

Миокардит: современный взгляд на этиологию и патогенез заболевания

В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, С.В. Чернюк

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: миокардит, вирусы, цитокины, антитела к миокарду

Заболевания сердечной мышцы являются актуальной проблемой кардиологии во всем мире, среди них миокардит занимает особое место. Миокардит – это воспалительное заболевание сердечной мышцы, обусловленное непосредственным или опосредованным через иммунные механизмы воздействием инфекции, паразитарной или протозойной инвазии, химических и физических факторов, а также возникающее при аллергических, аутоиммунных заболеваниях и трансплантации сердца [5, 8]. В соответствии с определением Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов миокардит представляет собой воспалительное заболевание миокарда, которое диагностируют с помощью установленных гистологических, иммунологических и иммуногистохимических критериев [17, 26].

Зарубежные патоморфологи характеризуют миокардит как поражение сердечной мышцы любой этиологии, при котором в миокарде присутствуют воспалительные изменения [25, 61].

В последние годы во многих странах мира отмечают высокий уровень заболеваемости миокардитом, что отчасти может объясняться внедрением в клиническую практику новых более информативных методов диагностики этого заболевания, в частности эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ). Так, по данным некоторых исследователей, миокардиты составляют до 20 % всех некоронарогенных заболеваний сердца и 4–11 % всех заболеваний сердечно-сосудистой системы [5, 8]. Во время патолого-анатомических исследований сердца воспалительные изменения в миокарде выявляют в 3–5 % случаев [25, 34]. Обращает на себя внимание тот факт, что у лиц моложе 35 лет с неустановленной причиной смерти признаки миокардита при аутопсии обнаруживают приблизительно в 22 % случаев [3, 41]. При острых

вирусных инфекциях вовлечение миокарда в патологический процесс происходит в 10 % случаев [26].

Истинную распространенность легких форм миокардита трудно установить, поскольку заболевание может протекать без какой-либо клинической симптоматики [3, 6]. Отсутствие точных данных о частоте встречаемости миокардита связано с недостаточной чувствительностью диагностических методов и относительно недавним применением ЭМБ с полимеразной цепной реакцией и иммуногистохимическим анализом препаратов сердечной мышцы [47, 50].

Классификация миокардита, принятая в Украине, в соответствии с современными стандартами диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний [9], представлена в табл. 1

Таблица 1
Классификация миокардита

По этиологии	С установленной этиологией, с неясной этиологией
По варианту течения	Молниеносный, острый, подострый, хронический, миокардиофиброз
По распространности	Очаговый, диффузный
По характеру течения	Легкий, средней тяжести, тяжелый

Далее отмечают осложнения (нарушения ритма и проводимости, тромбоэмболии и т. п.) и стадию сердечной недостаточности с указанием функционального класса в соответствии с рекомендациями Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

Этиология

Особое внимание в последние годы уделяется выяснению точной этиологии миокардита, поскольку от этого во многом зависит дальней-

