмерина, коннексина 43, плакоглобина. Утрофин «+», МНС1++++, 28 CD3+/mm.

Пациентка 2.

До трансплантации

ЭМБ 24971/14: 4 биоптата по 2 мм представлены миокардом с резко выраженным фиброэластозом и утолщением эндокарда. Дискомплексация мышечных волокон во всех биоптатах ++++ (более 15% площади препаратов), гипертрофия ++++ и дистрофия ++ кардиомиоцитов без явных некрозов. Мелкоочаговый перимускулярный кардиосклероз +++ и липоматоз ++ с остаточной площадью кардиомиоцитов более 60%. При ИГХИ 20 CD3+, 22CD45+/mm, HLA-DR ++/+++ , нормальная экспрессия дистрофина, эмерина, десмина, тропонина Т, миозина тяжелых цепей, саркомерного актина, ZASP. Конго красный, ШИК отрицательные.

Заключение: гистологическая картина соответствует некомпактному миокарду, хроническому миокардиту.

Нативное сердце

Заключение: миокардитический кардиосклероз с очаговой активностью миокардита в стенке правого предсердия, морфологические признаки некомпактного миокарда.

Пациентка 3.

Заключение: ДКМП, хронический миокардит с пристеночными тромбами.

Рисунок 2. Активный миокардит

Гипертрофия мышечных волокон, некроз кардиомиоцитов с агрессивной реакцией лимфоцитов, воспалительная клеточная инфильтрация, перимускулярный фиброз. Окраска гематоксилин-эозин, $\times 50$

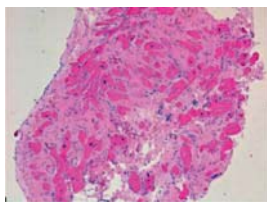
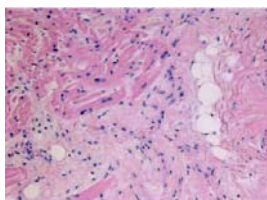


Рисунок 3. Аритмогенная дисплазия правого желудочка

Остаточная площадь кардиомиоцитов 36%. Замещение жировой клетчаткой и фиброзной тканью миокарда правого желудочка. Окраска гематоксилин-эозин, $\times 400$



гностирован миокардит. В случае пациентки с первоначально установленным диагнозом ДКМП миокардит мог оказаться первопричинным фактором патологии миокарда с исходом в тяжелый дилатационный фенотип. Именно поэтому при выявлении ДКМП всегда рекомендуется проводить тщательный диагностический поиск с целью установления возможного этиологического фактора, приведшего к тяжелому ремоделированию миокарда в соответствии с дилатационным фенотипом.

Другая клиническая ситуация – *пациентка Е.*, 1 год 1 мес. В возрасте 4 мес. был выслушан систолический шум на профилактическом осмотре. ЭхоКГ: дилатация ЛЖ и ЛП, ФВ ЛЖ 36%. Была госпитализирована по месту жительства: обнаружены высокие титры Ig G к ЦМВИ, герпесу. Выставлен диагноз «миокардит». Клинически имели место повышенная потливость, одышка при физической нагрузке (кормление, активные игры, плач). Физическое и нейropsychическое развитие соответствовало возрасту. Получала терапию в составе ингибиторов АПФ, препаратов спиронолактона, бета-адреноблокаторы, кардиотрофические препараты. Также получила курс внутривенного иммуноглобулина – интратект 2 г/кг на курс. В возрасте от 5 мес. до 1 года 1 мес. имела 3 госпитализации в клинику СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова. На ЭКГ констатированы глубокие зубцы S V1-V5, регресс R V3-V5, rS V6, нагрузка на правое предсердие, вероятно, увеличение левого желудочка. По данным суточного мониторинга ЭКГ зарегистрированы тахикардия в течение суток, ночью выраженная. Нарушения ритма сердца: ЖЭ I градации по Руан, одиночные желудочковые мономорфные экстрасистолы – всего 3. Ишемические изменения не обнаружены. Удлинение скорректированного интервала QT 91% времени (рис. 4). На протяжении всего периода наблюдения отмечалось повышение биохимических маркеров повреждения: тропонина I, КФК-МВ, натрийуретического пептида. Несмотря на стандартную терапию ХСН, отсутствовала позитивная динамика, формировался дилатационный фенотип. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) сохранялась в пределах 18–22%, нарастала дилатация левых отделов, конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ увеличился с 40,8 до 44 мм. Учитывая отсутствие динамики на фоне проводимой терапии, был

