

© Басаргина Е.Н., 2015

Е.Н. Басаргина

МИОКАРДИТ У ДЕТЕЙ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», Москва, РФ

Basargina E.N.

MYOCARDITIS IN CHILDREN: PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

FSBI «Scientific Centre of Children Health» RAMS, Moscow, Russia

В статье представлены современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации, клинических проявлений, диагностики и лечения миокардитов у детей, а также принципы диспансерного наблюдения пациентов детского возраста.

Ключевые слова: миокардит, дети, диагностика, лечение.

The article represents modern aspects of etiology, pathogenesis, classification, clinical manifestations, diagnosis and treatment of myocarditis in children, as well as the principles of clinical supervision of pediatric patients.

Key words: myocarditis, children, diagnosis, treatment.

Миокардит у детей считается редким, потенциально опасным для жизни воспалительным заболеванием [1]. Исследования последних лет позволяют утверждать, что в половине всех случаев дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является исходом хронического миокардита и у детей [2], и у взрослых [3, 4]. Установить частоту миокардитов в общей популяции крайне трудно, что связано с разнообразием симптоматической картины болезни, редким использованием диагностической эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) [5, 6], часто латентным клиническим течением острых форм миокардита у детей, случаи которых не регистрируются [7]. По результатам аутопсии, признаки воспалительного поражения миокарда обнаруживаются у 4–9% детей и в 12–42% случаев необъяснимой внезапной смерти в молодом возрасте [8, 9]. Прогноз при миокардите значительно варьирует. Смертность при остром миокардите у взрослых может составлять 20–30%, а у новорожденных – достигать 75%.

В равном соотношении числа случаев ($1/3$) у больных либо происходит полное выздоровление, либо сохраняются умеренные нарушения функции сердца, либо болезнь переходит в хроническую стадию с формированием ДКМП [7, 10]. Кардиологи едины во мнении о значительных трудностях в изучении миокардита: отсутствует единая классификация, непрерывно дополняются фундаментальные знания о патогенезе, меняется спектр этиологических факторов, не разработаны общепринятые стандарты диагностики и лечения.

Этиология

Воспаление миокарда могут индуцировать инфекционные, а также химические, токсические и физические агенты. В наши дни вирусные инфекции считаются наиболее частой причиной миокардитов [11]. В течение десятилетий главной причиной вирусных миокардитов считали энтеровирусы (Коксаки, ЕСНО) [7]. Последние исследе-

Контактная информация:

Басаргина Елена Николаевна – д.м.н., проф., зав. кардиологическим отделением НИИ педиатрии ФГБНУ «Научный центр здоровья детей»

Адрес: Россия, 119991 г. Москва, Ломоносовский пр-кт, 2, стр. 1

Тел.: (499) 134-04-90, E-mail: basargina@nczd.ru

Статья поступила 31.01.15, принята к печати 6.02.15.

Contact details:

Basargina Elena Nikolayevna – Prof., Head of Cardiology Department of SRI of Pediatrics of FSBI «Scientific Centre of Children Health»

Address: Russia 119991 Moscow, Lomonosovskiy prospect, 2, bldg. 1

Tel.: (499) 134-04-90, E-mail: basargina@nczd.ru

Received of Jan. 31, 2015; submitted for publication on Feb. 6, 2015.

дования с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в биоптате миокарда в качестве этиологического фактора миокардита показали ведущую роль парвовируса B19 (PVB19) и человеческого вируса герпеса 6-го типа (HHV6) [2, 12]. Нередко (25% случаев) позитивной на вирусы ПЦР в ткани миокарда определяется два и более различных возбудителя (PVB19 и HHV6), что является прогностически неблагоприятным признаком у всех больных острым миокардитом [13]. Этиологическими факторами миокардита также является бактериальная, паразитарная и грибковая инфекция. Причиной развития воспалительных процессов в миокарде могут быть реакции гиперсенситизации или токсические эффекты лекарственных препаратов или других экзогенных веществ (антибиотики, антиконвульсанты, антипсихотические средства, препараты лития, доксорубин, кокаин, катехоламины, ацетамифен, зидовудин, вакцины). Такие реакции характеризуются эозинофилией, лихорадкой, сыпью и развитием эозинофильного инфильтрата в миокарде, по данным биопсии [14]. Миокардит часто сопутствует различным септическим заболеваниям, в т.ч. бактериальному эндокардиту, а также встречается при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, дерматомиозите, болезни Кавасаки, саркоидозе, при пересадке органов и др. [3].

Патогенез инфекционных миокардитов

В настоящее время рассматриваются три варианта поражения миокарда инфекционными агентами: 1) непосредственная инвазия в кардиомиоцит и в определенных случаях репликация в нем; 2) повреждение продуцируемыми кардиотоксическими веществами; 3) включение аутоиммунных механизмов [15]. Результаты современных экспериментальных исследований свидетельствуют о хронологической последовательности трех определенных патологических фаз в развитии вирусного миокардита [4]. При определении лечебной тактики важно учитывать особенности патогенеза каждой из них. Однако в клинической практике выделение этих фаз затруднено из-за отсутствия четких границ между ними, возможности «наложения» друг на друга, а также вероятности повторения первых двух уже на фоне ремоделирования сердца и дисфункции миокарда [3, 4].

