

Поражение миокарда при герпесвирусных инфекциях у детей: очевидная взаимосвязь

Т.А.Чеботарёва¹, И.И.Трунина^{2,4}, А.А.Чебуркин¹, Л.Н.Мазанкова¹,
Д.С.Тихомиров³, Т.А.Туполева³, Е.В.Карелина²

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,
Москва, Российская Федерация;

²Детская городская клиническая больница им. З.А.Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы,
Москва, Российская Федерация;

³Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Российская Федерация;

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Миокардит – воспалительное заболевание миокарда, которое обычно вызывается вирусной инфекцией. При этом заболевании отмечаются некроз миоцитов и связанный с ним воспалительный инфильтрат. Чаще всего миокардит вызывают аденовирусная и энтеровирусная инфекции (например, Коксаки), однако в возникновении болезни могут участвовать другие вирусы, в частности вирус герпеса VI типа, ассоциация которого с миокардитом существенно реже описана в литературе. В клинической практике воспалительное поражение миокарда характеризуется признаками низкого сердечного выброса либо нарушениями ритма сердца, что особенно характерно для детей первого года жизни. Настоящая статья описывает общий диагностический подход, сфокусированный на вирусной этиологии миокардита и ассоциированных с ней иммуноопосредованных воспалительных процессов, а также подтверждает эффективность комбинированной антиаритмической и иммуномодулирующей терапии у пациентов с вирусным поражением миокарда.

Ключевые слова: вирус герпеса VI типа, миокардит, аритмии, дети грудного возраста, иммуноглобулин, иммуномодулирующая терапия

Для цитирования: Чеботарёва Т.А., Трунина И.И., Чебуркин А.А., Мазанкова Л.Н., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Карелина Е.В. Поражение миокарда при герпесвирусных инфекциях у детей: очевидная взаимосвязь. *Инфекционные болезни*. 2018; 16(1): 93–100. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-1-93-100

Myocardial damage in herpes virus infections in children: an evident interrelation

T.A.Chebotareva¹, I.I.Trunina^{2,4}, A.A.Chebуркин¹, L.N.Mazankova¹,
D.S.Tikhomirov³, T.A.Tupoleva³, E.V.Karelinina²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation;

²Z.A.Bashlyayeva Children City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation;

³National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation;

⁴N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Myocarditis is an inflammatory disease of the myocardium usually caused by viral infection. Myocyte necrosis and the associated inflammatory infiltrate can be detected in this disease. Most often, myocarditis is caused by adenovirus and enterovirus infections (for example, Coxsackie), but other viruses, too, might be involved in the development of disease, in particular, human herpesvirus VI, whose association with myocarditis has been much more rarely described in the literature. In clinical practice, inflammatory myocardial affection is characterised by the signs of low cardiac output or heart rhythm disorders, which is especially characteristic of infants during their first year of life. The article discusses the general diagnostic approach focussed on the viral etiology of myocarditis and the associated immune-mediated inflammatory processes, and also confirms the effectiveness of combined anti-arrhythmic and immunomodulating therapy in patients with virus-induced myocardial affections.

Key words: herpes virus 6, myocarditis, arrhythmias, breast infants, immunoglobulin, immunomodulating therapy

For citation: Chebotareva T.A., Trunina I.I., Cheburkin A.A., Mazankova L.N., Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., Karelinina E.V. Myocardial damage in herpes virus infections in children: an evident interrelation. *Infect. bolezni (Infectious diseases)*. 2018; 16(1): 93–100. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2018-1-93-100

Для корреспонденции:

Чеботарёва Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры детских инфекционных болезней Российской
медицинской академии непрерывного профессионального образования

Адрес: 125480, Москва, ул. Героев-Панфиловцев, 28

Телефон: (495) 949-1722

E-mail: t_sheina@mail.ru

ORCID ID <http://orcid.org/0000-0002-6607-3793>

Статья поступила 06.11.2017 г., принята к печати 08.02.2018 г.

For correspondence:

Tatiana A. Chebotareva, MD, PhD, DSc, associate professor,
professor of the department of children infectious disease,
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Address: 28 Geroev-Panfilovtsev str., Moscow, 125480, Russian Federation

Phone: (495) 949-1722

E-mail: t_sheina@mail.ru

ORCID ID <http://orcid.org/0000-0002-6607-3793>

The article was received 06.11.2017, accepted for publication 08.02.2018

Герпесвирусные инфекции являются широко распространенными инфекционными заболеваниями. Семейство Герпесвирусов (*Herpesviridae*) включает около сотни известных антигенных серотипов вирусов, патогенных для представителей животного мира. В настоящее время установлено, что 9 типов из них инфицируют человека: вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа; вирус ветряной оспы – опоясывающего лишая (*Варицелла Зостер*, вирус герпеса человека 3-го типа); вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) 4-го типа; цитомегаловирус (вирус герпеса человека 5-го типа); вирус герпеса человека 6-го типа А; вирус герпеса человека 7-го типа В; вирус герпеса человека 7-го типа; вирус герпеса человека 8-го типа. Общей отличительной характеристикой является способность этих вирусов к становлению латентной инфекции и пожизненной персистенции в организме.