продолжен диагностический поиск. По данным проведенной мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием сосудов было обнаружено, что отхождение левой коронарной артерии от аорты не визуализируется, при этом диагностировано ее отхождение от легочного ствола на уровне клапана легочной артерии. Выставлен диагноз «ВПС – аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочного ствола». Проведено оперативное лечение – транслокация левой коронарной артерии в восходящую аорту, пластика ствола легочной артерии заплатой из ксеноперикарда, формирование разгрузочной фистулы на уровне межпредсердной перегородки. В послеоперационном периоде отмечена позитивная динамика: увеличилась ФВ ЛЖ до 32%, уменьшился КДР ЛЖ до 40 мм, уменьшилась степень недостаточности митрального клапана до 1-й степени, снизилась скорость кровотока в легочной артерии. Начата постепенная отмена терапии, однако продолжается динамическое наблюдение.

По анализу совокупности приведенных клинических наблюдений сделаны заключения о том, что миокардит достаточно часто сопутствует другим врожденным заболеваниям сердца, будучи замаскированным манифестными симптомами данной прогрессирующей протекающей патологии. В свою очередь, миокардит может маскировать другое, самостоятельное, поражение миокарда невоспалительного генеза, что требует постоянного пристального наблюдения за течением заболевания и ревизии диагноза при необходимости.

Рисунок 4. Суточное холтеровское мониторирование пациентки с аномальным отхождением левой коронарной артерии



Чрезвычайную важность до настоящего времени сохраняют вопросы терапевтических возможностей при миокардите. В данном разделе целесообразно поделить обсуждение на 2 части – лечение миокардита у гемодинамически стабильных и гемодинамически нестабильных пациентов.

В группе гемодинамически стабильных пациентов важное место занимают немедикаментозные методы – охранительный режим, ограничение физической активности на острый период с постепенным расширением режима под контролем толерантности к физической нагрузке, диета с контролем водного баланса и возможным ограничением жидкости при выраженной сердечной недостаточности. Что касается медикаментозной терапии, то ESC и Американское общество кардиологов рекомендуют проведение стандартной терапии сердечной недостаточности (ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов у асимптомных пациентов, присоединение бета-адреноблокаторов, агонистов спиронолактона, диуретиков у пациентов с клиническими симптомами сердечной недостаточности), а также терапию нарушений ритма сердца в соответствии с существующими клиническими протоколами [2, 10]. Не рекомендуется применение препаратов дигиталиса (дигоксин) при миокардите в связи с риском усиления повреждения и некроза кардиомиоцитов, что было подтверждено в экспериментальной модели на животных [14, 15]. Также не следует назначать препараты группы нестероидных противовоспалительных средств, таких как ацетилсалициловая кислота и др., т. к. исследованиями разных лет показана их потенциальная негативная роль в отношении миокарда с увеличением повреждения последнего и повышением в конечном итоге смертности пациентов с миокардитом [16–18].

Что касается медикаментозной терапии, то ESC и Американское общество кардиологов рекомендуют проведение стандартной терапии сердечной недостаточности, а также терапию нарушений ритма сердца в соответствии с существующими клиническими протоколами

Что касается иммуномодулирующей, в т. ч. этиотропной, терапии, то в данном разделе следует обсудить возможности этиотропного и заместительного лечения миокардита. В отношении первой части надо подчеркнуть, что, к сожалению, до настоящего момента нет доказательно обоснованных и, следовательно, одобренных противовирусных в отношении кардиотропной панели препаратов. Создание вакцин является перспективой в будущем [19]. Лечение ацикловиром, ганцикловиром или валцикловиром возможно при подтверждении герпетической инфекции. Есть небольшое количество данных о позитивном в отношении прогноза по сердечной недостаточности применении бета-интерферона при энтеровирусной и аденовирусной инфекциях, однако полученные резуль-