Таблица 2
Причины миокардита

Инфекционные	Неинфекционные
РНК-вирусы Пикорнавирусы (Коксаки А и В, ЕСНО, полиовирус, вирус гепатита В, С, D) ортомиксовирус (грипп), парамиксовирусы (респираторно-синцитиальный вирус, эпидемический паротит, тогавирусы (краснуха), флавивирусы (лихорадка Денге, желтая лихорадка)	Аутоиммунные заболевания Ревматоидный артрит, дерматомиозит, системная красная волчанка, склеродермия, синдром Шегрена, гранулематоз Вегенера, гигантоклеточный миокардит
ДНК-вирусы Аденовирус (А 1, 2, 3, 5), эрбовирус (парвовирус В19), вирус герпеса (вирус герпеса человека 6 А/В, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, <i>varicella zoster</i>), ретровирус (вирус иммунодефицита человека 1-го типа)	Лекарственные препараты Антибиотики (тетрациклин, азитромицин, антрациклины, цефалоспорины, стрептомицин, левомицетин), аминофилин, амфетамин, бензодиазепины, фенотиазины, циклофосфамид, зидовудин, сульфаниламиды, трастузумаб, нестероидные противовоспалительные препараты, метилдопа
Бактерии <i>Chlamydia (C. pneumonia/psittacosis), Corynebacterium diphtheria, Haemophilus influenzae, Legionella pneumophila, Brucella clostridium, Francisella tularensis, Neisseria meningitidis, Mycobacterium tuberculosis, Salmonella typhi</i> , стафилококк, стрептококк группы А, пневмококк, холерный вибрион	Аллергические и токсико-аллергические реакции Яды (укусы насекомых), использование вакцин и сывороток
Спирохеты <i>Borrelia recurrentis, borrellia burgdorferi</i> (болезнь Лайма), <i>Treponema pallidum</i>	Химические кардиотоксические вещества Кокаин, алкоголь, катехоламины, кобальт, свинец, мышьяк, кадмий, угарный газ
Риккетсии <i>Coxiella burnetii</i> (ку-лихорадка), <i>Rickettsia tsutsugamushi</i>	Физические факторы Гипер-, гипотермия, ионизирующее излучение
Грибы <i>Actinomyces, Aspergillus, Candida, Cryptococcus, Histoplasma, Nocardia, Blastomyces</i>	Другие Трансплантация сердца
Простейшие <i>Entamoeba histolytica, Leishmania, Plasmodium falciparum, Trypanosoma cruzi</i> (болезнь Чагаса), <i>Trypanosoma brucei gambiense, Toxoplasma gondii</i>	
Паразиты <i>Ascaris, Echinococcus granulosus, Schistosoma, Trichinella spiralis, Wuchereria bancrofti, Brucella melitensis, Cysticercus cellulosae</i>	

шее ведение пациента и успешность лечебных мероприятий [41, 61].

Основная причина миокардита – вирусы [10, 12, 39, 40]. В настоящее время доказана этиологическая роль вирусов Коксаки группы В из семейства энтеровирусов, аденовирусов серотипов А2 и А5 в развитии миокардита [26, 37, 71]. Частой причиной миокардитов также являются парвовирус В19 и герпесвирус 6, выявляющиеся соответственно в 15–60 % и в 8–30 % случаев у пациентов с воспалительной кардиомиопатией [8, 18, 19, 45, 51]. Присутствие в миокарде обоих вирусов ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при остром миокардите [22, 38].

Основные этиологические факторы миокардита представлены в табл. 2 [7, 8, 10, 12, 44, 54, 61].

Патогенез. В развитых странах приблизительно в 80 % случаев причиной миокардита являются вирусы, поэтому патогенез вирусного миокардита будет рассмотрен наиболее детально [26]. 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 иммунного ответа, ремоделирование сократительного аппарата сердечной мышцы [4, 14, 17]. Эти процессы, как правило, проходят три последовательных фазы с различной клинической симптоматикой и требуют различных подходов к терапии [5, 26, 56].

В начальной фазе заболевания происходит проникновение вируса в КМЦ, эндотелиальные клетки и фибробласты путем эндоцитоза [61].

Повреждение миокарда на начальных стадиях заболевания может реализовываться путем прямого вирус-опосредованного лизиса КМЦ или через активацию первичного иммунного ответа [1, 17, 34]. В случае молниеносных форм миокардита массовая гибель КМЦ может приводить к серьезному нарушению сократительной функции сердца и быстрому прогрессированию сердечной недостаточности. Макрофаги и натуральные киллеры усугубляют повреждение сердечной мышцы, уничтожая инфицированные вирусом КМЦ с помощью перфоринов и гранзимов, а также поддерживают активное воспаление в миокарде, продуцируя провоспалительные цитокины [2, 4, 7, 25]. Начальная фаза миокардита в случае адекватного иммунного ответа может заканчиваться полной элиминацией вируса из миокарда с последующим выздоровлением, однако может перейти во вторую фазу – аутоиммунную.

