

Клинический случай острого миокардита у пациента после протезирования митрального клапана по поводу активного инфекционного эндокардита

А.С.Писарюк^{1,2}, М.А.Тетерина²,
Н.М.Поваляев³, Н.Б.Сафарова³, И.П.Тесаков³,
А.С.Чукалин⁴, Е.О.Котова¹, Ю.Л.Караулова¹,
В.В.Майсков², П.В.Кахкцян⁴, И.А.Мерай^{1,2},
А.С.Мильто²

¹Российский университет дружбы народов,
Москва

²Городская клиническая больница
им. В.В.Виноградова, Москва

³Московский государственный университет
им. М.В.Ломоносова, Москва

⁴Национальный медицинский
исследовательский центр
сердечно-сосудистой хирургии
им. А.Н.Бакулева, Москва

Представлен клинический случай 69-летнего пациента с подострым инфекционным эндокардитом, вызванным *Staphylococcus haemolyticus*, у которого после протезирования митрального клапана механическим протезом развился миокардит с быстрым прогрессированием сердечной недостаточности. В статье обсуждается вклад иммунных механизмов и вирусной инфекции в развитие миокардита у пациента после кардиохирургической операции, возможности лечения человеческого иммуноглобулином.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, протезированный клапан, иммунный миокардит, вирусный миокардит, человеческий иммуноглобулин, сердечная недостаточность.

Acute Myocarditis after Implantation of Prosthetic Mitral Valve for Active Infective Endocarditis: Clinical Case

A.S.Pisaruk^{1,2}, M.A.Teterina², N.M.Povalyaev³,
N.B.Safarova³, I.P.Tesakov³, A.S.Chukalin⁴,
E.O.Kotova¹, Yu.L.Karauova¹, V.V.Mayskov²,
P.V.Kakhktsyan⁴, I.A.Meray^{1,2}, A.S.Milto²

¹RUDN University, Moscow

²V.V.Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow

³Lomonosov Moscow State University, Moscow

⁴A.N.Bakulev National Medical Research Center
of Cardiovascular Surgery, Moscow

The article describes a clinical case of a 69-year-old patient with subacute infectious endocarditis caused by *Staphylococcus haemolyticus*. After implantation of prosthetic mitral valve, the mechanical prosthesis developed acute myocarditis with rapid progression of heart failure. The contribution of immune mechanisms and viral infection to the development of myocarditis in a patient after cardiac surgery and the possibility of treatment with human immunoglobulin are discussed in the article.

Keywords: infective endocarditis, prosthetic valve, immune myocarditis, viral myocarditis, human immunoglobulin, heart failure.

Миокардит – воспалительное заболевание миокарда, являющееся самой частой причиной кардиомиопатий из некоронарогенных заболеваний (9–16% – у взрослых, до 46% – у детей) [1]. Треть случаев болезни приводит к развитию дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и ассоциирована с плохим прогнозом [2]. В зависимости от этиологии миокардиты делятся на инфекционные, аутоиммунные и токсические. Неиммунное воспаление кардиомиоцитов, обусловленное прямым повреждающим действием агента, в большинстве случаев активирует иммунные механизмы и образование антикардиальных антител. Наиболее часто миокардит вызывает вирусная инфекция, в последнее десятилетие при эндомикардиальных биопсиях чаще всего находят парвовирус В19 и вирус герпеса 6 типа [3, 4]. При инфекционном эндокардите воспаление миокарда происходит на фоне бактериемии, бактериальных отсевов с абсцедированием миокарда и активации иммунных механизмов [5]. Лечение миокардита основано на консенсусе экспертов без крупной доказательной базы, оно должно быть ориентировано на этиологию миокардита в сочетании с лечением клинических проявлений, наиболее важными из которых являются сердечная недостаточность и нарушения ритма [2]. В статье приведено описание клинического случая пациента с миокардитом после протезирования клапана по поводу активного эндокардита, успешно леченного введением средних доз человеческого иммуноглобулина.

Клинический случай

Мужчина 69 лет с артериальной гипертензией в анамнезе, перенесший инфаркты головного мозга в 1999 и 2010 гг. с формированием правостороннего гемипареза. Поступил экстренно в ГКБ им. В.В.Виноградова с лихорадкой до 39–40°C, одышкой, отеками нижних конечностей в течение последних 3 мес.

