

Научная статья

Original article

УДК 612.17

DOI 10.55186/02357801\_2022\_7\_1\_33



**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИОКАРДИТА**  
**DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MYOCARDITIS**

**Арсаханова Гайна Абдуловна**, Зав. кафедры кандидат медицинских наук, доцент кафедра гистологии и патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет имени А.Х. Кадырова» (364020 Россия, г. Грозный, ул. Асланбека Шерипова, д. 32), тел. +7(495)651-05-86, Groz\_gest@mail/ru

**Gaina A Arsahanova.**, Head of the Department, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Histology and Pathological Anatomy, FSBEI HE "Chechen State University named after A.Kh. Kadyrov" (32 Aslanbek Sheripov st., Grozny, 364020 Russia), tel. +7(495)651-05-86, Groz\_gest@mail/ru

**Аннотация.** Миокардит-это воспаление сердечной мышцы, вызванное преимущественно вирусами, другими инфекционными агентами, включая бактерии, простейшие и грибы, и также может быть вызвано различными токсическими веществами, лекарствами и системными иммуноопосредованными заболеваниями. Хронический диффузный миокардит (ХДМ), или воспалительная кардиомиопатия, определяется как миокардит в сочетании с дисфункцией сердца и ремоделированием желудочков.

Реальную распространенность миокардита определить трудно, однако согласно Глобальному реестру изучения заболеваний она составляет 22 случая на 100 000 населения в год. Согласно Французскому реестру, миокардит занимает второе место (около 3 % случаев) среди всех случаев госпитализаций пациентов с загрудинной болью. Острый миокардит (ГМ) встречается чаще у молодых пациентов (в возрасте от 30 до 45 лет), есть данные, что мужчины болеют чаще (60-80 %).

Развитие хронического ХДМ отмечают в 10 % случаев диагностированного или пропущенного ГМ в результате вызванного им повреждения миокарда и развития систолической дисфункции.

**Abstract.** Myocarditis is an inflammation of the heart muscle caused mainly by viruses, other infectious agents, including bacteria, protozoa and fungi, and can also be caused by various toxic substances, medications and systemic immune-mediated diseases. Chronic diffuse myocarditis (CDM), or inflammatory cardiomyopathy, is defined as myocarditis in combination with cardiac dysfunction and ventricular remodeling.

The actual prevalence of myocarditis is difficult to determine, but according to the Global Registry of Diseases, it is 22 cases per 100,000 population per year. According to the French Registry, myocarditis ranks second (about 3% of cases) among all hospitalizations of patients with chest pain. Acute myocarditis (GM) is more common in young patients (aged 30 to 45 years), there is evidence that men get sick more often (60-80%).

The development of chronic CDM is noted in 10% of cases of diagnosed or missed GM as a result of myocardial damage caused by it and the development of systolic dysfunction.

**Ключевые слова:** *вирусный геном, ХДМ, диффузный миокардит, лечение*

**Keywords:** *viral genome, CDM, diffuse myocarditis, treatment*

## Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

Для выявления вирусного генома рекомендации Европейского Общества Кардиологов требуют анализ образцов эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) [1].

В то же время Американская ассоциация сердца не рекомендует рутинный анализ вирусного генома, но эта методика рассматривается как потенциальный подход в случаях неясного диагноза [3]. Польза обнаружения вирусного генома в сердце для выбора тактики лечения миокардита должна быть подтвержденной в дальнейших клинических исследованиях.

Индукцированный вирусом ГМ может быть как непосредственно вызван вирусом, так и развиваться в результате опосредованных механизмов, связанных с вирусной персистенцией.

Энтеровирусы, чаще всего вирусы Коксаки В и некоторые аденовирусы инфицируют кардиомиоциты, связываясь с общим трансмембранным рецептором (Коксаки и аденовирусный рецептор), и таким образом могут вызвать прямое повреждение миокарда, включая нарушение цитоскелета, и вызвать неконтролируемую иммунный ответ даже после клиренса вируса. Эти вирусы являются примерами цитолитических вирусов, которые вызывают миокардит, индуцируя репликацию вируса внутри клетки-хозяина с последующим лизисом кардиомиоцитов, нарушением цитоархитектоники и лизисом сократительных белков миокарда [2].

Возможно, такой механизм лежит в основе развития молниеносных форм миокардита [4]. Персистенция аденовирусов и энтеровирусов в миокарде приводит к дисфункции левого желудочка (ЛЖ), неблагоприятным клиническим результатам и увеличению смертности у этих пациентов.

Однако около 50% пациентов с индуцированным энтеровирусом или аденовирусом миокардитом полностью выздоравливают без остаточных повреждений миокарда. Пациенты, которые переносят делецию CCR5 $\Delta$ 32 (что приводит к дефициту CC-хемокинового рецептора 5 (CCR5)), как гетерозиготную, так и гомозиготную, демонстрировали спонтанное очищение от энтеровирусной инфекции по сравнению с пациентами – носителями дикого

## Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

типа CCR5, что подчеркивает важность генетического фона для прогрессирования и прогноза заболевания. Предполагается, что обычная ПЦР мутантные вирусы может не обнаруживать.