Семейство герпесвирусов человека неоднородно, делится на три подсемейства (альфа-, бета- и гамма-герпесвирусы), персистенция/репродукция представителей каждого из подсемейства происходит в различных типах клеток разных органов, что определяет сложности клинико-лабораторной диагностики этих инфекций, трактовки этиологии и патогенеза органных поражений, в том числе сердца, а следовательно, и выбора лечебной тактики. Поражения органов и тканей, обусловленные герпесвирусами, часто носят неспецифический характер и проявляются неоднородной клинической картиной, что обуславливает актуальность вирусологической диагностики. Арсенал лабораторной диагностики герпесвирусных инфекций включает в себя методы выявления как компонентов вируса (антигенов, неструктурных белков или нуклеиновой кислоты) (прямые методы), так и противовирусных иммуноглобулинов различных классов (непрямые методы) [1, 2]. В настоящее время для выявления герпесвирусов применяется полимеразная цепная реакция (ПРЦ) в реальном времени, позволяющая определять наличие и концентрацию вирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) практически в любом клиническом материале. Наличие и концентрация противовирусных антител различных классов (как правило, IgM и IgG) определяются с помощью твердофазного иммуноферментного анализа сыворотки или плазмы крови. Однако, несмотря на значительный прогресс в методологии и постоянное совершенствование лабораторной техники, существует ряд ограничений при использовании этих диагностических методов, связанных с особенностями течения герпесвирусных инфекций у различных групп пациентов. В частности, при миокардите может происходить локальная репликация вируса, поражающего миоциты и эпителиоциты, но не лимфоидные клетки, способные попадать в кровоток, что снижает диагностическое значение определения вируса в крови с помощью ПРЦ, так как в таком случае кровь содержит минимальное количество пораженных клеток. В случае ранней паст-инфекции, когда вирусная репликация уже подавлена специфическими цитотоксическими Т-лимфоцитами и наблюдаются лишь последствия вирусной активности в виде хронического воспаления из-за повышенной выработки провоспалительных цитокинов, прямые методы диагностики могут давать отрицательный результат. На результаты могут влиять также изменения в структуре компонентов вирионов, которые являются следствием мутаций, возникающих вследствие

«ухода» вируса от иммунного ответа организма хозяина [3], альтерации сценария патогенетического процесса (например, атипичная реактивация ВЭБ) [4], цитопения различного генеза, уменьшающая число клеток-мишеней для репликации лимфотропных вирусов. Опосредованные методы, выявляющие противовирусные антитела, также имеют ряд ограничений. Например, наличие гипогаммаглобулинемии у пациента может приводить к неэффективной серологической диагностике. Особенности гуморального иммунитета у детей первых месяцев жизни делают нецелесообразной детекцию противовирусных иммуноглобулинов. Применение внутривенных препаратов иммуноглобулинов, напротив, может приводить к гипердиагностике. Из вышесказанного следует, что подход к лабораторной диагностике герпесвирусных инфекций должен носить комплексный характер, а интерпретация результатов обследования и тем более выбор лечения должны опираться на максимальный объем клинико-лабораторных данных. Таким образом, поражение миокарда при герпесвирусных инфекциях требует доказательств участия вируса в его генезе.

В настоящее время внедрение молекулярных тестов (ПЦР) и обнаружение вирусного генома методом иммуногистохимического анализа эндомиокардиальных биоптатов в практику заменило ранее используемые Далласские критерии диагностики миокардита на «новый» золотой стандарт с применением указанных методов и приблизило понимание воспалительных кардиомиопатий при вирусных инфекциях [5].

Иммунный ответ организма на вирусную инфекцию, который характеризуется инфильтрацией естественными киллерами и макрофагами, регулируется вирус-специфическими Т-лимфоцитами. Этот иммунный ответ имеет положительное значение, так как ограничивает не только вирусную репликацию, но и дальнейшее распространение вируса, однако при неполной элиминации вируса продолжительное, а также чрезмерное иммунное воспаление приводит к значительному повреждению сердца и определяет тяжесть миокардита и его прогрессирование к дилатационной кардиомиопатии. В ранней фазе инфекции ключевую защитную роль играет врожденный иммунный ответ, в котором в основном участвуют цитокины, включая интерлейкины, фактор некроза опухоли-альфа и интерфероны (ИФН) [6]. При этом интерфероны 1-го типа, включая ИФН-альфа и ИФН-бета, являются важнейшими противовирусными медиаторами в подавлении репликации вируса. В связи с этим интерферонотерапия при вирусном миокардите является патогенетически обоснованной. Перспективность разработки этой терапии, несмотря на небольшое количество исследований, доказана в плацебо-контролируемом, рандомизированном, двойном слепом Европейском мультицентровом исследовании BICC (*Betaferon* у больных хронической вирусной кардиомиопатией), в котором 143 пациента с воспалительной дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и подтвержденной вирусной инфекцией миокарда получали лечение *Betaferon* (ИФН-β-1b) в сравнении с плацебо [7]. Лечение как Бетафероном, так и препаратами ИФН-α существенно снижало вирусную нагрузку миокарда или приводила к элиминации вируса, улучшала функцию сердца [8, 9].

Показано, что широкий спектр вирусных патогенов задействован в развитии острого миокардита, наибольшее

Таблица 1. Основные лабораторные показатели пациента Д. в динамике

Показатель	13.01 (исходно)	26.01 (госпитализация в отделение кардиологии)	18.02 (рецидив пиелонефрита)	11.03 (после операции)	21.09 (через 6 мес после операции)
Гемоглобин, г/л	116	108	119	115	132
Лейкоциты, г/л	13,7	10,4	11,0	11,9	9,9
СОЭ, мм/ч	45	7	21	2	3
Альбумин, г/л		34	37	36	-
АСТ, Ед/л	26	34	44	44	41
АЛТ, Ед/л	19	24	22	28	20
СР, мг/л (сыворотка крови)	Не определяли	12,6	26,0	5	3
Плотность мочи	1025	1015	1030	1030	1020
Белок мочи, г/л	0,84	Не определяется	0,83	0,4	0,1
Лейкоциты (микроскопия осадка мочи)	Сплошь покрывают поля зрения	1–3 в поле зрения	Сплошь покрывают поля зрения	2–3 в поле зрения	1–3 в поле зрения
Эритроциты (микроскопия осадка мочи)	4–5 в поле зрения	Не обнаружены	1–2 в поле зрения	Не обнаружены	Не обнаружены

