

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АТИПИЧНОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У РЕБЕНКА 3 ЛЕТ

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, ГБУЗ ЧОДКБ, г.
Челябинск, Россия

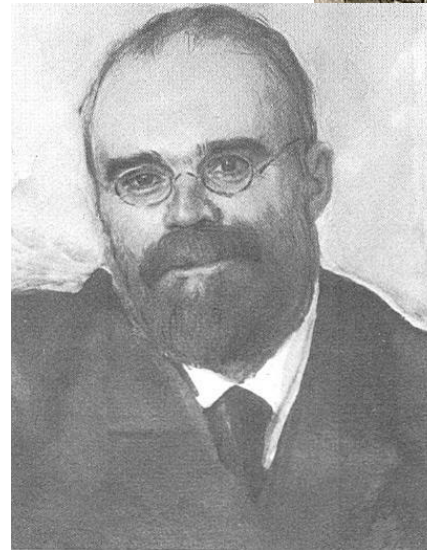
АКТУАЛЬНОСТЬ

- **Abstract.** // В статье приводится описание клинического наблюдения ребенка с атипичным началом первичного инфекционного эндокардита, протекающего под «маской» ювенильного артрита с системным началом и торпидного к терапии. Инфекционный эндокардит — заболевание сердца инфекционной природы с первичным поражением эндокарда, клапанов сердца, связочного аппарата с последующей диссеминацией процесса в различные органы. Инфекционный эндокардит до настоящего времени остается заболеванием, сложным для диагностики и непредсказуемым по исходам, и регистрируется во всех странах мира независимо от климатогеографической зоны. За последние десятилетия заболеваемость инфекционным эндокардитом увеличилась в 3-4 раза, рост наблюдается даже в экономически развитых странах. //

- Среди пациентов, поступающих в ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница» (ЧОДКБ), нередко встречаются дети, имеющие при поступлении синдромальный диагноз «лихорадка неясного генеза». Спектр заболеваний, лежащих в основе этого синдрома, достаточно широк и включает различные заболевания инфекционной природы, ювенильный артрит с системным началом, диффузные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты, злокачественные опухоли, а также другие разнообразные по своему происхождению заболевания. Генерализованные или локальные инфекционно-воспалительные процессы составляют 30-50 % всех случаев лихорадки неясного генеза. Одной из грозных, но не частых причин является инфекционный эндокардит (ИЭ) [7].
- ИЭ регистрируется во всех странах мира независимо от климатогеографической зоны. За последние десятилетия заболеваемость ИЭ увеличилась в 3-4 раза, рост наблюдается даже в экономически развитых странах. В США и странах Западной Европы заболеваемость ИЭ колеблется от 25 до 93 на 1 млн населения, в России — 46,3 [3]. ИЭ у детей и подростков (в отличие от взрослых) — весьма редкое, а у грудных детей — редчайшее заболевание, частота которого составляет 3,0-4,3 случая на 1 млн населения в год [1, 6]. В Новосибирске распространенность первичного ИЭ в популяции детей и подростков составляет 0,15 : 10 000 в год [6]

Определение

- ИЭ — заболевание сердца инфекционной природы с первичным поражением эндокарда, клапанов сердца, связочного аппарата с последующей диссеминацией процесса по различным органам [1, 8]. Первое описание ИЭ относится к 1646 году, когда Lozare Riviere обратил внимание на повреждение эндокарда при «злокачественной лихорадке» [2]. В России заболевание впервые описал А. П. Ланговой в 1884 году [1]. Но, несмотря на то, что описано заболевание так давно, ИЭ до настоящего времени остается заболеванием, сложным для диагностики и непредсказуемым по исходам [3].



- Несмотря на значительный прогресс диагностических возможностей, хирургического и антибактериального лечения за последние десятилетия, летальность от ИЭ существенно не снизилась и остается на уровне 11-27 % во время лечения в стационаре, 18-40 % — при длительной оценке и достигает 84 % в тяжелых случаях острого ИЭ [4]. При некоторых высоковирулентных видах микроорганизмов, а также при грибковом ИЭ летальность может достигать 70-98 % [5]. Правильная и своевременная диагностика заболевания позволяет раньше назначить адекватную терапию и тем самым улучшает прогноз.
- *Результаты собственного клинического наблюдения. Описан клинический случай ИЭ у ребенка с атипичной манифестацией (под «маской» ювенильного артрита с системным началом), торпидного к терапии.*

Клинический случай

- Мальчик, 3 года, поступил в отделение кардиологии и ревматологии ЧОДКБ 03.04.2018 с жалобами на лихорадку до 40 °С, выраженную слабость, одышку, тахикардию, периодически возникающую пятнистую эритемную сыпь, снижение аппетита.