Вторая фаза вирусного миокардита начинается, как правило, через 10–14 сут 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 [5, 6, 8]. Кроме того, происходит стимуляция хемотаксиса лейкоцитов, что сопровождается их миграцией в очаг воспаления и адгезией к эндотелиоцитам, нарушением микроциркуляции и выраженным повреждением сократительного аппарата сердца. Основными провоспалительными цитокинами, которые вырабатываются иммунными клетками в очаге воспаления в этой фазе заболевания, являются: γ -интерферон (γ -ИФ), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин(ИЛ)- 1β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17A, ИЛ-23 [2, 4, 6, 13, 25, 31].

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 прогрессирующей ее дилатацией и развитием хронической сердечной недостаточности [8, 46, 48]. Признаки воспаления в миокарде при гистологическом исследовании могут не выявляться, однако глубокие структурно-функциональные изменения контрактильного аппарата сердца с развитием фиброза, как правило, необратимы.

Впоследствии может происходить трансформация заболевания в дилатационную кардиомиопатию (ДКМП) [4, 34, 49].

Наиболее изученным является патогенез Коксаки В3-вирусного миокардита, как в экспериментальных моделях на лабораторных животных, так и у человека. Проникновение вируса в макроорганизм может осуществляться двумя путями: через гастроинтестинальный тракт или через респираторную систему, которые служат экстракардиальным резервуаром для его репликации, в дальнейшем вирусные частицы попадают в кровотоки и достигают сердца [29, 61]. Поражение сердечной мышцы происходит путем взаимодействия этого вируса со специфическими рецепторами на поверхности клетки – Coxsackie adenovirus receptor – и характеризуется вирус-опосредованным цитолизом КМЦ [5, 40, 50, 62]. Следует отметить, что данный механизм поражения сердечной мышцы может лежать в основе молниеносных форм миокардита, в этом случае воспалительные изменения в миокарде развиваться не успевают. Повреждение миокарда энтеровирусом может осуществляться путем нарушения структуры дистрофина и саркогликанового комплекса под воздействием энтеровирусной протеазы А2, что приводит к следующим последствиям: изменению архитектоники клеток миокарда, нарушению координации сократительной функции сердца, некрозу или индукции апоптоза в клетках, развитию иммунных и аутоиммунных реакций [59, 60, 64, 67, 71]. Однако, как правило, вирусная инфекция является триггером, запускающим иммунные и аутоиммунные реакции, вследствие чего происходит аутологическое повреждение сердца [8, 53].

В отличие от энтеровирусов, которые имеют тропность к КМЦ, парвовирус В19 и герпесвирус 6-го типа инфицируют, в первую очередь, эндотелиальные клетки сосудов сердца – венулы, мелкие артерии и артериолы, капилляры [12, 21, 61]. Вследствие вирусной репликации происходит нарушение антигенной структуры эндотелиальных клеток, стимуляция образования провоспалительных цитокинов – ФНО- α , ИЛ- 1β , ИЛ-6 и др., что обуславливает активацию иммунного и аутоиммунного повреждения клеток эндотелия, а в дальнейшем и клеток сократительного аппарата сердца. Кроме того, следствием персистенции вируса и поддержания иммунного воспаления является активация апоптоза как эндотелиальных клеток, так и КМЦ [42, 46].

В различных клинических исследованиях и в экспериментальных моделях на лабораторных животных доказано, что цитокины способны оказывать различный эффект на КМЦ, однако до сих пор окончательно не выяснено, могут ли они обладать прямым кардиотоксическим действием или их влияние опосредовано через стимуляцию образования оксида азота (NO) и симпатoadреналовую систему [25, 52]. Исследования на изолированных КМЦ показали, что влияние цитокинов обеспечивается благодаря повышению активности NO-синтетазы, вследствие чего накапливается оксид азота, который оказывает отрицательный эффект на сократительную способность КМЦ [43].

