

ВИРУСНЫЕ МИОКАРДИТЫ: ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ, ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ

Т.В. Антонова^{1,2}, Н.С. Жевнерова^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

² Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Viral myocarditis: etiology and pathogenesis, problems of diagnostics

T.V. Antonova^{1,2}, N.S. Zhevnerova^{1,2}

¹ Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg

² Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg

Резюме. В обзоре представлены данные о наиболее значимых этиологических факторах вирусных миокардитов и относительно новых возбудителях, с учетом возможностей современной верификации вирусных болезней. Рассмотрены некоторые аспекты патогенеза вирусного поражения миокарда, позволяющие судить о перспективах их использования в диагностике и прогнозе течения заболевания. Обсуждены трудности и возможности современной диагностики вирусных миокардитов.

Ключевые слова: вирусный миокардит, этиология, диагностика, патогенез

Abstract. The review provides data on the most important etiological factors of viral myocarditis and on relatively new pathogens, based on the capabilities of modern verification of viral diseases. Some aspects of pathogenesis of viral myocardial damage giving the indication of the prospects for their use in the diagnostics and prognosis of the disease are considered. The challenges and possibilities of modern diagnostics of viral myocarditis are discussed.

Key words: viral myocarditis, etiology, diagnostics, pathogenesis

Введение

Миокардиты являются закономерными осложнениями ряда инфекционных заболеваний. Широкое распространение вирусных заболеваний, тропность вирусов к эндотелиоцитам и миокарду, возможность длительной персистенции возбудителей в организме объясняют стойкий интерес к вирусным повреждениям сердца. Повышенное внимание к этому вопросу в последнее время связано с современным этапом изучения вирусных болезней, который характеризуется накоплением новых научных данных, основанных на широком внедрении в практику высокоинформативных диагностических тестов: иммуноферментный анализ, реакция иммунофлюоресценции и молекулярно-биологические методы. Эти методы позволяют не только диагностировать вирусную инфекцию по наличию возбудителя в различных биологических жидкостях и тканях, но и оценить активность (репликативную активность возбудителя) и стадию инфекционного процесса. Соответственно, новые возможности диагностики вирусных инфекций открывают перспективы уточнения причин и патогенеза воспалительных заболеваний миокарда, их связи с вирусными инфекциями.

Трудности диагностики вирусных миокардитов

Следует отметить, что в настоящее время мы не располагаем данными об истинном распространении вирусных миокардитов, что, в первую очередь, обусловлено объективными трудностями их выявления. Диагностика вирусного миокардита, основанная на убедительной доказательной базе, остается одной из ключевых проблем этой патологии.

Миокардит может развиваться на разных стадиях инфекционного процесса. В острую фазу вирусных инфекций врачи проявляют заинтересованность в отношении возможного развития миокардита, между тем все клинические симптомы, как и изменения на ЭКГ, неспецифичны и могут быть расценены как проявления синдрома интоксикации, свойственного вирусным инфекциям. Однократная регистрация ЭКГ малоинформативна для оценки вирусного поражения миокарда, кроме того, исследование не является обязательным при обследовании больных вирусными инфекциями, особенно молодого возраста, и значение этого метода диагностики весьма ограничено. Можно предположить, что клинически выявляются

преимущественно тяжелые, реже среднетяжелые формы миокардита. Не улучшают диагностику миокардитов «рутинные» методы обследования больных.

Известно, что не всегда есть корреляция между применяемыми в практике биохимическими показателями воспаления и морфологическими изменениями миокарда, то есть наличие воспаления может не подтверждаться лабораторными тестами. При миокардитах могут отсутствовать корреляции изменений на ЭКГ, биохимических и клинических данных [1], что значительно затрудняет диагностику. Более того, симптоматика миокардита нередко появляется в периоде реконвалесценции острой вирусной инфекции, после выписки из стационара, при этом часто малосимптомное течение миокардита не заставляет пациента обращаться к врачу. При подозрении на развитие миокардита убедительная верификация диагноза возможна на основании результатов такого современного метода диагностики, как эндомиокардиальная биопсия, на сегодняшний день еще трудновыполнимого в реальной практике и не лишённого недостатков. В практике используются инструментальные методы обследования больных, ведётся поиск новых возможностей неинвазивных методов, позволяющих оценивать наличие воспалительных процессов в миокарде [2–4].

Особенное внимание в последние годы уделяется выяснению точной этиологии миокардита, поскольку от этого во многом зависит дальнейшее ведение пациента и успешность лечебных мероприятий [5].

Хорошо изучены миокардиты при бактериальных инфекциях, таких как брюшной тиф, дифтерия, кокковый сепсис, стрептококковая инфекция, туберкулез, сифилис, лептоспироз, сыпной тиф, возвратный тиф, системный клещевой боррелиоз. Долгое время основная роль в развитии неревматических миокардитов отводилась именно бактериальным инфекциям, что отчасти связано с недостаточным использованием вирусологических исследований в диагностике респираторных, кишечных и других инфекций [6].

В настоящее время известно, что вирусные инфекции являются самой частой причиной развития инфекционного миокардита [4, 7–13]. У 50–80% больных с воспалительными изменениями миокарда находят связь с предшествующей вирусной инфекцией [7, 14–17]. Однако не всегда у больных миокардитом удается выделить вирусы или их геном из миокарда, что было показано в многоцентровом европейском исследовании по изучению эпидемиологии и лечения воспалительных заболеваний сердца ESETCID, опубликован-

ном в 2000 г. [16]. Показано, что «период сцепления» острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и кардиологических симптомов составляет 7–28 дней. Вследствие этого доказать вирусную этиологию миокардита оказывается сложно, что является еще одной серьезной проблемой в изучении вирусных миокардитов.