значение среди которых, наряду с классическими энтеро- и аденовирусами, цитомегаловирусом, имеют парвовирус В-19 и вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ 6). ВГЧ 6 – общее название для двух таксономически самостоятельных герпесвирусов человека – 6А и 6В. Это вирусы, тропные в основном к Т-цимфоцитам, могут также инфицировать и другие клетки, включая клетки сосудистого эндотелия [10]. Проспективное исследование, проведенное немецкими кардиологами, показало, что у 95% пациентов с острым миокардитом в биоптатах сердечной мышцы выявляется ВГЧ 6А, однако при воспалительной кардиомиопатии со снижением сократительной способности миокарда, развивающейся в течение последующих 4–73 месяцев, установлена ассоциация с персистенцией в ткани сердца ВГЧ 6В типа, при этом улучшение гемодинамических параметров происходит при снижении активности этого вируса [11]. В некоторых исследованиях частота обнаружения ВГЧ 6 типа в биоптатах сердечной мышцы при миокардите достигала от 8 до 30% [12]. Схожая частота выявления этой герпесвирусной инфекции зафиксирована и у больных с дилатационной кардиомиопатией, что является дополнительным доказательством того, что вирусы могут выступать в роли триггеров патологического процесса, приводящего к длительному повреждению сердца и его дисфункции, где поражение коронарных артерий является не менее важным патогенетическим компонентом. Тропность группы герпесвирусов к миокарду и проводящей системе сердца обуславливает развитие сложных нарушений ритма сердца, которые могут приводить к формированию аритмогенной дисфункции миокарда, сопровождающейся дилатацией полостей сердца и снижением сократительной способности миокарда желудочков. В ряде случаев нарушения ритма сердца при воспалительном повреждении миокарда характеризуются полиморфизмом и требуют проведения дифференциальной диагностики с генетически обусловленными видами кардиомиопатий, например такими, как аритмогенная дисплазия правого желудочка [13, 14].

Далее приведен клинический случай, демонстрирующий особенности поражения сердечно-сосудистой системы и сложность диагностики острого миокардита у ребенка с сочетанной вирусной (генерализованная инфекция ВГЧ 6) и бактериальной (обструктивный пиелонефрит) инфекцией, а также эффективность противовирусной и иммуномодули-

рующей терапии (цитокинотерапия, внутривенные иммуноглобулины). Приводим клиническое наблюдение.

Девочка Д., поступила в кардиологическое отделение в возрасте 2 мес жизни с жалобами на нарушения ритма сердца. Из анамнеза известно, что ребенок от 2-й беременности, протекавшей без патологии, от 2-х самопроизвольных физиологических родов на 40-й неделе. Масса тела при рождении 2960 г, длина 50 см. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Вакцинация против гепатита В и БЦЖ выполнены в родильном доме. Период новорожденности протекал без осложнений. Настоящее заболевание началось остро в 1 мес 7 дней жизни с лихорадки до 39,0°C. На 3-й день лихорадки госпитализирована в отделение урологии, где поставлен диагноз «Гидронефроз справа. Острый вторичный пиелонефрит. Нарушения ритма сердца». В гемограмме лейкоцитоз $13,7 \times 10^9/\text{л}$, повышение скорости оседания эритроцитов до 45 мм/ч. В клиническом анализе мочи протеинурия 0,84 г/л, лейкоциты покрывают все поле зрения, эритроциты – 4–5 в поле зрения. Посев мочи не выполнялся. Начата антибактериальная терапия цефотаксимом и амикацином, на фоне которой лихорадка была купирована, клинический анализ мочи не имел признаков воспаления, однако нарушения ритма сохранялись, что потребовало перевода ребенка в отделение кардиологии. Основные лабораторные показатели представлены в табл. 1.

При поступлении в кардиологическое отделение состояние ребенка расценивалось как тяжелое в связи с нарушениями ритма сердца и признаками недостаточности кровообращения 2А степени. Масса тела девочки при поступлении 5,7 кг, длина 55 см. Обращали на себя внимание: мраморность кожных покровов, гепатомегалия, одышка при нагрузке до 56 в минуту, приглушенность и аритмичность тонов сердца за счет частой экстрасистолии, пробежек тахикардии. Средняя ЧСС составляла 140 ударов в минуту. Клинический анализ крови и мочи без воспалительных изменений. В биохимическом анализе крови сохранялась умеренная гипоальбуминемия, повышение уровня С-реактивного белка, в связи с чем принято решение о продолжении антибактериальной терапии с последующим переходом на прием уросептиков.

На ЭКГ при поступлении зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 116–135 ударов в минуту, частые одиночные, парные и групповые суправентрикулярные экстрасистолы, эпизоды неустойчивой суправентрикулярной тахикардии,

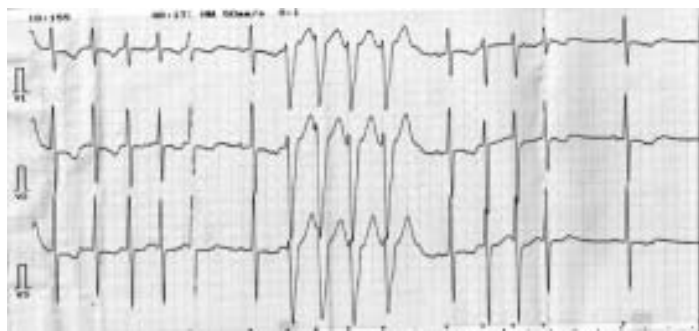


Рис. 1. Исходная ЭКГ в грудных отделах V1, V2, V3. Представлены суправентрикулярные экстрасистолы, пробежки тахикардии с узким и широким комплексом QRS.

