

## Сучасні уявлення про патогенез міокардиту

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Н.С. Поленова,  
Р.М. Кириченко, Й.Й. Гіреш, Є.Ю. Тітов, А.С. Козлюк

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска”  
НАМН України», Київ

Діагностика та прогнозування перебігу міокардиту – одна з найскладніших і невирішених проблем сучасної кардіології не тільки в Україні, а й в розвинених країнах світу. Загальновідомо, що для розроблення адекватних методів діагностики, лікування та попередження ускладнень необхідними є фундаментальні знання, які стосуються патогенетичних механізмів розвитку і прогресування певного захворювання. В патогенезі порушення скоротливої функції серця і його дилатації як у гостру, так і в хронічну стадію міокардиту першочергову роль відіграють імуні-патологічні реакції, які виявляються аутоімунізацією та гіперреактивністю щодо структурних елементів серцевого м'язу. В основі патогенетичних механізмів вірусного міокардиту лежить комплекс чинників – пряма цитотоксична дія вірусу на кардіоміоцити, активація процесів апоптозу, а також реакцій первинного і вторинного імунітету, ураження мікросудинного русла, ремоделювання скоротливого апарату серцевого м'язу. Основними прозапальними цитокінами, які виробляються імунними клітинами у вогнищі запалення, є  $\gamma$ -інтерферон, фактор некрозу пухлини  $\alpha$ , інтерлейкін (ІЛ) 1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-17А, ІЛ-23. Інший механізм ушкодження міокарда пов'язаний з активацією імуніпатологічних реакцій гуморального типу із синтезом кардіоспецифічних антитіл, зокрема до  $\beta_1$ -адренорецептора, кардіального міозину, актину, ламініну, віментину та інших структур серцевого м'язу. Суттєва роль у патогенезі міокардиту нині відводиться стимуляції toll-подібних рецепторів 2-го та 4-го типу й активації матриксних металопротеїназ, що має безпосередній зв'язок із продукцією прозапальних цитокінів. Перспективним для уточнення деяких патогенетичних механізмів запального ураження серцевого м'язу на сьогодні вважається і вивчення ролі різних типів мікроРНК. На цей час світовою кардіологічною спільнотою визнана актуальність подальшого вивчення різних механізмів патогенезу міокардиту з метою визначення тих патогенетичних ланок, вплив на які може зменшити патологічний ефект імунізапального ураження серця та тяжкість перебігу захворювання й поліпшити прогноз для пацієнтів з міокардитом.

**Ключові слова:** міокардит, патогенез, клітинний та гуморальний імунітет, цитокіни, антитіла.

**А**ктуальність проблеми міокардиту визнана в усьому світі й обумовлена насамперед тим, що захворювання частіше спостерігається в осіб молодого працездатного віку і в тяжких випадках може призводити до стійкої втрати працездатності, інвалідизації і смерті. Діагностика та прогнозування перебігу міокардиту – одна з найскладніших і невирішених проблем сучасної кардіології не тільки в Україні, а й у розвинених країнах світу. Питання оптимізації діагностики і тактики ведення хворих з міокардитом досі є дискусійними, особливо в складних випадках за наявності серцевої недостатності (СН), яка швидко

прогресує, та тяжких порушень серцевого ритму і провідності, коли кожний конкретний пацієнт вимагає індивідуалізованого підходу [3, 5, 9, 12, 47]. На сьогодні практично немає багатоцентрових рандомізованих досліджень щодо тих чи інших методів діагностики й лікування міокардиту, а наявні дані ґрунтуються, як правило, на результатах моноцентрових досліджень за участю відносно невеликої кількості хворих [4, 13, 14, 21].

Труднощі, які постають перед клініцистами, пов'язані насамперед з тим, що міокардит характеризується широким розмаїттям неспецифічних клінічних виявів, а в деяких випадках може пере-

бігати безсимптомно, і в сучасних умовах жоден із діагностичних методів не має абсолютної точності, причому навіть комплексний підхід до діагностики міокардиту не гарантує встановлення правильного діагнозу [24, 26, 35, 47]. Слід зазначити, що міокардит залишається однією з небагатьох кардіологічних нозологій, для якої досі не існує рекомендацій з діагностики і лікування ні Європейського товариства кардіологів, ні асоціацій таких розвинених країн, як США, Японія, Канада тощо, а наявні положення є лише думкою експертів.

Відповідно до визначення Американської асоціації серця та Європейського товариства кардіологів міокардит є запальним захворюванням міокарда, що діагностується за допомогою визначених гістологічних, імунологічних та імуногістохімічних критеріїв [12]. Зарубіжні патоморфологи характеризують міокардит як ураження серцевого м'яза будь-якої етіології, при якому в міокарді присутні запальні зміни [20, 35, 56].

Згідно з останніми даними, захворюваність на міокардит становить 22 випадки на 100 000 населення на рік, у 2013 р. по всьому світу було зареєстровано близько 1,5 млн нових випадків захворювання на міокардит [50]. За даними Американської асоціації серця/Американської колегиї кардіологів міокардит посідає 3-тє місце серед причин раптової смерті спортсменів під час змагань або інтенсивних тренувань – запальні зміни міокарда при автопсії в цієї категорії хворих виявляються в 5–22 % випадків [18, 54]. Крім цього, отримано докази, що раптова кардіальна смерть у осіб із міокардитом віком до 40 років у 20–22 % випадків прямо пов'язана із заняттям фізичними вправами в гострий період захворювання [18, 20]. При гострих вірусних інфекціях запальні зміни міокарда та/або персистенція вірусних частинок у ньому за результатами ендоміокардіальної біопсії (ЕМБ) із полімеразною ланцюговою реакцією виявляються із частотою до 10 % випадків [29, 56]. За даними останніх популяційних досліджень було показано, що міокардит частіше спостерігався і мав тяжчий перебіг у чоловіків та в осіб молодшого віку [19, 48]. Результати метааналізу кількох американських досліджень свідчать, що внесок міокардиту в загальну структуру випадків тяжкої, резистентної до лікування СН становить від 0,5 до 4,0 % [14, 20]. Більшістю вітчизняних і зарубіжних дослідників визнано, що реальну частоту розвитку міокардиту дуже складно встановити, оскільки захворювання нерідко перебігає безсимптомно, трапляються випадки спонтанного одужання, а верифікація діагнозу можлива лише при проведенні ЕМБ або автопсії [3, 5, 10, 13].

Ще відносно нещодавно в разі наявності протипоказань або при неможливості проведення

ЕМБ діагноз міокардиту нерідко виставлявся без виявлення об'єктивних ознак запальних змін міокарда методом заперечення іншої кардіальної патології, що могла б призвести до наявних структурно-функціональних змін серця у певного хворого. Навіть у сучасних умовах за використання новітніх методів візуалізації і характеристики тканин серця, таких як магнітно-резонансна томографія та позитронно-емісійна комп'ютерна томографія, необхідно перевірити можливість впливу на розвиток клінічної симптоматики та структурних змін міокарда інших, більш поширених захворювань серцево-судинної системи: ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, клапанної патології тощо [2, 28, 39, 54]. Одним із важливих аспектів у вирішенні цього питання є детальний збір анамнезу й аналіз попередніх обстежень хворого: для міокардиту принциповим є саме поява нових клінічних виявів і змін структурно-функціонального стану серця з певного моменту, чому нерідко передують респіраторні вірусні інфекції, пневмонії, загострення хронічних вогнищ інфекції, переохолодження, інтоксикації, алергійні реакції тощо [3, 12, 13, 40].