Согласно данным исследований [15], в первой (начальной) фазе повреждение кардиомиоцитов происходит за счет прямого цитолитического эффекта, приводящего к деградации структур клеток и дилатации сердца. Фаза начального повреждения непродолжительна (от нескольких часов до дней), часто проходит клинически незамеченной и при эффективном иммунном ответе завершается быстрым выздоровлением [16]. Вторая (аутоиммунная) фаза развивается в результате включения аутоиммунных механизмов (образование антител против антигенов инфекционных агентов и самих кардиомиоцитов) и при быстром иммунном ответе в виде

образования вируснейтрализующих антител, соответствующей реакции естественных киллеров, способствует быстрому выздоровлению. Определенная роль отводится иммунным механизмам в непосредственном миокардиальном повреждении [17, 18]. Переход в третью фазу вероятен при отзвучавшем инфекционном процессе и иммунном ответе, когда заболевание трансформируется в ДКМП. Этот период болезни характеризуется хроническим течением и сопровождается обширным миокардиальным повреждением, нарастанием кардиомегалии и симптомов сердечной недостаточности (СН) [3, 4, 11, 18].

Определенную роль в прогрессирующем повреждении миокарда в ряде случаев играет персистирующая вирусная инфекция. Повреждение миокарда вирусом и сопутствующий воспалительный процесс усиливают развитие фиброзной ткани, которая замещает пораженные кардиомиоциты, значительно ухудшает прогноз заболевания (риск ранней внезапной смерти, необходимость трансплантации сердца). Наряду с процессами воспаления также активируются матриксразрушающие протеазы (матриксные металлопротеиназы) [19]. Усугубляют процессы ремоделирования сердца значительное разрастание фиброзной ткани [12] и прогрессирование хронической СН (ХСН) [3, 18]. Сопутствующие миокардиту активация медиаторов воспаления (цитокинов, молекул адгезии и др.), выделение большого количества биологически активных субстанций (гистамина, серотонина, брадикинина, ацетилхолина и др.), усиление процессов апоптоза также вносят вклад в повреждение сосудов микроциркуляторного русла сердечной мышцы и кардиомиоцитов с образованием микронекрозов. Все эти факторы уже на ранних этапах заболевания усугубляют миокардиальную дисфункцию, степень которой может проявляться как нарушениями сердечного ритма и проводимости, так и увеличением конечно-диастолического объема левого (ЛЖ) или обоих желудочков сердца [18].

В настоящее время не определены причины различных вариантов развития и исхода СН при вирусной инфекции. Остается неясной выборка пациентов с миокардитом из большой когорты людей, зараженных одним или более типами кардиотропных вирусов и не имеющих признаков поражения сердца. Вполне вероятно, что генетическая предрасположенность у людей также важна для развития вирусных и/или аутоиммунных миокардитов и их трансформации в ДКМП [17].

Классификация

Общепринятой классификации миокардитов не существует. В действующей Международной статистической классификации болезней 1995 г. (МКБ 10) миокардиты и кардиомиопатии (КМП) представлены в разделе заболеваний сердечной мышцы. В 1995 г. группой экспертов ВОЗ была предложена классификация КМП, в которой

миокардит, ассоциированный с кардиальной дисфункцией, определен как «воспалительная КМП» и включен в группу специфических КМП [20]. В классификации Американской ассоциации сердца (American Heart Association, 2006) используются оба термина – «миокардит» и «воспалительная КМП», которые отнесены к разряду приобретенных КМП [21]. В классификации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, 2007) термин «воспалительная КМП» вообще не употребляется, а миокардит включен в группу «негенетических КМП» [22]. В медицинской литературе в одном и том же контексте могут быть использованы термины «ДКМП», «хронический миокардит» и «воспалительная КМП». Такая терминологическая неопределенность, безусловно, затрудняет работу клиницистов.

В зарубежных публикациях широко используют клинико-патологическую классификацию E.V. Lieberman и соавт. [16], где основными клиническими формами миокардитов рассматриваются молниеносные, подострые, хронические активные и хронические персистирующие. Для молниеносной формы миокардита характерно быстрое развитие симптомов недостаточности кровообращения (НК), вплоть до кардиогенного шока, на фоне вирусной инфекции. При ультразвуковом анализе миокарда отмечается его выраженное утолщение из-за отека. Выраженность левожелудочковой декомпенсации нередко требует применения инотропных средств, что позволяет в отдаленном периоде (>10 лет) гарантировать выживаемость >93% пациентов [16]. Заболевание чаще заканчивается полным выздоровлением, реже – летальным исходом. Подострая форма миокардита в большинстве случаев протекает бессимптомно. Возможное недомогание пациенты связывают с текущим инфекционным процессом (повышение температуры тела, миалгии, слабость, кашель, боли в животе, диарея), за медицинской помощью при этом обращаются редко. Миокардит может проявляться болью в грудной клетке, неотличимой от стенокардитической, и сопровождаться лабораторными маркерами «острого коронарного синдрома». Симптомами подострого миокардита также могут быть признаки СН, нарушения ритма и проводимости сердца, синкопе. При обследовании выявляют нарушения очаговой сократимости, диастолическую дисфункцию, характерна быстроразвивающаяся дилатация ЛЖ. Желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков может стать причиной внезапной смерти. Несмотря на положительный ответ на иммуносупрессивную терапию возможно прогрессирование болезни до ДКМП. Для хронического активного миокардита характерны рецидивы болезни, несмотря на положительный ответ на иммуносупрессивную терапию. Течение болезни характеризуется развитием выраженного фиброза в миокарде. Для хронического персистирующего миокардита характерны длительный болевой синдром и очаги воспаления в миокар-

де, неприводящие к развитию дилатации ЛЖ. Установлено, что долгосрочный прогноз при молниеносном миокардите гораздо лучше, чем при остром немолниеносном миокардите. В проспективном исследовании за 11 лет наблюдения процент выживших и не нуждающихся в трансплантации сердца составил 93% в группе молниеносного миокардита и 45% в группе острого немолниеносного миокардита [17].

