

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

УДК 616.127-002-092:616.988

**РОЛЬ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
В ПАТОГЕНЕЗЕ МИОКАРДИТА**^{1,2}Сивакова Л.В., ¹Зыкова В.В., ¹Гуляева И.Л.¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера», Пермь, e-mail: sivakova.lv@yandex.ru²ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Пермь

Миокардиты относятся к заболеваниям преимущественно воспалительной природы, своевременная диагностика которых может быть затруднена при латентном течении. Ведущим этиологическим фактором миокардита является вирусная инфекция, возможно сочетание двух и более возбудителей. Бактерии, грибы рода *Candida*, некоторые гельминты и простейшие становятся причиной миокардитов значительно реже. Также поражение миокарда может быть обусловлено действием различных токсических факторов. Ранний возраст (до 3 лет), генетическая предрасположенность, патология иммунной системы (как иммунодефициты, так и аллергии) могут выступать в роли предрасполагающих факторов. В острый период болезни вирус внедряется в клетки миокарда, вызывая прямое повреждение кардиомиоцитов. В патогенезе миокардитов имеют значение также повреждение клетки циркулирующими кардиотоксинами, неспецифическое повреждение кардиомиоцитов на фоне генерализованного воспалительного процесса или с участием аутоиммунных механизмов. На протяжении различных этапов патогенеза высвобождаются различные медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, простагландины, гепарин, лизосомальные ферменты); имеют значение и гуморальные медиаторы – компоненты комплемента, брадикинин. Нарушение баланса ряда цитокинов (низкомолекулярных клеточных медиаторов), синтез провоспалительных цитокинов обуславливают воспалительную реакцию при миокардитах. При миокардитах возможно как повреждение кардиомиоцитов, так и повреждение эндотелия.

Ключевые слова: миокардит, вирусная инфекция, патогенез, повреждение кардиомиоцитов**THE ROLE OF VIRAL INFECTION
IN THE PATHOGENESIS OF MYOCARDITIS**^{1,2}Sivakova L.V., ¹Zykova V.V., ¹Gulyaeva I.L.¹Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm,
e-mail: sivakova.lv@yandex.ru;²Perm State National Research University, Perm

Myocarditis refers to diseases of a predominantly inflammatory nature, the timely diagnosis of which may be difficult with a latent course. The leading etiological factor of myocarditis is a viral infection, possibly a combination of two or more pathogens. Bacteria, fungi of the genus *Candida*, some helminths and protozoa cause myocarditis much less often. Myocardial damage can be caused by the action of various toxic factors. Early age (up to 3 years), genetic predisposition, pathology of the immune system (both immunodeficiency and allergies) can act as predisposing factors. In the acute period of the disease the virus invades the myocardial cells, causing direct damage to cardiomyocytes. In the pathogenesis of myocarditis, cell damage by circulating cardiotoxins, nonspecific damage to cardiomyocytes against the background of a generalized inflammatory process or with the help of autoimmune mechanisms are also important. During various stages of pathogenesis various inflammatory mediators are released (histamine, serotonin, prostaglandins, heparin, lysosomal enzymes); humoral mediators are also important – complement components, bradykinin. The imbalance of cytokines (low molecular weight cellular mediators), the synthesis of proinflammatory cytokines cause an inflammatory reaction in myocarditis. With myocarditis both damage to cardiomyocytes and damage to the endothelium is possible.

Keywords: myocarditis, viral infection, pathogenesis, damage to cardiomyocytes

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей особую роль играют миокардиты – поражение миокарда преимущественно воспалительной природы, которое нередко сопровождается латентным течением, что затрудняет его своевременную диагностику.

Цель исследования: рассмотреть основные механизмы повреждения миокарда при миокардитах.

Материалы и методы исследования

По данной теме проанализированы научные литературные источники, в том числе из баз данных Scopus, Web of Science, PubMed.

**Результаты исследования
и их обсуждение**

Чаще всего ведущим этиологическим фактором миокардитов являются вирусы, как например, энтеровирусы (Коксаки, ECHO), парвовирус В19 (PVB19), человеческий вирус герпеса 6-го типа (HHV6), причем в ряде случаев имеет место сочетание двух и более возбудителей (PVB19 и HHV6), что ухудшает прогноз заболевания [1]. При этом вирусный геном может быть представлен и рибонуклеиновой, и дезоксирибонуклеиновой кислотой. Однако в настоящее время считается, что причиной поражения

миокарда может быть практически любой из инфекционных возбудителей. Несмотря на то, что бактерии вызывают миокардиты более редко в сравнении с вирусами, их роль в развитии миокардита, особенно в сочетании с другими возбудителями, также имеет большое значение. Среди бактерий наиболее значимы микобактерии туберкулеза, стрептококк, гемофильная палочка и многие другие. Также в роли этиологических факторов миокардитов могут выступать грибы рода *Candida*, некоторые гельминты и простейшие (например, *Toxoplasma gondii*).