Слід зауважити, що наявність іншої кардіальної патології значною мірою ускладнює діагностику міокардиту, однак це не означає, що наприклад у тяжкого хворого з ішемічною кардіоміопатією з дилатацією та систолічною дисфункцією серця не може розвинути ся супутнє запальне ураження серцевого м'яза [14, 24, 46]. У випадках, коли запальний процес приєднується до вже наявної незапальної кардіальної патології, відзначається, як правило, тяжчий варіант перебігу захворювання із швидким прогресуванням СН.

На сьогодні основною стратегією діагностики міокардиту є використання комплексного підходу з детальним аналізом скарг хворого, даних анамнезу, зв'язку появи клінічної симптоматики з певними тригерними факторами, застосуванням сучасних лабораторних та інструментальних методів діагностики [1, 2, 9, 12, 14]. Дуже важливим є динамічне спостереження за хворим, що дозволяє уточнити діагноз та допомагає з вибором оптимальної стратегії ведення пацієнта [34, 50, 54].

У патогенезі порушення скоротливої функції серця і його дилатації як у гостру, так і в хронічну стадію міокардиту, першочергову роль відіграють імунопатологічні реакції, які виявляються аутоімунізацією і гіперреактивністю щодо структурних елементів серцевого м'яза. Наразі доведено, що запальний процес у міокарді не може розвиватися спонтанно, для його запуску необхідним є ініціальний вплив тригерного фактора, основним з яких є вірус [11, 25, 31, 45]. Окрім вірусів, тригерами, що запускають імунопатологічні реакції через різні

механізми, можуть бути бактерії, алергійні реакції різних типів, ушкоджувальний вплив токсичних речовин і лікарських засобів, феномен молекулярної мімікрії тощо [33, 43, 44, 59].

Дискутабельним і маловивченим теоретичним питанням є думка про те, що самі собою віруси, особливо ті, що не є тропними до кардіоміоцитів (найпоширеніші на сьогодні етіологічні фактори міокардиту – парвовірус В19 та герпесвірус 6) і за умови відсутності автоімунної відповіді, не здатні самостійно викликати суттєве порушення структурно-функціонального стану серця [8, 29, 36]. Так, в експериментальних моделях на лабораторних тваринах зі штучно індукованим імунодефіцитним станом було доведено, що інфікування згаданими вірусами не здатне призвести до запального ураження серцевого м'яза та суттєвого погіршення структурно-функціонального стану серця [28, 29]. Зовсім інша картина спостерігається при інфікуванні лабораторних тварин з імунодефіцитом кардіотропним ентеровірусом Коксакі групи В3: за відсутності адекватної імунної відповіді відбувається вірус-опосередкований лізис кардіоміоцитів, порушення цитоархітекtonіки та лізис скоротливих білків міокарда [21, 33, 36, 45]. На думку кількох провідних учених, які займаються вивченням імунопатогенезу міокардиту, такий механізм лежить в основі розвитку блискавичних форм міокардиту [10, 28, 36, 45].

Ушкоджувальний вплив імунопатологічних реакцій можна розділити на три взаємопов'язаних складових: а) ушкодження міокарда та інших тканин серця, обумовлене реакціями клітинного імунітету; б) ураження, обумовлене впливом гуморальних факторів, насамперед антитіл до скоротливих білків різноманітних структур серця; в) патологічні ефекти прозапальних цитокінів, що активно синтезуються імунними клітинами [28, 36, 44, 52].

В основі патогенетичних механізмів вірусного міокардиту лежить комплекс чинників – пряма цитотоксична дія вірусу на кардіоміоцити (КМЦ), активація процесів апоптозу, а також реакцій первинного і вторинного імунітету, ураження мікросудинного русла, ремоделювання скоротливого апарату серцевого м'яза [36, 39, 59]. Ці процеси, як правило, проходять три послідовні фази, як представлено на *рис. 1* [28].

На початковій фазі захворювання відбувається проникнення вірусу в КМЦ, ендотеліальні клітини і фібробласти шляхом ендцитозу [36]. Пошкодження міокарда на початкових стадіях захворювання може реалізовуватися шляхом прямого вірус-опосередкованого лізису КМЦ або через активацію первинної імунної відповіді [36, 42]. У разі блискавичних форм міокардиту масова загибель КМЦ може призводити до серйозного порушення скоротливої функції серця і швидкого прогресування СН. Макрофаги й натуральні кілери посилюють пошкодження серцевого м'яза, знищуючи інфіковані вірусом КМЦ за допомогою перфоринів і гранзимів, а також підтримують активне запалення в міокарді, продукуючи прозапальні цитокіни [42, 45, 52]. Початкова фаза міокардиту в разі адекватної імунної відповіді може закінчуватися повною елімінацією вірусу з міокарда з подальшим одужанням, проте може перейти в другу фазу – автоімунну.

Друга фаза вірусного міокардиту починається, як правило, через 10–14 днів після проникнення вірусу в міокард і характеризується активацією реакцій вторинного (специфічного імунітету) із виробленням специфічних антиміокардальних імуноглобулінів класів G, M і A плазматичними клітинами і проліферацією клонів антигенспецифічних Т-лімфоцитів [36, 38, 63]. Крім того, відбувається стимуляція хемотаксису лейкоцитів, що

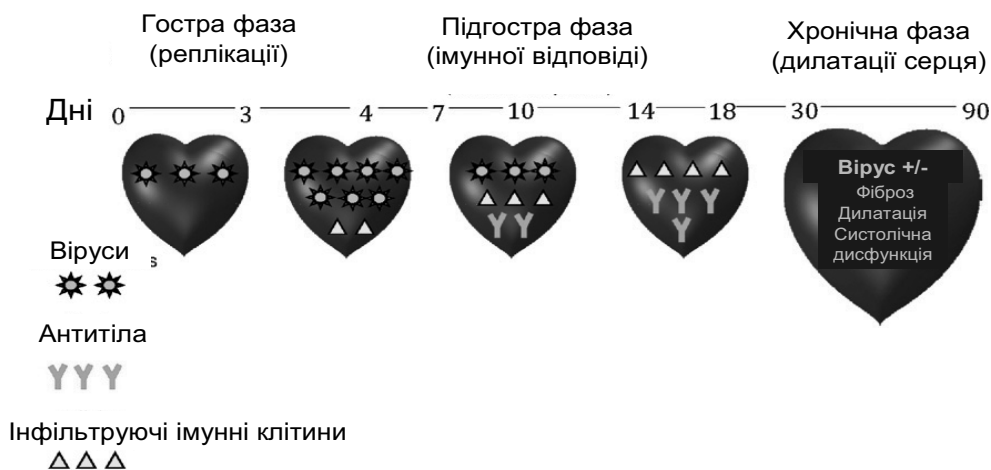


Рис. 1. Фази розвитку запального ураження серця при вірусному міокардиті.