При физическом обследовании состояние тяжелое, положение ортопноэ, пятна Лукина (рис. 1), деформация дистальных фаланг по типу «барабанных палочек». При аускультации дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах, выслушиваются мелкопузырчатые хрипы с обеих сторон до 1/3 поверхности легких, ЧДД – 24 в минуту. Выслушивается систолический шум на верхушке сердца, ЧСС – 98 в минуту, АД – 155/82 мм рт. ст.

В общем анализе крови: гемоглобин – 103 г/л, тромбоцитопения – 121×10^9 /л, лейкоцитоз – $8,6 \times 10^9$ /л, нейтрофилез – 7×10^9 /л. В биохимическом

Таблица 1. Клинические критерии диагностики миокардита Европейского общества кардиологов

Клинические проявления:

- Острый болевой синдром в грудной клетке псевдоишемического и перикардитического характера
- Появление (на протяжении последних дней или до 3 месяцев) или усиление одышки в покое или при нагрузке и/или усиление утомляемости при наличии или без симптомов левожелудочковой и/или правожелудочковой сердечной недостаточности
- Подострая/хроническая (более 3 месяцев) одышка в покое или при нагрузке и/или усиление утомляемости при наличии или без симптомов левожелудочковой и/или правожелудочковой сердечной недостаточности
- Перебои в работе сердца и/или необъяснимые симптомы нарушений ритма и/или синкопальные состояния и/или прерванная внезапная сердечная смерть
- Кардиогенный шок неясного генеза

Диагностические критерии

- Данные ЭКГ/ХМ-ЭКГ/Стресс-теста: впервые зарегистрированная аномалия на ЭКГ/ХМ-ЭКГ/Стресс-тесте: АВ-блокада I–III степеней, блокады ножек пучка Гиса, элевация сегмента ST, инверсия зубца T, синус арест, желудочковая тахикардия или фибрилляция, асистолия, фибрилляция предсердий, уменьшение зубца R, расширение комплекса QRS, патологический зубец Q, снижение вольтажа, экстрасистолия, наджелудочковая тахикардия.
- Маркеры некроза миокарда: повышение уровня тропонинов I или T.
- Функциональные или структурные аномалии по данным визуализационных методов (Эхо-КГ, КАГ, МРТ сердца): вновь выявленные без любой другой причины аномалии левого и/или правого желудочков (включая случайные находки у бессимптомных пациентов) – локальные нарушения сократимости, глобальное нарушение систолической и/или диастолической функции при наличии или без расширения полости желудочков, утолщения стенок камер сердца, перикардального выпота, тромбоза полостей сердца.
- Характеристики ткани миокарда по данным МРТ: отек и/или позднее накопление гадолиния, типичное для миокардита.

Рис. 1. Пятна Лукина



анализе крови: С-реактивный белок – 219 мг/л, прокальцитонин – 2,64 нг/мл, NTproBNP – 6786 пг/мл, сывороточное железо – 3,7 мкмоль/л, ревматоидный фактор – 4 мг/мл. В разовой порции анализа мочи отмечалась протеинурия до 0,35 г/л. Анализ крови на ВИЧ, гепатиты, сифилис – результат отрицательный.

По данным рентгенографии органов грудной клетки, присутствуют признаки застоя, без очаговых и инфильтративных изменений. На электрокардиографии при поступлении не выявлено данных, свидетельствующих об острой коронарной патологии. Синусовая тахикардия, признаки гипертрофии левого желудочка. При проведении чреспищеводной эхокардиографии был диагностирован дегенеративный порок митрального клапана (МК) с тяжелой митральной регургитацией и вегетациями на створках (рис. 2), полости сердца не расширены, гипертрофия левого желудочка.

В первые часы от поступления пациенту с определенным инфекционным эндокардитом была начата эмпирическая антибактериальная терапия (АБТ) оксациллином 12 г/сут, ампициллином 12 г/сут, гентамицином 240 мг/сут, согласно критериям Дюка, которая после получения на 5-й день госпитализации чувствительности *Staphylococcus haemolyticus* была заменена на оксациллин 12 г/сут.

На фоне АБТ отмечалась положительная динамика в виде нормализации температуры тела, регресса лабораторно-воспалительного синдрома – нейтрофилы $5,2 \times 10^9$ /л, С-РБ снизился до 87 мг/л. Однако, учитывая сохранявшиеся признаки сердечной недостаточности (СН) и тяжесть порока сердца, совместно с кардиохирургом было принято решение о даль-

нейшем оперативном лечении в НЦССХ им А.Н.Бакулева. По данным коронароангиографии (КАГ), были обнаружены признаки атеросклероза: передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) в области отхождения диагональной ветви (ДВ) сужена до 70–75% с вовлечением устья последней. ДВ в устье сужена до 70%. Объем операции включал в себя протезирование митрального клапана механическим протезом карбоникс №30 с сохранением подклапанных структур обеих митральных створок; пластику трикуспидального клапана по de Vega, маммарокоронарное шунтирование ПМЖВ.