Anamnesis morbi. Объективные и данные исследований.

- Со слов мамы болен с 18.11.2017, когда на фоне полного здоровья отмечен подъем температуры до 40 °С, заложенность носа. Тогда участковым педиатром выставлен диагноз «острое респираторное заболевание», в комплексе лечения мальчик получал эргоферон, амоксилав, но все — без эффекта. 28.11.2017-15.12.2017 больной находился в педиатрическом отделении ДГКБ №2 9 г. Челябинска. Получал иммуноглобулин внутривенный (ИГВВ) и антибактериальную терапию: в/м цефтриаксон, сульфасин, амикацин, в/в цилапенем, ванкомицин. Лихорадка сохранялась. 04.12.2017 появилась мелкопапулезная зудящая сыпь с геморрагическим компонентом на туловище, артралгии, нарушение походки, увеличились размеры печени до +3 см. С 07.12.2017 по 11.12.2017 получал в/м дексаметазон 4 мг/сут с улучшением состояния, нормализацией температуры. После отмены дексаметазона лихорадка возобновилась. По результатам костномозговой пункции гемобластоз исключен. Бакпосевы крови не обнаружили микробных агентов.

- 15.12.2017 пациент переведен в ревматологическое отделение ДГКБ № 8 г. Челябинска, где выставлен диагноз «ювенильный артрит с системным началом». Проводилось лечение: пульс-терапия метилпреднизолоном (17-25 мг/кг на инфузию № 12), ВВИГ в/в, однократно эндоксан 600 мг, в/м метотрексат 10 мг/неделю. 29.12.2017 начата терапия тоцилизумабом по 160 мг каждые 2 недели.
- 12.01.2018 ухудшение состояния с появлением геморрагической сыпи на груди, одышки, болей в грудной клетке, нарастание размеров печени до +6 см. По данным визуализирующих методов обследования выявлены перикардит, плеврит, изменения в миокарде, дисковидные ателектазы в легких. Отмечено повышение ферритина более 1500 нг/мл, нарастание СОЭ до 50 мм/час, повышение ЛДГ, АСТ, АЛТ. Состояние расценено как синдром активации макрофагов на фоне основного заболевания. 26.01.2018 начата терапия метипредом 6 мг/сут перорально, циклоспорин 4 мг/кг/сут (только 4 дня, отменен в связи с появлением сыпи); болевые ощущения без определенной локализации, снижение общей активности, беспокойный сон. 02.02.2018 у больного выявлены синовиты голеностопных, плечевых суставов, правого лучезапястного, проксимального межфалангового сустава 2-го пальца правой кисти. 07.02.2018 появились гиперкинезы, нарушение речи, глотания, которые сохранялись в течение нескольких дней. С 22.02.2018 доза пероральных глюкокортикостероидов увеличена до 10 мг метипреда.

- С 27.02.2018 по 02.03.2018 пациент находился в НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой (г. Москва), где при дообследовании заподозрен инфекционный эндокардит. За время нахождения в НИИ ревматологии подъем температуры до 38 °С, нарастание признаков общей интоксикации, кратковременный эпизод эритематозной сыпи, небольшое нарастание размеров лимфоузлов, при аускультации сердца выявлен грубый систолический шум во всех точках. Получал лечение: метипред 6 мг/сут перорально, в/в лендацин 1,0 г/сут, флуконазол в/в 80 мг/сут. На фоне этого лечения отмечена положительная динамика суставного синдрома, уменьшилась лимф-аденопатия, нет сыпи, печень и селезенка не увеличены.
- Пациент переведен в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» (г. Москва), где находился с 02.03.2018 по 21.03.2018. 02.03.2018 ему выполнено оперативное лечение: удалены вегетации, санация и ушивание задней створки митрального клапана. Послеоперационный период протекал с резистентной к медикаментозной терапии субфебрильной
- и фебрильной температурой, с изменениями лабораторных показателей, характерными для сохраняющегося воспалительного процесса. Посевы вегетаций, крови, мокроты отрицательные. Прокальцитониновый тест 07.03.2018 — 0,67 нг/мл, 12.03.2018 — 2 нг/мл, 19.03.2018 — 0,29 нг/мл.