Также поражение миокарда может быть обусловлено действием различных токсических факторов, например, значение имеет прямое токсическое действие на миокард лекарственных препаратов (хлорамфеникол) [2]. К лекарственным препаратам, которые могут выступать в роли этиологического фактора миокардита, можно также отнести цитостатические препараты, сульфаниламиды и некоторые другие. Кроме вышеперечисленных факторов определенную роль играет аутоиммунный характер патологии. Повреждение миокарда может быть обусловлено и действием избыточных концентраций гормонов при патологии эндокринной системы (гипертиреозе, феохромоцитоме) [3]. Однако еще раз необходимо подчеркнуть, что основную роль в этиологии миокардитов играет все-таки вирусная инфекция, а почти у каждого четвертого пациента выявляется микст-инфекция [4].

К предрасполагающим факторам миокардита у детей относятся ранний возраст (до 3 лет), генетическая предрасположенность, патология иммунной системы (как иммунодефициты, так и аллергии), а также микст-инфекция (особенно протекающая бессимптомно).

Поскольку в большинстве случаев в роли этиологического фактора выступают инфекционные возбудители, рассмотрим патогенез миокардита, вызванный различными инфекциями. Повреждение кардиомиоцитов может произойти при участии разных механизмов: возможно прямое повреждающее действие, повреждение клетки циркулирующими кардиотоксинами, неспецифическое повреждение кардиомиоцитов на фоне генерализованного воспалительного процесса или с помощью аутоиммунных механизмов. Определенным вирусам свойственна генетическая способность вызывать повреждение миокарда, то есть кардиовирулентность. Прямое вирусное повреждение кардиомиоцитов характерно для острого периода болезни. В это время вирус внедряется в клетки мио-

карда, происходит репликация вируса в кардиомиоцитах через взаимодействие с эндотелиальными рецепторами [5]. Причем в этот период вирус может полностью элиминироваться. Однако в случае массовой гибели кардиомиоцитов (при развитии молниеносной формы миокардита) нарушается сократительная функция миокарда, что может привести к острой сердечной недостаточности [5]. Таким образом, на начальной стадии заболевания миокард повреждается вследствие прямого вирус-опосредованного лизиса кардиомиоцитов или в результате активации клеточного иммунного ответа.

Эффекторные механизмы клеточного иммунитета в основном связаны с действием цитотоксинов цитотоксических Т-лимфоцитов. После связывания TCR (антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцитов) с антигеном происходит дегрануляция цитотоксических Т-лимфоцитов. Из гранул высвобождается перфорин, в результате его действия в мембране клетки-мишени образуются поры, через которые внутрь клетки проникают гранзимы. Вследствие этого в клетке запускается программа апоптоза. Таким образом, при активации первичного иммунного ответа клетка-мишень погибает путем апоптоза либо осмотического лизиса.

Если в начальную фазу миокардита вирус полностью не элиминировался из миокарда, то возможен переход во вторую фазу – аутоиммунную, которая сопровождается синтезом антител к мембранам кардиомиоцитов; то есть вирусы осуществляют запуск аутоиммунных реакций, что усиливает повреждение миокарда. В-лимфоциты синтезируют антитела класса IgG. В ответ на образование иммунных комплексов синтезируются медиаторы, токсически действующие на кардиомиоциты.

На протяжении различных этапов патогенеза высвобождаются медиаторы воспаления, такие как гистамин, серотонин, простагландины, гепарин, лизосомальные ферменты; имеют значение и гуморальные медиаторы – компоненты комплемента, брадикинин. Особенно важное значение в патогенезе миокардитов приобретает нарушение баланса цитокинов (низкомолекулярных клеточных медиаторов, синтез которых осуществляется многими ядродержащими клетками организма), которые выполняют роль связующего звена между нервной, эндокринной и иммунной системами [6]. В ходе воспалительного процесса усиливается синтез провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1 (ИЛ-1), интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО α), γ -интерферон (γ -ИФ) и дру-

гие. Цитокины формируют направление дифференцировки Th0-лимфоцитов в сторону в Th1 или Th2 [7]. При остром миокардите сначала запускается иммунный ответ с участием Th1, что необходимо для снижения вирусной нагрузки. Затем при участии Th2 активируются В-лимфоциты и осуществляется синтез антител к кардиомиоцитам (во второй фазе заболевания). То есть, цитокины, выполняя, с одной стороны, защитную роль, в то же время могут привести к избыточному иммунному ответу, что влияет на прогноз заболевания.