В отечественной педиатрии принято выделять врожденный (антенатальный) и приобретенный (постнатальный) миокардиты. При возможности идентификации возбудителя указываются этиологический фактор (вирусный, вирусно-бактериальный, бактериальный, внутриклеточная инфекция, грибковый, аутоиммунный, аллергический, токсический и др.), течение (острое – до 3 месяцев, подострое – до 18 месяцев и хроническое – рецидивирующее и первичнохроническое) и тяжесть заболевания (легкая, среднетяжелая, тяжелая и фульминантная формы).

Клиническая картина

Дети редко активно предъявляют жалобы, нарушения самочувствия ребенка не всегда адекватно оцениваются. Клинические проявления миокардита схожи с более распространенными заболеваниями у детей, такими как обструктивный бронхит, пневмония и гастроэнтерит, что затрудняет правильную трактовку нарушений. Своевременная диагностика и раннее начало терапии нередко определяют характер течения и исход заболевания.

У большинства пациентов детского возраста миокардит протекает без выраженных кардиальных симптомов и доброкачественно, возможно постепенное развитие СН [7]. Первым и единственным проявлением миокардита может быть внезапная смерть [23]. Патологический процесс в сердце нередко ограничивается изменениями ЭКГ (нарушение ритма и проводимости). Признаки поражения сердца определяются в конце 1-й или на 2-й неделе от начала инфекционного заболевания, не на высоте лихорадочного периода, а в фазе ранней, реже – поздней реконвалесценции. На фоне угасания острого респираторного процесса они оцениваются как осложнение и на определенном этапе становятся доминирующими и определяющими клинику болезни. Y. Durani и соавт. [24] у 66% детей с миокардитом отметили нормальную частоту сердечных сокращений (ЧСС), отсутствие других признаков застойной СН у большинства пациентов, в 50% случаев гепатомегалию, у 34% больных признаки перегрузки малого круга. Наиболее частыми неспецифическими симптомами при миокардите у детей являются одышка (69%), рвота (48%), снижение аппетита (40%), при этом ошибочный диагноз при первичном обследовании выставляется в 83% случаев [24, 25].

Следует отметить, что клиническая картина, характер течения и исходы миокардита у детей зависят от возраста [26, 27]. Для новорожден-

ных детей характерно более тяжелое, фульминантное течение миокардита, который следует заподозрить при появлении вялости, снижения аппетита или приступов апноэ, потоотделения, цианоза на фоне вирусной инфекции [26]. У большинства детей раннего возраста манифестация заболевания определяется признаками левожелудочковой недостаточности (тахипноэ, тахикардия, кашель при физической нагрузке – при кормлении и ночью, шумный выдох, втяжение податливых участков грудной клетки на вдохе, свистящее дыхание). В связи с этим при появлении сухих хрипов более чем в половине случаев диагностируется либо острая пневмония, либо обструктивный бронхит, однако необходимо помнить, что эти симптомы у детей могут быть проявлением развивающегося отека легких [27–30]. У детей дошкольного и школьного возраста сердечная декомпенсация может проявляться болями в животе, тошнотой и рвотой, при этом ошибочно диагностируется гастроэнтерит или пациент направляется на оперативное лечение в хирургическое отделение. Следует отметить, что практикуемые чрезмерные внутривенные вливания таким больным усугубляют гемодинамические нарушения и ухудшают состояние ребенка [25, 28]. Вовлечение в патологический процесс перикарда сопровождается длительной кардиалгией, связанной с дыханием и поворотами туловища. При этом выслушивается шум трения перикарда у половины больных. Кроме того, частыми бывают жалобы на периодические головокружения/синкопе, боли или неприятные ощущения в области сердца, быструю утомляемость и слабость, одышку в покое или при физической нагрузке [26, 27].

Диагностика

Диагностика миокардитов включает детальный сбор данных анамнеза болезни, с учетом возможной связи кардиальных симптомов с предшествующими эпизодами вирусных, бактериальных инфекций и неясной лихорадкой, всевозможными аллергическими реакциями, прививками. В педиатрической практике нередки случаи, когда не удается определить конкретную причину миокардитов. При подозрении на миокардит следует провести комплекс исследований, включающий электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ – СМЭКГ), эхокардиографию (доплер-ЭХОКГ), рентгенограмму органов грудной клетки (РОГК), магнитно-резонансную томографию (МРТ), лабораторную диагностику, ЭМБ.

Электрокардиография – это доступный инструментальный метод, позволяющий выявить или подтвердить вовлечение миокарда в патологический процесс и обосновывать выполнение ЭХОКГ и применение других методов обследования. У больных миокардитом практически всегда имеются разнообразные, но неспецифические электрокардиографические изменения. При этом подчеркивается, что этот метод обладает высокой чувствительностью в

диагностике миокардитов как у детей (93%) [31], так и у взрослых (47%) [14] и незаменим для выявления нарушений ритма и проводимости сердца, частота регистрации которых у детей с миокардитом и воспалительной КМП высокая (93–100%) [24, 25, 29]. Наиболее распространенными изменениями на обычной ЭКГ у детей являются синусовая тахикардия (46%), разнообразные нарушения процессов реполяризации (32–60%), отклонения электрической оси (53%) и признаки гипертрофии желудочков (46%) [26, 27, 29, 32]. Для более полного представления о наличии или отсутствии нарушений ритма сердца обязательно проведение СМЭКГ. Следует отметить, что нормальная ЭКГ не исключает течение миокардита.