таты нуждаются в дальнейшем изучении и повышении уровня доказательности для рекомендации в клиническую практику [10]. Что касается второй составляющей иммунной терапии, то к ней относится введение высоких доз внутривенных иммуноглобулинов (Октагам, Интрафект). Исследованы и могут быть рекомендованы несколько схем введения: 2 г/кг на курс на 1–2 введения; 0,4 г/кг на 5 последовательных введений; также можно повторять введение иммуноглобулина в дозе 0,4–0,6 г/кг раз в 21–28 дней в течение нескольких месяцев. Данная группа препаратов имеет различные направления воздействия на иммунное воспаление, применяется при лечении аутоиммунных болезней, и, несмотря на то что доказательная база является недостаточной, опыт применения внутривенных иммуноглобулинов не показал серьезных побочных эффектов, поэтому данный способ иммунной терапии может быть рекомендован при лечении миокардита у детей [10]. В качестве дополнительных методов рекомендации ESC включают проведение эфферентных методов терапии, в частности иммуносорбцию, в составе комплексной терапии.

Важным является обсуждение вопроса о показаниях к применению иммуносупрессивной терапии. При миокардитах к препаратам данной группы, изученным для лечения этого заболевания, относятся глюкокортикостероиды (ГКС), азатиоприн и циклоспорин в качестве монотерапии и в комбинации. Принципиальным при решении вопроса о назначении иммуносупрессивной терапии является факт отсутствия инфекционного генеза воспаления. Учитывая, что с уверенностью ответить на этот вопрос возможно, только имея отрицательный результат генома возбудителя внутри кардиомиоцита, полученный при эндомикардиальной биопсии, лишь очень небольшая часть пациентов с миокардитами может быть уверенно рекомендована к назначению иммуносупрессивной терапии. Несомненно, данная терапия широко назначается при миокардитах в структуре других системных аутоиммунных заболеваний. Однако назначение, например, препаратов ГКС ребенку с неисклеченным вирусным миокардитом может привести к активации внутриклеточной репликации возбудителя и активации воспалительного процесса. Поэтому **рекомендациями ESC регламентированы следующие показания для назначения иммуносупрессивной терапии: 1. Подтвержденное результатом эндомикардиальной биопсией отсутствие генома возбудителя в миокарде. 2. Миокардит в структуре известных аутоиммунных внекардиальных болезней, а также миокардиальный саркоидоз и гигантоклеточный миокардит. 3. Иммуносупрессивная терапия может быть рассмотрена в некоторых случаях инфекционно-негативного лимфоцитарного миокардита при нарастании дисфункции миокарда ЛЖ и рефрактерности к предшествующей терапии.**

Гемодинамически нестабильные пациенты имеют прогрессирующую систоло-диастолическую дисфункцию миокарда, сопровождающуюся нарастанием сердечной недостаточности, а также тяжелые жизнеугрожающие нарушения ритма сердца. Данная группа пациентов

имеет реальные риски неблагоприятного прогноза и исхода и требует проведения обследования и лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Часть пациентов нуждается в аппаратной поддержке витальных функций, включая искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), механическую поддержку кровообращения методами экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), бивентрикулярных ассист-девайсов (EXCOR).

Гемодинамически нестабильные пациенты имеют прогрессирующую систоло-диастолическую дисфункцию миокарда, сопровождающуюся нарастанием сердечной недостаточности, а также тяжелые жизнеугрожающие нарушения ритма сердца

Рекомендации ESC в отношении гемодинамически нестабильных пациентов: 1. Пациенты с нестабильностью гемодинамики должны быть госпитализированы в отделения интенсивной терапии и реанимации с возможностью мониторингирования жизненно важных функций; с диагностической целью им должны быть проведены катетеризация и – по показаниям – эндомиокардиальная биопсия сердца. 2. Пациентам с нестабильностью гемодинамики должна быть обеспечена респираторная (ИВЛ) и гемодинамическая (вентрикулярные ассист-девайсы, ЭКМО) поддержка как мост к выздоровлению или трансплантации сердца. 3. Трансплантация сердца должна быть отсрочена в острой фазе, но может быть применена у гемодинамически нестабильных пациентов, когда фар-

макологическая и/или механическая поддержка неэффективны [2, 10].

