

УДК 578.825: 578.76: 616.127-002

РОЛЬ ГЕРПЕСВІРУСІВ У ПАРАДИГМІ ІНФЕКЦІЙНИХ МІОКАРДИТІВ (огляд літератури)

Перемот С.Д., Смілянська М.В., Волянський А.Ю.,
Кашпур Н.В.

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім.
І.І.Мечникова Національної академії медичних наук
України»

За результатами досліджень, проведених в останнє десятиліття, відзначається зростання некоронарогенних захворювань міокарда серед всіх серцево-судинних хвороб, а також неухильно збільшується їх частка серед причин тимчасової або стійкої непрацездатності, інвалідизації та смертельних наслідків. Особливе місце займають інфекційні міокардити, на які страждають переважно особи молодого працездатного віку (30-40 років). За даними літератури поширеність міокардиту складає 20 % некоронарогенних уражень серця і за різними авторами від 5 до 11 % від загальної кількості захворювань серцево-судинної системи [1]. Крім того, доведено, що причиною майже 20 % випадків раптової смерті у фізично благополучних людей є саме міокардит [2, 3].

Захворювання представляє собою пошкодження кардіоміоцитів запального характеру, яке обумовлене безпосередньою дією або опосередковано через імунні механізми інфекційних агентів бактеріальної, вірусної або протозойної природи, а також хімічних та фізичних факторів [4].

Перші публікації, в яких міокардит згадується як самостійна нозологічна одиниця відноситься до початку XIX ст. Двохсотрічна історія вивчення цього захворювання надзвичайно драматична. Періоди необгрунтованої гіпердіагностики чергувалися з періодами наукового нігілізму щодо його існування. І дотепер серед науковців не існує єдності поглядів з приводу даної проблеми.

Початок досліджень запалення серцевого м'язу можна віднести до першої чверті XIX ст. коли були опубліковані результати досліджень J.N. Corvisart. Сам термін "міокардит" і концепцію міокардита, як запального процесу в міокарді вперше запропонував I.F. Soberheim в 1837 р. і лише в 1900 р. А. Fiedler, спираючись на клінічні дані та результати аутопсії описав тяжке ідіопатичне ушкодження міокарда та обгрунтував саму концепцію первинного міокардиту. Подальші дослідження вчених показали можливість виникнення міокардитів у зв'язку із такими інфекційними захворюваннями, як грип та дифтерія [5].

Поступово діагноз міокардиту набув широкого розповсюдження і до 30-х років XX сторіччя його використовували для визначення патологічних процесів у міокарді, які розгорталися при переважній більшості захворювань серця. В якості хронічного міокардиту розглядалися навіть зміни в кардіоміоцитах осіб, які страждали на ішемічну хворобу серця (ІХС) та артеріальну гіпертензію [5]. В середині XX ст. з'явилися результати досліджень, в тому числі і роботи

Г.Ф. Ланга, в яких стверджувалося, що при чисельних серцевих захворюваннях запалення в міокарді відсутнє, натомість переважаючими є дегенеративні зміни [6]. Завдяки цим роботам невиправдано популярний діагноз міокардиту зникає і змінюється новим популярним терміном "дистрофія міокарду". З цього часу розпочався період так званого «нігілізму» міокардиту. До нього зверталися лише у зв'язку з ревматизмом та дифтерією. Діагноз міокардиту знову завоював собі право на життя після другої світової війни після публікації I. Gore та O. Saphirg результатів патологоанатомічних досліджень, під час проведення яких автори виявили в 4 – 9 % випадків запальні зміни кардіоміоцитів, причому з анамнезу було відомо, що значна частина померлих у минулому страждали на вірусні захворювання [7]. Найбільш активне вивчення запальних захворювань серця почалося у 80-х роках із запровадженням в широку клінічну практику діагностичної трансвенозної біопсії міокарду. Однак, в 35 % випадків не можливо визначити причину захворювання навіть з використанням полімеразної ланцюгової реакції при дослідженні клітин біоптатів [8, 9].

Незважаючи на наукові досягнення, на сьогодні вірусний міокардит залишається ще малодослідженою хворобою, оскільки саме вірусіндуковані міокардити, якщо вони не діагностовані в гостру фазу вірусного захворювання, залишаються поза увагою клініцистів і в подальшому важко піддаються ідентифікації. За даними літератури у 24 - 33 % хворих, перебіг міокардиту може мати клінічно латентну форму і це не дозволяє визначити точні дані про абсолютну частоту міокардитів [10].

Ендомиокардіальна біопсія (ЕМБ) з імуногістохімічним дослідженням біоптату та полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), які визнані золотим стандартом діагностики інфекційного міокардиту, вимагають наявності спеціального устаткування і висококваліфікованих експертів. Крім того, як і раніше ведуться суперечки що до діагностичної цінності ЕМБ, доцільності її застосування в конкретних клінічних ситуаціях, частоті розвитку ускладнень і, що особливо важливо, про вплив отриманих результатів на подальшу тактику ведення хворого [11]. З метою візуалізації патологічних змін серцевого м'язу різного генезу в кардіологічній практиці широко застосовуються такі неінвазивні методи дослідження, як ехокардіографія, сцинтиграфія міокарда, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія. Крім того, досить широко використовуються лабораторні методи по визначенню рівнів медіаторів запального процесу, різноманітних серологічних методів для детекції як інфекційних чинників, так і специфічних імуноглобулінів [12, 13].

Етіологічний спектр збудників міокардиту

Особлива увага в останні роки приділяється з'ясуванню точної етіології міокардиту, оскільки від цього багато в чому залежить подальше ведення пацієнта і успішність лікування [14, 15]. Добре вивчені міокардити при бактеріальних інфекціях, таких як черевний тиф, дифтерія, стафілококовий сепсис, стрептококова інфекція, туберкульоз, сифіліс, лептоспіроз, висипний тиф, зворотний тиф, системний

кліщовий бореліоз. Довгий час основна роль у розвитку неревматичних міокардитів відводилась саме бактеріальним інфекціям, що частково пов'язано з недостатнім використанням вірусологічних досліджень в діагностиці респіраторних, кишкових та інших інфекцій [16, 17].