супроводжується їх міграцією у вогнище запалення й адгезією до ендотеліоцитів, порушенням мікроциркуляції і вираженим пошкодженням скоротливого апарату серця. Основними прозапальними цитокінами, які виробляються імунними клітинами у вогнищі запалення в цій фазі захворювання, є  $\gamma$ -інтерферон, фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкін (ІЛ)  $1\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-17А, ІЛ-23 [1, 17, 36, 38, 49, 57].

У разі тривалого запального процесу в серцевому м'язі відбувається перехід захворювання в третю, хронічну фазу, в якій основним патологічним процесом є ремоделювання серцевого м'яза з прогресуванням дилатації серця і розвитком хронічної СН [10, 27, 31]. Ознаки запалення в міокарді під час гістологічного дослідження можуть не виявлятися, проте глибокі структурно-функціональні зміни контрактильного апарату серця із розвитком фіброзу, як правило, незворотні. Надалі може відбуватися трансформація захворювання в дилатаційну кардіоміопатію (ДКМП) [34, 35, 57, 60, 63].

Сучасні уявлення про патогенез вірусного міокардиту представлені на *рис. 2* [50].

Згідно із сучасною концепцією патогенезу міокардиту в розвитку і персистенції запального процесу в міокарді вагому роль відіграють автологічні реакції клітинного імунітету (*див. рис. 2*). Протягом перших 2 тижнів від інфікування вірусом, тропним до КМЦ або ендотеліальних клітин, специфічні Т-лімфоцити інфільтрують міокард і розпізнають копії деградованих фрагментів вірусу в головному комплексі гістосумісності 1-го типу на мембрані інфікованих клітин [36, 50, 52]. Взаємодія специфічних Т-лімфоцитів із інфікованими вірусом клітинами серця здійснюється

через молекули міжклітинної адгезії за участю прозапальних цитокінів, таких як ФНП- $\alpha$  та  $\gamma$ -інтерферон [36, 44]. Цей процес завершується не тільки знищенням вірусних частинок, а й ушкодженням структурних елементів міокардіальної тканини – КМЦ, ендотеліоцитів, компонентів міжклітинного матриксу, білків міолеми і сарколеми тощо [6, 10, 44]. Цей аутоімунний процес стосується і гуморальної ланки імунітету та відображає власне сутність поняття «імунопатологічна реакція», яка призводить до дилатації і систолічної дисфункції серця з розвитком СН, що прогресує [6, 11, 36]. При прогресуванні кардіомегалії внаслідок розвитку незворотних фібротичних змін міокарда та дисинхронії скоротливих елементів серцевого м'яза, наслідком чого є довготривале порушення систолічної функції і дилатація камер серця, що тяжко піддається медикаментозному впливу, можна судити про трансформацію захворювання в ДКМП.

Іншим патогенетичним механізмом ушкодження серця при міокардиті є розвиток імунопатологічних реакцій гуморального типу, що супроводжується синтезом автологічних антитіл різних класів. N.R. Rose та співавтори в експериментальних моделях на лабораторних тваринах показали, що синтез аутоантитіл до різних структур серцевого м'яза може обумовлювати тяжке запальне ураження серця [43]. Вони встановили, що під дією вірусних частинок відбувається виділення кардіального міозину в кровоплин, що призводить до синтезу аутоантитіл до важкого ланцюга міозину й ураження основного скоротливого білка міокарда,

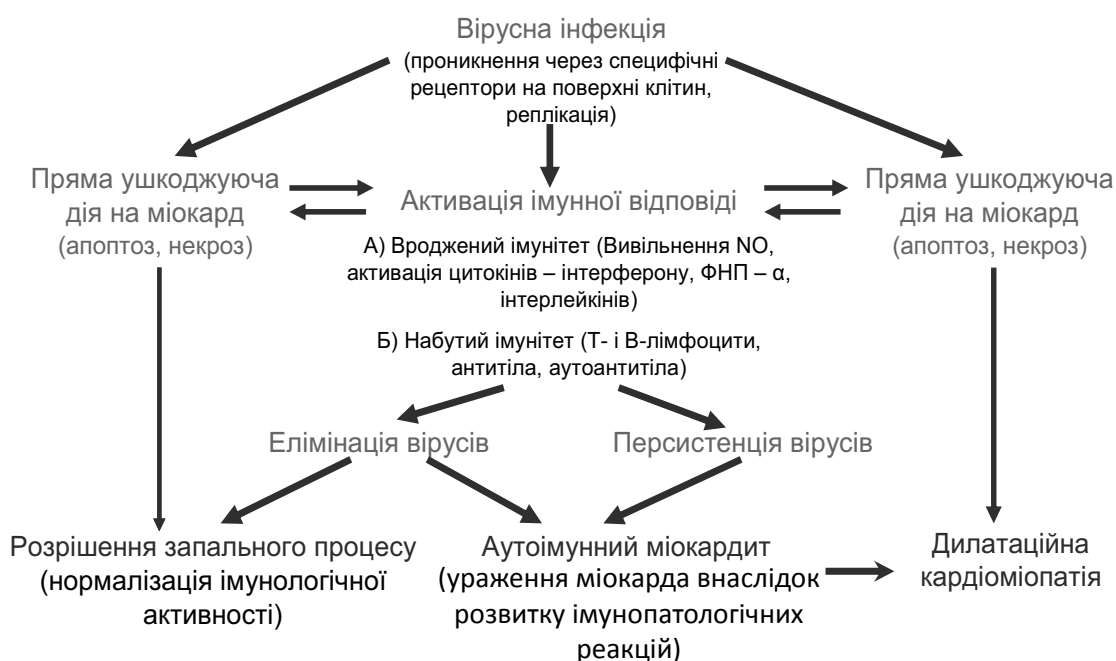


Рис. 2. Особливості патогенезу вірусного міокардиту.

причому цей патологічний процес продовжується навіть після елімінації вірусу з міокарда. Роль антисарколемних і антимиоцелемних антитіл у розвитку запального процесу в міокарді була доведена В. Maisch та співавторами [35, 36].

