

Современное состояние проблемы миокардита

Н.Х.Олимов, М.М.Шоджонов, Х.Р.Вохидов, А.Нураддинов, Э.Ч.Юлдошев
Республиканский клинический центр кардиологии МЗ РТ

В обзорной статье представлены современные взгляды на эпидемиологию, прогноз и этиопатогенез развития миокардитов, а также рассмотрены вопросы диагностики и лечения миокардита. Современное состояние проблемы миокардитов не соответствует уровню, предъявляемому доказательной медицине. Хотя в последнее время появились методы исследования (как лабораторные, так и инструментальные), которые смогут послужить основой для научного и систематического направления в изучении миокардитов и в первую очередь, эндомикардиальной биопсии. До настоящего времени не получены ответы на многие принципиальные вопросы о распространённости и этиологической структуре миокардитов, а также на вопрос об эффективных подходах к лечению этого заболевания. Не удаётся дать точного и однозначного ответа на вопрос об оптимальной тактике ведения больных миокардитами. Эффективность и безопасность лечения миокардитов должны быть подтверждены в ходе выполнения крупных, хорошо организованных клинических испытаний.

Ключевые слова: миокардит, эндомикардиальная биопсия

Миокардит – поражение воспалительного характера мышцы сердца, обусловленное непосредственным или опосредованным через иммунные механизмы воздействием инфекции, паразитарной или протозойной инвазии, химических и физических факторов, возникающих при аллергических, аутоиммунных заболеваниях и трансплантации сердца [1-4].

Миокардит является спорадическим заболеванием и встречается не очень часто. Из-за трудностей диагностики заболеваемость миокардитом точно не определена. Миокардитом чаще болеют мужчины (отношение мужчины/женщины – 1,5:1). Частота встречаемости заболевания миокардитом зависит от социально-экономических условий жизни населения, санитарно-гигиенической культуры, развития медицины в целом, профилактической широты иммунизации населения и т. д. [4-6]. По данным ВОЗ, частота заболеваемости миокардитом после энтеровирусной инфекции составляет всего 1–4%. Широкий диапазон клинических проявлений миокардита затрудняет определение истинной распространённости этого заболевания. Миокардит часто не сопровождается развитием определённых клинических симптомов, что также затрудняет изучение его эпидемиологии, которая нередко основывается лишь на результатах патологоанатомических исследований [7-10]. Данные таких исследований указывают на то, что миокардит может быть одной из самых частых причин непредвиденной смерти (до 20% случаев) взрослых людей моложе 40 лет [9], включая спортсменов и военнослужащих.

В ходе выполнения патологоанатомических исследований по оценке причин внезапной смерти было установлено, что она у молодых людей в 8,6 – 12%

случаев связана с миокардитом [10]. Считается, что только в США ежегодно миокардит развивается примерно у 2500 человек [11], однако, по-видимому, истинная распространённость этого заболевания недооценивается.

По данным ряда исследований, прогноз при миокардите значительно различается. Прогноз в большей степени определяется этиологией и стадией заболевания, возрастом и полом пациентов, состоянием их иммунной системы, но не зависит от расовой принадлежности. Так, молниеносное течение острого миокардита, которое быстро приводит к летальному исходу, встречается достаточно редко. По данным ряда авторов, смертность при остром миокардите у взрослых может составлять 20–30%, а у новорожденных – достигать 75%. Полное выздоровление происходит у 1/3 пациентов. У 1/3 больных после выздоровления сохраняются некоторые нарушения функции сердца, и у 1/3 болезнь переходит в хроническую стадию с формированием фенотипа дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [12-18].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ. Этиология миокардитов достаточно разнообразна. Чаще всего к развитию миокардита приводит вирусная инфекция: энтеровирусы (Enteroviruses) семейства Коксаки (coxsackievirus) группы В и аденовирусы (серотипы 2 и 5). В последние годы доказано, что миокардит могут вызывать вирусы гриппа, ECHO (echovirus), herpes simplex virus, varicella-zoster virus, вирусы гепатитов, Эпштейна-Барра (Epstein-Barr virus), цитомегаловирус (cytomegalovirus), парвовирус B19 (parvovirus B19). Развитию миокардита также способствует ВИЧ-инфекция. Доказано, что частота заболеваемости



миокардитом обычно выше при развитии эпидемий вирусных инфекций [19-24].