Загально визнаним є той факт, що міокардит є закономірним ускладненням ряду інфекційних захворювань, при яких етіологічним чинником може бути будь який інфекційний агент [18, 19, 20]. Однак, на сучасному етапі бактеріальні збудники, як причина інфекційних міокардитів, поступаються вірусним [21]. Саме віруси за даними численних досліджень спричиняють розвиток міокардитів та як наслідок призводять до розвитку міокардіальної дисфункції [22, 23]. Донедавна найбільш кардіотропними вважались віруси Коксаки групи А, В [24, 25]. Однак, останнім часом роль ентеровірусів переглянута на користь персистуючих вірусів і особливо сімейства Herpesviridae [26, 27,] Широке поширення вірусних захворювань, тропність вірусів до ендотеліоцитів і міокарду, здатність до тривалої персистенції збудників в організмі пояснюють стійкий інтерес до вірусних пошкоджень серця. Підвищена увага до цього питання в останній час пов'язана і з сучасним етапом вивчення вірусних хвороб, який характеризується накопиченням нових наукових даних, отриманих за рахунок впровадження у практику високоінформативних діагностичних тестів: імуноферментного аналізу, реакції імунофлуоресценції та молекулярно-біологічних методів. Вони дозволяють не лише діагностувати вірусну інфекцію по наявності збудника в різних біологічних рідинах та тканинах, але й оцінити за реплікативною активністю збудника стадію інфекційного процесу, а також спрогнозувати можливий вихід захворювання. Відповідно, нові можливості діагностики персистуючих вірусних інфекцій відкривають перспективи уточнення причин, особливостей патогенезу запальних захворювань міокарду, перебіг яких характеризується субклінічним перебігом [12, 28].

Клінічні та патогенетичні аспекти вірусних міокардитів

Слід визнати, що на даний час відсутні достовірні дані про справжній рівень захворюваності на вірусні міокардити, що, обумовлено об'єктивними труднощами їх виявлення. Діагностика вірусного міокардиту, яка ґрунтується на переконливій доказовій базі, залишається однією з ключових проблем даної патології [23].

У гостру фазу вірусних інфекцій існує вірогідність відносно можливого розвитку міокардиту. Між тим, всі клінічні симптоми, включно із змінами на ЕКГ - неспецифічні і можуть бути проявом синдрому інтоксикації, який властивий вірусним інфекціям. Однократна реєстрація ЕКГ малоінформативна для оцінки вірусного ураження міокарда, крім того, дане дослідження не є обов'язковим при обстеженні хворих на вірусні інфекції, особливо молодого віку, тому значення цього методу діагностики вельми обмежена. Більше того, симптоматика міокардиту нерідко з'являється в періоді реконвалесценції гострої вірусної інфекції, або виявляється часто малосимптомний перебіг

міокардиту. При підозрі на розвиток міокардиту переконлива верифікація діагнозу можлива на підставі результатів такого сучасного методу діагностики, як ендоміокардіальна біопсія, на сьогоднішній день ще важкоздійснюване в реальній практиці і не позбавлене недоліків. У практиці використовуються інструментальні методи обстеження хворих, ведеться пошук нових можливостей неінвазивних методів, які б дозволили оцінювати наявність запальних процесів у міокарді [29, 30].

Можна припустити, що клінічно виявляються переважно важкі, рідше середньої тяжкості форми міокардиту. На жаль, своєчасна діагностика стертих, субклінічних та хронічних форм перебігу вірусного міокардиту практично неможлива, адже використання "рутинних" методів обстеження хворих в даному випадку не вирішує проблему, а використання ендоміокардіальної біопсії без вираженої клінічної маніфестації видається необґрунтованим. Крім того, Даллаські критерії діагностики, якими керуються при верифікації діагнозу «міокардит» обмежуються морфологічними змінами кардіоцитів і не враховують етіологічний чинник [31]. Таким чином питання ефективної етіотропної терапії залишається невизначеним. Це пояснює зростання ідіопатичних дилатаційних кардіоміопатій та тяжких форм серцевої недостатності [32].

Відомо, що не завжди можна виявити кореляційний зв'язок між біохімічними показниками запалення і морфологічними змінами міокарду, а значить наявність запалення може не підтверджуватися лабораторними тестами. При міокардитах може бути відсутня кореляція змін на ЕКГ, біохімічних і клінічних даних, що значно утруднює діагностику [33].

В даний час відомо, що вірусні інфекції є найчастішою причиною розвитку інфекційного міокардиту [28]. У 50-80% хворих із запальними змінами міокарда знаходять зв'язок з попередньою вірусною інфекцією [34]. Однак не завжди у хворих міокардитом вдається виділити віруси або їх геном із міокарду, що було показано в багатоцентровому європейському дослідженні з вивчення епідеміології та лікування запальних захворювань серця ESETCID, опублікованому в 2000 р [35]. Показано, що «період щеплення» гострих респіраторних вірусних інфекцій і кардіологічних симптомів становить 7-28 днів. Внаслідок цього довести вірусну етіологію міокардиту виявляється складно, що є ще однією серйозною проблемою у вивченні вірусних міокардитів.

З моменту виникнення вірусної інфекції і до появи клініки міокардиту може пройти досить тривалий час, за який відбувається спонтанна або імуноопосередкована елімінація вірусу з організму. Це пояснює негативні результати пошуку вірусів або їх геномного матеріалу в тканинах серця [36].

Діагностичні аспекти вірусних міокардитів

Природа вірусів, здатних викликати пошкодження міокарда, різноманітна. За результатами ендоміокардіальної біопсії частота виявлення вірусів в міокарді, за даними різних авторів, варіює від 3 до 60 % [37].