Окремо слід зупинитися на ролі антитіл до  $\beta_1$ -адренорецептора ( $\beta_1$ -АР) в патогенезі автоімунного ураження серця. Частота виявлення антитіл до  $\beta_1$ -АР при ДКМП, якій у більшості випадків передують міокардит, за даними різних авторів, становить до 60 %, а на кінцевих стадіях захворювання – до 90 % [26, 27]. У кількох дослідженнях було показано, що введення антитіл до  $\beta_1$ -АР лабораторним тваринам призводить до розвитку стійкої дилатації і систолічної дисфункції серця через 6–9 міс [11, 27, 42]. Патологічний вплив антитіл до  $\beta_1$ -АР здійснюється через персистентну патологічну стимуляцію  $\beta_1$ -АР шляхом опосередкованої через циклічний аденозинмонофосфат активації протеїнкінази А, що в довготривалій перспективі призводить до активації апоптозу, порушення скоротливої функції та гіпертрофії КМЦ, десенситизації  $\beta_1$ -АР, яка прогресує [11]. Довготривала стимуляція  $\beta_1$ -адренорецепторів супроводжується активацією апоптозу КМЦ і підвищенням ризику виникнення аритмій унаслідок збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів  $\text{Ca}^{2+}$  [42]. У кількох клінічних дослідженнях було показано, що тривале застосування  $\beta$ -агоністів і активація симпатoadреналової системи асоціюються з вищим рівнем смертності пацієнтів з міокардитом [33, 35]. Одним із механізмів, за допомогою яких здійснюється шкідлива дія  $\beta$ -агоністів на міокард, є гіперпродукція прозапальних цитокінів, що спостерігається при активації симпатoadреналової системи. Основною гіпотезою, яка пояснює гіперпродукцію антитіл до  $\beta_1$ -АР, є феномен «молекулярної мімікрії», сутність якого полягає в схожості антигенної структури вірусів до антигенів макроорганізму, зокрема  $\beta_1$ -АР [37, 43]. Таким чином, антитіла до  $\beta_1$ -АР нині розглядаються як один із важливих факторів, що обумовлюють запальне ураження серцевого м'яза і суттєве порушення його структурно-функціонального стану та прогресування захворювання із розвитком фенотипу ДКМП.

У сучасній вітчизняній і зарубіжній літературі також описані інші види антитіл, що можуть обумовлювати автоімунне ураження серця при міокардиті: антитіла до холінергічних рецепторів, антимитохондріальні та антицитоплазматичні антитіла, антитіла до актину, кардіального міозину, тропоніну I, ламініну, віментину, фібронектину, колагену, транспортного білка  $\text{Ca}^{2+}$  АТФази тощо [11, 27, 36, 42].

Крім цього, описано ще один механізм пошкодження серцевого м'яза при міокардиті,

який не пов'язаний із безпосереднім цитотоксичним ефектом вірусів, а реалізується внаслідок гіперпродукції автоантитіл – так званий «феномен антигенної мімікрії». Цей феномен полягає в тому, що, як уже згадувалося, особливістю деяких вірусів та інших інфекційних агентів є схожість їх антигенної структури з антигенами макроорганізму, зокрема зі структурними елементами серця, це обумовлює перехресну реакцію антитіл із аутологічними тканинами [37, 43]. Феномен антигенної мімікрії лежить в основі вироблення автоантитіл до різноманітних антигенних структур: КМЦ та інших структурних елементів серця, зокрема міолеми і сарколеми, елементів міжклітинного простору [37]. Той самий механізм відповідає за продукцію цитотоксичних Т-лімфоцитів і активацію автоімунних реакцій клітинного типу [43].

В експериментальних моделях міокардиту та багатьох одноцентрових клінічних дослідженнях на відносно невеликій кількості пацієнтів було показано, що цитокіни здатні чинити різні впливи на КМЦ, однак донині остаточно не з'ясовано, чи мають вони безпосередні кардіотоксичні ефекти, або ж їх дія опосередкована активацією імунних клітин, стимуляцією утворення оксиду азоту та симпатoadреналової системи [7, 10, 36, 57]. У кількох дослідженнях на ізольованих КМЦ було показано, що під впливом прозапальних цитокінів підвищується активність NO-синтетази, внаслідок чого накопичується оксид азоту, який пригнічує скоротливу здатність КМЦ [10, 43].

Одним із найбільш вивчених є прозапальний і кардіодепресивний вплив на міокард ФНП- $\alpha$ . Так, у кількох експериментальних моделях показано, що ФНП- $\alpha$  чинить прямий негативний інотропний ефект як на ізольовані кардіоміоцити, так і на серцевий м'яз у цілому [36, 44, 52]. Цей ефект пов'язаний зі зменшенням надходження іонів  $\text{Ca}^{2+}$  у КМЦ і не може бути усунений блокаторами NO-синтетази. При експериментальному міокардиті рівень ФНП- $\alpha$  в сироватці крові починає підвищуватися вже через один тиждень від дебюту захворювання. Введення рекомбінантного людського ФНП- $\alpha$  лабораторним тваринам із міокардитом супроводжується вираженішою інфільтрацією серцевого м'яза імунними клітинами та значнішими запальними і некротичними змінами [44]. На сьогодні також доведено, що активніша продукція ФНП- $\alpha$  у вогнищі запалення може бути обумовлена гіперекспресією toll-подібних рецепторів 4-го типу (TLR4) на поверхні імунокомпетентних клітин [62].

Важливу роль у потенціюванні будь-якого запального процесу, зокрема і в міокарді, відіграє один із ключових прозапальних цитокінів –

ІЛ-1 $\beta$ . Як і у випадку із ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  здатен чинити пряму цитотоксичну дію на КМЦ та ендотеліальні клітини шляхом активації цитотоксичних Т-лімфоцитів та матриксних металопротеїназ [10, 11]. До того ж під впливом ІЛ-1 $\beta$  відбувається експресія молекул міжклітинної адгезії на поверхні КМЦ, що призводить до накопичення сенсibilізованих імунних клітин у міокарді та активації запального процесу [11]. Також доведена здатність ІЛ-1 $\beta$  пригнічувати активацію фібробластів, що обумовлює ремоделювання серцевого м'яза, крім цього, отримано дані про можливість ІЛ-1 $\beta$  спричиняти гіпертрофію КМЦ через NO-залежний механізм шляхом стимуляції специфічних генів [44].

Слід також згадати про ефекти інших прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-2 та ІЛ-6. В експериментальних моделях було показано, що одним із основних патологічних ефектів цих цитокінів при міокардиті є зниження скоротливої здатності КМЦ за рахунок зменшення надходження іонів Ca<sup>2+</sup> у клітину через цГМФ-залежний механізм [11]. Крім цього, доведено, що гіперекспресія ІЛ-6 асоціюється з активацією матриксних металопротеїназ 2-го та 9-го типу і тяжчим перебігом запального процесу в міокарді з деструкцією скоротливого апарату серцевого м'яза [44].

В останнє десятиліття почали з'являтися публікації щодо важливої ролі ІЛ-17А та ІЛ-23 в патогенезі запального ураження міокарда. Нині відомо, що експресія ІЛ-17А відбувається під впливом Т-хелперів 17 та обумовлює активний синтез прозапальних цитокінів, таких як ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ІЛ-23, що асоціюється із персистенцією запального процесу в міокарді та несприятливим прогнозом щодо одужання лабораторних тварин із експериментальним міокардитом [7, 17, 38]. Крім цього, доведено, що гіперекспресія ІЛ-17А є одним із факторів, які обумовлюють прогресування фібротичних змін міокарда, стійке ремоделювання лівого шлуночка, прогресування СН і трансформацію міокардиту в ДКМП [7].

Згідно із сучасними уявленнями, важливу роль в еволюції запального процесу в міокарді відіграє також і активність протизапальних реакцій, зокрема експресія протизапальних цитокінів – ІЛ-4 та ІЛ-10. У сучасній літературі накопичено достатньо великий масив даних, які стосуються ефектів ІЛ-10 в експериментальних моделях міокардиту [1, 44, 49, 57]. Основним механізмом дії ІЛ-10 є пригнічення Т-хелперної відповіді 1-го типу шляхом деактивації ендонуклеарного фактора  $\kappa\text{B}$ , що супроводжується зменшенням активності реакцій клітинного імунітету, зниженням продукції макрофагів і синтезу прозапальних цитокінів [11, 49].