В постоперационном периоде проводилось контрольное Эхо-КГ: протезированный клапан состоятелен, фракция выброса левого желудочка (ФВ) – 55%, полости сердца не расширены. В полученном интраоперационно материале клапана также был обнаружен *Staphylococcus haemolyticus*, в связи с чем АБТ решено было пролонгировать до 6 нед от момента операции, пациент был переведен в кардиологическое отделение.

Через 3 нед после оперативного вмешательства отмечалось повторное повышение температуры до субфебрильного уровня, нарастание отеков нижних конечностей и появление одышки. В анализах крови повышение уровня С-РБ до 56 мг/л, NTproBNP – 3286 нг/мл, тропонин I – 0,9 нг/мл (норма – 0,02 нг/мл). На ЭКГ была зарегистрирована БЛНПП, по данным Эхо-КГ, появились зоны акинезии передней и передне-септальной области, снижение ФВ до 38% и расширение КДР до 6,4 см. На рентгенограмме грудной клетки были обнаружены признаки венозного застоя.

Ишемический генез повреждения миокарда был исключен: пациенту была проведена коронароангиошунтография, исключившая несостоятельность маммаро-коронарного шунта и тромбоза коронарных артерий. Сцинтиграфия миокарда не выявила рубцовых изменений миокарда. В крови выявлен высокий титр IgG к Parvovirus B19 при нормальном титре IgM. По данным проведенной биопсии миокарда (рис. 3): диффузный клеточный инфильтрат, ранние признаки повреждения кардиомиоцитов – гистологическая картина миокардита. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в образцах ткани миокарда обнаружена ДНК вируса Parvovirus B19.

Таким образом, у пациента в активной фазе инфекционного эндокардита МК с протезированием МК и маммаро-коронарным шунтированием через

Таблица 2. Клинические типы течения миокардита, подтвержденного биопсией

Тип 1 ОКС-подобный	• Острая боль в грудной клетке
	• Изменения сегмента ST и зубца T
	• При наличии или без локальных и глобальных нарушений сократимости по данным визуализирующих методов
	• При наличии или без повышения уровня тропонинов I и T
Тип 2 Усиление или возникновение СН при отсутствии ИБС и других причин СН	• Прогрессирование симптомов СН: одышка, периферические отеки, тяжесть в груди, утомляемость
	• Снижение сократительной функции желудочков, утолщение стенок и/или расширение полостей сердца
	• Дебют симптоматики после перенесенной инфекции или в постродовом периоде
	• Неспецифические изменения на ЭКГ: АВ-блокады, блокады ножек пучка Гиса, желудочковые тахикардии
Тип 3 Хроническая СН при отсутствии ИБС и других причин СН	• Симптомы СН, длящиеся более 3 мес с периодическими обострениями
	• Одышка, утомляемость, перебои в работе сердца, нетипичные боли в грудной клетке у амбулаторных пациентов
	• Нарушение сократительной функции по данным визуализирующих методов, соответствующие ДКМП или другой неишемической кардиомиопатии
	• Неспецифические изменения на ЭКГ: АВ-блокады, блокады ножек пучка Гиса, желудочковые тахикардии
Тип 4 Жизнеугрожающие состояния при отсутствии ИБС и других причин СН	• Жизнеугрожающие аритмии и прерванная внезапная сердечная смерть
	• Кардиогенный шок
	• Выраженное снижение сократительной функции левого желудочка

3 нед после операции на фоне длительной (более 4 нед) непрерывной АБТ был диагностирован миокардит.

В добавлении к антибактериальной терапии, стандартной терапии сердечной недостаточности (включающей внутривенное введение петлевых диуретиков, фозиноприл 40 мг/сут, бисопролол 10 мг/сут, верошпирон 25 мг/сут) был назначен человеческий иммуноглобулин G внутривенно в течение 5 дней в общей дозе 10 г.

После проведенной терапии состояние пациента стабилизировалось, явления СН регрессировали, лихорадки не было, пациент был выписан из стационара через 6 нед после оперативного лечения. По данным контрольной Эхо-КГ, отмечалась положительная динамика: увеличение ФВ до 44%, улучшение сократимости передних и передне-септальных сегментов.