Этиологическими факторами развития миокардита являются также бактериальная, паразитарная и грибковая инфекция, реакции гиперсенситилизации, либо токсические эффекты лекарственных препаратов или наркотиков. Очень часто миокардит развивается при дифтерии. Причиной развития воспалительных процессов в миокарде могут быть реакции гиперсенситилизации или токсические эффекты лекарственных препаратов или других экзогенных веществ. Реакции гиперчувствительности часто развиваются к пенициллину, ампициллину, гидрохлоротиазиду (дихлотиазиду), препарату метилдопа, сульфаниламидным препаратам. Такие реакции характеризуются эозинофилией, лихорадкой, сыпью и развитием эозинофильного инфильтрата в миокарде по данным биопсии [1-3,20-24].

Цитотоксический эффект на кардиомиоциты оказывают препараты лития, доксорубин, кокаин, катехоламины, ацетамифен, зидовудин. Кардиотоксичными являются свинец, мышьяк и угарный газ. К развитию миокардита могут приводить укусы ос, скорпионов, некоторых видов пауков, курсы лучевой терапии. Воспалительные процессы в мышце сердца встречаются при заболеваниях соединительной ткани (системной красной волчанке, ревматоидном артрите, дерматомиозите), болезни Кавасаки, саркоидозе, при пересадке органов и тканей и т. д. [24-29].

В большинстве случаев выделяют три стадии заболевания. Первая стадия – первичная инфекция – обычно не бывает продолжительной (от нескольких дней до недель). За ней наступает вторая стадия – аутоиммунная. Тесная связь инфекции и иммунного ответа при миокардитах является очень актуальной. С одной стороны, быстрый ответ в виде образования вируснейтрализующих антител, соответствующей реакции естественных киллеров, способствует быстрому выздоровлению. С другой стороны, иммунные механизмы могут играть иногда и более важную роль в развитии миокардиального повреждения, чем непосредственно инфекция. Специфичность этиологического фактора чаще всего имеет значение лишь в острой стадии процесса. В дальнейшем клинические проявления и течение миокардита в значительной мере обусловлены иммунными и аутоиммунными реакциями, практически несвязанными с конкретным этиологическим фактором, и непосредственно процессами воспаления-заживления [28,30-33]. Аутоиммунная стадия может закончиться как выздоровлением, так и переходом в третью стадию – в хроническое течение заболевания с прогрессированием кардиомегалии и симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН). В таких случаях говорят о трансформации миокардита в ДКМП [31-35].

Обычно при миокардите нарушение миокардиальной функции происходит уже на ранних этапах заболевания. При этом степень этой дисфункции может проявляться как нарушениями сердечного

ритма и проводимости, так и увеличением конечно-диастолического объема левого или обоих желудочков сердца. В норме механизм Франка–Старлинга способен компенсировать дилатацию полостей сердца за счёт повышения сократимости. Однако при воспалительном процессе и повреждении кардиомиоцитов адаптивные возможности данного механизма быстро исчерпываются [35-38].

Кроме того, при миокардите происходит активация медиаторов воспаления (цитокинов, молекул адгезии и т.д.), выделение большого количества биологически активных субстанций (таких как гистамин, серотонин, брадикинин, гепарин, ацетилхолин и др.), активация процессов апоптоза. Всё это приводит к повреждению сосудов микроциркуляторного русла сердечной мышцы, к развитию гипоксии и повреждению кардиомиоцитов с образованием микрокровоизлияний, что, в свою очередь, усугубляет миокардиальную дисфункцию. Прогрессирующее увеличение конечно-диастолического объема левого желудочка (ЛЖ) приводит к повышению давления в левом предсердии и в легочных венах, что и провоцирует развитие приступов кардиальной астмы [36-38]. При неадекватном или несвоевременном лечении ХСН может прогрессировать и привести к смерти.

ДИАГНОСТИКА МИОКАРДИТОВ. Клинические, иммунологические, биохимические, морфологические исследования последних лет позволили весьма существенно повысить эффективность диагностики миокардита. Известные диагностические критерии миокардита [19,21-25] в значительной мере сохраняют своё клиническое значение, однако проблемы диагностики и дифференциации заболеваний миокарда нельзя признать окончательно решёнными. Принято считать, что диагноз миокардита правомочен при сочетании предшествующей инфекции (или другого заболевания, например, лекарственной аллергии) с двумя или более из нижеуказанных признаков поражения миокарда: патологическими изменениями ЭКГ, повышением уровня лактатдегидрогеназы и кардиальных фракций её изоферментов, маркёров повреждения миокарда (тропонина Т или I, КФК-MB), кардиомегалией, застойной сердечной недостаточности, тахикардией, ослабленным I тоном, ритмом «галопа» и др.