Эхокардиография рекомендуется всем больным с подозрением на миокардит, в т.ч. для исключения других причин СН (врожденные пороки сердца, КМП и др.). У детей это наиболее информативный, безопасный и доступный диагностический метод, позволяющий на ранних стадиях заболевания выявить дисфункцию миокарда и ремоделирование сердца, хотя специфичных для миокардита эхокардиографических признаков нет. Durani и соавт. [24] показали важность определения сегментарных нарушений сократимости стенок ЛЖ (гипокинез, акинез и дискинез), определяемых у 98% детей с миокардитом, и мониторинга этих показателей в процессе лечения.

Рентгенография органов грудной клетки. Рентгенография и рентгеноскопия в детском возрасте оказывают большую помощь в диагностике миокардита и воспалительной КМП. Диагностическая РОГК, выполненная для исключения у ребенка пневмонии, и выявленная при этом кардиомегалия позволяют клиницисту заподозрить заболевание сердца и расширить спектр обследования. В большинстве случаев миокардита у детей (69–90%) при РОГК впервые выявляют увеличение камер сердца (кардиомегалия – у 56–60% пациентов) и признаки застоя в легких [24, 25]. Хотя эти изменения не являются специфичными для миокардита, чувствительность этого метода в качестве скринингового теста у детей составляет 55% [31]. Отсутствие патологических изменений на рентгенограмме при наличии клинических данных не исключает течение миокардита [31].

Магнитно-резонансная томография. В педиатрической практике в вопросах диагностики миокардита большие надежды возлагаются на активно развивающиеся и многообещающие неинвазивные методы, к которым относится МРТ сердца с контрастным усилением. Это исследование предоставляет информацию не только об анатомии миокарда, сократительной способности ЛЖ, размерах камер сердца, толщине стенок, с помощью МРТ можно локализовать повреждение ткани, включая отек, полнокровие (венозный застой), фиброз [26]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [33], проведение МРТ предпочтительнее выпол-

нения ЭМБ у клинически стабильных пациентов. Однако МРТ не заменяет ЭМБ в диагностике миокардитов и не должно заменять ЭМБ в опасных для жизни ситуациях.

Лабораторные исследования. Данные лабораторных исследований в диагностике миокардита неспецифичны и противоречивы. Воспалительный процесс любой локализации вызывает изменения белкового состава крови (пропорции α -, β -, γ -глобулинов, уровня сиаловых кислот, фибриногена, СРБ и др.). Изменения данных общепринятых биохимических маркеров воспаления, а также лейкоцитоз, увеличение СОЭ обнаруживают в 27–56% случаев [26, 32]. Однако эти изменения не имеют специфичности для воспаления миокарда и в качестве критериев собственно миокардита не учитываются.

При подозрении на миокардит традиционно определяют концентрации кардиоспецифической изоформы креатинфосфокиназы (КФК-МВ) и сердечных тропонинов (сТ1 и сТТ), но надежность этих ферментов неоднократно подвергалась сомнению [34]. Предполагают большую чувствительность тропонинов, чем КФК-МВ [35]. Так, только у 12% больных с гистологически подтвержденным миокардитом определяется повышение уровня КФК-МВ. Сердечный тропонин, главным образом, повышается у пациентов в начальной стадии острого миокардита, а также в первые часы после повреждения миокарда или смерти [34]. У детей с миокардитом повышение уровня сердечного тропонина Т более чем 0,052 нг/мл имеет чувствительность 71% и специфичность 86% [36]. Повышение уровня сердечного тропонина рекомендуется учитывать в пользу миокардита при наличии признаков и симптомов воспалительного повреждения миокарда [37]. В своем исследовании S.B. Freedman и др. обнаружили повышение уровня трансаминаз (АСТ) в 85% случаев определенного и вероятного миокардита [25]. Следует заключить, что на современном этапе чувствительность, специфичность сывороточных маркеров и их прогностическая ценность при миокардите остаются неясными, так как при повреждении миокарда любой этиологии (гипоксической, воспалительной или токсической) отмечается повышение активности кардиоселективных ферментов и белков.

Повышенный уровень натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) свидетельствует о вовлечении в патологический процесс сердечно-сосудистой системы у детей [38] и может также помочь заподозрить миокардит [39].

Изучается патофизиологическая роль аутоантител в повреждении сердца при вирусной инфекции. Так, при миокардитах были идентифицированы аутоантитела к сократительным структурам миокарда, белкам, участвующим в метаболизме и передаче энергии, ионным каналам и сарколеммальным рецепторам. Органоспецифичными для миокардита считают сердечные аутоантитела к миозину (anti-myosin IgG), которым отводится существенная роль в патогенезе миокардита и рассматривается

их прогностическое значение как клинического маркера [40]. Выявление в сыворотке крови противокардиальных антител служит серьезным доводом в пользу диагноза «миокардит», однако эти изменения обнаруживают преимущественно при тяжелых его формах.