У кількох дослідженнях на лабораторних тваринах було показано, що введення ІЛ-10 супроводжувалося збільшенням частоти виживання лабораторних мишей з міокардитом насамперед за рахунок зменшення інфільтрації міокарда імунними клітинами та блокування синтезу прозапальних цитокінів, таких як ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-2 [10, 39, 49]. Крім того, в експериментальних моделях доведено, що одночасне введення  $\gamma$ -інтерферону та ІЛ-10 супроводжується зменшенням запального ураження міокарда та суттєво кращим прогнозом щодо виживання лабораторних тварин [39]. У нинішній час більшість дослідників схиляються до думки, що ІЛ-10 є одним із головних факторів, що пригнічують активність імунопатологічних реакцій при міокардиті [36, 49, 52].

Окремо слід зупинитися і на ролі матриксних металопротеїназ (ММП) у патогенезі ураження екстрацелюлярного матриксу серцевого м'яза, що обумовлює прогресування порушень систолічної і діастолічної функції серця та розвиток СН. ММП належать до цинкзалежних протеолітичних ферментів. Матриксними металопротеїназами є колагенази, желатинази та стромелізини, під впливом яких відбувається не тільки лізис структурних компонентів екстрацелюлярного матриксу, а й активація прозапальних цитокінів і їх рецепторів [22, 42, 45]. У численних дослідженнях на лабораторних тваринах доведено, що прозапальні цитокіни регулюють продукцію й активацію ММП: так гіперекспресія ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  обумовлює активацію синтезу ММП 2-го і 9-го типу [39, 44, 45]. З другого боку, гіперекспресія протизапального ІЛ-10 має зворотний ефект і блокує синтез ММП 1-го типу [44]. На сьогодні існує думка, що довготривала гіперпродукція ММП під впливом прозапальних цитокінів на тлі хронічного запального процесу в міокарді обумовлює незворотне ураження компонентів строми серцевого м'яза, що призводить до прогресування дилатації серця і розвитку фенотипу ДКМП [7, 22, 26].

Одним із актуальних завдань фундаментальної кардіологічної науки в нинішній час є вивчення ролі toll-подібних рецепторів (TLR) у розвитку і прогресуванні широкого спектра серцево-судинних захворювань. TLR експресуються на поверхні різних типів клітин серцевої тканини: КМЦ, ендотеліальних клітинах, клітинах гладенької мускулатури, причому найбільш активно відбувається експресія TLR2, TLR3 та TLR4. Особливо важливу роль TLR 2-го і 4-го типу відіграють в активації запального ураження серця та розвитку СН, що прогресує [15, 60]. Прозапальні ефекти стимуляції TLR2 та TLR4 здійснюються шляхом активації ендонуклеарного фактора  $\kappa\text{B}$ , що своєю чергою обумовлює синтез прозапальних цитокінів: ІЛ-1,

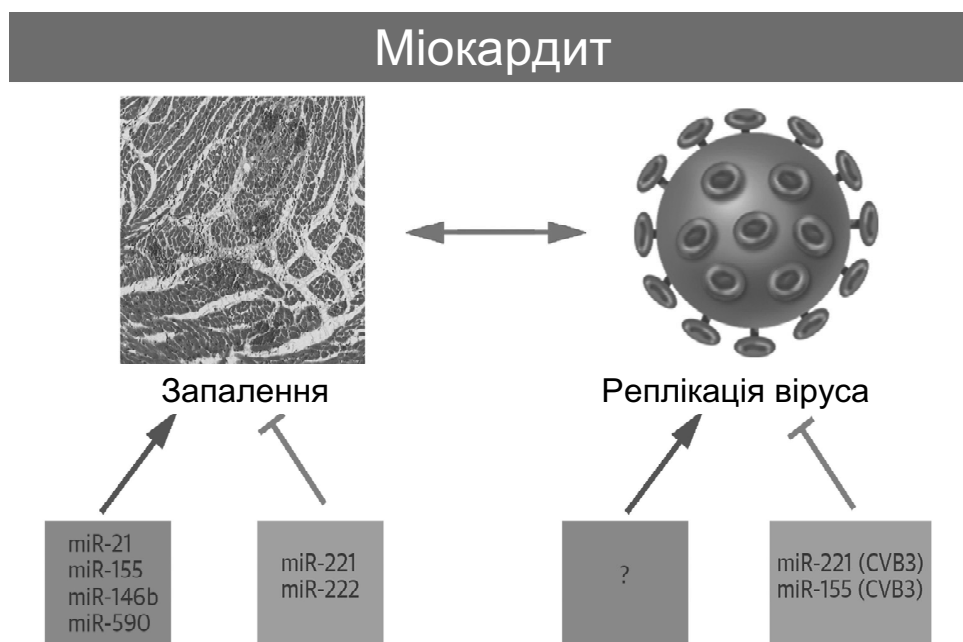


Рис. 3. Роль різних типів мікроРНК (miR) у патогенезі міокардиту.

ІЛ-6, та ФНП- $\alpha$ , а також  $\beta$ -інтерферону. В експериментальних моделях було показано, що пригнічення експресії TLR4 у лабораторних тварин, інфікованих кардіотропним вірусом Коксакі В3, зменшує активність імунозапальної реакції та знижує інтенсивність автоімунного ураження серцевого м'яза [10, 21, 39]. Ще одним важливим механізмом, через який здійснюється патологічний вплив TLR2 та TLR4 при автоімунному міокардиті, є їх медіаторний вплив на активацію Т-хелперів 17-го типу з гіперпродукцією ІЛ-17 та ІЛ-6 [61, 62]. Роль гіперекспресії TLR4, що супроводжується синтезом ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, як одного із ключових механізмів, котрі обумовлюють запальне ураження міокарда, є настільки значущою, що нині проводяться клінічні дослідження, переважно 2-ї фази, із застосуванням інгібіторів TLR4, як-то ериторан, метформін та птеростильбен, для пригнічення цього патогенетичного шляху [15, 51, 58].