С момента возникновения вирусной инфекции до появления клиники миокардита может пройти достаточно продолжительное время, за которое происходит спонтанная или иммуноопосредованная элиминация вируса из организма, что объясняет отрицательные результаты поиска вирусов или их геномного материала в тканях сердца [18, 19].

Природа вирусов, способных вызывать поражение миокарда, многообразна. По результатам эндомиокардиальной биопсии частота обнаружения вирусов в миокарде, по данным разных авторов, варьирует от 3 до 60% [5, 17].

Обнаружить вирусы в миокарде можно прямым методом с помощью биопсии миокарда и проведения ПЦР. При этом диагностическое значение имеют лишь позитивные результаты биопсии, которые при очаговом поражении миокарда зависят от того, из какого участка сердца взят материал [20]. Исследования на животных показали, что определить вирусную репликацию в миокарде можно только в первые две недели от начала заболевания, когда симптомов миокардита может не быть или они минимальны [21].

Доказать вирусную природу миокардита можно также косвенно, по диагностически значимому нарастанию титра вирус-нейтрализующих антител в сыворотке крови пациента, однако титр антител повышается медленно, и нередко результаты этого исследования имеют ретроспективное значение. Кроме того, не всегда положительные данные серологических исследований совпадают с обнаружением вирусного генома в ткани миокарда при эндомиокардиальной биопсии и наоборот [11].

Считается, что инфекционно-токсический миокардит в большинстве случаев характеризуется доброкачественным течением и заканчивается выздоровлением. В то же время миокардит может приводить к развитию тяжелой сердечной недостаточности и летальному исходу [5, 22, 23]. Не исключено, что резидуальные изменения миокарда вследствие перенесенного острого воспаления оказывают влияние на развитие отдаленных событий со стороны сердечно-сосудистой системы. Примером может служить рассмотрение инфекционного миокардита как причины аритмий.

Проспективные наблюдения показали, что наиболее частой причиной развития аритмий

у лиц молодого возраста является миокардит [6, 24, 25]. Нарушение ритма сердца наблюдается у 30% перенесших миокардит различной этиологии, в том числе протекающий в легкой и средне-тяжелой формах. Через год после перенесенного миокардита на ЭКГ у части пациентов сохраняются такие изменения, как нарушение реполяризации миокарда, различные нарушения ритма, нарушение внутрижелудочковой проводимости. Считается, что не только патологические аритмии, но и единичные экстрасистолы, сохраняющиеся в отдаленном периоде, могут быть связаны с имевшим место воспалительным процессом в сердечной мышце, при этом желудочковые экстрасистолы могут быть единственным клиническим проявлением перенесенного миокардита [25–28].

Выявляемые при эндомикардиальной биопсии такие постмиокардитные изменения, как эндомикардиальный или интерстициальный фиброз у лиц с нарушениями ритма, ставят под сомнение существование идиопатических аритмий вообще [24, 26]. Известно, что мелкие фиброзные очаги в сердечной мышце могут обладать повышенной аритмогенностью.

Л.Б. Митрофанова [29] при гистологическом исследовании 30 сердец умерших больных с ИБС и материала ушка правого предсердия 66 больных с пороками сердца и ИБС, страдающих фибрилляцией предсердий, пришла к заключению, что в подавляющем большинстве случаев изменения в сердце сводятся к хроническому миокардиту. Наиболее вероятно причиной развития фибрилляции предсердий у этих больных явилась обнаруженная персистенция вирусов в миокарде: VP 1-антиген энтеровирусов был выявлен во всех случаях, экспрессия антигена парвовируса В19 выявлена у 90%, аденовирус был выявлен у 18% больных, вирус простого герпеса определялся у 27% больных с фибрилляцией предсердий. Интересным является тот факт, что признаки хронического вирусного миокардита при фибрилляции предсердий были выявлены у всех обследованных больных с ИБС (30 аутопсий).

Таким образом, можно предположить, что вирусные миокардиты встречаются значительно чаще, чем регистрируются, что связано с трудностями распознавания острого миокардита в случаях нетяжелого течения, критерии верификации вирусной природы поражения сердца также трудно достижимы в повседневной медицинской практике.

Спектр возбудителей вирусных миокардитов

Наибольшей кардиотропностью обладают энтеровирусы, особенно вирусы Коксаки группы В. Эти вирусы считаются причиной половины всех

случаев вирусных миокардитов [7–9, 14, 15, 31]. I. Gaaloul et al. [32] с 2006 по 2010 г. изучили 48 случаев внезапной смерти молодых людей с клиникой воспалительного заболевания миокарда. У 12,5% обследованных с использованием постмортально иммуногистохимических и молекулярных методов ПЦР и ПЦР-гибридизации в миокарде был обнаружен энтеровирус Коксаки В.

Показано значение в этиологии миокардита и других вирусов: ЕСНО, полиомиелита, простого герпеса, герпеса 6 типа, Эпштейна – Барр (ВЭБ), ЦМВ, эпидемического паротита, кори, краснухи, аденовирусов, вирусов гриппа А и В, вируса иммунодефицита человека, вирусов гепатитов В, С [11, 16, 33–39]. На мембране кардиомиоцитов обнаружены специфические рецепторы, например, Coxsackie adenovirus receptor (CAR), объясняющие сродство ткани миокарда с вирусами Коксаки и аденовирусами 2-го и 5-го типов [40].