Этиологическая диагностика. Определение этиологии миокардита важно для решения вопроса выбора тактики лечения больного. Учитывая возможность неинфекционной этиологии, при опросе пациента необходимо выяснить наличие лекарственной непереносимости, получить сведения о приеме препаратов. Информация о недавно перенесенном остром заболевании позволит рассматривать миокардит как осложнение инфекционного процесса. В прошлом традиционные серологические исследования для идентификации самых частых возбудителей миокардита применялись широко, но чувствительность и специфичность этих методов были недостаточными. Как показывают результаты исследований, положительное серологическое исследование на вирусы не означает, что вирус поразил миокард, но указывает на взаимодействие периферической иммунной системы и инфекционного агента. Аргументом к ограничению применения серологических исследований в диагностике вирусного миокардита служат доказанное отсутствие корреляции между находками в результате серологических реакций и данными ЭМБ [41], высокая распространенность циркуляции антител IgG к кардиотропным вирусам в общей популяции, в т.ч. и при отсутствии вирусного заболевания сердца [42, 43]. Проведение серологического обследования у детей при миокардитах и выявление вируса с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) используются широко. Так, согласно данным австралийского реестра, потенциально кардиотропный вирус был выделен из мочи, кала, секрета верхних дыхательных путей в 22,3% случаев ДКМП среди детей [44]. В одном из педиатрических исследований у пациентов с впервые выявленным миокардитом в крови методом ПЦР были обнаружены энтеровирусы, аденовирусы, парвовирусы В19, вирусы герпеса 6-го типа в 43% случаев по сравнению с 4% у детей, пришедших для проведения амбулаторных хирургических процедур [45]. Полученные результаты требуют осмысления и обсуждения.

Эндомиокардиальная биопсия. Согласно современным международным рекомендациям для окончательного подтверждения миокардита и его вирусной природы необходима ЭМБ, которая включает гистологический, иммуногистологический и молекулярно-биологический анализы тканей миокарда [46]. Недавнее исследование [47] было посвящено разработке транскрипторных биомаркеров по результатам анализа только из одного биоптата с целью высокой диагностики миокардитов. Эти технологии, в случае подтверждения их эффективности, могут существенно изменить диагностические алгоритмы для определения миокардитов. ЭМБ считается

«золотым стандартом» диагностики миокардита, однако ее выполнение, в ряде случаев, ставится под сомнение из-за отсутствия специфических, основанных на этом методе рекомендаций по терапии [48]. Ценность ЭМБ снижается в связи с невозможностью выполнить прицельную биопсию, негативное влияние на получаемые результаты оказывают различия в интерпретации микропрепаратов [8, 49]. Кроме того, острый миокардит в большинстве случаев завершается полным выздоровлением спонтанно или на фоне симптоматического лечения, оценить прогноз миокардита по результатам гистологического, иммуногистохимического и вирусологического исследования невозможно.

Перед постановкой вопроса о целесообразности ЭМБ необходимо выполнить стандартные исследования: ЭКГ, РОЖК, ЭХОКГ; по показаниям коронарографию, КТ или МРТ. Если в ходе интерпретации результатов причина НК не будет установлена, правомочно принять решение о взятии биоптатов миокарда.

Достоверный диагноз «миокардит» установить трудно, поскольку заболевание может быть совершенно бессимптомным или проявляться различными неспецифическими симптомами. В клинической практике врач рассматривает вероятность острого миокардита в ситуациях, когда связь с инфекционным или неинфекционным агентом очевидна. Хронические формы миокардитов выявляются в ходе сложного диагностического поиска. Окончательный диагноз устанавливается на основании максимально исчерпывающей информации всех результатов комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования. Все рекомендованные методы исследования позволяют подтвердить наличие миокардита, однако отрицательные результаты не являются критерием исключения диагноза, даже данные ЭМБ. Для установления диагноза «миокардит» общепризнанных критериев в настоящее время нет.

Лечение

Лечение миокардита следует проводить в условиях стационара с учетом фазы патологического процесса [12]. Важен комплексный подход, включающий диету, режим физической активности, медикаментозную терапию, электрофизиологические, хирургические, механические методы лечения, психологическую реабилитацию, организацию врачебного контроля, школ для больных [27]. На современном этапе не утратило актуальности немедикаментозное лечение миокардита, сочетающее ограничение двигательной активности (в ряде случаев и постельный режим), полноценное питание с уменьшением потребления жидкости и поваренной соли. Больные острым миокардитом должны исключить интенсивную нагрузку. Сегодня контроль массы тела пациентов с ХСН приобретает важнейшее значение. Для выбора тактики диетологического лечения ребенка необходимо:

- 1) установить степень выраженности дефици-

- 2) определить причины нарушения физического развития;
- 3) проанализировать фактическое питание пациента. Для коррекции недостаточности питания и задержки физического развития у детей наряду с оптимизацией рациона питания используются продукты со специально заданным составом.

Объем, характер, последовательность медикаментозного и вспомогательного воздействия во многом зависят от течения миокардита. При молниеносном миокардите и нестабильной гемодинамике пациенты должны быть направлены в специализированное отделение интенсивной терапии с возможностью проведения сердечно-легочной реанимации. Этим больным показана комбинация положительных инотропных препаратов и периферических вазодилататоров. В случае развития угрожающих жизни нарушений ритма и проводимости сердца возможны временная электрокардиостимуляция и имплантация кардиовертера-дефибриллятора. При развитии кардиогенного шока используют вспомогательное кровообращение [50], экстракорпоральную мембранозную оксигенацию [51], что позволяет приостановить быстрое ремоделирование ЛЖ, улучшить сократительную способность миокарда.