Не можна залишити поза увагою інформацію, яка з прогресивним розвитком молекулярно-біологічних технологій почала з'являтися в зарубіжній літературі в останні кілька років щодо ролі експресії різних типів мікроРНК у патогенезі міокардиту (рис. 3) [24]. Наприклад, нині доведено, що одночасна гіперекспресія мікроРНК-146b та мікроРНК-499 є високоспецифічним маркером фульмінантного міокардиту; окрім цього, встановлено значущу роль мікроРНК-21, мікроРНК-155, мікроРНК-221 та мікроРНК-222 як предикторів тяжкого перебігу хронічного міокардиту [16, 23, 30, 32, 55]. Особливо велике значення в патогенезі Коксакі В3-індукованого міокардиту відіграє гіперекспре-

сія мікроРНК-155, причому її патогенетична роль в аспекті збільшення інфільтрації міокарда імунними тканинами, порушення скоротливої функції серця та навіть збільшення смертності, доведена не тільки в експериментальних моделях, а й у клінічній практиці [23, 53, 55, 61]. На сьогодні більшість дослідників схиляється до думки, що вивчення ролі мікроРНК у патогенезі міокардиту може відкрити нові можливості для своєчасної оцінки тяжкості міокардиту та раннього прогнозування несприятливого перебігу цього захворювання.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, реалізація патологічного впливу різних етіологічних факторів, що викликають розвиток запалення в серцевому м'язі, відбувається за декілька послідовних фаз. На сьогодні отримані незаперечні докази провідної ролі імунопатологічних реакцій як патогенетичної основи формування запального процесу в міокарді. На цей час світовою кардіологічною спільнотою визнана актуальність подальшого вивчення різних механізмів патогенезу міокардиту з метою визначення тих патогенетичних ланок, вплив на які може зменшити патологічний ефект імунозапального ураження серця та тяжкість перебігу захворювання і поліпшити прогноз для пацієнтів з міокардитом. На особливу увагу заслуговує пошук можливостей до застосування імунологічних маркерів та мікроРНК для вдосконалення діагностики і прогнозування перебігу міокардиту.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та проєкт статті – В.К., О.Н., С.Ч.; збір матеріалу, написання тексту – С.Ч., Р.К., Н.П., Й.Г., Є.Т., А.К.; редагування тексту – В.К., О.Н.*

## Література

1. Гавриленко Т.І., Чернюк С.В., Підгайна О.А., Рижкова Н.О., Якушко Л.В. Визначення діагностичної і прогностичної ролі імунологічних біомаркерів у пацієнтів з міокардитом // *Світ медицини та біології.*– 2019.– № 2 (68).– С. 34–39. doi: 10.26724/2079-8334-2019-2-68-34-39.
2. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В., Кириченко Р.М. Прогнозування перебігу міокардиту на основі комплексного аналізу імунного статусу та структурно-функціонального стану серця // *Укр. кардіол. журн.*– 2017.– № 5.– С. 68–74.
3. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В. та ін. Міокардит: сучасний стан проблеми і пошук нових підходів до діагностики // *Укр. кардіол. журн.*– 2016.– № 6.– С. 15–24.
4. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Чернюк С.В. Миокардит: современный взгляд на этиологию и патогенез заболевания // *Укр. кардіол. журн.*– 2012.– № 2.– С. 84–92.
5. Рябенко Д.В. Современное состояние проблемы миокардитов // *Серцева недостатність та коморбідні стани.*– 2018.– № 1.– С. 36–42.
6. Amoah B.P., Yang H., Zhang P. et al. Immunopathogenesis of myocarditis: the interplay between cardiac fibroblast cells, dendritic cells, macrophages and CD4+ T Cells // *Scand. J. Immunol.*– 2015.– Vol. 82.– P. 1–9. doi: 10.1111/sji.12298.
7. Baldeviano G.C., Barin J.G., Talor M.V. et al. Interleukin-17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy // *Circulation. Research.*– 2010.– P. 1646–1655. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.213157.
8. Beling A., Kespohl M. Proteasomal protein degradation: adaptation of cellular proteolysis with impact on virus- and cytokine-mediated damage of heart tissue during myocarditis // *Front. Immunol.*– 2018.– Vol. 9.– P. 2620. doi: 10.3389/fimmu.2018.02620.
9. Biestroek P.S., Beek A.M., Germans T. et al. Diagnosis of myocarditis: current state and future perspectives // *Int. J. Cardiol.*– 2015.– Vol. 191.– P. 211–219. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.008.
10. Błyszczuk P. Myocarditis in humans and in experimental animal models // *Front. Cardiovasc. Med.*– 2019.– Vol. 6.– P. 64. doi: 10.3389/fcvm.2019.00064.
11. Bracamonte-Baran W., Čiháková D. Cardiac autoimmunity: myocarditis // *Adv. Exp. Med. Biol.*– 2017.– Vol. 1003.– P. 187–221. doi: 10.1007/978-3-319-57613-8\_10.
12. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34 (33).– P. 2636–2648. doi: 10.1093/eurheartj/ehf210.
13. Caforio A.L., Malipiero G., Marcolongo R., Iliceto S. Myocarditis: a clinical overview // *Curr. Cardiol. Rep.*– 2017.– Vol. 19 (7).– P. 63. doi: 10.1007/s11886-017-0870-x.
14. Camm J.A., Luscher T.F., Maurer G., Serruys P.W. ESC CardioMed (3 edn). Oxford University Press.– 2018.– 118 p. doi: 10.1093/med/9780198784906.001.0001.
15. Chimenti C., Verardo R., Scopelliti F. et al. Myocardial expression of Toll-like receptor 4 predicts the response to immunosuppressive therapy in patients with virus-negative chronic inflammatory cardiomyopathy // *Eur. J. Heart Fail.*– 2017.– Vol. 19 (7).– P. 915–925. doi: 10.1002/ejhf.796.
16. Corsten M., Heggremont W., Papageorgiou A.P. et al. The microRNA-221/-222 cluster balances the antiviral and inflammatory response in viral myocarditis // *Eur. Heart J.*– 2015.– Vol. 36.– P. 909–919. doi: 10.1093/eurheartj/ehv321.
17. Du S., Li Z., Xie X. et al. IL-17 stimulates the expression of CCL2 in cardiac myocytes via Act1/TRAF6/p38MAPK-dependent AP-1 activation // *Scandinav. J. Immunol.*– 2020.– Vol. 91 (1).– P. e12840 doi: 10.1111/sji.12840.
18. Eichhorn C., Bière L., Schnell F. et al. Myocarditis in Athletes Is a Challenge: Diagnosis, Risk Stratification, and Uncertainties // *JACC Cardiovasc. Imaging.*– 2019.– Vol. 13.– P. 494–507. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.039.
19. Fairweather D., Cooper L.T., Blauwet L.A. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy // *Curr. Probl. Cardiol.*– 2013.– Vol. 38 (1).– P. 7–46. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2012.07.003.
20. Fung G., Luo H., Qiu Y., Yang D., McManus B. Myocarditis // *Circ. Res.*– 2016.– Vol. 118 (3).– P. 496–514. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306573.
21. Gutierrez F.R., Sesti-Costa R., Silva G.K. et al. Regulation of the immune response during infectious myocarditis // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*– 2014.– Vol. 12 (2).– P. 187–200. doi: 10.1586/14779072.2014.879824.
22. Hendry R.G., Bilawchuk L.M., Marchant D.J. Targeting matrix metalloproteinase activity and expression for the treatment of viral myocarditis // *J. Cardiovasc. Transl. Res.*– 2014.– Vol. 7 (2).– P. 212–215. doi: 10.1007/s12265-013-9528-2.
23. Heymans S., Corsten M.F., Verheesen W. et al. Macrophage microRNA-155 promotes cardiac hypertrophy and failure // *Circulation.*– 2013.– Vol. 128.– P. 1420–1432. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001357.
24. Heymans S., Eriksson U., Lehtonen J., Cooper L.T. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2016.– Vol. 68.– P. 2348–2364. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.937.
25. Hua X., Song J. Immune cell diversity contributes to the pathogenesis of myocarditis // *Heart Fail. Rev.*– 2019.– Vol. 24 (6).– P. 1019–1030. doi: 10.1007/s10741-019-09799-w.
26. Imanaka-Yoshida K. Inflammation in myocardial disease: From myocarditis to dilated cardiomyopathy // *Pathology International.*– 2020.– Vol. 1.– P. 1–11. doi: 10.1111/pin.12868.
27. Kaya Z., Leib C., Katus H.A. Autoantibodies in heart failure and cardiac dysfunction // *Circ. Res.*– 2012.– Vol. 110.– P. 145–158. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.24336.
28. Kindermann I., Barth C., Mahfoud F. et al. Update on myocarditis // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2012.– Vol. 59 (9).– P. 779–792. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.074.
29. Kuethe F., Lindner J., Matschke K. et al. Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis // *Clin. Infect. Dis.*– 2009.– Vol. 49.– P. 1660–1666. doi: 10.1086/648074.
30. Kuhl U., Lassner D., Gast M. et al. Differential cardiac microRNA expression predicts the clinical course in human enterovirus cardiomyopathy // *Circ. Heart Fail.*– 2015.– Vol. 8.– P. 605–618. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001475.