Виявити віруси в міокарді можна прямим методом за допомогою біопсії міокарда та проведення ПЛР. При цьому діагностичне значення мають лише позитивні результати дослідження, які при осередковому ураженні міокарда залежать від того, з якої ділянки серця взято матеріал [38]. Дослідження на тваринах показали, що визначити вірусну реплікацію в міокарді можна тільки в перші два тижні від початку захворювання, коли симптомів міокардиту може не бути або вони мінімальні [39].

Довести вірусну природу міокардиту можна також побічно, по діагностично значущому наростанню титру віруснейтралізуючих антитіл у сироватці крові пацієнта, проте титр антитіл підвищується повільно і нерідко, результати цього дослідження мають ретроспективне значення. Крім того, не завжди позитивні дані серологічних досліджень збігаються з виявленням вірусного геному в тканині міокарда при ендоміокардіальній біопсії і навпаки [40].

Вважається, що інфекційно-токсичний міокардит здебільшого характеризується доброякісним перебігом і закінчується одужанням. У той же час, міокардит може призводити до розвитку тяжкої серцевої недостатності і летального результату [41]. Не виключено, що резидуальні зміни міокарду внаслідок перенесеного гострого запалення впливають на розвиток віддалених наслідків з боку серцево-судинної системи. Прикладом може служити розгляд інфекційного міокардиту як причини аритмій.

Проспективні спостереження показали, що найбільш частою причиною розвитку аритмій у осіб молодого віку є саме міокардит [16]. Порушення ритму серця спостерігається у 30 % пацієнтів з міокардитом різної етіології, у тому числі і при захворюванні, що перебігає у легкій і середньої тяжкості формах. Через рік після перенесеного міокардиту на ЕКГ у частини пацієнтів зберігаються такі зміни, як порушення реполяризації міокарда, різні форми порушення ритму, порушення внутрішньшлуночкової провідності [26]. Вважається, що не тільки патологічні аритмії, а й поодинокі екстрасистоли у віддаленому періоді, можуть бути пов'язані із запальним процесом в серцевому м'язі, при цьому шлуночкові екстрасистоли можуть бути єдиним клінічним проявом перенесеного міокардиту [42].

Виявлення при ендоміокардіальній біопсії таких постміокардитних змін, як ендоміокардіальний або інтерстиціальний фіброз в осіб з порушеннями ритму, ставлять під сумнів існування ідіопатичних аритмій взагалі [41]. Відомо, що дрібні фіброзні вогнища в серцевому м'язі можуть мати підвищену аритмогенність.

Kuhl U. et al. [43] при гістологічному дослідженні міокарду померлих хворих із захворюваннями серця, які мали порушення ритму у формі фібриляції передсердь, дійшли висновку, що в переважній більшості випадків зміни в серці зводяться до хронічного міокардиту. Найбільш імовірно причиною розвитку фібриляції передсердь у цих хворих була персистенція вірусів в міокарді (вірус простого герпесу визначався майже у 30 % хворих із фібриляцією передсердь). Цікавим є той факт, що ознаки хронічного вірусного міокардиту при фібриляції передсердь були виявлені у всіх обстежених хворих з ІХС.

Група французьких вчених під керівництвом Leveque N.(2011) з університетської клініки м. Реймс, опублікували повідомлення про випадок із летальним наслідком у імунокомпетентного пацієнта, хворого на міокардит, спричинений вірусом герпесу людини 6-го типу (HHV6). Результати прижиттєвого дослідження крові та біопсійного матеріалу на присутність HHV6 виявилися негативними. Натомість, повторне постмортальне дослідження заморожених зразків міокарду підтвердило присутність вірусного антигену в тканинах. Цей факт ілюструє здатність HHV6 викликати субклінічні форми хронічного міокардиту, які в кінцевому наслідку призводять до тяжких ступенів серцевої недостатності і навіть - смерті. Автори підкреслюють що, титри специфічних антитіл до HHV6 також не були підвищені, що в свою чергу свідчить про нетиповість антитілоутворення при герпесвірусних інфекціях [44]. Через суперечливість діагностичної цінності ЕМБ, у Сполучених Штатах, цей метод не знайшов такого широкого використання як в європейських країнах.

Таким чином, можна припустити, що вірусні міокардити зустрічаються значно частіше, ніж реєструються, що пов'язано з труднощами розпізнавання гострого міокардиту у випадках субклінічного його перебігу. До того, критерії верифікації вірусної природи ураження серця також важко досяжні в повсякденній медичній практиці.

Найбільш кардіотропними вважаються ентеровіруси, особливо віруси Коксакі групи В. Ці віруси є причиною половини всіх випадків вірусних міокардитів [45]. Показано значення в етіології міокардиту інших вірусів: ЕСНО, поліомієліту, простого герпесу, герпесу 6 типу, Епштейна - Барр (ВЕБ), цитомегаловірусу, епідемічного паротиту, кору, краснухи, аденовірусів, вірусів грипу А і В, вірусу імунодефіциту людини, вірусів гепатитів В, С [46, 47.]. Опубліковані дані, які свідчать про розвиток вірусного міокардиту у пацієнтів після серозного менингоенцефаліту, спричиненого вірусом вітряної віспи.

За даними. А. From et al. (2011) [48], ендоміокардіальна біопсія була проведена 124 пацієнтам з клінікою гострого і підгострого міокардита. У 58 пацієнтів (47 %) вірусний геном був виявлений в міокарді методом ПЛР, при цьому найчастіше зустрічався парвовірус В (19 осіб, 33,2 %). Вірус герпесу 6-го типу виділений у 10 (8 %) осіб, ВЕБ - у 7 (6 %) пацієнтів, а аденовірусний - у 3 (2 %) пацієнтів. Тринадцять пацієнтів (10 %) були інфіковані двома і більше кардіотропними вірусами. Раніше U. Kuhl et al. [43] показав, що присутність в міокарді різних вірусів асоціюється з несприятливим прогнозом при гострому міокардиті.