Повышение концентрации γ -ИФ в миокардиальной ткани происходит, начиная с 3-х суток после инокуляции вируса, γ -ИФ вырабатывается Т-клетками, а на начальных этапах заболевания – натуральными киллерами и моноцитами [25, 29, 55]. Эффекты γ -ИФ в регуляции иммунопатологических реакций при миокардите неоднозначны: с одной стороны, этот цитокин оказывает провоспалительный эффект, являясь мощным активатором макрофагов, с другой стороны – повышение его концентрации сопровождается активной экспрессией генов противовоспалительного ИЛ-10, а также подавлением экспрессии молекул ИЛ-17А, роль которого в развитии воспалительного поражения миокарда будет освещена далее [13, 16, 29, 63].

ИЛ-1 β *in vitro* угнетает сократительную способность КМЦ. К тому же, этот цитокин обеспечивает активацию фибробластов, тем самым участвуя в remodelировании сердечной мышцы. Также установлено, что ИЛ-1 β и ФНО- α обладают цитотоксическим эффектом на КМЦ [32, 66, 68]. Кроме того, доказана способность этих цитокинов стимулировать цитотоксические Т-лимфоциты, которые могут оказывать как прямое повреждающее действие на КМЦ, так и увеличивать образование молекул межклеточной адгезии на их поверхности, что приводит к накоплению иммунных клеток в миокарде и активации воспалительного процесса [36, 68]. Особым эффектом ИЛ-1 β является его способность обуславливать гипертрофию КМЦ через NO-зависимый механизм путем активации специфических генов [25].

Угнетение сократительной функции сердца и развитие воспалительных изменений в нем наблюдают при введении ИЛ-2 в высоких дозах

[28, 65]. Кроме того, *in vitro* показано, что стимуляция ИЛ-2 мононуклеарных клеток приводит к гиперсекреции определенных белковых факторов, которые снижают сократительную способность сердечной мышцы лабораторных животных [33, 66]. ИЛ-2 продуцируется исключительно Т-лимфоцитами, наличие мРНК ИЛ-2 в тканевых структурах сердца свидетельствует об инфильтрации сердечной мышцы Т-клетками, показано также, что экспрессия генов ИЛ-2 и γ -ИФ обусловлена персистенцией вирусной инфекции [68].

В настоящее время известно, что ИЛ-6 снижает сократительную способность сердечной мышцы за счет уменьшения внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , этот эффект осуществляется через цГМФ-зависимый путь синтеза оксида азота [25, 66]. У лабораторных животных генетически детерминированная гиперпродукция ИЛ-6 и более активная экспрессия рецепторов к этому цитокину ассоциируется с более тяжелым воспалительным процессом в миокарде [50].

Многими зарубежными исследователями установлено, что ФНО- α обладает прямым отрицательным инотропным эффектом как на сердечную мышцу в целом, так и на изолированные КМЦ лабораторных животных [13, 31, 66]. Этот эффект связан с уменьшением поступления ионов Ca^{2+} в КМЦ и не купируется введением блокаторов NO-синтетазы. Уровень ФНО- α в сыворотке крови лабораторных животных с экспериментальным миокардитом начинает повышаться на 5–7-е сутки после инокуляции вируса [25]. При введении рекомбинантного человеческого ФНО- α лабораторным животным с миокардитом выявляют более выраженные некротические изменения сердечной мышцы и более активную инфильтрацию миокарда иммунными клетками [66, 68].

Важную роль в эволюции воспалительного процесса в сердечной мышце играют и противовоспалительные цитокины – ИЛ-4 и ИЛ-10. В современной литературе имеется немало количество данных относительно эффектов ИЛ-10 в экспериментальных моделях миокардита на лабораторных животных [6, 13, 25]. ИЛ-10 вырабатывается Т-хелперами 2-го типа и оказывает различные иммуномодулирующие эффекты, в том числе угнетает Т-хелперы 1-го типа, что проявляется подавлением реакций клеточного иммунитета, снижает активность макрофа-

молекул межклеточной адгезии [1, 10, 26]. В дальнейшем происходит как уничтожение вирусных частиц, так и повреждение структурно-функциональных элементов миокардиальной ткани – КМЦ, эндотелиоцитов, компонентов межклеточного вещества, сарколеммы и миолеммы.