В исследовании Ю.И. Новикова и соавт. (2003) [24] у 31 из 44 (70%) обследованных больных острым вирусным миокардитом выявлены серологические маркеры инфекций, из них в 27 (61%) случаях – это вирус Коксаки группы В, в 3 случаях – вирус гриппа А₂ и в одном случае – аденовирус. У трех пациентов вирусный миокардит развился после серозного менингоэнцефалита, ветряной оспы, вирусного гепатита В.

В исследованиях последних лет установлена роль других кардиотропных вирусов, в частности, парвовируса В19. Так же, как и вирусы Коксаки типа В и аденовирусы типов 2 и 5, парвовирус В19 часто является причиной воспалительных заболеваний сердца у детей и взрослых, что было доказано при изучении эндомикардиальных биоптатов с помощью иммуногистохимических и гистопатологических методов диагностики [41]. Показано, что врожденная парвовирусная инфекция может приводить к фатальным для плода заболеваниям миокарда, таким как миокардит и дилатационная кардиомиопатия [23]. В исследовании G. Enders et al. (1998) [42] геном парвовируса В19 был обнаружен в ткани миокарда у 4 из 31 больного с клиническими проявлениями миокардита и гистологической картиной вялотекущего или очагового миокардита.

По данным F. Mahfoudl et al. (2011) [11], эндомикардиальная биопсия была проведена 124 пациентам с клиникой острого и подострого миокардита. У 58 пациентов (47%) вирусный геном был обнаружен в миокарде методом ПЦР, при этом чаще встречался парвовирус В (19 человек, 33,2%). Вирус герпеса 6-го типа выделен у 10 (8%) человек, ВЭБ – у 7 (6%) пациентов. Энтеровирусный геном был обнаружен в миокарде у 5 (4%) пациентов, аде-

новирусный — у 3 (2%) пациентов. Тринадцать пациентов (10%) были инфицированы двумя и более кардиотропными вирусами, при этом у 11 определялся парвовирус В. Ранее U. Kuhl et al. [17] показали, что присутствие в миокарде разных вирусов ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при остром миокардите.

У 20 (16%) больных острая вирусная инфекция была подтверждена серологически, и только у 5 из 124 пациентов (4%) серологическое подтверждение вирусной инфекции совпадало с обнаружением этого же вируса в миокарде.

Частота выделения вирусного генома из миокарда у лиц с наличием воспалительной инфильтрации, подтвержденной иммуногистохимически, составляла 59%. У лиц без воспалительных изменений в миокарде вирусный геном определялся в 33% случаев. Это еще раз иллюстрирует сложности доказательства вирусной этиологии миокардита и верификации инфекционного диагноза.

Причиной фатальных тяжелых миокардитов у взрослых может быть ЦМВ, геном этого вируса был обнаружен в миокарде при аутопсии с помощью методов ПЦР и ДНК-гибридизации. V. Kito et al. [43] обнаружили ДНК цитомегаловируса в ткани миокарда у 7 из 25 больных миокардитом.

Т.В. Толстикова et al. [44] наблюдали больных детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет с клинико-лабораторной картиной ВЭБ-инфекции. Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдались следующие осложнения: миокардит у 12,5%, инфекционный коронарит — у 37,5%, синдром Кавасаки — у 17,5%, эндокардит — у 2,5% обследованных.

В период подъема заболеваемости ОРВИ миокардит выявлялся у 1–15% больных. При гриппе у 1–5% пациентов обнаруживали клинические и инструментальные признаки миокардита [15]. В.И. Кожокару, Ю.В. Лобзин и соавт. [45] наблюдали 114 больных тяжелой формой гриппа, находящихся в отделении интенсивной терапии. У 84 (73,7%) пациентов был лабораторно подтвержден грипп А Н₁Н₁, у остальных диагноз гриппа был установлен клинико-эпидемиологически. Острый тяжелый миокардит осложнил течение инфекции у 26 (22,8%) больных.

Вирусы гепатитов не являются частой причиной миокардита, между тем, по мнению П.Е. Крель и соавт., вирус гепатита В обладает тропностью к кардиомиоцитам [46]. В исследовании Q. Rong et al. [47] показано, что вирус гепатита В не реплицируется в эндотелии, а первично поражает эндотелиальные клетки-предшественники, которые могут служить своеобразными внутрисосудистыми «переносчиками

вируса», так как, циркулируя в крови и участвуя в формировании капиллярной сети различных органов, осуществляют доставку возбудителя к ишемизированным тканям. Результаты проведенного экспериментального исследования позволили китайским авторам высказать предположение о потенциальной роли циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников в развитии миокардита и других внепеченочных проявлений HBV-инфекции. В литературе имеются единичные сообщения о развитии миокардита при остром гепатите В [48–51], хотя в фундаментальном руководстве по сердечно-сосудистой патологии, изданном в Филадельфии еще в 1992 г., HBV фигурирует среди инфекционных агентов, вызывающих миокардит [52].

Следовательно, возбудители миокардита представлены широким спектром вирусов, которые способны инициировать воспалительный процесс в миокарде разной степени выраженности и с разной частотой.

Некоторые аспекты патогенеза вирусных миокардитов

Выделяют 3 фазы развития вирусного миокардита [9, 40, 53], причем после каждой фазы может быть выздоровление или переход воспаления в следующую фазу, что определяется, с одной стороны, степенью обсеменения вирусами ткани миокарда и степенью разрушения кардиомиоцитов, с другой стороны — достаточностью и адекватностью иммунного ответа. Недостаточный иммунный ответ может приводить к длительной персистенции вируса в организме, избыточный или извращенный иммунный ответ — к развитию аутоиммунного миокардита.