- **Заключение по прижизненному патолого-анатомическому исследованию операционного материала от 02.03.2018:** фрагменты тромбов с массами фибрина. Встречаются скопления нейтрофильных лейкоцитов с явлениями кариорексиса. По периферии тромботических масс картина организации с обилием клеток фибробластического ряда. Нельзя исключить наличие инфекционного продуктивного тромбоэндокардита с незначительной активностью.
- Получал лечение: ванкомицин, цефтриаксон, меропенем, флуконазол, ацекардол, ди-гоксин, диклофенак, переливание эритроци-тарной взвеси, тромбоконтрата.
- 20.03.2018 консультация ревматолога НИИ ревматологии: 17-18-е сутки после оперативного лечения по поводу удаления вегетаций на фоне инфекционного эндокардита. В течение указанного периода отмечались подъемы температуры тела до фебриль-ных цифр в 1-е сутки, далее с 7-8-х суток после операции с неудовлетворительным ответом на жаропонижающие и стойкой нормализацией температуры на фоне дексаме-тазона, периодически жалобы на боли в ногах, преимущественно в области голеней, дважды эпизоды нестойкой сыпи по типу аллергической (?), купировавшейся на фоне антигистаминных препаратов. На момент осмотра кожные покровы и видимые слизистые без элементов сыпи. Незначительно увеличены заднешейные лимфоузлы. Клинических данных за висцериты нет, печень +1 см, селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет. Общее снижение мышечного тонуса. Все суставы визуально не изменены, движения безболезненные, в полном объеме, сомнительное ограничение движений в шейном отделе позвоночника (при запрокидывании головы). Обращено внимание на отсутствие корреляции между эпизодами фебрильной лихорадки и данными общего анализа крови (на момент возобновления лихорадки не было лейкоцитоза, тромбоцитоза).

- Таким образом, на момент осмотра достоверных клинических признаков ревматического заболевания нет. Однако ревизия сроков развития лихорадки (с 1415-х суток после последнего введения тоцилизумаба, 2-3-и сутки после отмены дексаметазона), достоверный положительный ответ на возобновление глюкокортикостероидов не позволяют в настоящее время полностью опровергнуть диагноз сопутствующего ювенильного артрита с системным дебютом либо иного аутовоспалительного заболевания. Целесообразно возобновить прием пероральных глюкокортикостероидов (преднизолон 7,5 мг/сут либо метипред 6 мг/сут с отменой дексаметазона), продолжить прием НПВП (диклофенака 3 мг/кг в сутки в 2-3 приема). Учитывая соматически удовлетворительное состояние ребенка после выполненной операции, нахождение пациента в условиях специализированного кардиохирургического стационара не требуется.

- Мальчик **выписан 21.03.2018**, направлен в стационар ДГКБ № 8 г. Челябинска. С 22.03.2018 по 03.04.2018 находился в ревматологическом отделении ДГКБ № 8 г. Челябинска. За время нахождения в ДГКБ № 8 течение заболевания нестабильное, с повышением температуры до 39-40 °С, торпид-ное к проводимой терапии. На высоте лихорадки отмечено появление гиперемии щек, неяркой сыпи на теле и конечностях по типу ливедо, появление капиллярита на ладонях. 29.03.2018 после проведения МРТ, МСКТ с контрастным усилением под наркозом ухудшение состояния, подъем температуры тела, выраженная слабость, отказ самостоятельно ходить и вставать на ноги. Получал лечение: диклофенак, гепарин, дигоксин до 28.03.2018 (эпизод брадикардии, дигоксин отменен), триампур, энап, тромбоасс, преднизолон 7,5 мг, затем с 26.03.2018 добавлен дексаметазон 8 мг в сут, цефтриак-сон, имипенем в/в, фуросемид, переливание эритроцитарной массы. Учитывая тяжесть состояния ребенка, сложность дальнейшей диагностики, переведен в отделение кардиологии и ревматологии ЧОДКБ.
- Находился в отделении кардиологии и ревматологии ЧОДКБ с 03.04.2018 по 08.08.2018. Состояние при поступлении тяжелое, стабильное. 04.04.2018 на фоне инфузии петаглобина отмечался выраженный цианоз, цианоз дистальных фаланг пальцев рук, ячеистость рисунка, выраженная одышка до 60-70 в минуту, тахикардия до 160/180, повышение температуры тела до 40 °С, сатурация 86-92 %, состояние крайне тяжелое, переведен в ОРИТ № 2.