К неблагоприятному влиянию на сердечную мышцу при миокардите приводит активация симпатoadреналовой системы, сопровождающаяся гиперпродукцией адреналина и норадреналина. Стимуляция β_1 -адренорецепторов КМЦ влечет за собой активацию апоптоза КМЦ и повышение риска возникновения аритмий вследствие увеличения внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} [34, 41]. В одном из клинических исследований было также показано, что длительное применение β -агонистов ассоциируется с более высоким уровнем смертности пациентов с миокардитом [25]. Одним из механизмов, с помощью которых осуществляется повреждающее действие β -агонистов на миокард, является гиперпродукция провоспалительных цитокинов, что и наблюдается при активации симпатoadреналовой системы. Установлено, что при остром вирусном миокардите активация симпатoadреналовой системы на фоне физических нагрузок усугубляет повреждение миокарда и активирует репликацию вирусов в КМЦ [47, 64]. Кроме того, доказана роль инотропной стимуляции сердца катехоламинами для прогрессирования вирусного миокардита в ДКМП [34, 49].

В последние годы в зарубежной литературе появились публикации о роли адипонектина и остепонтина в патогенезе вирусного миокардита. Установлено, что у пациентов с более высоким уровнем адипонектина в сыворотке крови воспалительный процесс в миокарде протекает менее агрессивно, инфильтрация сердечной мышцы иммунными клетками выражена в меньшей степени, а фракция выброса левого желудочка достоверно выше по сравнению с пациентами с низкой концентрацией адипонектина [20, 61]. Есть предположение, что противовоспалительные эффекты адипонектина связаны с его способностью угнетать активированные Т-клетки и частично блокировать ФНО- α [20]. Остепонтин представляет собой белок клеточного матрикса со свойствами цитокина и является предиктором тяжести течения воспалительного процесса в миокарде, поскольку ран-

няя экспрессия молекул остепонтина в макрофагах ассоциируется с более выраженным ремоделированием и фиброзом сердечной мышцы [35].

Таким образом, реализация повреждающего действия различных этиологических факторов, вызывающих развитие воспаления в сердечной мышце, происходит в несколько последовательных фаз. На сегодняшний день получены неоспоримые доказательства ведущей роли иммунопатологических реакций как патогенетической основы формирования воспалительного процесса в миокарде. В настоящее время проводится дальнейшее изучение различных механизмов патогенеза миокардита с целью определения тех патогенетических звеньев, влияние на которые может оказать эффект на тяжесть течения заболевания и улучшить прогноз для пациентов с миокардитом.

Литература

1. Белявский А.В., Зыков К.А., Нарусов О.Ю. и др. Воспалительная кардиомиопатия: современное состояние проблемы // *Терапевт. архив.* – 2010. – № 8. – С. 62.
2. Гавриленко Т.И., Мотюк Г.А. Роль иммуновоспалительной реакции в течении сердечной недостаточности при миокардите // *Матер. Рос. национ. конгресса кардиологов.* – СПб, 2002. – С. 88.
3. Дерюгин М.В., Бойцов С.А. Хронические миокардиты. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 288 с.
4. Коваленко В.Н. Миокардит и дилатационная кардиомиопатия: проблемы диагностики и лечения // *Укр. кардиол. журн.* – 2004. – № 1. – С. 34–38.
5. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. Миокардит // *Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко.* – К.: Морион, 2008. – 971 с.
6. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Чернюк С.В. Миокардит: новые подходы к решению актуальных проблем // *Укр. ревматол. журн.* – 2009. – № 1. – С. 11–16.
7. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца // *Клиническая медицина.* – 2004. – № 5. – С. 4–7.
8. Поляков В.П., Николаевский Е.Н., Пичко А.Г. Некардиогенные и инфекционные заболевания сердца. – Самара, 2010. – 355 с.
9. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування / за редакцією В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка. – К.: ПП ВМБ, 2011. – 96 с.
10. Смелянская М.В., Перемот С.Д., Матвийчук Н.В. и др. Вирусы группы герпеса как возможный этиологический фактор возникновения и развития инфекционных миокардитов // *Ann. Mechn. Institite.* – 2010. – № 3. – С. 49–53.
11. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Тронина О.А. Миокардиты // *Серд. недостат.* – 2009. – № 10. – С. 46–52.
12. Andreoletti L., Leveque N., Boulagnon C. et al. Viral causes of human myocarditis // *Arch. Cardiovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 102. – P. 559–568.
13. Aukrust P., Gullestad L., Ueland T. et al. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications // *Ann. Med.* – 2005. – Vol. 37. – P. 74–85.