В первую фазу (первые 5–7 дней) происходит проникновение и репликация вируса в клетках сердца. В разгар заболевания вирус реплицируется во многих тканях: в плазме, клетках эндотелия, В-лимфоцитах, клетках печени, селезенки. Для развития миокардита имеет значение не только кардиотропность, но и кардиовирулентность возбудителя, то есть генетическая способность вызывать заболевание миокарда. В настоящее время картированы участки нуклеиновых кислот, мутации или удаление которых ослабляют кардиовирулентность возбудителя [9]. В этой фазе наблюдается прямое миокардиоцитолитическое действие вируса, что приводит к разрушению кардиомиоцитов вследствие некроза или апоптоза, изменение архитектоники клеток миокарда, нарушение координации сократительной деятельности миокарда [9, 13, 54]. В миокарде формируется воспалительный очаг, активируются натуральные киллеры, накапливаются макрофаги и лимфоциты, особенно Т-хелперы и Т-цитотоксические лимфоциты, ини-

цируется апоптоз инфицированных клеток, что приводит к ограничению распространения вирусов и их элиминации. При адекватном иммунном ответе происходит освобождение от возбудителя в течение 5–7 дней [9, 13, 55].

Сродство ткани миокарда с кардиотропными вирусами может быть объяснено, например, наличием на их мембране специфических рецепторов, связывающихся с вирусами Коксаки и аденовирусами (CAR – Coxsackie Adenovirus Receptor) [40]. Наиболее изученным является патогенез Коксаки В3-миокардита. Эстракардиальным (основным) резервуаром персистенции и репликации вируса Коксаки являются гастроинтестинальный или респираторный тракт, которые служат входными воротами для вируса. Далее вирусные частицы гематогенно проникают во многие органы, в том числе в миокард. Вирусопосредованный цитолиз осуществляется после взаимодействия со специфическими рецепторами на поверхности кардиомиоцитов (CAR), эндоцитоза и репликации. Повреждение миокарда энтеровирусом приводит к изменению архитектоники сердечной мышцы, нарушению сократительной функции сердца, некрозу и индукции апоптоза в клетках, развитию иммунных, позже и аутоиммунных реакций [9, 19].

Вторая фаза развития миокардита характеризуется аутоиммунным повреждением миокарда. Развиваются чрезмерные иммунные реакции против клеток миокарда, при этом вирусы играют роль пускового фактора [15, 21, 56].

Развитие воспалительных изменений в миокарде на ранних сроках болезни связано с непосредственным прямым повреждающим действием вируса, в ответ на которое в дальнейшем происходит активация иммунных механизмов воспаления, аутоиммунных острых или хронических реакций с развитием ремоделирования миокарда [57]. Аутоиммунный процесс является антиген-иницированным, после элиминации возбудителя или при его персистенции поддерживается вырабатываемыми аутоантигенами и антигенами кардиомиоцитов, вследствие чего продолжают иммунные повреждения. Известно, что антигены кардиотропных возбудителей содержат в своей структуре так называемые мимикрирующие антигенные детерминанты, то есть обладают перекрестной реактивностью с антигенами миокарда [18, 36, 58]. Это подтверждается обнаружением антител к кардиомиозину, β -адренорецептору, адениннуклеотидтранслокатору и т.д. Аутоиммунные реакции приводят к увеличению продукции аутоантител к кардиомиоцитам, усилению клеточного иммунного ответа, циркуляции иммунных комплексов в крови и отложению их в миокар-

де. Следовательно, вероятность трансформации первичного вирусного миокардита в аутоиммунный вируснегативный определяется наличием факторов антигенной мимикрии у данных вирусов [10, 18].

Третья фаза патогенеза, соответствующая поздним срокам заболевания, характеризуется развитием воспалительной кардиомиопатии. У части больных по мере развития заболевания с персистенцией вирусов в миокарде, нарушением Fas-опосредованного апоптоза лимфоцитов, продукцией ими аутоантител может происходить трансформация воспалительной кардиомиопатии в дилатационную (ДКМП) [13].

До сих пор нет единого мнения об этиологии кардиомиопатий, особенно ДКМП. Одна из гипотез развития ДКМП – это предшествующий инфекционный миокардит, в частности, вирусный [13, 59]. Во многих научных работах находили косвенные признаки вирусной этиологии кардиомиопатий: развитие дисфункции миокарда после перенесенной Коксаки-инфекции [60], постепенное развитие миокардита с исходом в кардиомиопатию в эксперименте у крыс с персистирующей латентной вирусной инфекцией, обнаружение в миокарде больных кардиомиопатией вирусных белков и вирусных геномов, выделение из миокарда вирусной нуклеиновой кислоты с помощью ПЦР [61].

Основным морфологическим признаком острого миокардита является наличие воспалительного преимущественно лимфоцитарного инфильтрата в ткани миокарда в сочетании с дистрофией или дегенерацией кардиомиоцитов и аллергическим васкулитом [8, 14, 36]. Наблюдается парез и полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, нарушается сосудистая проницаемость с развитием отека стромы. Развивается некроз и дистрофия кардиомиоцитов с нарушением структуры миокарда и последующим развитием фиброза, как правило, после 14-го дня болезни [15]. Вследствие васкулита и внутрисосудистой коагуляции при инфекционном миокардите наблюдается развитие эндотелиальной дисфункции. Кроме увеличения числа лимфоцитов, в миокарде также обнаруживается увеличение числа тучных клеток, что свидетельствует о их вкладе в развитие воспаления. Известно, что тучные клетки могут посредством выработки воспалительных цитокинов (ФНО- α , протеазы) вызывать локальные повреждения в ткани сердца, влиять на синтез коллагена, что приводит к ремоделированию миокарда [1, 62, 63].