- С 04.04.2018 по 25.05.2018 ребенок находился в **отделении реанимации и интенсивной терапии**, состояние расценивалось как крайне тяжелое за счет сердечной недостаточности, интоксикационного, астенического синдромов, ежедневной лихорадки до высоких цифр. Отмечались плеврит, полисерозит, эпизоды сыпи, в том числе с геморрагическим компонентом; изменения на ЭхоКГ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, дилатация полости левого предсердия, фиброз и умеренная недостаточность митрального клапана, пролапс задней створки митрального клапана 7 мм, на задней створке неподвижное, плотное объемное образование 3 x 4 мм (дефект шовной пластинки? вегетация?), утолщение листков перикарда. Лабораторно в общем анализе крови лейкоцитоз 11,3-62,7 x 10⁹, анемия (НЬ 71-115 г/л), нейтрофилез за счет сегменто-ядерных нейтрофилов, присутствие незрелых гранулоцитов, повышение СОЭ до 72 мм/ч, уровня ферритина до 649 нг/мл, уровня прокальцитонинового теста (21 нг/мл), транс-аминаз (АСТ до 260 Ед/л, АЛТ 181 Ед/л). Многократные посевы крови, мочи, кала роста не дали. В мазке из зева — *St. viridans*. Осматривался фтизиатром — диаскин-тест отрицательный, данных за туберкулез и туб-инфицирование нет. Гематологом — проводилась костномозговая пункция, данных за лейкоз нет. Состояние расценивалось как вторичный синдром активации макрофагов на фоне инфекционного эндокардита, проводился дифференциальный диагноз с системным вариантом ювенильного артрита, исключение аутовоспалительного заболевания.

- Неоднократно отправлялись запросы в ведущие федеральные клиники России, проводились консультации по телефону, телеконференция с НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва: РДКБ — отказ в госпитализации;
- НМИЦ им. Алмазова — в настоящее время протекает системная воспалительная реакция, вероятен аутоиммунный генез, отказ в госпитализации; НИИ педиатрии им. Вель-тищева — отказ в госпитализации; НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва — по рекомендации иммунологов центра отправлена кровь для проведения исследования — панель NGS ИММУНОЛОГИЯ, по настоящий момент — ожидание ответа; НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева — ожидание ответа.
- В результате динамического наблюдения выставлен диагноз:
- ***I33.0 Инфекционный эндокардит, первичный, подострое, тяжелое течение, НК 2Б, ФК 2. Недостаточность митрального клапана 2-й степени.***
- ***Состояние после удаления вегетаций, санации и ушивания задней створки МК в условиях ИК, гипотермии и ФХКП (02.03.2018).***
- ***Слипчивый перикардит.***
- ***Плеврит. Ателектазы легких.***
- ***Вторичный синдром активации макрофагов.***

- Проводилось лечение: переливание эри-тромассы; инфузия ИГВВ (гамунекс, окта-гам); антибактериальная терапия со сменой и различными комбинациями антибактериальных препаратов (меропенем + ванкоми-цин, ципрофлоксацин, линезолид, амикацин, вицеф, с 16.06.2018 смена на цефалоспорин IV поколения цефепим, на фоне применения которого достигнуто купирование лихорадки, постепенно нормализовались лабораторные показатели), противогрибковая терапия (флуконазол, микамин); пульс-терапия ме-тилпреднизолоном, внутривенно дексаме-тазон 12 мг/сут, медрол 12 мг/сут с постепенным снижением дозы и полной отменой; гепаринотерапия; коррекция сердечной недостаточности.
- 27.07.2018 отсутствие лихорадки в течение 4 недель, удовлетворительное самочувствие ребенка, на фоне продолжающейся антибактериальной терапии цефепимом отмечались лейкопения до $2,6 \times 10^9/\text{л}$, сверхтяжелая нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов $330 \times 10^9/\text{л}$), повторно проводилась пункция костного мозга, консультация гематолога, гемобластоз исключен, показаний для применения КСФ нет. После отмены антибактериальной терапии лабораторные показатели нормализовались.