31. Leone O., Pieroni M., Rapezzi C., Olivetto I. The spectrum of myocarditis: from pathology to the clinics // *Virchows Arch.*– 2019.– Vol. 475 (3).– P. 279–301. doi: 10.1007/s00428-019-02615-8.
32. Liu Y.L., Wu W., Xue Y. et al. MicroRNA-21 and -146b in the pathogenesis of viral myocarditis by regulating TH-17 differentiation // *Arch. Virol.*– 2013.– Vol. 158.– P. 1953–1963. doi: 10.1007/s00705-013-1695-6.
33. Luyt C.E., Hékimian G., Ginsberg F. What's new in myocarditis? // *Intensive Care Med.*– 2016.– Vol. 42 (6).– P. 1055–1057. doi: 10.1007/s00134-015-4017-5.
34. Mahrholdt H., Greulich S. Prognosis in myocarditis // *J. Am. Col. Cardiol.*– 2017.– Vol. 70.– P. 1988–1990. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.062.
35. Maisch B., Ristic A.D., Pankuweit S. Inflammatory cardiomyopathy and myocarditis // *Herz.*– 2017.– Vol. 42 (4).– P. 425–438. doi: 10.1007/s00059-017-4569-y.
36. Maisch B. Cardio-Immunology of Myocarditis: Focus on Immune Mechanisms and Treatment Options // *Frontiers in Cardiovascular Medicine.*– 2019.– Vol. 6.– P. 48. doi: 10.3389/fcvm.2019.00048.
37. Massilamany C., Huber S.A., Cunningham M.W., Reddy J. Relevance of molecular mimicry in the mediation of infectious myocarditis // *J. Cardiovasc. Trans. Res.*– 2014.– Vol. 7 (2).– P. 165–171. doi: 10.1007/s12265-013-9519-3.
38. Myers J.M., Cooper L.T., Kem D.C. et al. Cardiac myosin-Th17 responses promote heart failure in human myocarditis // *JCI. Insight.*– 2016.– Vol. 1 (9).– P. e85851. doi: 10.1172/jci.insight.85851.
39. Pankuweit S., Klingel K. Viral myocarditis: from experimental models to molecular diagnosis in patients // *Heart Fail. Rev.*– 2013.– Vol. 18 (6).– P. 683–702. doi: 10.1007/s10741-012-9357-4.
40. Peretto G., Sala S., Rizzo S. et al. Arrhythmias in myocarditis: state of the art // *Heart Rhythm Case Reports.*– 2019.– Vol. 16 (5).– P. 793–801. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.11.024.
41. Pinto Y.M., Elliott P.M., Arbustini E. et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (23).– P. 1850–1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehv727.
42. Reddy J., Massilamany C., Buskiewicz I., Huber S.A. Autoimmunity in viral myocarditis // *Curr. Opin. Rheumatol.*– 2013.– Vol. 25 (4).– P. 502–508. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283620036.
43. Rose N.R. Learning from myocarditis: mimicry, chaos and black holes // *F1000Prime. Rep.*– 2014.– Vol. 25. doi: 10.12703/P6-25.
44. Rose N.R. Critical cytokine pathways to cardiac inflammation // *J. Interferon Cytok. Res.*– 2011.– Vol. 31.– P. 705–709. doi: 10.1089/jir.2011.0057.
45. Rutschow S., Leschka S., Westermann D. et al. Left ventricular enlargement in coxsakievirus-B3 induced myocarditis ongoing inflammation and an imbalance of the matrix degrading system // *Eur. Pharmacol.*– 2010.– Vol. 630.– P. 145–151. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.12.019.
46. Schultheiss H.P., Fairweather D., Caforio A.L.P. et al. Dilated cardiomyopathy // *Nat. Rev. Dis. Primers.*– 2019.– Vol. 5 (1).– P. 32. doi: 10.1038/s41572-019-0084-1.
47. Seferovic P.M., Polovina M., Bauersachs J. et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *Eur. J. Heart Failure.*– 2019.– Vol. 21.– P. 553–576. doi:10.1002/ejhf.1461.
48. Shah Z., Mohammed M., Vuddanda V. et al. National Trends, Gender, Management, and Outcomes of Patients Hospitalized for Myocarditis // *Am. J. Cardiol.*– 2019.– Vol. 124 (1).– P. 131–136. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.03.036.
49. Shao M., Wang D., Zhou Y. et al. Interleukin-10 delivered by mesenchymal stem cells attenuates experimental autoimmune myocarditis // *International Immunopharmacology.*– 2020.– Vol. 81 A. 106212 doi: 10.1016/j.intimp.2020.106212.
50. Sinagra G.F., Anzini M., Pereira N.L. et al. Myocarditis in clinical practice // *Mayo Clin. Proc.*– 2016.– Vol. 91 (9).– P. 1256–1266. doi:10.1016/j.mayocp.2016.05.013.
51. Soraya H., Clanachan A.S., Rameshrad M. et al. Chronic treatment with meformin suppresses toll-like receptor 4 signaling and attenuates left ventricular dysfunction following myocardial infarction // *Eur. J. Pharmacol.*– 2014.– Vol. 737.– P. 77–84. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.05.003.
52. Swirski F.K., Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease // *Nat. Rev. Immunol.*– 2018.– Vol. 18.– P. 733–744. doi: 10.1038/s41577-018-0065-8.
53. Tong R., Jia T., Shi R. Yan F. Inhibition of microRNA-15 protects H9c2 cells against CVB3-induced myocardial injury by targeting NLRX1 to regulate the NLRP3 inflammasome // *Cellular & Molecular Biology Letters.*– 2020.– Vol. 25 (6). doi: 10.1186/s11658-020-00203-2.
54. Tschöpe C., Cooper L.T., Torre-Amione G., Van Linthout S. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults // *Circ. Res.*– 2019.– Vol. 124 (11).– P. 1568–1583. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313578.
55. Van Den Hoogen P., Van Den Akker F., Deddens J.C., Sluijter J.P. Heart failure in chronic myocarditis: a role for microRNAs? // *Curr. Genomics.*– 2015.– Vol. 16 (2).– P. 88–94. doi: 10.2174/1389202916999150120153344.
56. Van Linthout S., Tschöpe C. Viral myocarditis: a prime example for endomyocardial biopsy-guided diagnosis and therapy // *Curr. Opin. Cardiol.*– 2018.– Vol. 33 (3).– P. 325–333. doi: 10.1097/HCO.0000000000000515.
57. Wang Z.H., Liao Y.H., Yuan L. et al. Continued elevation of plasma IL-4 and IL-17 predicts the progression from VMC to DCM // *Disease Markers.*– 2020.– Vol. 2020.– A. 9385472 doi: 10.1155/2020/9385472.
58. Weithauser A., Witkowski M., Rauch U. The role of protease-activated receptors for the development of myocarditis: possible therapeutic implications // *Curr. Pharm. Des.*– 2016.– Vol. 22 (4).– P. 472–484. doi: 10.2174/1381612822666151222160933.
59. Woudstra L., Juffermans L.J.M., van Rossum A.C. et al. Infectious myocarditis: the role of the cardiac vasculature // *Heart Fail. Rev.*– 2018.– Vol. 23 (4).– P. 583–595. doi: 10.1007/s10741-018-9688-x.
60. Wu B., Li J., Ni H., Zhuang X. et al. TLR4 Activation Promotes the Progression of Experimental Autoimmune Myocarditis to Dilated Cardiomyopathy by Inducing Mitochondrial Dynamic Imbalance // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.*– 2018.– Vol. 2018.– A. 3181278. doi: 10.1155/2018/3181278.
61. Yan L., Hu F., Yan X. et al. Inhibition of microRNA-155 ameliorates experimental autoimmune myocarditis by modulating Th17/Treg immune response // *J. Mol. Med. (Berl.).*– 2016.– Vol. 94.– P. 1063–1079. doi: 10.1007/s00109-016-1414-3.
62. Yang Y., Lv J., Jiang S. et al. The emerging role of toll-like