К постмиокардитным морфологическим признакам относят гипертрофию миоцитов, интерстициальный фиброз, эндомиокардиальный фиброз и липоматоз [1, 29].

На клеточном уровне о некрозе кардиомиоцитов свидетельствует увеличение площади кардиомиоцитов, связанное с отеком цитоплазмы, накопление детрита в интерстиции [1, 64]. Вследствие гипоксии в очагах воспаления происходит нарушение электролитного баланса и истощение энергетических запасов АТФ из-за нарушения функции митохондрий, что ведет к развитию контрактуры миофибрилл. В кардиомиоцитах могут сочетаться признаки клеточного некроза и апоптоза [1]. Следствием апоптоза считается повреждение ядерного аппарата кардиомиоцитов. Апоптоз может быть вызван как цитотоксическими Т-летками (CD 8+) через высвобождение ими сериновых протеиназ, так и действием цитокинов Т-хелперов 1-го типа и тучных клеток (ФНО- α). При остром миокардите была выявлена связь между наличием большого числа кардиомиоцитов с признаками апоптоза и развитием тяжелой сердечной недостаточности, ведущей к смерти [65].

В генезе повреждения миокарда определенная роль принадлежит природным каталитическим аутоантителам — протеолитическим и ДНК-гидролизующим абзимам [66, 67]. Исследования Н.Р. Палеева и соавт. (2011) [55] показали, что при злокачественном течении миокардита уровни циркулирующих в крови ДНК-гидролизующих абзимов были повышены более чем в 2 раза, тогда как при доброкачественном течении миокардита и у больных миокардитическим кардиосклерозом уровень аутоантител к ДНК был в пределах нормы.

Понимание патогенеза вирусного миокардита на клеточном уровне имеет значение для разработки новых методов диагностики и прогноза течения заболевания, выбора тактики ведения больных. Показано, что определение в сыворотке крови провоспалительных цитокинов при миокардитах имеет большую диагностическую ценность и может конкурировать с инвазивными и инструментальными методами диагностики, однако это весьма трудоемкий процесс из-за низкой концентрации цитокинов в плазме крови и значительно колебания их уровня в зависимости от многих факторов.

Баланс Т-хелперов 1-го и 2-го типа определяет характер иммунного ответа при миокардитах. Известно, что такие цитокины, как интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-3, ФНО- α , α -интерферон продуцируются Т-хелперами 1-го типа, а ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ФНО- α — Т-хелперами 2-го типа. Поэтому удобнее оценивать функциональную активность Т-хелперов 1-го типа по продукции α -интерферона, а Т-хелперов 2-го типа — по концентрации ИЛ-4 [68]. В острой фазе инфекционного миокардита можно выявить повышение в сыворотке крови

ФНО- α , α -интерферона, ИЛ-4, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13 [9, 66, 69].

Воспалительная реакция, согласно биохимическим и морфологическим тестам, начинается на 4-е сутки и наиболее выражена к 21-м суткам болезни. Повышение уровня провоспалительных цитокинов в крови в целом рассматривается как маркер тяжелого течения заболевания.

Инициация и поддержание воспаления при инфекционном миокардите связаны с действием провоспалительных цитокинов Т-хелперов 1-го типа, усиливающих цитотоксический и провоспалительный потенциал иммунокомпетентных клеток, что приводит к элиминации вирусов из организма. В последующем возрастает активность Т-хелперов 2-го типа, что приводит к купированию воспаления [66, 70].

Так, на активность иммунной системы в острой фазе миокардита указывает высокий уровень ИЛ-2 и повышение уровня CD4-лимфоцитов. Также диагностическую ценность в остром периоде миокардита имеет определение в сыворотке крови усиления экспрессии маркеров ранней активации на поверхности лимфоцитов: CD25 (рецептор к ИЛ-2), CD23 (В-клеточный активационный маркер) и CD 71 (рецептор трансферрина). Причем экспрессия данных маркеров активации значительно выше у тех больных, у которых незадолго до исследования были зафиксированы симптомы острого воспаления миокарда, такие как боли в области сердца, проявления сердечной недостаточности [71, 72].

ФНО- α и α -интерферон относятся к цитотоксическим цитокинам, которые участвуют в уничтожении инфицированных вирусами клеток сердца. У больных острым миокардитом в плазме крови наблюдается достоверное увеличение уровня ФНО- α и α -интерферона по сравнению с больными ИБС и здоровыми донорами [73], причем уровень этих цитокинов был достоверно выше у больных со злокачественным течением миокардита по сравнению с доброкачественным миокардитом [74]. Вероятно, факторы регуляции выработки этих цитокинов влияют на течение миокардита. Известно, в частности, что ФНО- α участвует в апоптозе кардиомиоцитов посредством усиления экспрессии на их поверхности Fas-антигена [1]. Кроме того, ФНО- α способен снижать артериальное давление через активацию продукции NO-синтазы и обладает прямым отрицательным инотропным эффектом [9, 73].

Определенную роль в патогенезе инфекционного миокардита играют цитотоксические CD8-лимфоциты, которые непосредственно участвуют в повреждении миокарда. Известна способность CD8 высвобождать перфорин, ко-

торый повреждает мембрану кардиомиоцита, приводя к снижению его сократительной способности и дальнейшему лизису. Также CD8 могут участвовать в инициации запрограммированной гибели клетки, вызывая фрагментацию ее ДНК [73].