Клинико-лабораторных данных иногда оказывается недостаточно для диагностики заболевания и тогда проводят субэндомиокардиальную биопсию (ЭМБ) правого желудочка. Показанием для проведения ЭМБ является развитие патологических изменений в сердце (кардиомегалия, систолическая дисфункция, жизнеопасные нарушения ритма и проводимости) у пациентов молодого возраста. Для морфологического подтверждения воспалительного повреждения миокарда считается необходимым исследование до 5 биоптатов. Главным морфологическим критерием воспаления является наличие клеточной инфильтрации. Важную информацию дают наличие отёка межклеточного пространства и дистрофия кардиомиоцитов. До недавнего времени использовались



так называемые Даласские критерии, которые были предложены группой американских морфологов ещё в 1984 г. На сегодняшний день рекомендованы к применению гистологические критерии Марбурского соглашения (Консенсус) по диагностике воспалительной кардиомиопатии. Результаты метаанализа 25 исследований с проведением ЭМБ у 5635 больных показали, что применение Марбурских критериев является более информативным для диагностики миокардита. Так, согласно Даласским критериям миокардит выявляется в 14% случаев, а с помощью иммуногистохимических методов – у 52% больных. Кроме того, иммуногистохимический анализ позволяет дифференцированно выявить в инфильтратах присутствие лейкоцитов, Т-лимфоцитов, цитотоксических Т-клеток, макрофагов, молекул клеточной адгезии и их комбинаций [33-38].

В последнее время стало возможным использование сцинтиграфии миокарда с различными изотопами и/или магниторезонансной томографии с контрастированием для подтверждения диагноза миокардита. Интересные результаты получены исследователями при использовании магнитной резонансной томографии с контрастом, избирательно накапливающимся в очаге воспаления.

ЛЕЧЕНИЕ МИОКАРДИТОВ. Лечение больных с миокардитом представляет серьёзную проблему. Правильная и своевременная терапия позволяет влиять на течение заболевания и прогноз пациентов, однако неверный выбор препаратов может привести к клиническому ухудшению и прогрессированию болезни [1-8].

Немедикаментозное лечение включает:

- ограничение физических нагрузок;
- полноценное рациональное питание;
- ограничение потребления жидкости и поваренной соли.

Медикаментозное лечение должно включать:

1. Этиологическое лечение (противовирусные и антибактериальные препараты, интерферон).
2. Терапия при аутоиммунной фазе заболевания (иммуносупрессия, иммунорегуляция, иммуноглобулины, антицитокиновая терапия), уменьшение продукции биологически активных веществ, воздействие на метаболизм миокарда.
3. Лечение и профилактика последствий патологического процесса (терапия ХСН, нарушений сердечного ритма и проводимости, тромбоэмболии).

Больше всего вопросов возникает при лечении больных со второй и третьей фазой заболевания.

Во многом противоречивым остаётся назначение иммуносупрессорной терапии. Большое значение имеет правильная интерпретация данных, свидетельствующих об активности иммунной системы. У больных с более выраженным и ранним иммунным ответом на инфекцию (например, с более высо-

ким уровнем циркулирующих IgG) систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) во многих случаях нарушена незначительно, размеры его полости меньше, давление заклинивания в лёгочных капиллярах ниже, а толерантность к физическим нагрузкам у таких пациентов выше. При таком иммунном ответе потребность в лекарственной терапии может быть меньше, и отмечается короткое и более благоприятное течение заболевания. В то же время, у пациентов с более выраженной поздней активацией, которая чаще всего является уже аутоиммунным ответом, прогноз значительно хуже. У таких больных быстро развивается третья фаза заболевания, и они умирают от быстро прогрессирующей сердечной недостаточности и чаще всего с диагнозом дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). По всей видимости, назначение иммуносупрессорной терапии оправданно при лечении пациентов с аутоиммунной фазой заболевания, и наиболее выраженные благоприятные её эффекты можно ожидать у пациентов с активным, быстро прогрессирующим течением миокардита, с выраженными проявлениями кардиальной недостаточности при обязательном отсутствии вирусной репликации. Необходимо подчеркнуть, что при лечении таких пациентов следует использовать только хорошо изученные препараты – азатиоприн, циклоспорин, глюкокортикостероиды [12-24].

Во второй фазе заболевания также можно использовать методы иммуноабсорбции и иммуноглобулин, который обладает, наряду с противовирусным, и иммуномодулирующим эффектом. Перспективными, однако, недостаточно изученными, считаются препараты, влияющие на активацию цитокинов, и вакцина с анти-Т-клеточными рецепторами [18-24].