в том числе с aberrантным проведением возбуждения на желудочки (рис. 1).

По данным суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру средняя ЧСС в течение суток составила 152 удара в минуту при норме 135 ударов в минуту, общая представленность эктопической активности около 20%. Документированы умеренно частые одиночные и парные предсердные экстрасистолы, периодически с aberrантным проведением, частые эпизоды би- и тригеминии (в течение суток 26 550 экстрасистол), 316 коротких залпа суправентрикулярной тахикардии периодически с блокадой проведения через атриовентрикулярный узел с частотой сокращения желудочков выше 300 ударов в минуту и частотой сокращения предсердий до 307 ударов в минуту с максимальной продолжительностью до 3 секунд.

Эхокардиографическое исследование выявило признаки, характерные для аритмогенной дисфункции миокарда: дилатация полости левого желудочка – конечный диастолический размер левого желудочка составил 25 мм (z-score 1,81 при норме до 1,65); снижение сократительной способности мио-

Таблица 2. Основные показатели ЭХОКГ ребенка Д.

Показатель	24.01	12.02	18.02	01.03	22.09
КДР ЛЖ, мм	25 (z-score = 1,82)	28 (z-score = 2,34)	26	23 (z-score = 1,03)	27 (z-score = 0,08)
ФВ ЛЖ, %	59	48	54	69	73
НМК, степень	1	1–2	1–2	0	0
ТМЖП, мм					
диастола/ систола	5/7,6 (z-score = 2)	4,7/5,4 (z-score = 0,87)	4,5/5,0	4,1/4,8 (z-score = 1,23)	4,7/6,6 (z-score = 0,23)
ТСЗЛЖ, мм					4/7
диастола/ систола	4/6	3,5/5,3	3,5/5,3	3,4/6,2	(z-score 0,30)

карда левого желудочка – фракция выброса левого желудочка снижена до 58%; недостаточность митрального клапана 1–2-й степени; увеличение толщины миокарда межжелудочковой перегородки до 7,6 мм (z-score 2); наличие перикардального выпота (сепарация листков перикарда до 4 мм за правыми и левыми отделами сердца) (табл. 2, рис. 2).

Как уже было упомянуто выше, к моменту госпитализации в отделение кардиологии воспалительных изменений в клиническом анализе мочи, а также клиническом анализе крови не было. У ребенка отсутствовали признаки интоксикации, ведущим симптомом являлись нарушения ритма сердца. Учитывая отсутствие данных за врожденный порок сердца, недостаточность кровообращения в данном случае рассматривалась как осложнение нарушений ритма сердца либо признак возможного миокардита.

Анализ крови на кардиомаркеры показал умеренное повышение тропонина I до 0,2 нг/мл (при норме 0) и значительное повышение МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК МВ) – 19,92 нг/мл (при норме до 7,5 нг/мл).

Учитывая высокую тропность вирусов группы герпес к поражению миокарда и проводящей системы сердца, а также

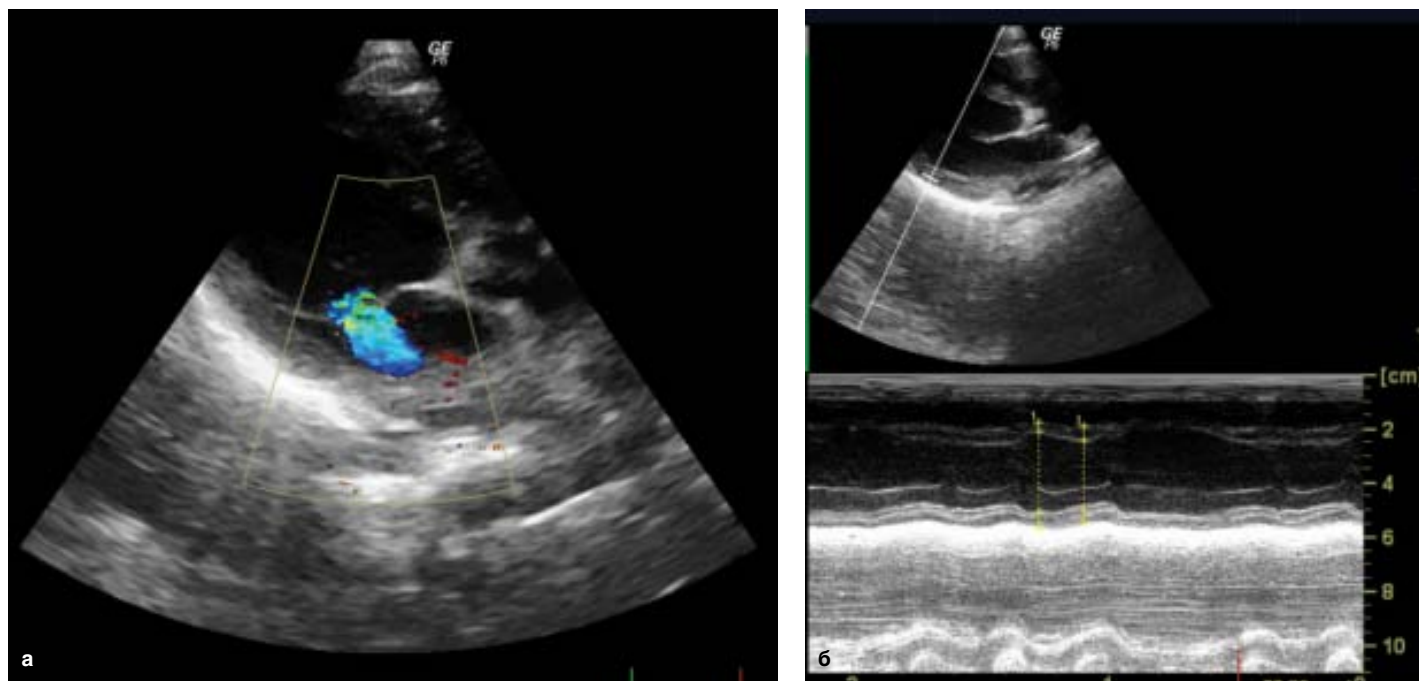


Рис. 2. ЭХОКГ в проекции длинной оси левого желудочка. а – в режиме цветового доплера представлена регургитация на митральном клапане; б – в М-режиме: слева желтым пунктиром обозначен увеличенный конечный диастолический размер левого желудочка – 25 мм, справа – конечный систолический размер левого желудочка – 17 мм.