14. Badorff C., Knowlton K.U. Dystrophin disruption in enterovirus-induced myocarditis and dilated cardiomyopathy: from bench to bedside // *Med. Microbiol. Immunol.* – 2005. – Vol. 193. – P. 121–126.
15. Baldeviano G.C., Barin J.G., Taylor M.V. et al. Interleukin-17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 106. – P. 1646–1655.
16. Barin J.G., Taylor M.V., Baldeviano C.C. et al. Mechanisms of IFN- γ regulation in autoimmune myocarditis // *Exp. Mol. Pathol.* – 2010. – P. 83–91.
17. Blauwet L.A., Cooper L.T. Myocarditis // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2010. – Vol. 54 (2). – P. 274–288.
18. Bock C.T., Klingel K., Aberle S. et al. Human parvovirus B19: a new emerging pathogen of inflammatory cardiomyopathy // *J. Vet. Med.* – 2005. – Vol. 52. – P. 340–343.
19. Bock C.T., Klingel K., Kandolf R. Human parvovirus B19 associated myocarditis // *New Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1248–1249.
20. Bobbert P., Scheibenbogen C., Jenke A. et al. Adiponectin expression in patients with inflammatory cardiomyopathy indicates favorable outcome and inflammation control // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32 (9). – P. 1134–1147.
21. Bowles N.E., Ni J., Kearney D.L. et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 466–472.
22. Bultmann B.D., Klingel K., Sotlar K. et al. Fatal parvovirus B19 associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: an endothelial cell-mediated disease // *Hum. Pathol.* – 2003. – Vol. 34. – P. 92–95.
23. Caforio A.L., Mahon N.J., Tona F. et al. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenic and clinical significance // *Eur. J. Heart Fail.* – 2002. – Vol. 4. – P. 411–417.
24. Caforio A.L., Tona F., Bottaro S. et al. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy // *Autoimmunity.* – 2008. – Vol. 41 (11). – P. 35–45.
25. Cooper L.T. Myocarditis from bench to bedside. – New Jersey: Humana Press Totowa, 2003. – P. 256–267, 354–358.
26. Dennert R., Crijns H.L., Heymans S. Acute viral myocarditis // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2073–2082.
27. Dorner A., Kallwells-Opara A., Pauschinger M. et al. Cardiac autoantibodies in viral myocarditis // *Heart Fail. Clin.* – 2005. – Vol. 3. – P. 333–343.
28. Eisner R.M., Husain A., Clark J.I. Case report and brief review: IL-2-induced myocarditis // *Cancer invest.* – 2004. – Vol. 22 (3). – P. 401–404.
29. Fairweather D., Frisancho-Kiss S., Yung S. A. et al. IL-12 protects against coxsackievirus B3-induced myocarditis by increasing IFN- γ and macrophage and neutrophil populations in the heart // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174 (1). – P. 261–269.
30. Fairweather D., Frisancho-Kiss S., Yung S. A. et al. Interferon- γ protects against chronic viral myocarditis by reducing mast cell degranulation, fibrosis and the profibrotic cytokines transforming growth factor- β 1, interleukin-1 β and interleukin-4 in the heart // *Amer. J. Pathol.* – 2004. – Vol. 165 (6). – P. 1883–1894.
31. Hegewisch S.C., Weh H.J., Hossfeld D.H. TNF-induced cardiomyopathies // *Lancet.* – 2006. – Vol. 11. – P. 294–295.
32. Huber S. Tumor necrosis factor- α promotes myocarditis in female mice infected with coxsackievirus B3 through upregulation of CD1d on hematopoietic cells // *Viral Immunol.* – 2010. – Vol. 23. – P. 79–86.
33. Ingkanisorn W.P., Paterson D.I., Calvo K.R. et al. Cardiac magnetic resonance appearance of myocarditis caused by high dose IL-2: similarities to community-acquired myocarditis // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2006. – Vol. 8 (2). – P. 353–360.
34. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death // *Circulation.* – 2006. – Vol. 99. – P. 1091–1100.