Больные со стабильной гемодинамикой, при патологическом ремоделировании полостей сердца должны быть госпитализированы в стационар, находиться под постоянным наблюдением и получать комплексное лечение СН [52], которое включает β -адреноблокаторы (БАБ) (карведилол, бисопролол, метопролол), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (эналаприл, периндоприл, лизиноприл, рамиприл), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРАII) или антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) (верошпирон), мочегонные средства. В тех случаях, когда необходима профилактика тромбозов, назначают прямые (лучше низкомолекулярные гепарины) и непрямые антикоагулянты. При необходимости длительного лечения (наличие тромбов в полостях сердца, нарушения ритма при синдроме ХСН, тромбэмболические эпизоды в анамнезе и др.) применяют непрямые антикоагулянты – варфарин, синкумар. При нарушениях ритма сердца показаны антиаритмические препараты, в первую очередь амиодарон. Применение дигоксина не рекомендуется для лечения острых миокардитов [53], учитывая, что в экспериментальных работах получены данные о росте летальных исходов у животных, страдающих вирусным миокардитом, на фоне лечения дигоксином [54].

Следует отметить, что перечисленные меры, направленные на купирование прогрессирования нарушения гемодинамики, носят симптоматический характер. Необходимо выявить вирусную инфекцию и воздействовать на ее персистенцию, аутоиммунное повреждение миокарда, которые составляют основы патогенетических механизмов миокардита.

Данных клинических исследований по при-

менению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при миокардитах недостаточно. В современных обзорах, посвященных тактике ведения больных миокардитом, НПВП не рекомендуют применять для лечения, что, видимо, связано с повышением вероятности летального исхода в экспериментальных моделях миокардита [18].

Предотвращение прямого повреждающего действия вирусов, используя противовирусные препараты, является одним из возможных подходов лечения в ранних стадиях миокардита. Ингибирование пролиферации вирусов, предотвращая взаимодействие вирусов с их клеточным рецептором, а также снижение активности киназы, фосфатазы и цитокинов являются альтернативным подходом [55].

В настоящее время в дополнение к обычной терапии СН появились иммуномодулирующие режимы лечения с обещающими результатами [56]. В литературе имеются указания на положительный эффект интерферонов у больных вирусным миокардитом с умеренным нарушением функции ЛЖ, у которых поражение сердца, предположительно, не достигло необратимой стадии и есть надежда остановить и потенциально повернуть вспять патологический процесс [57].

Согласно современным концепциям, назначение иммуносупрессивного лечения оправдано у пациентов на фоне аутоиммунной фазы заболевания, когда функция ЛЖ прогрессивно ухудшается, несмотря на лечение СН. Не показана иммуносупрессивная терапия на ранних стадиях заболевания, когда подавление иммунного ответа может приводить к удлинению персистенции вируса или его фрагментов в организме и, следовательно, к хронизации процесса. Показанием к назначению иммуносупрессивной терапии может быть наличие четких доказательств активности иммуновоспалительного процесса при обязательном отсутствии вирусной репликации по результатам ЭМБ. При лечении таких пациентов важно использовать хорошо изученные препараты – азатиоприн, циклоспорин, глюкокортикостероиды [58, 59]. Однако влияние иммунодепрессантов на исход миокардита остается противоречивым [58]. Во второй фазе заболевания также рассматривается использование метода иммуноадсорбции, основанного на удалении циркулирующих антител (иммуноглобулинов класса G), что приводит к улучшению состояния пациентов, повышению фракции выброса ЛЖ, уменьшению размеров полостей сердца [60, 61].

Использование высоких доз внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) с целью увеличения фракции выброса ЛЖ при симптомах ХСН, вызванной различными этиологическими факторами, также активно обсуждается. Иммуномодулирующие эффекты внутривенных ВВИГ многогранны: нейтрализация патогенов, ослабление комплемент-опосредованного повреждения тканей, противовоспалительная активность через ингибиторный Fc-рецептор,

ускорение катаболизма патогенных Ig, снижение уровня воспалительных цитокинов и анти-вирусные эффекты [62, 63]. Кроме того, ВВИГ не имеют тяжелых побочных эффектов и могут быть использованы в лечении миокардитов как вирусных, так и аутоиммунных, резистентных к стандартной терапии СН [6]. При проведении мета-анализа в 2005 г., посвященного использованию ВВИГ при острых миокардитах у взрослых, не было выявлено достаточно положительных критериев для рутинного его применения [64]. В педиатрической практике ВВИГ (2 г/кг) показал свою эффективность в лечении острого миокардита с улучшением левожелудочковой функции и показателя выживаемости и в настоящее время широко используется при фульминантных миокардитах у детей в США [65].

У больных, перенесших миокардит, может быть полная или частичная клиническая ремиссия, у части из них болезнь может рецидивировать через несколько лет после первого эпизода. В связи с этим рекомендуется длительное наблюдение за детьми, перенесшими миокардит.

Диспансерное наблюдение

Дети, перенесшие острый и подострый миокардит, находятся под наблюдением педиатра и детского кардиолога в среднем 3 года с момента установления диагноза или выписки из стационара, больные хроническим миокардитом — постоянно. В течение 4 месяцев после выписки из стационара дети осматриваются 1 раз в месяц, затем на протяжении года — 1 раз в квартал, после этого — 1 раз в 6 мес, по показаниям чаще. Контролируют самочувствие, общее состояние больного, симптомы СН, размеры сердца (кардиоторакальный индекс), критерии ремоделирования миокарда по данным ЭХОКГ, наличие систолической и диастолической дисфункции, ЭКГ в покое, рутинные анализы крови и мочи. ЭКГ проводится при каждом визите, ЭХОКГ — 1 раз в год, по показаниям — чаще. После острого миокардита в течение первых 6 мес дети наблюдаются как пациенты 4-й группы здоровья, последующий год — в 3-й группе здоровья. Перевод во 2-ю группу решается в зависимости от данных клинико-функционального обследования. При хроническом течении миокардита вопрос решается индивидуально в зависимости от клинико-функциональных и лабораторных показателей (3-я или 4-я группа здоровья).