их роль в генезе аритмий, проведены вирусологические исследования крови методами иммуноферментного анализа и ПРЦ на маркеры вируса простого герпеса (ВПГ) 1 и 2, цитомегаловируса, которые свидетельствовали об отсутствии активной вирусной инфекции. С первого дня госпитализации в кардиологическое отделение ребенку начата антиаритмическая терапия амиодароном из расчета 15 мг/кг/сут внутривенно капельно в непрерывной инфузии в течение суток с постепенным увеличением суточной дозы до 20 мг/кг/сут, однако в течение 10 дней терапевтический эффект не был достигнут: незначительно сократилось количество пробежек суправентрикулярной тахикардии, сохранялась частая экстрасистолия.

По данным эхокардиографического исследования прогрессировали признаки аритмогенной дисфункции миокарда в виде увеличения конечного диастолического размера левого желудочка до 28 мм (исходно 25 мм), прогрессирующего снижения фракции выброса левого желудочка до 48% (исходно 59%). В связи с неэффективностью антиаритмической терапии амиодарон отменен, назначен пропafenон из расчета 15 мг/кг/сут. На фоне приема пропafenона в течение 7 суток значимого клинического эффекта также не было получено, однако прием препарата рекомендовано было продолжить. В связи с нарастанием в клиническом анализе крови лимфоцитоза до 78% и моноцитоза до 10,7% было принято решение о продолжении поиска инфекционного агента и исключении инфекции, вызванной, в первую очередь, ВГЧ 6-го типа.

При обследовании установлены диагностически значимые показатели вирусной нагрузки ВГЧ 6 как в крови (ДНК ВГЧ 6 – $3,3 \times 10^3$ копий геном-эквивалент/ 10^5 ядросодержащих клеток, копий/ 10^5 клеток), так и в моче (ДНК ВГЧ 6 $1,3 \times 10^5$ копий геном-эквивалент/мл, копий/мл). Учитывая высокие титры ВГЧ 6, выделенные из двух локусов, начата терапия внутривенным иммуноглобулином Октагам из расчета 1 г/кг и препаратом рекомбинантного интерферона-альфа в суппозиториях в дозе 1 000 000 МЕ в сутки в два введения. На 3-и сутки введения октагама нарушения ритма регрессировали: эктопическая активность не регистрировалась, восстановился правильный синусовый ритм с ЧСС 110 ударов в минуту. Общая продолжительность введения иммуноглобулина составила 4 дня. Терапия препаратом рекомбинантного интерферона-альфа в суппозиториях прерывистым курсом в дозе 150 000 МЕ 2 раза в сутки 3 раза в неделю продолжена. Длительность лечения определялась динамикой уровня вирусной нагрузки в крови, и курс был закончен через месяц при отсутствии ДНК ВГЧ 6 в моче и уровне ДНК ВГЧ 6 в крови менее 500 копий/ 10^5 клеток, что соответствует минимально детектируемой концентрации на пределе чувствительности тест-системы. Общий курс цитокотерапии препаратом рекомбинантного ИФН альфа-2b в комплексе с высокоактивными антиоксидантами составил 40 дней (10 дней непрерывного приема + 30 дней прерывистого приема).

Через 10 дней от старта терапии иммуноглобулином и на фоне продолжающегося приема пропafenона и рекомбинантного интерферона-альфа в суппозиториях повторно проведено определение уровня кардиомаркеров в сыворотке крови, которое продемонстрировало их нормализацию:



Рис. 3. Фрагмент суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру до антиаритмической терапии (а) и при контрольном обследовании на фоне приема пропafenона (б). а – одиночные, групповые суправентрикулярные экстрасистолы с абберацией проведения возбуждения, пароксизм наджелудочковой тахикардии; б – синусовый ритм с паузой за счет синусовой аритмии.

достигнуто снижение уровня КФК МВ в три раза до 6,6 нг/мл, уровень тропонина I не превышал 0 нг/мл.

При проведении контрольного кардиологического обследования через 1 месяц на фоне продолжающегося приема пропafenона у девочки на ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм, ЧСС 110 ударов в минуту, вертикальное положение электрической оси сердца, PQ – 100 мс, QRS – 60 мс, QT – 300 мс. По данным суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру, выполненного в те же сроки, средняя ЧСС в течение суток составила 119 ударов в минуту, документированы 1207 одиночных, 106 парных и 6 групповых суправентрикулярных экстрасистол (рис. 3).

Вышеперечисленные нарушения ритма не имели гемодинамической значимости: признаки недостаточности кровообращения отсутствовали. Эхокардиографическое исследование характеризовалось отсутствием признаков дисфункции миокарда: конечный диастолический размер левого желудочка восстановился до нормы (23 мм, z-score –0,08), митральная регургитация отсутствовала, фракция выброса ЛЖ также нормализовалась и составляла 69%, жидкости в полости перикарда не было.