Диагноз миокардита вероятен при наличии одного или более клинического проявления и одного или более диагностического критерия и при отсутствии: 1) подтвержденной методом ангиографии ИБС (стеноз коронарных артерий более 50%), 2) известного ранее заболевания сердца и других органов, объясняющего симптомы (клапанные пороки, врожденные пороки сердца, гипертиреоз и т.д.). При отсутствии симптомов требуется наличие двух и более диагностических критериев.

Обсуждение

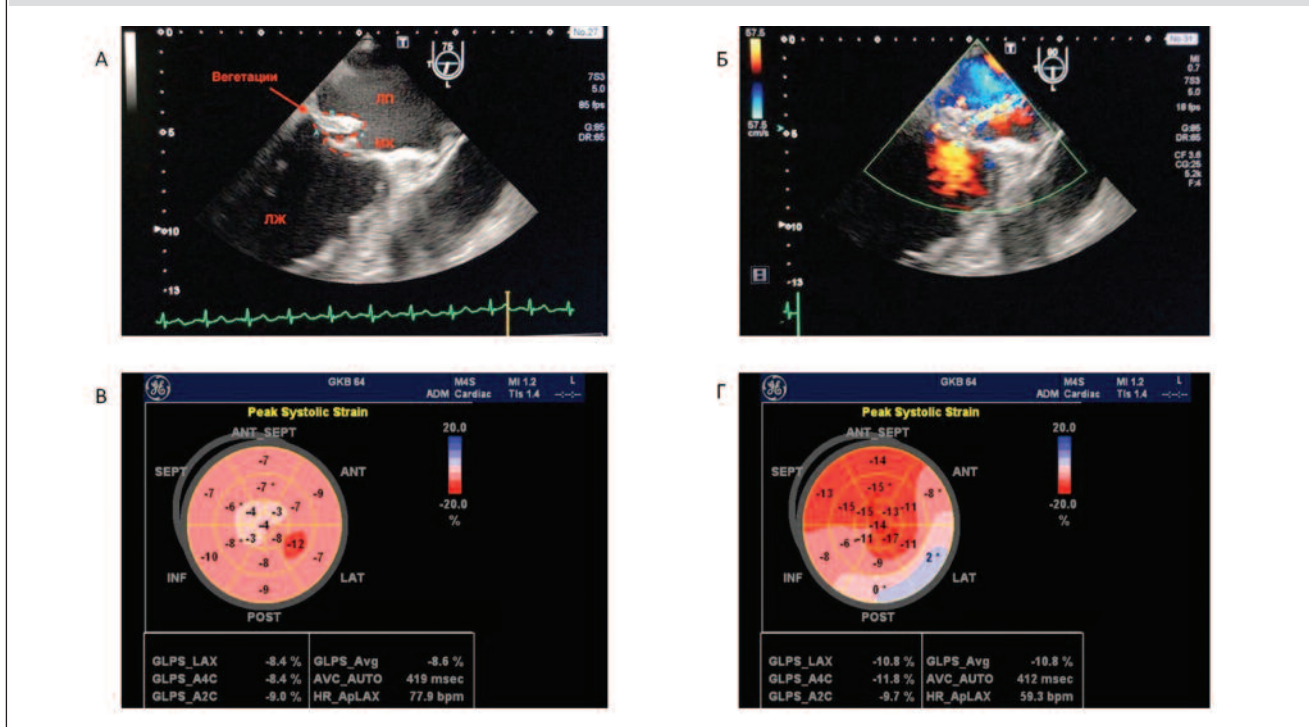
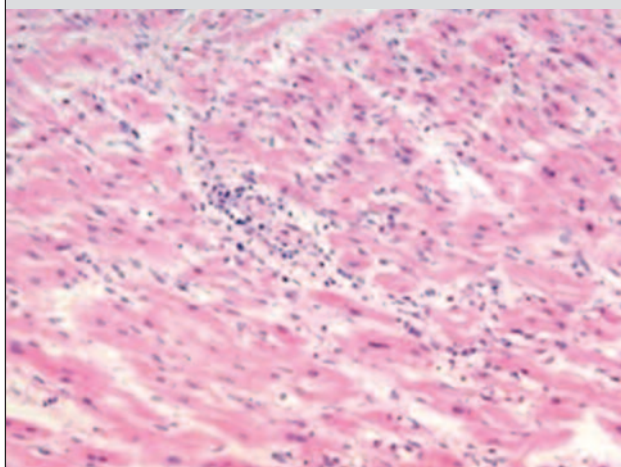
Иммунные осложнения инфекционного эндокардита (ИЭ) остаются распространенными [5], что связано с высокой концентрацией циркулирующих иммунных комплексов у больных ИЭ [6]. Самыми распространенными иммунными проявлениями ИЭ являются гломерулонефрит (до 26% [7]), повышение ревматоидного фактора (8,9%), подногтевые кровоизлияния (2,3%), узелки Ослера (1,9%), пятна Рота (1%) [8]. К иммунным осложнениям также относятся тромбоцитопения (до 32,8%) и миокардит, которые не включены в малые иммунологические критерии Дюка. Для подтверждения диагноза миокардита Европейским сообществом кардиологов разработаны критерии, включающие в себя клинические, лабораторные и инструментальные данные (табл. 1), однако точный диагноз может быть установлен только на основании данных эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) [2, 9]. На основании критериев выделяют 4 типа клинического течения миокардита (табл. 2). В нашем случае у пациента преобладали