При благоприятном течении острого миокардита закономерным является выраженная Т-клеточная активация на раннем этапе, переходящая в В-клеточную активацию с дальнейшей нормализацией показателей иммунной системы. В случаях нарушения естественного торможения иммунного ответа после элиминации вируса из миокарда закономерно развивается иммунное поражение сердца [55].

Заключение

В заключение следует отметить, что в настоящее время происходит интенсивное накопление новых научных данных о патогенезе и этиологии вирусных миокардитов, что позволит расширить представления о значении этой патологии. Это весьма существенно как для инфекционных болезней, так и для кардиологии. Разработка и внедрение в медицинскую практику новых информативных методов диагностики миокардитов и уточнения их этиологии, по-видимому, позволит рассматривать вирусные миокардиты как значительно более распространенную патологию, чем это представляется в настоящее время.

Литература

1. Морозова, М.П. Динамика развития миокардита у крыс, иммунизированных сердечным миозином с неполным адьювантом Фрейнда / М.П. Морозова [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2012. — Т. 98, № 2. — С. 269–282.
2. Бойцов, С.А. Клиническая оценка данных сцинтиграфии с аутолейкоцитами, мечеными ^{99m}Tc-ГМПАО, у больных с малосимптомными неревматическими миокардитами / С.А. Бойцов, М.В. Дерюгин, В.Ю. Сухов // Кардиология. — 2001. — Т. 41, № 11. — С. 48–52.
3. Моисеева, О.М. Сравнительный анализ содержания аутоантител в сыворотке крови как инструмент диагностики воспалительных заболеваний миокарда / О.М. Моисеева [и др.] // Терапевтический архив. — 2012. — Т. 84, № 9. — С. 47–52.
4. Сеницын В.Е. Новые возможности диагностики некоронарогенных поражений миокарда: роль магнитно-резонансной томографии / В.Е. Сеницын [и др.] // Креативная кардиология. — 2008. — № 1. — С. 66–72.
5. Dennert, R. Acute viral myocarditis / R. Dennert, H.L. Crijns, S. Neumanns // Eur. Heart J. — 2008. — № 29. — P. 2073–2082.
6. Стулова, М.А. Желудочковая экстрасистолия как проявление вирусных миокардитов и миоперикардитов у лиц молодого возраста / М.А. Стулова, Е.В. Константинова // Терапевтический архив. — 2007. — Т. 79, №12. — С. 29–34.
7. Валгма, К.А. Инфекционный миокардит / К.А. Валгма. — Таллинн: Валгус, 1990. — 165 с.
8. Палеев, Ф.Н. Миокардиты / Ф.Н. Палеев // Медицинская помощь. — 2002. — № 6. — С. 3–9.
9. Коваленко, В.Н. Миокардит: новые подходы к решению актуальной проблемы / В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, С.В. Чернюк // Українськ. ревматологіч. журнал. — 2009. — № 1(35). — С. 11–16.
10. Fairweather, D. Mast cells and innate cytokines are associated with susceptibility to autoimmune heart disease following coxsackievirus B3 infection / D. Fairweather [et al.] // Autoimmunity. — 2004. — V. 37 (2). — P. 131–145.
11. Mahfoudl, F. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? / F. Mahfoudl [et al.] // European Heart Journal. — 2011. — V. 32 (7). — P. 897–903.
12. Maze, S.S. Myocarditis: unresolved issues in diagnosis and treatment / S.S. Maze, R.J. Adolph // Clin. Cardiol. — 1990. — V. 13 (2). — P. 69–79.
13. Kawai, C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future / C. Kawai // Circulation. — 2006. — V. 99. — P. 1091–1100.
14. Палеев, Н.Р. Миокардиты / Н.Р. Палеев, В.А. Одиноква, М.А. Гуревич. — М.: Медицина, 1982. — 270 с.
15. Поляков, В.П. Некоронарогенные и инфекционные заболевания сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения) : монография / В.П. Поляков, Е.Н. Николаевский, А.Г. Пичко. — Самара, 2010. — 355 с.
16. Hufnagel, G. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results / G. Hufnagel [et al.] // Herz. — 2000. — V. 25(3). — P. 279–285.
17. Kuhl, U. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction / U. Kuhl [et al.] // Circulation — 2005. — V. 212. — P. 1965–1970.
18. Палеев, Ф.Н. Аутоиммунные миокардиты: современные аспекты иммунопатогенеза / Ф.Н. Палеев [и др.] // Вестник Российской АМН. — 2002. — № 12. — С. 52–56.
19. Takeda, N. Cardiomyopathy: molecular and immunological aspects (review) / N. Takeda // Int. J. Mol. Med. — 2003. — V. 11 (1). — P. 13–16.
20. Сазонова, С.И. Радионуклидные методы исследования сердца в диагностике неревматических миокардитов и постмиокардитического кардиосклероза / С.И. Сазонова [и др.] // Клиническая медицина. — 2011. — № 2. — С. 32–35.
21. Yilmaz, A. Imaging in Inflammatory Heart Disease: from the past to current clinical practice / A. Yilmaz [et al.] // Hellenic J. Cardiol. — 2009. — V. 50. — P. 449–460.
22. Барт, Б.Я. Неревматические миокардиты в практике терапевта и кардиолога поликлиники / Б.Я. Барт, В.Ф. Беневакская, М.С. Бродский // Терапевтический архив. — 2011. — Т. 83, № 1. — С. 12–17.
23. Von Kaisenberg, C.S. A case of fetal parvovirus B19 myocarditis? Terminal cardiac heart failure? And perinatal heart transplantation / C.S. von Kaisenberg [et al.] // Fetal Diagn. Ther. — 2001. — V.16, № 6. — P. 427–232.
24. Новиков, Ю.И. Отдаленные наблюдения при вирусных миоперикардитах у лиц молодого возраста / Ю.И. Новиков, М.А. Стулова, Е.В. Константинова // Клиническая медицина. — 2003. — № 4. — С. 16–22.
25. Нагаева Г.А. Зависимость вариабельности ритма сердца от особенностей клинического течения неревматических миокардитов / Г.А. Нагаева, Т.А. Абдуллаев // Артериальная гипертензия. — 2009. — Т. 15, № 3. — С. 384–388.
26. Новиков, Ю.И. Вирусные миокардиты как причина желудочковых аритмий у лиц молодого возраста / Ю.И. Новиков [и др.] // Клиническая медицина. — 1996. — № 6. — С. 49–54.