Ещё одним нерешённым вопросом является назначение иммуномодулирующей терапии. К назначению таких препаратов следует подходить с большой осторожностью, так как большинство из них способны активировать иммунную систему. Учитывая сложности контроля за действием таких препаратов, предпочтение, по-видимому, следует отдавать “мягким” иммунокорректорам, таким как препараты системной энзимотерапии. Одним из преимуществ этих препаратов является низкая вероятность получения тяжёлых побочных эффектов, характерных для традиционных иммуносупрессоров [1-4, 18-23].

Наряду с этим необходим регулярный контроль для предотвращения рецидивов или повторных вирусных инфекций, снижения активности иммунной системы и предупреждения развития аутоиммунных реакций. В терминальной стадии ДКМП применяются различные методы немедикаментозного лечения: ресинхронизация (двухкамерная стимуляция), различные аппаратные поддержки сокращения желудочков, пересадка сердца, в перспективе имплантация культуры кардиомиоцитов (или миоцитов), стволовых или эмбриональных клеток, что вполне возможно и через некоторое время может стать альтернативой трансплантации сердца.



ТАКИМ ОБРАЗОМ, к сожалению, современное состояние проблемы миокардитов не соответствует уровню, предъявляемому к доказательной медицине. Хотя в последнее время появились методы исследования (как лабораторные, так и инструментальные), которые смогут послужить основой для научного и систематического направления в изучении миокардитов и в первую очередь эндомикардиальной биопсии. До настоящего времени не получены ответы на многие принципиальные вопросы о распространённости и этиологической структуре миокардитов, а также не решён вопрос об эффективных подходах к лечению этого заболевания. Не удаётся дать точного и однозначного ответа и на вопрос об оптимальной тактике ведения больных с миокардитами. Эффективность и безопасность лечения миокардитов должны быть подтверждены в ходе выполнения крупных, хорошо организованных клинических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению / С.Р.Гиляревский // М: Медиа Сфера. – 2008. – 328с.
2. Дерюгин М.В. Хронические миокардиты / М.В.Дерюгин, С.А.Бойцов. –С-Пб.: ЭЛБИ-СПб., -2005. – 288с.
3. Коваленко В.Н. Современные представления о миокардите / В.Н.Коваленко, Д.В.Рябенко // Ми-стецтво лікування. – 2005. – №9. – С.12-20
4. Палеев Н.Р. Некоронарогенные заболевания миокарда. Состояние проблемы / Н.Р.Палеев, М.А.Гуревич // Клин. мед. – 1998. – Т.76, -№9. – С.4–8
5. Аутоиммунные миокардиты: современные аспекты иммуно-патогенеза / Ф.Н.Палеев [и др.] // Вестник РАМН. – 2002. – № 12. – С. 52-56
6. Коваленко В.М. Сучасні уявлення про міокардит: визначення, класифікація, стандарти діагностики та лікування / В.М.Коваленко, Д.В.Рябенко // Укр. мед. газета. –2006. – №6. – С. 18-19
7. Angelini A., Calzolari V., Calabrese F. et al. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis // Heart. – 2000. – Vol. 84. – P. 245-250
8. 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. Cardiology. – 2003. – Vol. 42. – P. 466-472
9. Brady W.J., Ferguson J.D., Ullman E.A., Perron A.D. Myocarditis: emergency department recognition and management // Emerg. Med. Clin. North. Am. – 2004. – Vol. 22, -№ 4. – P.865-885
10. Braunwald E. Myocarditis // Heart Disease. –6th ed.–2001. – P. 1783-1793
11. Calabrese F., Thiene G. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecularbiological aspects // Cardiovasc. Res. – 2003. – Vol. 60, -№ 1. – P. 11-25
12. D'Ambrosio A., Patti G., Manzoli A. et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy a review // Heart. – 2001. – Vol. 85. – P. 499-504
13. Feldman A.M., McNamara D. Myocarditis // New Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343, -№19. – P. 1388-1398
14. Felix S.B., Staudt A., Doriel W.V. et al. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2000. – Vol. 35. – P. 1590-1598
15. Felker G.M., Boehmer J.P., Hruban R.H. et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2000. – Vol. 36. – P. 227-232
16. Frustaci A., Pieroni M., Chimenti C. Immunosuppressive treatment of chronic non-viral myocarditis // Ernst. Schering. Res. Found. Workshop. – 2006. – P. 343-351
17. Fujioka S., Kitaura Y., Ukimura A. et al. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2000. – Vol. 36. – P.1920-1926
18. Hare J.M., Baughman K.L. Fulminant and acute lymphocytic myocarditis: the prognostic value of clinicopathological classification // Eur. Heart. J. – 2001. – Vol. 22. – P. 269-270
19. Heymans S. Myocarditis and heart failure: need for better diagnostic, predictive, and therapeutic tools //Eur Heart J. - 2007.-V.28. – P.1279-1280
20. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future // Circulation. – 1999. – Vol. 99, № 8. – P.1091-10100
21. Laissy J.P., Messin B., Varenne O. et al. MRI of acute myocarditis: a comprehensive approach based on various imaging sequences // Chest. – 2002. – Vol. 122, -№ 5. – P. 1638-1648
22. Liu P.P., Mason J.W. Advances in the understanding of myocarditis // Circulation. – 2001. – Vol. -104, -№9. – P. 1076-1082
23. Liu Z., Yuan J., Yanagawa B. et al. Cocksackievirus-induced myocarditis: new trends in treatment // Exp. Rev. AntiInfect. Ther. – 2005. – Vol. 3, -№ 4. – P. 641-650
24. Elis C.R., DiSalvo T. Myocarditis: basic and clinical aspects //Cardiol. Rev.-2007.-V. 15.-P. 170–177