35. Klingel K., Kandolf R. Osteopontin: a biomarker to predict the outcome of inflammatory heart disease // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2010. – Vol. 36 (2). – P. 195–202.
36. Klingel K., Sauter M., Bock C.T. et al. Molecular pathology of inflammatory cardiomyopathy // *Med. Microbiol. Immunol.* – 2004. – Vol. 193. – P. 101–107.
37. Krueger G.R.F., Rojo J., Buja L.M., Lassner D., Kuhl U. Human herpesvirus-6 (HHV-6) is a possible cardiac pathogen: an immunohistological and ultrastructural study // *Hosp. Gen.* – 2008. – Vol. 71. – P. 187–191.
38. Kuhl U., Pauschinger M., Bock T. et al. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 945–950.
39. Kuhl U., Pauschinger M., Noutsias M. et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with «idiopathic» left ventricular dysfunction // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 887–893.
40. Kuhl U., Pauschinger M., Seeberg B. et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 1965–1970.
41. Kuhl U., Schultheiss H.P. Viral myocarditis: diagnosis, etiology and management // *Drugs.* – 2009. – Vol. 69. – P. 1287–1302.
42. Kyto V., Saraste A., Saukro P. et al. Apoptotic cardiomyocyte death in fatal myocarditis // *Amer. J. Cardiology.* – 2004. – Vol. 94. – P. 746–750.
43. Leuschner F., Katus H.A., Kaya Z. Autoimmune myocarditis: past, present and future // *J. Autoimmun.* – 2009. – Vol. 33. – P. 282–289.
44. Linna A., Oksa P., Groundstream K. et al. Exposure to cobalt in the production of cobalt and cobalt compounds and its effect on the heart // *Occup. Environ. Med.* – 2004. – Vol. 61. – P. 877–885.
45. Lotze U., Egerer R., Gluck B. et al. Low level myocardial parvovirus B19 persistence is a frequent finding in patients with heart disease but unrelated to ongoing myocardial injury // *J. Med. Virol.* – 2010. – Vol. 82 (8). – P. 1449–1457.
46. Mahrholdt H., Wagner A., Deluigi C.C. et al. Presentation, patterns of myocardial damage and clinical course of viral myocarditis // *Circulation.* – 2006. – Vol. 108. – P. 54–59.
47. Maisch B., Portig I., Ristic A. et al. Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus // *Herz.* – 2000. – Vol. 25. – P. 200–209.
48. Maisch B., Ristic A., Hufnagel G. et al. Pathophysiology of viral myocarditis. The role of humoral immune response // *Cardiovasc. Pathol.* – 2002. – Vol. 11. – P. 112–122.
49. Mason J.W. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link // *Cardiovasc. Res.* – 2003. – Vol. 60. – P. 5–10.
50. Pankuweit S., Maisch B. The viral heart disease // *Internist.* – 2010. – Vol. 51 (7). – P. 836–843.
51. Pankuweit S., Moll R., Baandrup U. et al. Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens // *Hum. Pathol.* – 2003. – Vol. 34. – P. 497–503.
52. Pearson T.A., Mensah C.A., Alexander R.W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 499–511.
53. Poller W., Fechner H., Noutsias M. et al. The molecular basis of cardiotropic viral infections // *Eur. Heart J. Suppl.* – 2004. – Vol. 4. – P. 118–130.
54. Prozialeck W.C., Edwards J.R., Nebert D.W. et al. The vascular system as a target of metal toxicity // *Toxicological Sciences.* – 2007. – Vol. 102. – P. 207–218.
55. Reinfenber K., Lehr H.A., Torzewski M. et al. Interferon- γ induces chronic active myocarditis and cardiomyopathy in transgenic mice // *Amer. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 171 (2). – P. 463–472.
56. Rose N.R. Myocarditis: infection versus autoimmunity // *J. Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 730–737.
57. Rose N.R. Autoimmunity in coxsackievirus infection // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2008. – Vol. 323. – P. 293–314.
58. Rose N.R. Viral damage or «molecular mimicry» – placing the blame in myocarditis // *Nat. Med.* – 2000. – Vol. 6. – P. 631–632.