- После купирования лихорадки, нормализации лабораторных показателей, пролонгированного применения антибактериальной терапии до 4 недель от нормализации температуры тела ребенок повторно осмотрен кардиохирургами, проведена ЭхоКГ в ФЦССХ г. Челябинска 08.08.2018: фиброз створок митрального клапана, признаки перфорации задней створки митрального клапана + в основании задней створки флотирует шовный материал, пролабирующий через МК в ЛЖ, создавая незначительную обструкцию кровотоку (МГД 10 мм рт. ст., СГД 5 мм рт. ст.). Митральная недостаточность 2-й степени (по объему умеренная). Умеренное преобладание левых камер сердца. Рекомендовано продолжить коррекцию сердечной недостаточности. Осмотр в ФЦССХ через 3 месяца (решить вопрос о времени оперативного вмешательства по поводу недостаточности митрального клапана).
- Ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии, самостоятельно ходит, интеллектуальное развитие соответствует возрасту, 07.09.2018 полная отмена метипре-да, получает коррекцию сердечной недостаточности — капотен, верошпирон; планируется оперативное вмешательство по поводу недостаточности митрального клапана.

Заключение

- Таким образом, начало заболевания у ребенка протекало в виде выраженного системного воспалительного ответа (лихорадка, сыпь, симптомы интоксикации, артралгии, лимфаденопатия, гепатомегалия, повышение СОЭ, СРБ, ферритина), без локальной симптоматики со стороны сердца, что вызвало затруднения в установлении диагноза. Ребенок лечился с диагнозом «ювенильный артрит с системным началом, синдром активации макрофагов» и получал иммуносупрессивную терапию с частичным эффектом. Изменения со стороны эндокарда в виде вегетаций были выявлены только через 3 месяца. Дифференциальный диагноз проводился с онкогематологической патологией, инфекционными заболеваниями, аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями даже после оперативного лечения инфекционного эндокардита (в связи с сохраняющейся лихорадкой, гормонозависимостью).

Заключение

- Проводилась длительная антибактериальная, противогрибковая терапия, вводился ВВИГ, но заболевание протекало волнообразно, с короткими периодами улучшения, сохранялась гормонозависимость. Улучшение наступило через 4 месяца после оперативного лечения на фоне цефалоспоринов IV поколения **цефепима**, купировалась лихорадка, исчезли проявления системного воспаления. Постепенно удалось отменить глюкокортикостероиды и выписать ребенка в состоянии ремиссии.
- Наблюдаемый случай является примером *атипичного течения инфекционного эндокардита, торпидного к терапии антибиотиками*. Данное наблюдение говорит о необходимости включения инфекционного эндокардита в дифференциально-диагностический поиск у ребенка с синдромом системного воспаления.

Литература

- 1. Кардиология детского возраста / под ред. А. Д. Царегородцева, Ю. М. Белозерова, Л. В. Брегель. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — С. 462-516.
- 2. Андросова Т., Таранова М., Козловская Л. и др. Особенности течения и лечения инфекционного эндокардита // Врач. — 2008.
— № 6. — С. 21-23.
- 3. Кисляк С. В. Современный инфекционный эндокардит: клинико-морфологические особенности в эволюционном аспекте и взаимосвязь с антифосфолипидным синдромом: дис. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 2009. — 121 с.
- 4. Суджаева С. Г., Феоктистова Н. В. Инфекционный эндокардит: эпидемиология и этиология // Медицинские новости. — 2012. — № 6. — С. 17-19.
- 5. Барбараш О. Л., Брусина Е. Б., Смако-тина С. А. и др. Инфекционный эндокардит. — Кемерово, 2007. — 11 с.
- 6. Соболева М. К., Белов Б. С. Инфекционный эндокардит у детей // Русский медицинский журнал. — 2006. — № 8. — С. 630.
- 7. Дворецкий Л. И. Лихорадка неясного генеза: реальна ли расшифровка? // Русский медицинский журнал. — 1998. — № 8. — С. 5.
- 8. Инфекционный эндокардит: клинические рекомендации. — 2016. — 39 с.