

Зыбалова Т.С., Савченко М.А., Борис А.М.

## РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВИРУСНОГО МИОКАРДИТА

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Миокардит – это поражение миокарда преимущественно воспалительного характера, является отдельной нозологической единицей, представлен в повседневной практике терапевта широким спектром симптомов: от невыраженной одышки и неинтенсивных болей в грудной клетке, проходящих, как правило, самостоятельно, до кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной смерти [1].

Согласно результатам многочисленных исследований по изучению этиологии миокардитов, выявлено, что наиболее частыми причинами инфекционных миокардитов являются:

- бактерии: *Chlamydia*, *Corynebacterium diphtheria*, *Legionella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma*, *Staphylococcus*, *Streptococcus A*, *Streptococcus pneumoniae*;
- грибы: *Actinomyces*, *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*;
- глисты: *Echinococcus granulosus*, *Trichinella spiralis*;
- простейшие: *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*;
- вирусы: *Adenoviruses*, *Echoviruses*, *Enteroviruses (Coxsackieviruses)*, *Herpes Viruses (Human Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Human Herpesvirus 6)*, *Hepatitis C Virus*, *Human Immunodeficiency Virus (HIV)*, *Influenza A virus*, *Parvovirus B19*;
- риккетсии: *Coxiella burnetti*, *Rickettsia typhi*;
- спирохеты: *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira*, *Treponema pallidum* [2].

Наиболее распространенной причиной миокардитов в последнее время являются вирусы (около 50%), что связано с распространением эпидемий вирусных инфекций дыхательных путей в крупных населенных пунктах, снижением

естественного иммунитета, улучшением диагностики по выявлению возбудителей. Следует отметить, что не всегда у пациентов с 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 [3].

Экспериментальные исследования последних лет значительно расширили представления о патогенезе воспалительных заболеваний сердца [4]. В развитии вирусных миокардитов ведущую патогенетическую роль играют иммунные механизмы. При вирусемии миокард повреждается непосредственно внедряемыми в него возбудителями. Прямые цитотоксические эффекты возбудителя и изменения, вызванные экспрессией цитокинов в миокард, могут играть значительную роль в прогрессировании заболевания.

При снижении иммунологической реактивности организма инфекция из первичного очага попадает в кровоток и разносится в различные органы и ткани, где формируются очаги вторичного размножения инфекционного агента. При попадании вирусов в сердце происходит их укрепление на поверхностных рецепторах миоцитов, а затем их проникновение в клетки миокарда. Попадая внутрь клетки, вирусы взаимодействуют со структурными элементами, глубоко нарушают внутриклеточный белковый обмен. В результате этих процессов происходит торможение функций кардиомиоцитов и репликация вирусов. Образование новых вирусных частиц происходит за счет использования белковых молекул клетки, которая при этом может погибнуть. В ходе иммунных реакций в миокардите высвобождаются многие биологически активные вещества (лизосомальные ферменты, простагландины, кинины, серотонин, гистамин, ацетилхолин и др.), способствующие повышению проницаемости сосудов, вызывающие отек, геморрагии и гипоксию миокарда.

Большую роль в развитии миокардита играет нарушение цитокинового баланса. Цитокины – это низкомолекулярные белковые клеточные медиаторы,

которые синтезируются практически всеми ядродержащими клетками организма и участвуют в процессах межклеточной коммуникации и регуляции нормальных биологических процессов – рост, дифференцировка гемопоэтических, лимфоидных и мезенхимальных клеток, репарация, ангиогенез, воспаление и обладающими ауто-, пара- и эндокринными эффектами [5]. Синтезируясь в очаге воспаления, цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию единой защитной реакции. У пациентов с миокардитом значительно повышается уровень в крови провоспалительных цитокинов –  $\alpha$ -фактора некроза опухоли, интерлейкина-1, интерлейкина-6, которые являются наиболее важным и хорошо изученным классом биологически активных веществ, оказывающих иммунное и/или провоспалительное действие [6]. Полагают, что цитокины играют важную роль в реализации процессов гиперкоагуляции крови, нарушении регулирования сосудистого тонуса, развитии острых коронарных синдромов, формировании эндотелиальной дисфункции, индукции метаболических процессов в скелетных мышцах и прогрессировании мышечной дистрофии [7].

Особое внимание уделяется провоспалительному цитокину  $\alpha$ -фактору некроза опухоли. Было установлено, что вирусная инфекция может становиться более патогенной вследствие циркуляции  $\alpha$ -ФНО [8]. С другой стороны, в экспериментальных и клинических исследованиях установили, что в небольших дозах  $\alpha$ -ФНО является важным медиатором защитной реакции организма при внедрении патогенов вирусной природы. Таким образом, было продемонстрировано, что  $\alpha$ -ФНО может быть, как важным медиатором защитной реакции организма на вирусную инфекцию, так и белком, обладающим пагубными для организма свойствами.

После связывания со специфическими мембранными рецепторами, относящимися к трансмембранным рецепторам типа I и экскретируемыми многими

клетками, включая кардиомиоциты и клетки сосудистого эндотелия,  $\alpha$ -ФНО проявляет свою биологическую активность [9]. Взаимодействие  $\alpha$ -ФНО с рецепторами приводит к активации факторов транскрипции (NF- $\kappa$ B, AP-1), которые являются регуляторами генов широкого спектра провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, простагландины, фактор активации тромбоцитов, факторы роста, а также некоторые гормоны. Полагают, один из молекулярных механизмов, лежащих в основе цитокин-индуцируемого нарушения сократительной способности, реализуется путем модулирования выработки эндогенного оксида азота (NO) в результате уменьшения экспрессии конститутивной формы NO-синтазы (eNOS), ассоциированной с увеличением содержания ее индуктивной формы (iNOS) [10].