У 20 (16 %) хворих гостра вірусна інфекція була підтверджена серологічно, і тільки у 5 із 124 пацієнтів (4 %) серологічне підтвердження вірусної інфекції збіглося із виявленням цього ж вірусу в міокарді. Частота виділення вірусного геному з міокарда у осіб з наявністю запальної інфільтрації, підтвердженої імуногістохімічним методом, становила 59 %. У осіб без запальних змін у міокарді вірусний геном виявлявся в 33 % випадків. Це ще раз ілюструє складність доведення

вірусної етіології міокардиту та верифікації інфекційного діагнозу [49].

Імунологічні аспекти герпесвірусних міокардитів

Причиною фатальних важких міокардитів у дорослих може бути ЦМВ. Геном саме цього вірусу був визначений в міокарді за допомогою методів ПЛР і ДНК-гібридації при автопсії хворих, які померли від ускладненого перебігу міокардиту. V. Kito [50.] виявив ДНК цитомегаловірусу в кардіоміоцитах 7 із 25 хворих на міокардит. Робота Fairweather [51.] свідчить про розвиток міокардитів у дітей на тлі інфекційного мононуклеозу, спричиненого вірусом Епштейна-Барр.

Таким чином, можна стверджувати, що збудники міокардиту представлені широким спектром вірусів, які здатні ініціювати запальний процес у міокарді різного ступеня вираженості. Однак, найбільші труднощі при діагностиці виникають при персистуючих герпесвірусних інфекціях, перебіг яких залишається позаувагою клініцистів, натомість резидуальні зміни міокарду при них часто носять фатальний характер [52]. Це пояснюється тривалим терміном запального процесу в кардіоміоцитах і його хронізацією, що обумовлено персистенцією вірусів. Після чергового загострення вірусного міокардиту може бути одужання або перехід запалення в наступну фазу, що визначається, з одного боку, ступенем обсіменіння вірусами тканини міокарда та ступенем руйнування кардіоміоцитів, а з іншого боку - достатністю і адекватністю імунної відповіді. Недостатність імунної відповіді може призводити до тривалої персистенції вірусів у організмі, натомість надмірна або збочена - до розвитку аутоімунного міокардиту [13, 53].

У першу фазу (перші 5-7 днів) вірусного міокардиту відбувається проникнення і реплікація вірусів в клітинах серця. У розпал захворювання віруси реплікуються в багатьох тканинах, а саме: в плазмі, клітинах ендотелію, В-лімфоцитах, клітинах печінки, селезінки. Для розвитку міокардиту має значення не тільки кардіотропність, але й кардіовірулентність збудника [11, 18]. Основним екстракардіальним резервуаром персистенції і реплікації вірусів сімейства *Herpesviridae* є лімфоїдні та нервові клітини [54]. Далі вірусні частки гематогенним шляхом проникають в органи, у тому числі і в міокард. Вірусопосередований цитоліз здійснюється після взаємодії зі специфічними рецепторами на поверхні кардіоміоцитів (CAR). Пошкодження міокарду вірусами призводить до зміни архітекtonіки серцевого м'яза, порушення скорочувальної функції серця, некрозу та індукції апоптозу в клітинах, розвитку імунних, а пізніше і вірогідних аутоімунних реакцій [26].

Розвиток запальних змін в міокарді на ранніх термінах хвороби пов'язаний з безпосередньою прямою пошкоджуючою дією вірусів, у відповідь на яку в подальшому відбувається активація імунних механізмів запалення, аутоімунних гострих або хронічних реакцій з розвитком ремоделювання міокарду [14]. Аутоімунний процес є антиген-ініційованим і за умови його персистенції підтримується антигенами кардіоміоцитів, внаслідок чого розвиваються імунні uszkodження.

Наступний етап перебігу захворювання, характеризується розвитком запальної кардіоміопатії. У частини хворих, по мірі розвитку захворювання з персистенцією вірусів в міокарді, порушенням Fas-опосередкованого апоптозу лімфоцитів, продукцією ними аутоантитіл може відбуватися трансформація запальної кардіоміопатії в дилатаційну [55].

На сьогодні не існує єдиної думки щодо етіології кардіоміопатій, особливо дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП). Одна з гіпотез розвитку ДКМП - це попередній інфекційний міокардит, зокрема, герпесвірусний [34]. У багатьох наукових роботах знаходили непрямі ознаки вірусної етіології кардіоміопатій: розвиток дисфункції міокарда після перенесеного інфекційного мононуклеозу, спричиненого Епштейн-Барр вірусною інфекцією [56], поступовий розвиток міокардиту з трансформацією у кардіоміопатію в експерименті у щурів з персистуючою латентною вірусною інфекцією, виявлення в міокарді хворих на кардіоміопатію вірусних білків і вірусних геномів, виділення з міокарда вірусної нуклеїнової кислоти за допомогою ПЛР [39].

Основною морфологічною ознакою гострого міокардиту є наявність запального лімфоцитарного інфільтрату в тканині міокарду в поєднанні з дистрофією або дегенерацією кардіоміоцитів та алергічним васкулітом [42]. Натомість при субклінічних формах міокардиту з тривалим в'ялим перебігом підвищується синтез запальних цитокінів (ФНП- α , протеази), відбувається пошкодження тканин міокарду, змінюється синтез колагену, що призводить до ремоделювання міокарда [2]. До постміокардитних морфологічних ознак відносять гіпертрофію міоцитів, інтерстиціальний фіброз, ендоміокардіальний фіброз та ліпоматоз.