Провоспалительные цитокины высвобождаются также вследствие повреждения эндотелиальных клеток; так как в отличие от вирусов, обладающих тропностью к кардиомиоцитам, ряд вирусов другого типа инфицируют главным образом эндотелиальные клетки сосудов сердца (мелкие артерии, вены и капилляры). Это стимулирует синтез таких цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α . Таким образом, при воздействии некоторых вирусов первоначально происходит повреждение эндотелия, и лишь затем кардиомиоцитов. Провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α) оказывают воздействие на многие системы организма, в том числе участвуют в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Известно, что ИЛ-1 синтезируется прежде всего макрофагами, но также и эндотелием сосудов. Среди цитокинов семейства интерлейкина ИЛ-1 особенно важное значение играет ИЛ-1 β , поскольку индуцирует синтез ФНО α и ИЛ-6, а также низкомолекулярных медиаторов воспаления (оксид азота и простагландины) [8]. ФНО α участвует в активации синтеза NO-синтазы (NOS). Повышенное содержание цитокининдуцированной формы NO отрицательно влияет на функции эндотелия, угнетает продукцию эндотелиального NO, нарушает сократительную функцию миокарда и оказывает прямое токсичное действие на кардиомиоциты [9]. На фоне этих нарушений снижается общее периферическое сопротивление сосудов, развиваются нарушения метаболизма.

Клетки эндотелия также продуцируют ИЛ-6, который, как ИЛ-1 и ФНО α , но в гораздо большей степени, является одним из главных регуляторов синтеза белков острой фазы гепатоцитами. ИЛ-6 также участвует в иммунорегуляции, действуя на процессы пролиферации и дифференциации В-лимфоцитов [9, с. 326]. Активация В-лимфоцитов (под влиянием ИЛ-6) приводит к усиленному антителообразованию.

Повреждение эндотелия, таким образом, приводит к выраженным нарушениям си-

стемы гемостаза, повышению проницаемости сосудистой стенки, прогрессирующей гипоксии миокарда, образованию микро-некрозов. Высвобождение провоспалительных цитокинов также приводит к активации апоптоза.

Воспалительный процесс приводит к ремоделированию камер сердца и в дальнейшем к фиброзу миокарда. Эти изменения соответствуют третьей фазе миокардита, в которую помимо фиброза, формируется кардиосклероз, гипертрофия мышечных волокон. Сократительная способность миокарда снижается. При длительном патологическом процессе, развитии хронического воспаления возможно формирование сердечной недостаточности. Электрическая нестабильность миокарда желудочков и повреждение проводящей системы сердца повышают вероятность формирования аритмий, в том числе атриовентрикулярных блокад.

Для своевременной диагностики миокардита требуется тщательный сбор анамнеза. Особое внимание следует уделить недавно перенесенным вирусным или бактериальным инфекциям. Оценить возможную связь перенесенных инфекций и жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы. Чаще всего миокардит можно заподозрить, если сердечная недостаточность выявлена относительно недавно (менее 6 месяцев), если определяется аритмия или беспокойство боли в грудной клетке [10]. При болях в грудной клетке требуется исключение ишемической болезни сердца. Боли в сердце сначала кратковременные, но через несколько дней приобретают постоянный характер; локализация – левая половина грудной клетки, колющего или давящего характера. В случае миоперикардита боли усиливаются при глубоком вдохе [10]. Чаще всего в отличие от болей при ишемической болезни сердца иррадиация в левую руку отсутствует.

Сердечная недостаточность проявляется одышкой, формированием периферических отеков, слабостью и быстрой утомляемостью. Одышка выявляется при физической нагрузке, при тяжелом течении – и в состоянии покоя. Одним из проявлений может быть артериальная гипотензия, что сопровождается головокружением, слабостью, склонностью к обморочным состояниям. Поскольку нарушение ритма при миокардитах может быть и в виде пароксизмальной тахикардии, и в виде полной атриовентрикулярной блокады, или экстрасистолии, при клиническом обследовании возможно определение как тахикардии, так и брадикардии. Однако в ряде случаев наблюдается латентное течение, практически бессимптомное в начале заболевания,

что существенно затрудняет своевременную диагностику.