59. Rutschow S., Li J., Schultheiss H.P., Pauschinger M. Myocardial proteases and matrix remodeling in inflammatory heart disease // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 69. – P. 646–656.
60. Rutschow S., Leschka S., Westermann D. et al. Left ventricular enlargement in coxsackievirus-B3 induced chronic myocarditis – ongoing inflammation and an imbalance of the matrix degrading system // *Eur. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 630. – P. 145–151.
61. Schultheiss H.P., Kuhl U., Cooper L.T. The management of myocarditis // *Eur. Heart. J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 2616–2625.
62. Seko Y., Yagita H., Okumura K. et al. Roles of programmed death-1 (PD-1)/PD-1 ligands pathway in the development of murine acute myocarditis caused by coxsackievirus B3 // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 75. – P. 158–167.
63. Smolik S., Domal-Kwiatkowska D., Novalany-Kozielska E. et al. Transcriptional activity of interferon gamma and two subunits of its receptor as molecular markers of myocarditis // *Acta Pol. Pharm.* – 2008. – Vol. 65 (6). – P. 685–689.
64. Takeda N. Cardiomyopathy: molecular and immunological aspects // *Int. J. Mol. Med.* – 2003. – Vol. 11. – P. 13–16.
65. Thavendiranathan P., Verhaert D., Kendra K.L., Raman S.V. Fulminant myocarditis owing to high-dose interleukin-2 therapy for metastatic melanoma // *Brit. J. Radiol.* – 2011. – Vol. 84. – P. 99–102.
66. Tousolis D., Antoniadis C., Stefanadis C. Assessing inflammatory status in cardiovascular disease // *Heart.* – 2007. – Vol. 93. – P. 1001–1007.
67. Venteo L., Bourlet T., Renois F. et al. Enterovirus activation of the cardiomyocyte mitochondrial apoptotic pathway in patients with acute myocarditis // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 728–736.
68. Vila V., Martinez-Sales V., Almenar L. Inflammation, endothelial dysfunction and angiogenesis markers in chronic heart failure patients // *Int. J. Cardiology.* – 2008. – Vol. 130 (2). – P. 276–277.
69. Yuan J., Yu M., Lin Q.M. et al. Th17 cells contribute to viral replication in coxsackie B3-induced acute viral myocarditis // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 185. – P. 4004–4010.
70. Yuan J., Yu M., Lin Q.M. et al. Neutralization of IL-17 inhibits the production of anti-ANT autoantibodies in CVB3-induced acute viral myocarditis // *Int. Immunopharmacol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 272–276.
71. Yuan J., Zhao W., Wang H.T. et al. Coxsackievirus B3-induced apoptosis and caspase-3 // *Cell Res.* – 2003. – Vol. 13. – P. 203–209.

Поступила 28.12.2011 г.

Myocarditis: a contemporary look on the etiology and pathogenesis of the disease

V.N. Kovalenko, Ye.G. Nesukai, S.V. Cherniuk

This article reviews literature dedicated to the problems of etiology and pathogenesis of myocarditis. The main causes that lead to the development of the inflammatory process in myocardium are described in details. Most attention is paid to description of the pathological mechanisms leading to the development and progression of inflammatory process in myocardium, such as effects of different cytokines, antimyocardial antibodies and catecholamines. It is obvious that the pathogenesis of myocarditis is studied poorly, and further investigations are needed for better understanding of mechanisms that lead to myocardial damage in myocarditis.