На клітинному рівні про некроз кардіоміоцитів свідчить збільшення їх площі, яке пов'язане з набряком цитоплазми, накопичення детриту в інтерстиції. Внаслідок гіпоксії в осередках запалення відбувається порушення електролітного балансу і виснаження енергетичних запасів АТФ через порушення функції мітохондрій, що призводить до розвитку контрактури міофібрил. У кардіоміоцитах можуть поєднуватися ознаки клітинного некрозу та апоптозу [57]. Наслідком апоптозу вважається пошкодження ядерного апарату кардіоміоцитів. Апоптоз може бути викликаний як цитотоксичними Т-клітинами (CD8) через вивільнення ними серинових протеїназ, так і дією цитокінів Т-хелперів 1-го типу та тучних клітин (ФНП- α) [33].

Розуміння патогенезу герпесвірусного міокардиту на клітинному рівні має значення для розробки нових методів діагностики та прогнозу перебігу захворювання, вибору тактики ведення хворих. Показано, що визначення в сироватці крові прозапальних цитокінів при міокардитах має велику діагностичну цінність і може конкурувати з інвазивними та інструментальними методами діагностики, проте, це дослідження мало доступне для практичних лабораторій і високо вартісне.

Баланс Т-хелперів 1-го і 2-го типу визначає характер імунної відповіді при міокардитах. Відомо, що такі цитокіни, як інтерлейкін (ІЛ) -2, ІЛ-3, ФНП- α , α -інтерферон продукуються Т-хелперами 1-го типу, а ІЛ-4,

ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ -9, ФНП- α - Т-хелперами 2-го типу. Тому зручніше оцінювати функціональну активність Т-хелперів 1-го типу по продукції α -інтерферону, а Т-хелперів 2-го типу - по концентрації ІЛ-4 [33]. У гострій фазі інфекційного міокардиту можна виявити підвищення в сироватці крові ФНП- α , α -інтерферону, ІЛ-4, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-13 [21, 14].

Запальна реакція, згідно біохімічним і морфологічним тестам, починається на 4-у добу і найбільш виражена на 20 - 21-у добу хвороби, що досить складно визначити при субклінічному та хронічному перебігу міокардиту. Однак, саме підвищення рівня протизапальних цитокінів у крові в цілому розглядається як маркер важкого перебігу захворювання.

Ініціація і підтримка запалення при інфекційному міокардиті пов'язані з дією прозапальних цитокінів Т-хелперів 1-го типу, що підсилюють цитотоксичний і прозапальний потенціал імунокомпетентних клітин, що призводить до елімінації вірусів з організму. У подальшому зростає активність Т-хелперів 2-го типу, в результаті чого зникають прояви запалення [41].

Так, на активність імунної системи в гострій фазі міокардиту вказує високий рівень ІЛ-2 і підвищення рівня CD4-лімфоцитів, діагностичну цінність в гострому періоді міокардиту має визначення в сироватці крові посилення експресії маркерів ранньої активації на поверхні лімфоцитів: CD25 (рецептор до ІЛ-2), CD23 (В-клітинний активаційний маркер) і CD71 (рецептор трансферину). Причому експресія даних маркерів активації значно вище у тих хворих, у яких незадовго до дослідження були зафіксовані симптоми гострого запалення міокарда [9]. У хворих на гострий міокардит в плазмі крові спостерігається достовірне збільшення рівня ФНП- α і α -інтерферону в порівнянні з хворими на ІХС та здоровими донорами [21], причому рівень цих цитокінів був достовірно вищим у хворих зі злоякісним перебігом міокардиту у порівнянні із доброякісним міокардитом. Ймовірно, фактори регуляції синтезу цих цитокінів впливають на перебіг міокардиту. Відомо, зокрема, що ФНП- α бере участь у апоптозі кардіоміоцитів за допомогою посилення експресії на їх поверхні Fas-антигену [58]. Крім того, ФНП- α здатний знижувати артеріальний тиск через активацію продукції NO-синтази і володіє прямим негативним ефектом [59]. Натомість в патогенезі хронічного міокардиту спостерігається підвищення рівнів протизапальних цитокінів [49].

Певну роль у патогенезі інфекційного міокардиту відіграють цитотоксичні CD8-лімфоцити, які безпосередньо беруть участь у пошкодженні міокарда. Відома здатність CD8 вивільняти порфірин, який пошкоджує мембрану кардіоміоцитів, призводячи до зниження їх скорочувальної здатності та подальшому лізису. Також CD8 можуть брати участь в ініціації запрограмованої загибелі клітини, викликаючи фрагментацію її ДНК [3, 51].

При сприятливому перебігу міокардита закономірним є виражена Т-клітинна активація на ранньому етапі, яка переходить у В-клітинну активацію з подальшою нормалізацією показників імунної системи. У випадках порушення природного

гальмування імунної відповіді закономірно розвивається імунне пошкодження серця [10].

Заключення

Таким чином, можна стверджувати, що на сьогоднішній день існує певна кількість неінвазивних методик діагностики запального ураження кардіоміоцитів, які мають високу інформативність. Крім того, відбувається інтенсивне накопичення нових наукових даних про патогенез та етіологію вірусних міокардитів. Тому проведення досліджень, спрямованих на пошук чітких діагностичних критеріїв для верифікації міокардиту, і більш широке впровадження інформаційних та відносно безпечних методів діагностики в клінічну практику є особливо актуальним. Адже істинна захворюваність на міокардит в Україні достеменно не відома, а проблема інвалідизації з високим ступенем серцевої недостатності, яка виникає в результаті субклінічного та хронічного перебігу міокардиту стоїть досить гостро. Оптимізація ж діагностики міокардитів з використанням неінвазивних тестів, не лише розкриє реальні масштаби цього захворювання а й, дозволить розглядати вірусні міокардити як значно більш поширену патологію, ніж це видається в даний час та дозволить розширити уявлення про значення цієї патології в серцево-судинному континуумі.