Исходы миокардитов различны и, по данным ряда исследований, в 50–60% случаев завершаются восстановлением функции миокарда. У 25–30% пациентов воспалительный процесс носит затяжное и хроническое течение с исходом в ДКМП. 15–20% пациентов с миокардитом, несмотря на интенсивную терапию, имеют прогрессирование заболевания с летальным исходом. Предикторами неблагоприятного прогноза могут быть бивентрикулярная дисфункция, персистирование вируса в КМЦ, снижение ФВ менее 30%, выраженная митральная регургитация [10, 20].

В заключение важно подчеркнуть, что миокардит до настоящего времени остается труднодиагностируемой и труднокураемой патологией, требующей от врача высокого профессионализма в сочетании с опытом и интуицией. Большая группа генетически детерминированных невоспалительных заболеваний миокарда может сопровождаться и быть отягощенной развитием миокардита. Впервые манифестировавшие гемодинамические нарушения, нарушения сердечного ритма и проводимости требуют включения миокардита в дифференциальный ряд, однако отсутствие клинических симптомов не исключает данное заболевание. Прогрессирующее, рефрактерное к терапии нарастание дисфункции миокарда может быть связано как с естественным (злокачественным) течением миокардита, так и с прогрессированием другой патологии сердечно-сосудистой системы, маскирующейся под данным диагнозом, – следует не бояться подвергать ревизии первоначальный диагноз.



ЛИТЕРАТУРА

- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*, 1996, 93(5): 841-842.
- Canter CE, Simpson KP. Diagnosis and Treatment of Myocarditis in Children in the Current Era. *Circulation*, 2014, 129(1): 115-128.
- Gore I, Saphir O. Myocarditis: a classification of 1402 cases. *Am Heart J*, 1947, 34: 827-830.
- Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis of sudden cardiac death victims. *Cardiovasc Res*, 2001, 50: 290-300.
- Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the US, 1980-2006. *Circulation*, 2009, 119(8): 1085-1092.
- Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis: The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1995, 333(5): 269-275.
- Felker GM, Hu W, Hare JW, Hruban RH, Baughman KL, Kasper EK. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience in 1278 patients. *Medicine*, 1999, 78: 270-283.
- Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*, 2006, 296: 1867-1876.
- Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *New Engl J Med*, 2003, 348(17): 1639-1646.
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *ESC Report Eur Heart J*, 2013, 34(33): 2636-2648.
- Михно В.А., Никитина И.Л. Дисфункция эндотелия как фактор риска сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии. *Забайкальский медицинский вестник*, 2009, 1: 53-64.
- White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Aletras A, Laissy JP, Paterson I et al. International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: AJACCWhite Paper. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(17): 1475-1487.
- Васичкина Е.С., Митрофанова Л.Б., Татарский Р.Б., Лебедев Д.С. Эндомиокардиальная биопсия у взрослых и детей. *Вестник аритмологии*, 2014, 76: 37-40.
- Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(9): 779-792.
- Matsumori A, Igata H, Ono K, Iwasaki A, Miyamoto T, Nishio R, Sasayama S. High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity. *Jpn Circ J*, 1999, 63: 934-940.
- Lui PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation*, 2001, 104: 1076-1082.
- Woodruff JF. Viral myocarditis. A review. *Am J Pathol*, 1980, 101: 425-484.
- Malkiel S, Kuan AP, Diamond. Autoimmunity in heart disease: mechanisms and genetic susceptibility. *Mol Med Today*, 1996, 2: 336-342.
- Martino TA, Lui P, Sole MJ. Viral infection and the pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *Circ Res*, 1994, 74: 182-188.
- Mann DL, Barger PM, Burkhardt D. Myocardial recovery and the failing heart: myth, magic, or molecular target? *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 2465-2472.