Известно, что цитокин-индуцированная форма NO оказывает прямое токсическое действие на миокард, активирует процессы интерстициального роста и фиброза, что усиливает отрицательное инотропное действие NO на миокард и вызывает геометрическое ремоделирование сердца [11]. Повышенная генерация NO приводит к устойчивому снижению сократимости миокарда предположительно посредством активации растворимой гуанилатциклазы с последующей генерацией цГМФ. Последний подавляет сократимость миокарда путем снижения концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме. При этом NO, индуцируемый цитокинами, также оказывает отрицательный инотропный эффект на кардиомиоциты.

$\alpha$ -ФНО является мощным индуктором апоптоза кардиомиоцитов [12].  $\alpha$ -ФНО-индуцируемый апоптоз связан с увеличением уровня внутриклеточных сфинголипидов, а также с увеличением концентрации цитозольного кальция, образованием свободных радикалов с последующим усилением процессов оксидантного стресса кардиомиоцитов, приводящих к ишемии и гипоксии миокарда.

ИЛ-6 синтезируется многими клетками, в том числе макрофагами, моноцитами, Т и В-лимфоцитами, его продукция стимулируется  $\alpha$ -ФНО и ИЛ-1 [5].

ИЛ-6 участвует в дифференцировке стимулированных В-лимфоцитов в иммуноглобулинсекретирующие плазматические клетки и регуляции острофазового ответа. Гиперэкспрессия ИЛ-6, а также ИЛ-6-растворимых рецепторов вызывает отрицательный инотропный эффект.

Одновременно с повышением провоспалительных цитокинов в плазме крови больных миокардитом существенно возрастает уровень интерлейкина-2, интерлейкина-10 и содержание интерферона- $\gamma$  [13]. В дальнейшем включаются защитные механизмы, стимулируется продукция лимфоцитами и фибробластами интерферонов  $\alpha$  и  $\beta$ . Интерферон сдерживает проникновение вирусов в непораженные клетки миокарда и активирует Т-лимфоциты, макрофаги и натуральные киллеры. Нарастает количество вируснейтрализующих антител, относящихся к IgM. Считают, что именно защитные иммунные механизмы с одной стороны способны улучшить прогноз и дальнейшее течение воспалительного процесса в острой фазе, с другой стороны они же оказывают влияние на прогрессирование патологического процесса в подострую фазу.

Приведенные выше данные являются результатом многочисленных экспериментальных и клинических исследований. Однако и сегодня остается неясным, почему развивается вирусный миокардит, тогда как у ~ 90% населения большинство вирусов с возможным влиянием на миокард вызывает обычное острое респираторное заболевание без кардиотропных эффектов. Возможно, для возникновения миокардита и дальнейшего прогрессирования сердечной дисфункции необходима определенная генетическая предрасположенность к нарушениям иммунной регуляции на фоне повреждающего действия вирусов. Однако, остается неясным, почему пациенты с исходно тяжелым молниеносным миокардитом нередко полностью выздоравливают в течение нескольких дней и имеют лучший долговременный прогноз в отношении формирования и прогрессирования сердечной недостаточности вследствие дисфункции сердца в сравнении с пациентами, изначально имеющими признаки острого миокардита

средней тяжести. Возможно, в результате молниеносной воспалительной реакции организм полностью высвобождается от вирусов и возникает лишь временная дисфункция миокарда. В то же время у пациентов с вирусным миокардитом и недостаточно активным ответом клеточного и/или гуморального иммунитета возникает хроническое аутоиммунное воспаление в миокарде [14].

## Литература

1. Рекомендации РНМОТ и ОССН по диагностике и лечению миокардитов <http://www.ingorts.ru/index.php/ru/meducation/national-guidelines>.
2. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Bohm M. Update on myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2012 Feb 28;59(9):779-792.
3. Dennert R., Crijns H.L., Heymans S. Acute viral myocarditis. Eur. Heart J. 2008;29:2073-2082.
4. Mahrholdt H., Goedecke C. et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology Circulation 2004;109:1250.
5. Сорока Н.Ф., Зыбалова Т.С. Альфа-фактор некроза опухоли и хроническая сердечная недостаточность Минск: Тэхнолѳгія 2007:103.
6. Satoh M., Nakamura M., Satoh H. et al. Expression of tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme and tumor necrosis factor-alpha in human myocarditis. J. Am. Coll. Cardiol. 2000;36:1288.
7. Визир В.А., Березин А.Е. Иммуно-воспалительная активация как перспективная концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности. Терапевт. арх. 2000;72(4):77-80.
8. Beutler B., Grau G.E. Tumor necrosis factor in the pathogenesis of infectious diseases. Critical Care Medicine. 1993; 21:423-435.
9. Bazzoni F., Beutler B. Tumor necrosis factor ligand and receptor families. N Engl J Med. 1996; 334:1717-1725.
10. Agnoletti L., Curello S., Bachetti T. et al. Serum from patients with severe heart failure down-regulates eNOS and is proapoptotic: role of tumor necrosis factor-alpha. Circulation 1999;100(19):1983-1991.
11. Ikeda U., Shimada K. Nitric oxide and cardiac failure. Clin Cardiol. 1997;20(10):837-841.
12. Warraich R.S., Noutsias M., Kazak I. et al. Immunoglobulin G3 cardiac myosin autoantibodies correlate with left ventricular dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy: immunoglobulin G3 and clinical correlates. Am. Heart J. 2002;143:1076.
13. Nishii M., Inomata T., Takehana H. et al. Serum levels of interleukin-10 on admission as a prognostic predictor of human fulminant myocarditis J. Am. Coll. Cardiol. 2004;44:1292.
14. Liu P.P., Mason J.W. Advances in the understanding of myocarditis. Circulation 2001;104:1076.