Для решения вопроса о снятии больного с диспансерного наблюдения выполняются клиническое обследование и полный спектр функциональных исследований сердечно-сосудистой системы: ЭКГ в покое, СМЭКГ, субмаксимальные тесты с нагрузкой (при отсутствии повышения иммунобиохимических маркеров повреждения миокарда), ЭХОКГ с изучением морфометрических показателей, насосной и сократительной функции миокарда и состояние перикарда), обязательно контролируются иммунобиохимические маркеры миокардиального повреждения и титры антимيوкардиальных антител, общий

анализ крови и мочи. Все вышеуказанные лабораторные показатели должны быть в пределах нормы. Сроки возобновления прежних нагрузок при стихании проявлений миокардита неясны. Считается, что сохранение на ЭХОКГ признаков дисфункции ЛЖ исключает прежние нагрузки [66].

Профилактика миокардита у детей включает

мероприятия по предупреждению частых простудных заболеваний, санацию очагов хронической инфекции, строгий учет противопоказаний к проведению профилактических прививок.

Вакцинация ограничивается в течение 1 года реконвалесценции острого миокардита. Пассивная иммунопрофилактика не противопоказана [67].

Литература

1. *Stiller B.* Management of myocarditis in children: the current situation. *Adv. Ex. Med. Biol.* 2008; 609: 196–215.
2. *Kearney MT, Cotton JM, Richardson PJ, Shah AM.* Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: mechanisms, manifestations, and management. *Postgrad. Med. J.* 2001; 77: 4–10.
3. *Calabrese F, Thiene G.* Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular biological aspects. *Cardiovascular Res.* 2003; 60 (1): 11–25.
4. *Mason JW.* Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovascular Res.* 2003; 60 (1): 5–10.
5. *Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al.* 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc. Pathol.* 2012; 21: 245–274.
6. *Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al.* Update on myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 779–792.
7. *Feldman AM, McNamara D.* Myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1388–1398.
8. *Sparrow PJ, Merchant N, Provost YL, et al.* CT and MR imaging findings in patients with acquired heart disease at risk for sudden cardiac death. *Radiographics.* 2009; 29: 805–823.
9. *Theleman KP, Kuiper JJ, Roberts WC.* Acute myocarditis (predominately lymphocytic) causing sudden death without heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 1078–1083.
10. *Hare JM, Baughman KL.* Fulminant and acute lymphocytic myocarditis: the prognostic value of clinicopathological classification. *Eur. Heart. J.* 2001; 22: 269–270.
11. *Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al.* Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation.* 2008; 118: 639–648.
12. *Bock CT, Klingel K, Kandolf R.* Human parvovirus B19-associated myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1248–1249.
13. *Molina KM, Garcia X, Denfield SW, Fan Y, et al.* Parvovirus B19 myocarditis causes significant morbidity and mortality in children. *Pediatr. Cardiol.* 2013; 34: 390–397.
14. *Cooper LT Jr.* Myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (15): 1526–1538.
15. *Dennert R, Harry J, Crijns, Stephane Heymans.* Acute viral myocarditis. *European Heart Journal.* 2008; 29: 2073–2082.
16. *McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, et al.* Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 690–695.
17. *Fujioka S, Kitaura Y, Ukimura A, et al.* Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Amer. Coll. Cardiology.* 2000; 36: 1920–1926.
18. *Liu PP, Mason JW.* Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation.* 2001; 104 (9): 1076–1082.
19. *Heymans S, Pauschinger M, De Palma A, et al.* Inhibition of urokinase-type plasminogen activator or matrix metalloproteinases prevents cardiac injury and dysfunction during viral myocarditis. *Circulation.* 2006; 114: 565–573.
20. *Richardson P, McKenna W, Bristow M, 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: 841–842.
21. *Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al.* American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006; 113: 1807–1816.
22. *Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al.* Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur. Heart. J.* 2008; 29 (2): 270–276.
23. *Amabile N, Fraisse A, Bouvenot J, et al.* Outcome of acute fulminant myocarditis in children. *Heart.* 2006; 92: 1269–1273.
24. *Durani Y, Egan M, Baffa J, et al.* Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am. J. Emerg. Med.* 2009; 27: 942–947.
25. *Freedman SB, Haladyn JK, Floh A, et al.* Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. *Pediatrics.* 2007; 120: 1278–1285.
26. *Vashist S, Singh GK.* Acute myocarditis in children: current concepts and management. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2009; 11: 383–391.
27. *Васарина Е.Н., Белова Н.Р.* Непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения ДКМП у детей. *Вестник РАМН.* 2008; 12: 52–56.
28. *Chang YJ, Chao HC, Hsia SH, Yan DC.* Myocarditis presenting as gastritis in children. *Pediatr. Emerg. Care.* 2006; 22: 439–440.
29. *Saji T, Matsuura H, Hasegawa K, et al.* Comparison of the clinical presentation, treatment, and outcome of fulminant and acute myocarditis in children. *Circ. J.* 2012; 76: 1222–1228.
30. *Kotilainen P, Lehtopolku M, Hakanen AJ.* Myopericarditis in a patient with *Campylobacter* enteritis: a case report and literature review. *Scand. J. Infect. Dis.* 2006; 38: 549–552.
31. *Stephen B. Freedman, J. Kimberly Haladyn, Alejandro Floh, et al.* Pediatric Myocarditis: Emergency Department Clinical Findings and Diagnostic Evaluation. *Pediatrics.* 2007; 120: 1278–1285.
32. *Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, et al.* The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1639–1646.
33. *Alida LP, Caforio AL, Sabine Pankuweit, 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. *European Heart Journal.* 2011; 34: 2636–2648.
34. *Magnani JW, Dec GW.* Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation.* 2006; 113 (6): 876–890.
35. *Brady WJ, Ferguson JD, Ullman EA, Perron AD.* Myocarditis: emergency department recognition and management. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2004; 22 (4): 865–885.
36. *Soongswang J, Durongpisitkul K, Nana A, et al.* Cardiac troponin T: a marker in the diagnosis of acute myocarditis in children. *Pediatr. Cardiol.* 2005; 26: 45–49.
37. *Lippi G, Salvagno GL, Guidi GC.* Cardiac troponins in pediatric myocarditis. *Pediatrics.* 2008; 121: 864–865.
38. *Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, et al.* Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress. *Pediatr. Cardiol.* 2004; 25: 341–346.
39. *Elamm C, Fairweather D, Cooper LT.* Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Heart.* 2012; 98: 835–840.
40. *Nussinovitsh U, Shoenfeld Y.* The clinical and diagnostic significance of anti-myosin autoantibodies in cardiac disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013; 44: 98–108.
41. *Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, et al.* Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur. Heart J.* 2011; 32: 897–903.

42. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2073–2082.
43. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with 'Idiopathic' left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2005; 111: 887–893.
44. Daubeney PE, Nugent AW, Chondros P, et al. National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation.* 2006; 114: 2671–2678.
45. Simpson K, Storch GA, Lee CK, Cunningham M, et al. Blood viral PCR frequently identifies cardiotropic viruses in pediatric patients with clinical myocarditis or recent onset dilated cardiomyopathy at time of presentation [abstract]. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: A312.
46. Alida LP, Caforio, Sabine Pankuweit, Eloisa Arbustini, 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. *European Heart Journal.* 2013; 34: 2636–2648.
47. Heidecker B, Kittleson MM, Kasper EK, et al. Transcriptomic biomarkers for the accurate diagnosis of myocarditis. *Circulation.* 2011; 123: 1174–1184.
48. Batra AS, Lewis AB. Acute myocarditis. *Curr. Opin. Pediatr.* 2001; 13: 234–239.
49. Danti M, Sbarbati S, Alsadi N, et al. Cardiac magnetic resonance imaging: diagnostic value and utility in the follow-up of patients with acute myocarditis mimicking myocardial infarction. *Radiol. Med.* 2009; 114: 229–238.
50. Hsu KH, Chi NH, Yu HY, et al. Extracorporeal membranous oxygenation support for acute fulminant myocarditis: analysis of a single center's experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011; e-pub, 18 February. doi:10.1016/j.ejcts.2010.12.05
51. Vashist S, Singh GK. Acute myocarditis in children: current concepts and management. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2009; 11: 383–391.
52. Мареев В.Ю., Азеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал сердечная недостаточность.* 2013; 14 (7): 81.
53. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 779–792.
54. Matsumori A, Igata H, Ono K, et al. High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity. *J. Circ. J.* 1999; 63 (12): 934–940.
55. Liu P, Fuse K, Chu G, Liu Y, Opavsky A. Recent insights into the role of host innate and acquired immunity responses. *Ernst Schering Res. Found Workshop.* 2006; 55: 123–139.
56. Noutsias M, Pauschinger M, Poller W-C, et al. Immunomodulatory treatment strategies in inflammatory cardiomyopathy: current status and future perspectives. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2004; 2 (1): 37–51.
57. Schultheiss HP, Piper C, Sowade K, et al. The effect of subcutaneous treatment with interferon-beta-1b over 24 weeks on safety, virus elimination and clinical outcome in patients with chronic viral cardiomyopathy [abstract]. *Circulation.* 2008; 118: 3322.
58. Frustaci A, Pieroni M, Chimenti C. Immunosuppressive treatment of chronic non-viral myocarditis. *Ernst Schering. Res. Found. Workshop.* 2006; 55: 343–351.
59. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1995–2002.
60. Muller J, Wallukat G, Dandel M, et al. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2000; 101: 385–391.
61. Staudt A, Schaper F, Stangl V, et al. Immunohistological changes in dilated cardiomyopathy induced by immunoadsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution. *Circulation.* 2001; 103 (22): 2681–2686.
62. Takada H, Kishimoto C, Hiraoka Y. Therapy with immunoglobulin suppresses myocarditis in a murine coxsackie virus B3 model. Antiviral and anti-inflammatory effects. *Circulation.* 1995; 92 (6): 1604–1611.
63. Rosen FS. Putative mechanisms of the effect of intravenous γ -globulin. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1993; 67 (3 Pt2): S41–S43.
64. Robinson JL, Hartling L, Crumley E, et al. A systematic review of intravenous gamma globulin for therapy of acute myocarditis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2005; 5: 12.
65. Ghelani SJ, Spaeder MC, Pastor W, et al. Demographics, trends, and outcomes in pediatric acute myocarditis in the United States, 2006 to 2011. *Circ. Cardiovasc. Qual Outcomes.* 2012; 5: 622–627.
66. Maron BJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, et al. Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45 (8): 1340–1345.
67. Басаргина Е.Н. Сердечная недостаточность. В кн.: М.А. Школьникова, Е.И. Алексеева, ред. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии. М.: «ООО М-Арт», 2011: 242–276.