симптомы сердечной недостаточности, что наиболее соответствовало 2 типу. Диагноз был подтвержден ЭМБ, согласно Даласским критериям [10]. Кроме признаков воспаления в миокарде методом ПЦР была обнаружена ДНК парвовируса В19, при нормальном титре IgM и отсутствии вируса в крови. парвовирус В19 нередко может быть обнаружен в миокарде у пациентов без признаков воспаления и рассматривается как случайная находка [3, 11, 12], однако у нашего пациента ДНК вируса была обнаружена на фоне признаков активного миокардита, в связи с чем вирусный генез не мог быть полностью опровергнут, несмотря на отсутствие значимых серологических доказательств. Триггерным фактором, по-видимому, могло послужить большое кардиохирургическое вмешательство. Таким образом, четко разграничить вклад иммунных механизмов на фоне длительно существующей бактериемии или вирусемии у больного с ИЭ и непосредственного повреждения миокарда *Staphylococcus haemolyticus* или парвовирусом В19 на данном этапе обследования не представлялось возможным. В некоторых публикациях существует термин инфекционно-иммунный миокардит или постинфекционный иммунный миокардит [9, 13, 14], но в единственных европейских рекомендациях 2013 г. по миокардиту он не входит в классификацию и рассматривается как просто инфекционный.

Независимо от этиологии миокардит может стать причиной развития дилатационной кардиомиопатии [9], проявляющейся тяжелой прогрессирующей сердечной недостаточностью, требующей интенсивного лечения вплоть до пересадки сердца. Принципы лечения миокардита основаны на стандартной терапии сердечной недостаточности, которую наш пациент получал в полном объеме (добавление инотропных препаратов и вспомогательных устройств в нашем случае не потребовалось), в сочетании с этиологически ориентированной терапией [2]. В настоящее время для лечения миокардитов в дополнение к стандартной терапии СН могут использоваться противовирусные препараты, иммуномодуляторы, глюкокортикоиды, цитостатики, также активно изучается иммуноадсорбция – метод, предполагающий нейтрализацию и связывание аутологических антител, ответственных за патологический процесс [15]. Человеческий иммуноглобулин G относится к иммуномодуляторам, при использовании его в высоких дозах внутривенно у пациентов с сердечной недостаточностью на фоне

Рис. 2. Эхокардиографические данные пациента

А – вегетации на митральном клапане при поступлении. Б – тяжелая митральная регургитация при поступлении, доплеровский режим. В – эхокардиография после оперативного лечения: снижение глобальной сократительной функции – анализ speckle-tracking. Г – эхокардиография после внутривенного введения иммуноглобулина: увеличение глобальной сократительной функции ЛЖ – анализ speckle-tracking.

**Рис. 3. Микропрепарат ткани биоптата миокарда, окраска Н&Е, увеличение 40**

миокардитов разной этиологии продемонстрировано улучшение сократительной способности миокарда и уменьшение клинических симптомов [9]. В настоящее время он рекомендован для назначения пациентам с иммунными и аутоиммунными миокардитами [9], а также может использоваться для лечения ДКМП, ассоциированной с парвовирусом В19 [3] (с 2009 г. проходит 3 фаза рандомизированного плацебо-контролируемого исследования человеческого иммуноглобулина G в дозе 2 г/кг для пациентов с ДКМП, ассоциированной с парвовирусом В19, окончание исследование запланировано на май 2018 г. (NCT00892112)). Нашему пациенту было решено в дополнение к стандартной терапии СН в течение 5 дней внутривенно вводить человеческий иммуноглобулин G в средних дозах (суммарно 10 г). На фоне проведенного лечения улучшилась сократительная способность миокарда и разрешились клинические симптомы. Таким образом, терапия иммуноглобулином у пациента с острым миокардитом

после операции на митральном клапане по поводу активного эндокардита оказалась успешной, несмотря на невозможность окончательного подтверждения механизма воспалительных изменений. Описанный случай демонстрирует комплексные механизмы повреждения миокарда при инфекционном эндокардите и показывает дифференцированный подход к лечению.