Лабораторная диагностика включает общий анализ крови (выявляются лейкоцитоз и увеличение СОЭ, что не является специфичным и определяется при любой патологии воспалительного характера), биохимическое исследование крови с определением уровня белков острой фазы (например, СРБ – что также неспецифично), маркеров цитолиза миокарда (определение уровня тропонинов Т и I – увеличение уровня сердечного тропонина Т; повышение АСТ). Исследование уровня натрийуретического пептида также помогает заподозрить миокардит [1]. Имеет значение определение уровня аутоантител к структурам миокарда и проводящей системы. Специфичными для миокардита являются сердечные аутоантитела к миозину (anti-myosin IgG) [1], которые чаще определяются при тяжелом течении. Также при миокардитах проводится серологическое обследование с целью определения вируса (полимеразная цепная реакция – ПЦР). Однако, доказательством значимости какого-либо возбудителя в формировании миокардита является его выявление в материале биопсии [2, с.9].

Среди инструментальных методов диагностики используются электрокардиография (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография, магнитно-резонансная томография (МРТ). Изменения на ЭКГ неспецифичны: возможны определение АВ-блокады, блокада любой из ножек пучка Гиса, желудочковые тахикардии, изменения сегмента ST или зубца Т и др. Эхокардиография также показана, несмотря на то, что специфичных для миокардита признаков нет [1]. При данном исследовании возможно выявить признаки дисфункции миокарда, исключить пороки сердца и другие заболевания (дифференциальная диагностика). Рентгенография органов грудной клетки помогает определить кардиомегалию, признаки венозного застоя в легких. С помощью МРТ можно оценить процесс воспаления на различных его фазах; это исследование является точным методом визуализации при воспалительных заболеваниях миокарда, ассоциированным с высокой чувствительностью и специфичностью [2, с. 10]. «Золотым стандартом» диагностики миокардита считается эндоми-

окардиальная биопсия. Однако, так как это инвазивный метод, он показан только тогда, когда результаты этого исследования могут повлиять на тактику лечения пациента [2].

Заключение

Таким образом, ведущим этиологическим фактором миокардита является вирусная инфекция. В острый период болезни в патогенезе на первый план выступает прямое повреждение кардиомиоцитов. Имеют значение повреждение клетки циркулирующими кардиотоксинами и неспецифическое повреждение кардиомиоцитов на фоне генерализованного воспалительного процесса, а также аутоиммунные механизмы. На протяжении различных этапов патогенеза высвобождаются различные медиаторы воспаления, оказывающие не только защитное, но и повреждающее воздействие.

Список литературы

1. Басаргина Е.Н. Миокардит у детей: трудности диагностики и лечения // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т. 94. № 2. С. 152-160.
2. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Масенко В.П., Нарусов О.Ю., Насонова С.Н., Самко А.Н., Стукалова О.В., Шария М.А. Диагностика и лечение миокардитов // Евразийский кардиологический журнал. 2019. № (3). С. 4-33.
3. Руженцова Т.А. Миокардиты в современной педиатрической практике // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017. № 4. С. 40-49.
4. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Чигинева В.В., Стукалова О.В., Саидова М.А., Ускач Т.М. Диагностика и лечение миокардитов: учебное пособие / ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия профессионального образования». М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2020. 53 с.
5. Балыкова Л.А., Краснопольская А.В., Власова Е.А. Миокардиты у детей: клиническая картина, диагностика и лечение // Педиатрическая фармакология. 2020. Т. 17. № 2. С. 137-147. DOI 10.15690/pf.v17i2.2100.
6. Зыбалова Т.С., Борис А.М., Савченко М.А. Механизмы повреждения и защиты в патогенезе вирусного миокардита // Кардиология в Беларуси. 2019. Т. 11. № 4. С. 619-626.
7. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделькин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. Пермь: Перм. гос. ун-т, 2011. 267 с.
8. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54. № 1. С. 60-77. DOI 10.14412/1995-4484-2016-60-77.
9. Осипова О.А., Власенко М.А., Годлевская О.М., Суязова С.Б. Цитокины в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19. № 2. С. 322-327.
10. Принципы ведения пациентов с миокардитом: учеб. пособие / сост.: Л.В. Балеева, З.М. Галева. Казань: КГМУ, 2017. 48 с.