Недооцінка стадії захворювання, складність виявлення збудника, відсутність комплексного аналізу отриманих діагностичних даних – це основні фактори, які визначають помилки в діагностиці. Тому можна стверджувати, що не зважаючи на наведені в літературі дані, дійсна поширеність міокардитів в популяції значно перевищує статистичні дані. Наприклад, легкі форми міокардиту можуть протікати безсимптомно і тому не реєструються взагалі. Так за даними Ch. Elamm (2012 p.) у 24 – 33 % спостерігається саме безсимптомний перебіг захворювання, який є можливою причиною розвитку дилатаційних кардіоміопатій нез'ясованої природи [60]. Виходячи з цього, актуальністю проблеми своєчасної діагностики та диференціальної діагностики міокардитів з іншими ураженнями серцевого м'яза не викликає сумнівів і є нагальною міждисциплінарною проблемою сучасної медицини, що потребує науково-обгрунтованого вирішення.

UDK 578.825: 578.76: 616.127-002

THE ROLE OF HERPESVIRUS IN THE PARADIGM OF INFECTIOUS MYOCARDITIS (REVIEW)

Peremot S., Smilyanska M., Volyanskiy A., Kashpur N.

According to the research of the last decade, there has been growth in the noncoronary disease infarction, increased their share among the causes temporary or persistent disability, disability and deaths. Among others myocarditis, which constitute 11% of all diseases of the cardiovascular system and is responsible for almost 20% of cases of sudden death in people physically safe. The disease is an inflammatory damage to cardiomyocytes, which is caused by direct action or indirectly through immune mechanisms of infectious agents of bacterial, viral, protozoan nature, as well as chemical and physical factors. The term "myocarditis" was first proposed I F Soberheim in 1837 and in 1900. A. Fiedler described the myocardial injury and justified the very concept of primary myocarditis. It is widely accepted that

myocarditis - natural complications of infectious diseases in which etiological factor may be any infectious agent. However, at the present stage bacterial pathogens give way to viral. Those viruses according to numerous studies result in the development of myocarditis and consequently lead to the development of myocardial dysfunction. Until recently, most were considered cardiotropic ECHO viruses, Coxsackie group A, B, causing half of all cases of viral myocarditis. However recently reviewed the role of enteroviruses in favor of persistent virus and particularly the family Herpesviridae. The significance in the etiology of myocarditis herpes simplex virus, human herpes type 6, Epstein - Barr virus, cytomegalovirus. Published data indicate that the development of viral myocarditis patients after serous meningoencephalitis caused by the varicella-zoster virus. Widespread herpesvirus diseases their tropism for endothelial cells and myocardium, the capacity for long-term persistence in the body the opportunity to explain virus induced inflammatory damage to cardiomyocytes. Increased attention to this issue recently linked with the present stage of the study of viral disease characterized by the accumulation of new scientific data obtained through the practice implemented highly informative diagnostic tests: ELISA, immunofluorescence reactions and molecular biological methods. However, despite scientific advances, today viral myocarditis remains less explored disease, myocarditis virus induced since if they are not diagnosed in the acute phase of viral diseases remain without attention of clinicians in the future are difficult to identify. According to the literature in 24 - 33% of patients, myocarditis course may be clinically latent form and it is not accurate data to determine the absolute frequency of myocarditis. Endomyocardial biopsy (EMB) with immunohistochemical study of biopsy and polymerase chain reaction, which recognized gold standard for diagnosis of myocarditis, requires special equipment and highly qualified experts. In addition, still debate that the EMB diagnostic value and feasibility of its application in specific clinical situations and frequency of complications. When myocarditis may be no correlation changes on ECG, biochemical and clinical data, which significantly complicates diagnosis. Detect viruses in the myocardium can direct method of myocardial biopsy and PCR. This diagnostic importance only positive biopsy results, which in focal myocardial lesions likely to be negative. Animal studies have shown that determine viral replication in the myocardium is possible only in the first two weeks of the disease, when symptoms of myocarditis may not be available or they are minimal. It is shown that determination in serum pro-inflammatory cytokines in myocarditis has a high diagnostic value and could compete with invasive and instrumental methods of diagnosis, however, is not in the arsenal of research laboratories and practical carrying it requires funds. Bring viral myocarditis are also on the rise diagnostically meaningful titer virus neutralizing antibodies in the serum of the patient. However, antibody titer rises slowly, and often the results of this retrospective study have just mentioned. More important is the study of the immunological status of patients. Proof of inflammation in cardiomyocytes an imbalance of T-helper 1 and type 2, which defines the nature of the immune response in myocarditis. Thus, we can say that today there are a number of non-invasive methods of diagnosis of inflammatory lesions cardiomyocytes, which are highly

informative. In addition, there is intense accumulation of new scientific data on the etiology and pathogenesis of viral myocarditis. So research aimed at finding clear diagnostic criteria for verification of myocarditis, and more widespread adoption of information and relatively safe methods of diagnosis in clinical practice is especially important and will enhance understanding of the significance of this disease in cardiovascular continuum.