Парвовирус В19 может быть причиной вирусопосредованного, а также вирус-провоцируемого миокардита. У взрослых лиц в случаях как острого, так и хронического миокардита геном Парвовируса В19 в сердечной мышце определяется в различных титрах, но большинство образцов ЕМБ имеет малое количество копий ДНК Парвовируса В19, что наводит на мысль, что В19V при условии отсутствия аутоиммунного ответа скорее является латентным неспецифическим спутником миокардита, а не основным патогеном, который вызывает заболевания.

Инфекция В19 может персистировать в сердце с эпизодами реактивации вируса, он может попадать в эндотелиальные клетки и вызывать высвобождение провоспалительных цитокинов, опосредованных токсичным, неструктурным вирусным белком NS1, и индуцировать апоптоз кардиомиоцитов.

Согласно данным международного реестра парвовирус В19 является единственным обнаруженным вирусом у пациентов с лимфоцитарным фульминантным миокардитом.

К невирусным инфекциям и инвазиям, при которых может развиваться миокардит, относят дифтерию, токсоплазмоз, хламидиоз, бруцеллез, туляремию, туберкулез, столбняк, сифилис, лептоспироз, сальмонеллез, болезнь Чагаса (трипаносомоз), стрептококковые и стафилококковые инфекции, скарлатину, сыпной тиф, кандидоз, актиномикозом, гистоплазмоз, аспергиллез.

Известны случаи возникновения миокардита при отравлении токсическими веществами, в частности, мышьяком, свинцом, кобальтом, кадмием.

В литературе описаны случаи заболевания миокардитом после приема доксорубицина, антрациклинов, стрептомицина, циклофосфамида, пенициллина, левомицетина, сульфаниламидов, ацетаминофена, катехоламинов, зидовудина, спиронолактона, амфетамина, кокаина.

## Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

Реакции гиперчувствительности, возникающие после укусов змей и насекомых, также могут приводить к воспалительному повреждению сердечной мышцы. С воспалительным процессом в миокарде могут ассоциироваться саркоидоз, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, гранулематоз Вегенера, болезнь Кавасаки, системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит, дерматомиозит. Воспалительные изменения миокарда иногда возникают и после трансплантации сердца.

На сегодня доказано, что воспалительный процесс в миокарде не может развиваться спонтанно, для его запуска необходим инициальный влияние триггерного фактора, основным из которых является вирус.

Роль иммунных клеток в патогенезе миокардита продолжает изучаться. Повреждающее влияние иммунопатологических реакций можно разделить на три взаимосвязанные составляющие:

- а) повреждение миокарда и других тканей сердца, обусловленное реакциями клеточного иммунитета;
- б) поражение, обусловленное влиянием гуморальных факторов, в первую очередь антител к сократительным белкам различных структур сердца;
- в) патологические эффекты провоспалительных цитокинов, активно синтезируются иммунными клетками.

В основе патогенетических механизмов вирусного миокардита лежит комплекс факторов-прямое цитотоксическое действие вируса на кардиомиоциты (КМЦ), активация процессов апоптоза, а также реакций первичного и вторичного иммунитета, поражение микрососудистого русла, ремоделирование сократительного аппарата сердечной мышцы.

Эти процессы, как правило, проходят три последовательные фазы.

Вторая фаза вирусного миокардита начинается, как правило, через 10-14 дней после проникновения вируса в миокард и характеризуется активацией реакций вторичного (специфического) иммунитета с выработкой специфических антимиокардиальных иммуноглобулинов классов G, M и A плазматическими клетками и пролиферацией клонов антигенспецифических Т-лимфоцитов.

## Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

Специфические Т-лимфоциты инфильтрируют миокард и распознают копии деградированных фрагментов вируса в главном комплексе гистосовместимости 1-го типа на мембране инфицированных клеток. Взаимодействие специфических Т-лимфоцитов с инфицированным вирусом КМЦ осуществляется через молекулы межклеточной адгезии с участием провоспалительных цитокинов, которые вырабатываются иммунными клетками в очаге воспаления, основными среди которых являются интерферон  $\gamma$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин- $1\beta$  (ИЛ- $1\beta$ ), ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-23.

Этот процесс заканчивается не только уничтожением вирусных частиц, но и повреждением структурных элементов миокардиальной ткани – КМЦ, эндотелиоцитов, компонентов межклеточного матрикса, белков миолемы и сарколеммы и др.

Этот аутоиммунный процесс касается и гуморального звена иммунитета и отражает собственно сущность понятия «иммунопатологическая реакция».

В случае длительного воспалительного процесса в сердечной мышце происходит переход заболевания в третью, хроническую фазу, в которой основным патологическим процессом является ремоделирование сердечной мышцы с прогрессированием дилатации сердца и развитием ХДМ с хронической СН.

При гистологическом исследовании признаки воспаления в миокарде могут не проявляться, однако глубокие структурно-функциональные изменения контрактильного аппарата сердца с развитием фиброза, как правило, необратимы. В дальнейшем может происходить трансформация заболевания в дилатационную кардиомиопатию.