25. Maisch B., Portig I., Ristic A. et al. Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus // *Herz*. – 2000. – V. 25, -№3. – P. 200–209
26. Mason J.W., O'Connell J.B., Herskowitz A. et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators // *New Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333, -№ 5. – P. 269-275
27. Matsumori A., Yutani C., Ikeda Y. et al. Hepatitis C virus from the hearts of patients with myocarditis and cardiomyopathy // *Lab. Invest.* – 2000. – Vol. 80. – P. 1137-1142
28. McCarthy R.E., Boehmer J.P., Hruban R.H. et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis // *New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 690-695
29. Muller J., Wallukat G., Dandel M. et al. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 385-391
30. Narula J., Khaw B.A., Dec G.W. et al. Diagnostic accuracy of antimyosin scintigraphy in suspected myocarditis // *J. Nucl. Cardiol.* – 1996. – Vol. 3. – P. 371-381
31. Pankuweit S., Ruppert V., Eckhardt H. et al. Pathophysiology and aetiological diagnosis of inflammatory myocardial diseases with a special focus on parvovirus B19 // *J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public. Health*. – 2005. – Vol. 52. – P. 7-8
32. Parillo J.E. Inflammatory cardiomyopathy (myocarditis) which patients should be treated with anti-inflammatory therapy? // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 4-6
33. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease (Application to clinical and public health practice a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association) // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 499-511
34. Robinson J.L., Hartling L., Crumley E. et al. A systematic review of intravenous gamma globulin for therapy of acute myocarditis // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2005. – Vol. 5 (1). – P. 12
35. Smith S.C., Ladenson J.H., Mason J.W., Jaffe A.S. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95, 1. -P. 163-168
36. Sun Y., Ma P., Bax J.J. et al. 99mTc-MIBI myocardial perfusion imaging in myocarditis // *Nucl. Med. Commun.* – 2003. – Vol. 24 (7). – P. 779-783
37. Vallejo J., Mann D.L. Anti-inflammatory therapy in myocarditis // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2003. – Vol. 18, -№ 3. – P. 189-193
38. Wojnicz R., Nowalany-Kozielska E., Wojciechowska C. et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104, -№1. – P. 39-45

Summary

Current state of myocarditis problem

N.H. Olimov, M.M. Shodzhonov, H.R. Vohidov, A. Nuraddinov, E.Ch. Yuldoshev

In a review article presents current views on the epidemiology, etiopathogenesis and prognosis of myocarditis, as well as the issues of diagnosis and treatment of myocarditis.

The current state of myocarditis does not meet the level demanded of evidence-based medicine. Although there is recent research methods (such as laboratory and instrumental) that can serve as a basis for scientific and systematic study of trends in myocarditis and first endomyocardial biopsy. So far not received answers to many fundamental questions about the prevalence and etiologic structure of myocarditis, as well as the question of effective approaches to treatment of this disease. Unable to give a precise and unambiguous answer to the question of the optimal tactics of patients with myocarditis. Efficacy and safety of myocarditis should be confirmed during the execution of large, well-organized clinical trials.

Key words: myocarditis, endomyocardial biopsy

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Н.Х.Олимов – главный врач РКЦК; Таджикистан, г. Душанбе, ул. И. Сомони-59 «А»
E-mail: cardio2010@mail.ru