receptor 4 in myocardial inflammation // Cell. Death. Disease.– 2016.– Vol. 7.– P. e2234. doi: 10.1038/cddis.2016.140. 63. Zhao L., Fu Z. Roles of host immunity in viral myocarditis and dilated cardiomyopathy // J. Immunol. Res.– 2018.– Vol. 2018.– A. 5301548. doi: 10.1155/2018/5301548.

### **Современные представления о патогенезе миокардита**

**В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Н.С. Поленова, Р.М. Кириченко, Й.Й. Гиреш, Е.Ю. Титов, А.С. Козлюк**

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Диагностика и прогнозирование течения миокардита остаются одной из наиболее сложных и нерешенных проблем современной кардиологии не только в Украине, но и в развитых странах мира. Общеизвестно, что для разработки адекватных методов диагностики, лечения и предупреждения осложнений необходимы фундаментальные знания, касающиеся патогенетических механизмов развития и прогрессирования определенного заболевания. В патогенезе нарушения сократительной функции сердца и его дилатации как в острую, так и в хроническую стадию миокардита, первостепенную роль играют иммунопатологические реакции, проявляющиеся аутоиммунизацией и гиперреактивностью по отношению к структурным элементам сердечной мышцы. В основе патогенетических механизмов вирусного миокардита лежит комплекс факторов – прямое цитотоксическое действие вируса на кардиомиоциты, активация процессов апоптоза, а также реакций первичного и вторичного иммунитета, поражение микрососудистого русла, ремоделирование сократительного аппарата сердечной мышцы. Основными провоспалительными цитокинами, которые вырабатываются иммунными клетками в очаге воспаления являются:  $\gamma$ -интерферон, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин (ИЛ)  $1\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-23. Другой механизм повреждения миокарда связан с активацией иммунопатологических реакций гуморального типа с синтезом кардиоспецифических антител, в частности к  $\beta_1$ -адренорецепторам, кардиальному миозину, актину, ламинину, виментину и другим структурам сердечной мышцы. Существенная роль в патогенезе миокардита в настоящее время отводится стимуляции toll-подобных рецепторов 2-го и 4-го типа и активации матриксных металлопротеиназ, что имеет непосредственную связь с продукцией провоспалительных цитокинов. Перспективным для уточнения некоторых патогенетических механизмов воспалительного поражения сердечной мышцы на сегодняшний день считается и изучение роли разных типов микроРНК. В настоящее время мировой кардиологической общественностью признана актуальность дальнейшего изучения различных механизмов патогенеза миокардита с целью определения тех патогенетических звеньев, воздействие на которые может снизить патологический эффект аутоиммунного поражения сердца, уменьшить тяжесть течения заболевания и улучшить прогноз для пациентов с миокардитом.

**Ключевые слова:** миокардит, патогенез, клеточный и гуморальный иммунитет, цитокины, антитела.

### **Contemporary insight on myocarditis pathogenesis**

**V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, S.V. Cherniuk, N.S. Polenova, R.M. Kirichenko, J.J. Giresch, E.Yu. Titov, A.S. Kozliuk**

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Diagnosis and prognosis of myocarditis course remain one of the most complex and unsolved problems of contemporary cardiology, not only in Ukraine but also in the developed countries of the world. It is well known that in order to develop adequate methods of diagnosis, treatment and prevention of complications, fundamental knowledge regarding the pathogenetic mechanisms of the development and progression of a particular disease is necessary. In the pathogenesis of impaired cardiac function and its dilation in both acute and chronic stages of myocarditis, the primary role played by immunopathological reactions manifested by autoimmunization and hyperreactivity against the structural elements of the heart muscle. The pathogenetic mechanisms of viral myocarditis are based on a complex of factors – direct cytotoxic effect of virus on cardiomyocytes, activation of apoptotic processes, as well as reactions of primary and secondary immunity, microvascular lesion, remodeling of the contractile apparatus of the heart muscle. The main proinflammatory cytokines produced by immune cells in the inflammation zone are:  $\gamma$ -interferon, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin (IL)  $1\beta$ , IL-2, IL-6, IL-17A, IL-23. Another mechanism of myocardial contraction is associated with the activation of immunopathological responses of the humoral type with the synthesis of cardiospecific antibodies, in particular to the  $\beta_1$ -adrenoceptor, cardiac myosin, actin, laminin, vimentin and other structures of the heart muscle. A significant role in the pathogenesis of myocarditis is now given to stimulation of Toll-like receptors of type 2 and type 4 and activation of matrix metalloproteinases, which has a direct relationship with the production of proinflammatory cytokines. Promising to clarify some of the pathogenetic mechanisms of inflammatory heart damage is currently considered the study of different microRNAs types. Currently, the world cardiology community recognizes the relevance of further study of the various mechanisms of myocarditis pathways in order to identify those pathogenetic links, the impact of which can reduce the pathological effect of inflammatory cardiac damage and the severity of the disease and improve prognosis for patients with myocarditis.

**Key words:** myocarditis, pathogenesis, cellular and humoral immunity, cytokines, antibodies.