Таким образом, был установлен диагноз: «Генерализованная инфекция, вызванная ВПГ 6. Острый миокардит. Нарушения ритма сердца: Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия. Частая суправентрикулярная экстрасистолия, монотипная желудочковая экстрасистолия. Недостаточность митрального клапана 1–2-й степени. Гидроперикард. Сердечная недостаточность 2А степени (по Белоконов Н.А.), III функционального класса (по Ross R.D.). Гидронефроз справа. Обострение вторичного обструктивного пиелонефрита».

Через одну неделю после контрольного кардиологического обследования в клинических анализах крови и мочи вновь появились воспалительные изменения, характерные для пиелонефрита. В посеве мочи выделена *Klebsiella pneumoniae* в количестве 10^6 КОЕ/мл, с промежуточной чувствительностью к большинству антибактериальных препара-

ратов. Рецидив бактериальной инфекции не привел к возобновлению аритмии, тоны сердца оставались звучными, ритмичными, нарушений ритма сердца не было. В связи с активной фазой пиелонефрита вновь начата антибактериальная терапия. Ребенок консультирован урологом, рекомендована пластика лоханочно-мочеточникового сегмента правой почки после купирования пиелонефрита, что и было выполнено. На фоне отсутствия воспалительных изменений в клинических анализах крови и мочи девочка была оперирована, выполнена пластика лоханочно-мочеточникового сегмента справа. Оперативное вмешательство завершено установкой нефростомы, пиелоретеростомы. Послеоперационный период протекал без осложнений, нарушения ритма сердца не рецидивировали, девочка продолжала принимать пропафенон. Интубирующая анастомоз приелоретеростомы удалена на 12-е сутки после операции, начата «тренировка» анастомоза. Нефростома удалена на 20-е сутки после операции.

На контрольных электрокардиограммах, выполненных через 3 недели после операции, зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 110 ударов в минуту, отсутствие эктопической активности. Девочка выписана домой на 26-е сутки после операции с рекомендациями приема уросептиков и пропафенона в прежней дозе.

При проведении контрольного клинического анализа крови обращало на себя внимание снижение количества лимфоцитов и моноцитов до 67% и 3% соответственно, а также увеличение содержания гранулоцитов до 30%, что в совокупности с клиническими признаками позволяло говорить о стихании активности вирусной инфекции. Через 3 месяца после операции было рекомендовано контрольное лабораторно-инструментальное обследование, однако по семейным обстоятельствам девочка обследована лишь через 7 месяцев от начала заболевания. За это время однократно перенесла ОРВИ в легкой форме, прибавка массы тела соответствовала возрасту, коррекция дозы пропафенона по месту жительства не проводилась и на момент обследования была равна 7 мг/кг/сут. При проведении контрольного суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру через 7 месяцев средние показатели ЧСС в течение суток не выходили за пределы нормальных возрастных значений и составили 127 ударов в минуту. В ходе наблюдения регистрировался синусовый ритм, непродолжительные эпизоды синусовой аритмии. Документированы 70 суправентрикулярных экстрасистол. По данным ЭХОКГ размеры левого желудочка находились в пределах возрастной нормы (КДР ЛЖ – 27 мм, КСР ЛЖ – 16 мм), фракция выброса левого желудочка составила 73%. Антиаритмическая терапия завершена. При катamnестическом наблюдении девочки через 1 год после завершения терапии рецидива нарушений ритма сердца не было.

В представленном клиническом наблюдении исходная тяжесть состояния ребенка определялась недостаточностью кровообращения, которая явилась следствием вирусного поражения миокарда и нарушений ритма сердца. Необходимо отметить, что для персистирующих нарушений ритма сердца, равно как и для острого миокардита, характерно развитие дилатации камер сердца, снижение сократительной способности левого желудочка, а также утолщение миокарда желу-

дочков, что и было продемонстрировано у данного ребенка. Однако необходимо акцентировать внимание на том, что нарушения ритма сердца в данном случае следует рассматривать не как самостоятельную нозологию, а как результат вирусного поражения миокарда, вызванного вирусом герпеса 6-го типа. Изолированная антиаритмическая терапия не привела к снижению представленности аритмии, а комбинация антиаритмических препаратов и иммуноглобулина привела к стойкому положительному терапевтическому эффекту.

Сложность этиологической диагностики миокардита была обусловлена появлением аритмии в период острого обструктивного пиелонефрита. Не исключено, что первое обострение пиелонефрита у девочки Д. либо совпало с острой герпесвирусной инфекцией, либо послужило причиной реактивации вируса герпеса 6-го типа, если инфицирование произошло ранее, что установить в данном случае невозможно. В связи с этим в приведенном клиническом наблюдении проводилась прицельная вирусологическая диагностика.

Тропность вирусов герпеса 6-го типа к кардиомиоцитам характеризуется поражением сердечно-сосудистой системы и может носить прогрессирующий характер, приводить к гемодинамически значимым нарушениям ритма сердца, которые сопровождаются быстрым развитием аритмогенной дисфункции миокарда и клиническими признаками недостаточности кровообращения [12]. На фоне течения генерализованной бактериальной инфекции также имеется риск поражения сердечно-сосудистой системы, однако «локализованный» инфекционный процесс, как правило, не осложняется нарушениями ритма сердца [15]. Обнаружение диагностически значимого числа вирусной ДНК ВГЧ 6 в крови и моче в нашем наблюдении в сочетании с нарушениями ритма сердца, а также снижением титра диагностических антител в ходе терапии убедительно свидетельствовали о вирусном генезе поражения миокарда.