References

- 1 Cinitin, V. E. New diagnostic capabilities noncoronary myocardial damage: the role of magnetic resonance imaging [Text] / V. E. Cinitin // *Creative cardiology*. - 2008. - № 1. - P. 66 - 72.
- 2 Kovalenko, V. M. Miokardit: suchasni aspects of pathogenesis is the diagnostiki [Text] / V. M. Kovalenko, M. G. Ilyash, O. M. Bazika // *Ukrainsky revmatologichny Journal*. - 2001. - № 1 (3). - P. 18 - 22.
- 3 Mason, J. W. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link [Text] / J. W. Mason // *Cardiovasc. Res.* - 2003. - V. 60. - P. 5 - 10.
- 4 Kindermann, I. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis [Text] / I. Kindermann, M. Kindermann, R. Kandolf // *Circulation*. - 2008. - Vol. 118. - P. 639 - 648.
- 5 Paleev, N. R. Myocarditis [Text] / N. R. Pale, V. A. Odinkova, M. A. Gurevich. - M.: *Medicine*, - 1982. - 270 p.
- 6 Wynne, J. The cardiomyopathies and myocarditides: toxic, chemical, and physical damage to the heart [Text] // *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* / E. Braunwald. - Philadelphia, Pa: WB Saunders. - 1992. - P. 1394 - 1450.
- 7 Gore, I. Myocarditis: f classification of 1402 cases [Text] / I. Gore, O. Saphir // *Am. Heart J.* - 1947. - Vol. 34. - P. 827 - 830.
- 8 Maisch, B. Intrapericardial treatment of autoreactive pericardial effusion with triamcinolone [Text] / B. Maisch, A. D. Ristic, S. Pankuweit // *Eur. Heart J.* - 2002. - Vol. 23. - P. 1503 - 1508.
- 9 Magnani, J. W. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment [Text] / J. W. Magnani, G. W. Dec // *Circulation*. - 2006. - Vol. 113. - P. 876 - 890.
- 10 Ellis, C. R. Myocarditis: basic and clinical aspects [Text] / C. R. Ellis, T. D. Salvo // *Cardiol. Rev.* - 2007. - № 15. - P. 170 - 177.
- 11 Feldman, A. M. Myocarditis [Text] / A. M. Feldman, D. McNamara // *New Engl. J. Med.* - 2000. - V. 343, № 19. - P. 1388 - 1398.
- 12 Yilmaz, A. Imaging in Inflammatory Heart Disease: from the past to current clinical practice [Text] / A. Yilmaz // *Hellenic J. Cardiol.* - 2009. - V. 50. - P. 449 - 460.
- 13 Afanasyeva, M. Autoimmune myocarditis: cellular mediators of cardiac dysfunction [Text] / M. Afanasyeva, D. Georgakopoulos, N.R. Rose // *Autoimmunity Rev.* - 2004. - № 3. - P. 476 - 486.
- 14 Rose, N. R. Viral damage or «molecular mimicry» - placing the blame in myocarditis [Text] / N. R. Rose // *Nat. Med.* - 2000. - V. 6. - P. 631 - 632.
- 15 Aoyama, N. National survey of fulminant myocarditis in Japan: therapeutic guidelines and long-term prognosis of using percutaneous cardiopulmonary support for fulminant

- myocarditis (special report from a scientific committee) [Text] / N. Aoyama, T. Izumi, K. Hiramori // *Circ J.* – 2002. – T. 66. – P. 133 – 144.
- 16 Baboonian, C. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. [Text] / C. Baboonian, T. Treasure // *Heart.* – 1997. – T. 78. – P. 539 – 543.
- 17 Kito, V. Apoptotic cardiomyocyte death in fatal myocarditis [Text] / V. Kito // *Amer. J. Cardiology.* – 2004. – V. 94. – P. 746 – 750.
- 18 Maze, S. S. Myocarditis: unresolved issues in diagnosis and treatment [Text] / S. S. Maze, R. J. Adolph // *Clin. Cardiol.* – 1990. – V. 13 (2). – P. 69 – 79.
- 19 Lamparter, S. Acute parvovirus B19 infection associated with myocarditis in an immunocompetent adult [Text] / S. Lamparter // *Hum. Pathol.* – 2003. – V. 34, № 7. – P. 725 – 728.
- 20 Gaaloul, I. Sudden unexpected death related to enterovirus myocarditis: histopathology, immunohistochemistry and molecular pathology diagnosis at post-mortem [Text] / I. Gaaloul // *BMC Infect. Dis.* – 2012. – V. 12. – P. 212.
- 21 Dennert, R. Acute viral myocarditis [Text] / R. Dennert, H. L. Crijns, S. Heymans // *Eur. Heart J.* – 2008. – № 29. – P. 2073 – 2082.
- 22 Von Kaisenberg, C. S. A case of fetal parvovirus B19 myocarditis? Terminal cardiac heart failure? And perinatal heart transplantation [Text] / C. S. Von Kaisenberg // *Fetal Diagn. Ther.* – 2001. – V. 16, № 6. – P. 427 – 232.
- 23 Maisch, B. Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus [Text] / B. Maisch // *Herz.* – 2000. – V. 25 (3). – P. 2000 – 2009.
- 24 Orinlus, E. The late cardiac prognosis after Coxsackie-B infection [Text] / E. Orinlus // *Acta Med. Scand.* – 1968. – V. 183. – P. 235 – 237.
- 25 Rong, Q. Infection of hepatitis B virus in extrahepatic endothelial tissues mediated by endothelial progenitor cells [Text] / Q. Rong // *Virology.* – 2007. – № 4. – P. 36.
- 26 Takano, H. Active myocarditis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection [Text] / H. Takano // *Int. J. Cardiol.* – 2008. – V. 130. – P. 1874 – 1754.
- 27 Levegue, N. A fatal case of Human Herpes virus 6 chronic myocarditis in an immunocompetent adult [Text] / N. Levegue, C. Boulagnon, C. Brasselet // *Journal of Clinical Virology.* – 2011. – Vol. 52. – P. 142 - 145.
28. Caforio, A. L. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis [Text] / A. L. Caforio, F. Calabrese, A. Angelini // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1326 - 1333.
- 29 Liu, P. P. Advances in the understanding of myocarditis [Text] / P. P. Liu, J. W. Mason // *Circulation.* – 2001. – V. 104(9). – P. 1076 – 1082.
30. Kuhl, U. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction [Text] / U. Kuhl, M. Pauschinger, Pl. Schwimmbeck // *Circulation.* – 2003. - Vol. 107. – P. 2793 - 2798.
- 31 Aretz, H. T. Myocarditis: the Dallas criteria [Text] / H. T. Aretz // *Hum Pathol.* – 1987. – Vol. 18. – P.619 - 624.
- 32 Pankuweit, S. The viral heart disease [Text] / S. Pankuweit, B. Maisch // *Internist.* – 2010. – V. 51 (7). – P. 836 – 843.
- 33 Takeda, N. Cardiomyopathy: molecular and immunological aspects (review) [Text] / N. Takeda // *Int. J. Mol. Med.* – 2003. – V. 11 (1). – P. 13 – 16.
- 34 Ishikawa, T. Epstein-Barr virus myocarditis as a cause of sudden death: two autopsy cases [Text] / T. Ishikawa // *Int. J. Legal Med.* – 2005. – V. 119. – P. 231 – 235.
- 35 Hufnagel, G. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results [Text] / G. Hufnagel // *Herz.* – 2000. – V. 25(3). – P. 279 – 285.
36. Kuhl, U. Prevalence of erythrovirus genotypes in the myocardium of patients with dilated cardiomyopathy [Text] / U. Kuhl, D. Lassner, M. Pauschinger // *J. Med Virol.* – 2008. – Vol. 80. – P. 1243 - 1251.
37. Yilmaz, A. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. [Text] / A. Yilmaz, I. Kindermann, M. Kindermann // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122. – P. 900 – 909.
- 38 Ishikawa, T. Epstein-Barr virus myocarditis as a cause of sudden death: two autopsy cases [Text] / T. Ishikawa // *Int. J. Legal med.* – 2005. - Vol. 119. - P.231 - 235.
- 39 Fairweather, D. Coxsackievirus-induced myocarditis in mice: a model of autoimmune disease for studying immunotoxicity [Text] / D. Fairweather, N. R. Rose // *Methods.* – 2007. – V. 41. – P. 118 - 122.
- 40 Wojnicz, R. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results [Text] / R. Wojnicz, E. Nowalany-Kozielska, C. Wojciechowska // *Circulation.* – 2001. – V. 104. – P. 39 – 45.
- 41 Kawai, C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future [Text] / C. Kawai // *Circulation.* – 2006. – V. 99. – P. 1091 – 1100.
- 42 Schultheiss, H. P. The management of myocarditis [Text] / H. P. Schultheiss, U. Kuehl, L. T. Cooper // *Eur Heart J.* – 2011. – V. 32. P. 2616 – 2665.
- 43 Kuhl, U. Methylprednisolone in chronic myocarditis [Text] / U. Kuhl, B. E. Strauer, H. P. Schultheiss // *Postgrad Med J.* – 1994. – Vol. 70. – P. 35 - 42.
- 44 Leveque, N. A Fatal case of Human Herpes virus 6 chronic myocarditis in an immunocompetent [Text] / N. Leveque, C. Boulagnon, C. Brasselet // *J Clin Virol.* – 2011. – Vol 52 (2). – P.142 - 145.
- 45 Huber, S. A. Increased susceptibility of male BALB/c mice to coxsackievirus B3-induced myocarditis: role for CD1d [Text] / S. Huber // *A Med Microbiol Immunol.* – 2005. – Vol. 194. – P. 121 – 127.
- 46 Mahapatra, R. K. Myocarditis and hepatitis B virus [Text] / R. K. Mahapatra, G. H. Ellis // *Angiology.* – 1985. – V. 36, № 2. – P. 116 – 119.
- 47 Rong, Q. Infection of hepatitis B virus in extrahepatic endothelial tissues mediated by endothelial progenitor cells [Text] / Q. Rong // *Virology.* – 2007. Vol. 4. – P. 36 - 39.
- 48 From, A. M. Current Status of Endomyocardial Biopsy [Text] / A. M. From, J. Maleszewski, Ch. S. Rihal // *Mayo Clinic Proceedings.* - 2011. - V. 86 (11). - P. 1095 – 1102.