Другим патогенетическим механизмом повреждения сердца при миокардите является развитие иммунопатологических реакций гуморального типа, что сопровождается синтезом аутологических антител разных классов.

В экспериментальных моделях на лабораторных животных было показано, что синтез аутоантител к различным структурам сердечной мышцы может обуславливать тяжелое воспалительное поражение сердца.

## Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

Под воздействием вирусных частиц происходило выделение кардиального миозина в кровотоки, что приводило к синтезу аутоантител к тяжелой цепи миозина и поражению основного сократительного белка миокарда, причем этот патологический процесс продолжался даже после элиминации вируса из миокарда.

В патогенезе аутоиммунного поражения сердца важная роль отводится антителам к  $\beta 1$ -адре ноцерецептору ( $\beta 1$ -АР). В нескольких исследованиях было показано, что введение лабораторным животным антител к  $\beta 1$ -АР приводит к развитию стойкой дилатации и систолической дисфункции сердца через 6-9 месяцев.

Долговременная стимуляция  $\beta 1$ -АР сопровождается активацией апоптоза КМЦ и повышением риска возникновения аритмий в результате увеличения внутриклеточной концентрации ионов  $Ca^{2+}$ . Одним из механизмов, с помощью которых осуществляется вредное действие  $\beta$ -агонистов на миокард, является гиперпродукция провоспалительных цитокинов, что наблюдается при активации симпатoadреналовой системы.

Основной гипотезой, объясняющей гиперпродукцию антител к  $\beta 1$ -АР, является феномен "молекулярной мимикрии", сущность которого заключается в сходстве антигенной структуры вирусов к антигенам макроорганизма, в частности  $\beta 1$ -АР. В современной отечественной и зарубежной литературе также описаны другие виды антител, которые могут обуславливать аутоиммунное поражение сердца при миокардите: антитела к холинергическим рецепторам, антимитохондриальные и антицитоплазматические антитела, антитела к актина, кардиального миозина, тропонина I, ламинина, виментина, фибронектина, коллагена, транспортного белка  $Ca^{2+}$  - Атфазы.

### Литература

1. Kim H.S. Effect of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on early-phase and steady-state warfarin dosing in Korean patients with mechanical heart valve replacement.

- / Kim H.S., Lee S.S., Oh M., Jang Y.J., Kim E.Y., Han I.Y., Cho K.H., Shin J.G.  
//Pharmacogenet Genomics. 2009 Feb; 19(2): 103-12.
2. Lajer M. CYP2C9 variant modifies blood pressure-lowering response to losartan in Type 1 diabetic patients with nephropathy. / Lajer M., Tarnow L., Andersen S., Parving H.H. // Diabet Med. 2007;24:323-325.
  3. Lindh J.D. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements—a systematic review and meta-analysis. / Lindh J.D., Holm L., Andersson M.L., Rane A. // Eur J Clin Pharmacol. 2009 Apr;65(4):365-75.
  4. Mattias W. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry auricular. / Mattias W., Anders S., Viveka F., Marten R., Niclas E., Peter J. Svensson. // European Heart Journal 2011; 32; Pp. 2282-2289.
  5. Pascussi J.M. "The Expression of CYP2B6, CYP2C9 and CYP3A4 Genes: a Tangle of Networks of Nuclear and Steroid Receptors." / Pascussi JM, Gerbal-Chaloin S, Drocourt L, et al. // Biochim Biophys Acta, 2003, 1619(3):243-53.

### References

1. Kim H.S. Effect of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on early-phase and steady-state warfarin dosing in Korean patients with mechanical heart valve replacement. / Kim H.S., Lee S.S., Oh M., Jang Y.J., Kim E.Y., Han I.Y., Cho K.H., Shin J.G. //Pharmacogenet Genomics. 2009 Feb; 19(2): 103-12.
2. Lajer M. CYP2C9 variant modifies blood pressure-lowering response to losartan in Type 1 diabetic patients with nephropathy. / Lajer M., Tarnow L., Andersen S., Parving H.H. // Diabet Med. 2007;24:323-325.
3. Lindh J.D. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements—a systematic review and meta-analysis. / Lindh J.D., Holm L., Andersson M.L., Rane A. // Eur J Clin Pharmacol. 2009 Apr;65(4):365-75.
4. Mattias W. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national



- quality registry auricular. / Mattias W., Anders S., Viveka F., Marten R., Niclas E., Peter J. Svensson. // European Heart Journal 2011; 32; Pp. 2282-2289.
5. Pascussi J.M. "The Expression of CYP2B6, CYP2C9 and CYP3A4 Genes: a Tangle of Networks of Nuclear and Steroid Receptors." / Pascussi JM, Gerbal-Chaloin S, Drocourt L, et al. // Biochim Biophys Acta, 2003, 1619(3):243-53.

© Арсаханова Г.А., 2022 *Международный журнал прикладных наук и технологий Интеграл* № 3/2022.

**Для цитирования:** Арсаханова Г.А Диагностика и лечение миокардита//  
*Международный журнал прикладных наук и технологий Интеграл* № 3/2022.