В педиатрической практике диагностика миокардита лимитирована неинвазивными методами. К сожалению, биопсия миокарда, которая является «золотым стандартом» диагностики миокардита и выполняется у взрослых, детям грудного возраста в России не проводится, а сама процедура сопряжена с высоким риском осложнений. Тем не менее данные анамнеза, клинической картины болезни в динамике, инструментальных (электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру) и лабораторных исследований, в том числе повышение уровней тропонина и МВ-фракции креатинфосфокиназы позволили диагностировать острый миокардит, вызванный вирусом герпеса VI-го типа.

Антибактериальная терапия, приведшая к ремиссии пиелонефрита, не повлияла на течение миокардита, что в совокупности с лимфоцитозом и моноцитозом в крови послужило основанием поиска вирусной инфекции как причины миокардита. Кроме того, при повторном развитии пиелонефрита, вызванного бактериальной флорой, нарушения ритма не прогрессировали, что было бы вероятно при бактериальном генезе миокардита.

Ретроспективный анализ, основанный на выделении ДНК вируса из крови и мочи, эффективность терапии внутривенным иммуноглобулином и интерфероном альфа в комбинации с антиаритмическими препаратами, элиминация вируса,

восстановление правильного синусового ритма и нормализация размеров и функции внутрисердечных структур – все это еще раз подтверждает вирусный генез поражения миокарда у грудного ребенка, несмотря на отсутствие возможности проведения эндомикардиальной биопсии.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективе исследований эффективности применения препаратов интерферона или биологических индукторов интерферонеза при вирусных миокардитах, противовирусный потенциал которых обусловлен подавлением репликации РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Интерфероны наряду с непосредственной активацией противовирусных белков обеспечивают кооперацию клеточного и гуморального иммунитета против широкого спектра вирусов, в том числе и герпесвирусов человека.

Таким образом, вирусы группы герпеса, в том числе герпес 6-го типа, имеют тропность к кардиомиоцитам, которая характеризуется поражением сердечно-сосудистой системы и может носить прогрессирующий характер с развитием миокардита, приводить к гемодинамически значимым нарушениям ритма сердца.

В диагностике вирусных миокардитов обязательным является выделение ДНК возбудителя из крови с оценкой его количественного значения и элиминации в динамике.

В связи с отсутствием в настоящее время клинических рекомендаций по лечению генерализованной инфекции у детей, вызванной ВГЧ 6, при установлении этиологии миокардита, вызванного данным типом вируса, показана комплексная терапия, включающая препараты внутривенного иммуноглобулина и/или ИФН и их биологических индукторов.

Литература

1. Storch GA, Wang D. Diagnostic Virology. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, eds. *Fields virology*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2013. Vol. 1, pp. 414-452.
2. Носик НН, Стаханова ВМ. Лабораторная диагностика вирусных инфекций. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2000;2(2):70-8.
3. Mehle A, Dugan VG, Taubenberger JK, Doudna JA. Reassortment and mutation of the avian influenza virus polymerase PA subunit overcome species barriers. *J Virol*. 2012 Feb;86(3):1750-7. DOI: 10.1128/JVI.06203-11
4. Калинина НМ, Дрыгина ЛБ, Горейко ТВ. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. *Инфекция и иммунитет*. 2011;1(2):121-30.
5. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. 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, 2648a-2648d. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd210
6. Yu M, Levine SJ. Toll-like receptor, RIG-I-like receptors and the NLRP3 inflammasome: key modulators of innate immune responses to doublestranded RNA viruses. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011 Apr;22(2):63-72. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2011.02.001
7. Wessely R, Klingel K, Knowlton KU, Kandolf R. Cardiospecific infection with coxsackievirus B3 requires intact type I interferon signaling: implications for mortality and early viral replication. *Circulation*. 2001 Feb 6;103(5):756-61.
8. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left

- ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2003 Jun 10;107(22):2793-8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000072766.67150.51
9. Daliento L, Calabrese F, Tona F, Caforio AL, Tarsia G, Angelini A, Thiene G. Successful treatment of enterovirus-induced myocarditis with interferon-alpha. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22(2):214-7.
10. Yamanishi K, Mori Y, Pellett PE. Human Herpesviruses 6 and 7. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, eds. *Fields virology*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2013. Vol. 2, pp. 2058-2049.
11. Escher F, Kühl U, Gross U, Westermann D, Poller W, Tschöpe C, Lassner D. Aggravation of left ventricular dysfunction in patients with biopsy-proven cardiac human herpesvirus A and B infection. *J Clin Virol*. 2015 Feb;63:1-5. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.11.026
12. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J*. 2008 Sep; 29(17):2073-82. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn296
13. Pieroni M, Dello Russo A, Marzo F, Pelargonio G, Casella M, Bellocchi F, Crea F. High prevalence of myocarditis mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy differential diagnosis by electroanatomic mapping-guided endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb 24;53(8):681-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.017
14. Chimenti C, Pieroni M, Maseri A, Frustaci A. Histologic findings in patients with clinical and instrumental diagnosis of sporadic arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 16;43(12):2305-13. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.12.056
15. Bruschi JL. Infective endocarditis and its mimics in the critical care unit. Cunha BA, ed. *Infectious Diseases in Critical Care*. 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2007, pp. 261-2.