-
- 49 Gullestad, L. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers [Text] / L. Gullestad, T. Ueland, L. Vinge // *Cardiology*. – 2012. – Vol. 122. – P.23 – 35.
- 50 Kito, V. Cytomegalovirus infection in the heart is common in patients with fatal myocarditis [Text] / V. Kito // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – V. 40. – P. 683 – 688.
- 51 Amm, C. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis [Text] / C. Amm, D. Fairweather, L. Cooper // *Heart*. – 2012. – Vol. 98. – P. 835 - 840.
- 52 Kuhl, U. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction [Text] / U. Kuhl // *Circulation* – 2005. – V. 212. – P. 1965 – 1970.
- 53 Gullestad, L. Inflammatory cytokines in heart failure mediators and markers [Text] / L. Gullestad, T. Ueland, L. Vinge // *Cardiology*. – 2012. – Vol. 122. – P. 23 - 35.
- 54 Vasilev, A. N. Improving diagnosis of herpes virus infections [Text] / A. N. Vasilev, N. E. Fedorova, R. R. Klimova // *Klin.lab.dagnostika*. - 2012. - № 6. - S.52 - 55.
- 55 Schultheiss, H. P. The effect of subcutaneous treatment with interferon-beta-1b over 24 weeks on safety, virus elimination and clinical outcome in patients with chronic viral cardiomyopathy [Text] / H. P. Schultheiss, C. Piper // *Circulation*. – 2008.
- 56 Stanton, C. Greater symptom duration predicts response to immunomodulatory therapy in dilated cardiomyopathy [Text] / C. Stanton, F. Mookadam // *Int J Cardiol*. - 2008. - Vol. 128. – P. 38 - 41.
- 57 Magnani, J. W. Survival in biopsy-proven myocarditis: A long-term retrospective analysis of the histopathological, clinical, and hemodynamic predictors [Text] / J. W. Magnani, H. J. Suk Danik // *Am Heart J*. – 2006. – Vol. 151. – P. 463 - 470.
- 58 Fairweather, D. Mast cells and innate cytokines are associated with susceptibility to autoimmune heart disease following coxsackievirus B3 infection [Text] / D. Fairweather // *Autoimmunity*. – 2004. – V. 37 (2). – P. 131 – 145.
- 59 Mahfoudl, F. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? [Text] / F. Mahfoudl // *European Heart Journal*. – 2011. – V. 32 (7). – P. 897 – 903.
60. Elamm, Ch. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis [Text] / Ch. Elamm, D. Fairweather, L. Cooper // *Heart*. – 2012. – Vol. 98. – P. 835 - 840.