27. Левина, Л.И. Инфекционные миокардиты у подростков / Л.И. Левина, Л.В. Щеглова // *Медлайн-экспресс*. — 2006. — № 7. — С. 25–33.
28. Бекбосынова, М.С. Противовирусная иммунотерапия у больных с нарушениями ритма сердца и иммунологическими признаками хронической вирусной инфекции / М.С. Бекбосынова [и др.] // *Иммунология*. — 2008. — Т. 29, № 3. — С. 147–161.
29. Митрофанова, Л.Б. Гистологические изменения в миокарде больных с фибрилляцией предсердий / Л.Б. Митрофанова // *Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова*. — 2011. — № 4. — С. 35–41.
30. Шляхто, Е.В. Поражения сердечно-сосудистой системы при инфекционных болезнях: Пособие / Е.В. Шляхто, Т.В. Антонова — СПб.: СПбГМУ, 2000. — 58 с.
31. Плоткин, В.Я. Энтеровирусная инфекция как фактор риска острого коронарного синдрома и его осложнений / В.Я. Плоткин [и др.] // *Клиническая медицина*. — 2011. — № 2. — С. 25–29.
32. Gaaloul, I. Sudden unexpected death related to enterovirus myocarditis: histopathology, immunohistochemistry and molecular pathology diagnosis at post-mortem / I. Gaaloul [et al.] // *BMC Infect. Dis.* — 2012. — V. 12. — P. 212.
33. Палеев, Н.Р. Некоронарогенные заболевания миокарда. Состояние проблемы / Н.Р. Палеев, Н.А. Гуреев // *Клиническая медицина*. — 1998. — № 9. — С. 4–8.
34. Игнатова, Т.М. Миокардит, полимиозит и синдром Рейно у больной хроническим гепатитом С / Т.М. Игнатова [и др.] // *Терапевтический архив*. — 1999. — № 12. — С. 56–58.
35. Богомолов, Б.П. Острый миокардит, вызванный вирусом ECHO / Б.П. Богомолов [и др.] // *Клиническая медицина*. — 2007. — № 2. — С. 68–70.
36. Maisch, V. Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus / V. Maisch [et al.] // *Herz*. — 2000. — V. 25(3). — P. 2000–2009.
37. Takano, H. Active myocarditis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection / H. Takano [et al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2008. — V. 130. — P. 1874–1754.
38. Ishikawa, T. Epstein-Barr virus myocarditis as a cause of sudden death: two autopsy cases / T. Ishikawa [et al.] // *Int. J. Legal Med.* — 2005. — V. 119. — P. 231–235.
39. Pankuweit S. The viral heart disease / S. Pankuweit, V. Maisch // *Internist*. — 2010. — V. 51 (7). — P. 836–843.
40. Liu, P.P. Advances in the understanding of myocarditis / P.P. Liu, J.W. Mason // *Circulation*. — 2001. — V. 104(9). — P. 1076–1082.
41. Lamparter, S. Acute parvovirus B19 infection associated with myocarditis in an immunocompetent adult / S. Lamparter [et al.] // *Hum. Pathol.* — 2003. — V. 34, № 7. — P. 725–728.
42. Enders, G. Life-threatening parvovirus B19-associated myocarditis and cardiac transplantation as possible therapy: two case reports / G. Enders [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 1998. — V. 26, № 2. — P. 355–358.
43. Kito, V. Cytomegalovirus infection in the heart is common in patients with fatal myocarditis / V. Kito [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — V. 40. — P. 683–688.
44. Толстикова, Т.В. Кардиальные осложнения при инфекционном мононуклеозе у детей / Т.В. Толстикова [и др.] // *Сибирский медицинский журнал*. — 2010. — № 5. — С. 33–35.
45. Кожокару, В.И., Интенсивная терапия тяжелых осложнений гриппа / В.И. Кожокару, Ю.В. Лобзин, Д.И. Кожокару // *Журнал инфектологии*. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 58–64.
46. Крель, П.Е. Миокардит при хроническом активном гепатите / П.Е. Крель [и др.] // *Клин. медицина*. — 1989. — № 2. — С. 78–83.
47. Rong, Q. Infection of hepatitis B virus in extrahepatic endothelial tissues mediated by endothelial progenitor cells / Q. Rong [et al.] // *Virology*. — 2007. — № 4. — P. 36.
48. Комарова, Д.В. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени : практическое руководство / Д.В. Комарова, В.А. Цинзерлинг. — СПб.: Сотис, 1999. — 245 с.
49. Ursell, P.C. Hepatitis B virus and myocarditis / P.C. Ursell [et al.] // *Hum. Pathol.* — 1984. — V. 15, № 5. — P. 481–484.
50. Mahapatra, R.K. Myocarditis and hepatitis B virus / R.K. Mahapatra, G.H. Ellis // *Angiology*. — 1985. — V. 36, № 2. — P. 116–119.
51. Manoharan, S. Acute myocarditis associated with hepatitis B virus infection — a case report / S. Manoharan [et al.] // *Indian Heart J.* — 1983. — V. 35, № 4. — P. 245–246.
52. Wynne, J. The cardiomyopathies and myocarditides: toxic, chemical, and physical damage to the heart // *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* / ed. E. Braunwald. — Philadelphia, Pa: WB Saunders. — 1992. — P. 1394–1450.
53. Mason, J.W. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link / J.W. Mason // *Cardiovasc. Res.* — 2003. — V. 60. — P. 5–10.
54. Feldman, A.M. Myocarditis / A.M. Feldman, D. McNamara // *New Engl. J. Med.* — 2000. — V. 343, № 19. — P. 1388–1398.
55. Палеев, Н.Р. О двух вариантах вирусного повреждения миокарда / Н.Р. Палеев, Ф.Н. Палеев // *Кардиология*. — 2011. — Т. 51, № 1. — С. 109–111.
56. Палеев, Н.Р. Вирусная инфекция и миокардиальная патология / Н.Р. Палеев // *Вестник Российской АМН*. — 2006. — № 9–10. — С. 95–99.
57. Ellis, C.R. Myocarditis: basic and clinical aspects / C.R. Ellis, T. Di Salvo // *Cardiol. Rev.* — 2007. — № 15. — P. 170–177.
58. Rose, N.R. Viral damage or «molecular mimicry» — placing the blame in myocarditis / N.R. Rose // *Nat. Med.* — 2000. — V. 6. — P. 631–632.
59. Белявский, Е.А. Воспалительная кардиомиопатия: современное состояние проблемы / Е.А. Белявский [и др.] // *Терапевтический архив*. — 2010. — № 8. — С. 62–71.
60. Orinlus, E. The late cardiac prognosis after Coxsackie-B infection / E. Orinlus // *Acta Med. Scand.* — 1968. — V. 183. — P. 235–237.
61. Сторожаков, Г.И. Миокардиты / Г.И. Сторожаков, Г.Е. Гендлин, О.А. Тренина // *Сердечная недостаточность*. — 2009. — 10 (1). — С. 46–52.
62. Быков, В.Л. Секреторные механизмы и секреторные продукты тучных клеток / В.Л. Быков // *Морфология*. — 1999. — 115 (2). — С. 64–72.
63. Afanasyeva, M. Autoimmune myocarditis: cellular mediators of cardiac dysfunction / M. Afanasyeva, D. Georgakopoulos, N.R. Rose // *Autoimmunity Rev.* — 2004. — № 3. — P. 476–486.
64. Непомнящих, Л.М. Морфология важнейших общепатологических процессов в сердце / Л.М. Непомнящих — Новосибирск: Наука, 1991. — 352 с.
65. Kito, V. Apoptotic cardiomyocyte death in fatal myocarditis / V. Kito [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* — 2004. — V. 94. — P. 746–750.
66. Палеев, Н.Р. Иммуные механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний миокарда / Н.Р. Палеев [и др.] // *Кардиология*. — 2001. — Т. 41, № 10. — С. 64–68.