References

1. Storch GA, Wang D. Diagnostic Virology. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, eds. *Fields virology*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2013. Vol. 1, pp. 414-452.
2. Nosik NN, Stachanova VM. Laboratory Diagnosis of Viral Infections. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2000;2(2):70-8. (In Russian).
3. Mehle A, Dugan VG, Taubenberger JK, Doudna JA. Reassortment and mutation of the avian influenza virus polymerase PA subunit overcome species barriers. *J Virol*. 2012 Feb;86(3):1750-7. DOI: 10.1128/JVI.06203-11
4. Goreiko TV, Kalinina NM, Drygina LB. The modern conceptions about immunopathogenesis of infection caused by the Epstein–Barr virus. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2011;1(2):121-30. (In Russian).
5. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. 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, 2648a-2648d. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd210
6. Yu M, Levine SJ. Toll-like receptor, RIG-I-like receptors and the NLRP3 inflammasome: key modulators of innate immune responses to doublestranded RNA viruses. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011 Apr;22(2):63-72. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2011.02.001
7. Wessely R, Klingel K, Knowlton KU, Kandolf R. Cardiospecific infection with coxsackievirus B3 requires intact type I interferon signaling: implications for mortality and early viral replication. *Circulation*. 2001 Feb 6;103(5):756-61.
8. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2003 Jun 10;107(22):2793-8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000072766.67150.51

9. Daliento L, Calabrese F, Tona F, Caforio AL, Tarsia G, Angelini A, Thiene G. Successful treatment of enterovirus-induced myocarditis with interferon-alpha. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22(2):214-7.
10. Yamanishi K, Mori Y, Pellett PE. Human Herpesviruses 6 and 7. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, eds. *Fields virology.* Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2013. Vol. 2, pp. 2058-2049.
11. Escher F, Kühl U, Gross U, Westermann D, Poller W, Tschöpe C, Lassner D. Aggravation of left ventricular dysfunction in patients with biopsy-proven cardiac human herpesvirus A and B infection. *J Clin Virol.* 2015 Feb;63:1-5. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.11.026
12. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J.* 2008 Sep; 29(17):2073-82. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn296
13. Pieroni M, Dello Russo A, Marzo F, Pelargonio G, Casella M, Bellocchi F, Crea F. High prevalence of myocarditis mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy differential diagnosis by electroanatomic mapping-guided endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Feb 24;53(8):681-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.017
14. Chimenti C, Pieroni M, Maseri A, Frustaci A. Histologic findings in patients with clinical and instrumental diagnosis of sporadic arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jun 16;43(12):2305-13. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.12.056
15. Bruschi JL. Infective endocarditis and its mimics in the critical care unit. Cunha BA, ed. *Infectious Diseases in Critical Care.* 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2007, pp. 261-2.

Информация о соавторах:

Трунина Инна Игоревна, доктор медицинских наук, врач-детский кардиолог, заведующая отделением кардиологии Детской городской клинической больницы им. З.А.Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. В.А.Таболкина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28
Телефон: (495) 496-7490
E-mail: itrulina@mail.ru
ORCID ID <http://orcid.org/0000-0001-9627-2833>

Чебуркин Андрей Андреевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования
Адрес: 125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28
Телефон: (495) 949-1722
E-mail: aacaac@yandex.ru

Мазанкова Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования
Адрес: 125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28
Телефон: (495) 949-1722
E-mail: mazankova@list.ru

Тихомиров Дмитрий Сергеевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научной лаборатории вирусной безопасности трансфузий крови и ее компонентов Национального медицинского исследовательского центра гематологии Минздрава России
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4
Телефон: (495) 612-4551
E-mail: tihomirovgnc@bk.ru
ORCID ID <http://orcid.org/0000-0002-2553-6579>

Туполева Татьяна Алексеевна, кандидат медицинских наук, заведующий отделом вирусологической диагностики Национального медицинского исследовательского центра гематологии Минздрава России
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4
Телефон: (495) 612-4551
E-mail: ttupoleva@mail.ru
ORCID ID <http://orcid.org/0000-0003-4668-9379>

Карелина Екатерина Викторовна, врач ультразвуковой диагностики отделения кардиологии Детской городской клинической больницы им. З.А.Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы
Адрес: 125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28
Телефон: (495) 496-9100
E-mail: katkarelina@gmail.com

Information about co-authors:

Inna I. Trunina, MD, PhD, DSc, pediatric cardiologist, chief of the department of cardiology, Z.A.Bashlyaeva Children City Clinical Hospital; professor of the V.A.Tobolin department of hospital pediatrics N.I.Pirogov Russian National Research Medical University
Address: 28 Geroev Panfilovtsev str., Moscow, 125480, Russian Federation
Phone: (495) 496-7490
E-mail: itrulina@mail.ru
ORCID ID <http://orcid.org/0000-0001-9627-2833>

Andrey A. Cheburkin, MD, PhD, DSc, professor of the department for children infectious disease, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Address: 28 Geroev Panfilovtsev str., Moscow, 125480, Russian Federation
Phone: (495) 949-1722
E-mail: aacaac@yandex.ru

Ludmila N. Mazankova, MD, PhD, DSc, professor, chief of the department for children infectious disease, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Address: 28 Geroev Panfilovtsev str., Moscow, 125480, Russian Federation
Phone: (495) 949-1722
E-mail: mazankova@list.ru

Dmitriy S. Tikhomirov, PhD in biology, senior researcher in laboratory of viral safety of blood transfusion, National Research Center for Hematology
Address: 4 Novyi Zykovskii proezd, Moscow, 125167, Russian Federation
Phone: (495) 612-4551
E-mail: tihomirovgnc@bk.ru
ORCID ID <http://orcid.org/0000-0002-2553-6579>

Tatiana A. Tupoleva, MD, PhD, head of virology department in National Research Center for Hematology
Address: 4 Novyi Zykovskii proezd, Moscow, 125167, Russian Federation
Phone: (495) 612-4551
E-mail: ttupoleva@mail.ru
ORCID ID <http://orcid.org/0000-0003-4668-9379>

Ekaterina V. Karelina, sonogdapher in the department of cardiology in Z.A.Bashlyaeva Children City Clinical Hospital
Address: 28 Geroev Panfilovtsev str., Moscow, 125480, Russian Federation
Phone: (495) 496-9100
E-mail: katkarelina@gmail.com