Заключение

Существует множество причин для нарастания сердечной недостаточности у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний после операций на сердце по поводу активного эндокардита, однако развитие иммунологических осложнений ИЭ встречается редко. Разграничить вклад микроорганизмов и иммунных реакций в повреждение миокарда зачастую не представляется возможным. В случае, когда речь идет о постинфекционном иммунном миокардите или хронической парвовирусной инфекции с выраженными явлениями СН, может быть применен человеческий иммуноглобулин независимо от причины.

Литература

1. Cohen R., Lysenko A., Mallet T. et al. A Case of Clozapine-Induced Myocarditis in a Young Patient with Bipolar Disorder. *Case Rep Cardiol.* 2015; 2015: 283156.
2. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E. 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. *Eur Heart J.* 2013 Sep; 34 (33): 2636–48.
3. Verdonschot J., Hazebroek M., Merken J. et al. Relevance of cardiac parvovirus B19 in myocarditis and dilated cardiomyopathy: review of the literature. *Eur J Heart Fail.* 2016 Dec; 18 (12): 1430–1441.
4. Jefferies J.L., Towbin J.A. Dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 2010 Feb 27; 375 (9716): 752–62.
5. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the

- Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *G Ital Cardiol (Rome)*. 2016 Apr; 17 (4): 277–319.
6. Maisch B., Mayer E., Schubert U. et al. Immune reactions in infective endocarditis. II. Relevance of circulating immune complexes, serum inhibition factors, lymphocytotoxic reactions, and antibody-dependent cellular cytotoxicity against cardiac target cells. *Am Heart J*. 1983 Aug; 106 (2): 338–44.
 7. Sexton D.J., Spelman D. Current best practices and guidelines. Assessment and management of complications in infective endocarditis. *Cardiol Clin*. 2003 May; 21 (2): 273–82, vii-viii.
 8. Muñoz P., Kestler M., De Alarcon A. et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct; 94 (43): e1816.
 9. Caforio A.L., Marcolongo R., Jahns R. et al. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management. *Heart Fail Rev*. 2013 Nov; 18 (6): 715–32.
 10. Aretz H.T. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol*. 1987 Jun; 18 (6): 619–24.
 11. Koepsell S.A., Anderson D.R., Radio S.J. Parvovirus B19 is a bystander in adult myocarditis. *Cardiovasc Pathol*. 2012 Nov-Dec; 21 (6): 476–81.
 12. Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. и соавт. Клинико-морфологический подход к диагностике «идиопатических» аритмий и синдрома ДКМП как основа дифференцированной терапии. *Инновационная кардиология*. 2014; 10 (2): 195–202. / Blagova O.V., Nedostup A.V., Kogan E.A. i soavt. Kliniko-morfologicheskij podhod k diagnostike «idiopaticheskijh» aritmij i sindroma DKMP kak osnova differencirovannoj terapii. *Innovacionnaya kardiologiya*. 2014; 10 (2): 195–202. [in Russian]
 13. Kawai C., Matsumori A. Dilated cardiomyopathy update: infectious-immune theory revisited. *Heart Fail Rev*. 2013 Nov; 18 (6): 703–14.
 14. Благова О.В., Недоступ А.В. Современные маски миокардита (от клинических синдромов к диагнозу). *Российский кардиологический журнал*. 2014; 5 (109): 13–22. / Blagova O.V., Nedostup A.V. Sovremennye maski miokardita (ot klinicheskijh sindromov k diagnozu). *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2014; 5 (109): 13–22. [in Russian]
 15. Felix S.B., Beug D., Dörr M. Immunoabsorption therapy in dilated cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015 Feb; 13 (2): 145–52.

Сведения об авторах:

Писарюк Александра Сергеевна – аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева медицинского института (МИ) РУДН, Москва;

Тетерина Марина Александровна – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения кардиореанимации ГКБ им. В.В. Виноградова, Москва