67. Сучков, С.В. Достижения и перспективы клинической абзимологии / С.В. Сучков [и др.] // Вестник Российской АМН. — 2005. — № 9. — С. 38–43.
68. Палеев, Н.Р. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца / Н.Р. Палеев, Ф.Н. Палеев // Клиническая медицина. — 2004. — № 5. — С. 4–7.
69. Палеев, Ф.Н. Фактор некроза опухоли α и интерферона- α у больных миокардитом / Ф.Н. Палеев [и др.] // Кардиология. — 2004. — Т. 44, № 11. — С. 34–38.
70. Палеев, Ф.Н. Фактор некроза опухоли α и интерферона- α у больных миокардитом / Ф.Н. Палеев [и др.] // Кардиология. — 2004. — Т. 44, № 11. — С. 34–38.
71. Порядин, Г.В. Изменение экспрессии активационных маркеров лимфоцитами больных инфекционно-токсическим миокардитом в динамике заболевания / Г.В. Порядин [и др.] // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. — 1999. — Т. 127, № 1. — С. 86–88.
72. Палеев, Н.Р. Иммунные механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний миокарда / Н.Р. Палеев [и др.] // Кардиология. — 2001. — Т. 41, № 10. — С. 64–68.
73. Палеев, Н.Р. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца / Н.Р. Палеев, Ф.Н. Палеев // Клиническая медицина. — 2004. — № 5. — С. 4–7.
74. Палеев, Ф.Н. Фактор некроза опухоли α и интерферона- α у больных миокардитом / Ф.Н. Палеев [и др.] // Кардиология. — 2004. — Т. 44, № 11. — С. 34–38.

Авторский коллектив:

Антонова Тамара Васильевна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, ведущий научный сотрудник группы инфекционных патологий Федерального центра сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова, д.м.н, профессор; тел. 8(812)499-70-58; e-mail: antonovaTV28@yandex.ru;

Жевнерова Наталья Сахиевна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, старший научный сотрудник группы инфекционных патологий Федерального центра сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова, к.м.н.; тел. 8(812)499-70-58; e-mail: natazhev@yandex.ru