

УДК 616.127-002.4-092:578.85.1

ВИРУСЫ ГРУППЫ ГЕРПЕСА КАК ВОЗМОЖНЫЙ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ МИОКАРДИТОВ

**Смелянская М.В., Перемот С.Д., Матвийчук Н.В.,
Перемот Я.А., Волянский А.Ю., Мартынов А.В.,
Кашпур Н.В.**

**ГУ "Институт микробиологии и иммунологии им.
И.И.Мечникова АМН Украины", Харьков**

Поражения миокарда занимают значительное место в патологии сердца, причем на долю ревматизма приходится не все воспалительные изменения мышцы сердца. Миокардит - это в основном воспалительное поражение сердечной мышцы, которое возникает под воздействием инфекционного агента непосредственно или через иммунные механизмы. Чаще всего (57-79 %) его вызывают вирусные инфекции. Они являются причиной так называемых инфекционных или инфекционно-токсических миокардитов [1].

В доказательство вирусной теории миокардитов в литературе приводят следующие аргументы: 1) высокая заболеваемость миокардитами в период вирусных эпидемий; 2) обнаружение вирусов в носоглотке и испражнениях больного в течение первой недели острого миокардита; 3) появление в крови титра противовирусных антител начиная со 2-3 недели после развития острого миокардита; 4) выделение из миокарда вирусов и вирусных агентов; 5) при миокардитах, связанных с вирусной инфекцией в биоптатах сердца выявлены воспалительные изменения; 6) отработана экспериментальная модель миокардита, при заражении животных вирусами [1,2,3].

Диагноз миокардита может быть подтвержден только гистологически. Однако, гистологические данные могут весьма значительно варьировать. В настоящее время имеет смысл обязательно проводить эндомиокардиальную биопсию лишь у больных с крайне неблагоприятным течением заболевания (чаще всего это гигантоклеточный миокардит), либо при неэффективности проводимой терапии. В то же время следует помнить, что клиническую значимость данных биопсии и в этих случаях не стоит абсолютизировать. Результаты эндомиокардиальной биопсии подтверждают клинический диагноз миокардита в 17-37% случаев. Сравнительно небольшая частота подтверждения диагноза связана с тем, что поражение миокарда, может носить очаговый характер [1].

Патогенез большей части миокардитов остается малоизученным. Предполагается, что при попадании вирусов в сердечную мышцу они укрепляются на поверхностных рецепторах миоцитов, а затем проникают в клетки миокарда.

Следует торможение функции клеток-хозяев, биосинтез и размножение вирусов - репликация, а поврежденный миоцит становится аутоантигеном. В ответ на проникновение вируса в сердечную мышцу и организм активизируются защитные механизмы, увеличивается выработка интерферона. Интерферон сдерживает проникновение вирусов в другие, неповрежденные миоциты, активирует Т-лимфоциты и макрофаги. Вырабатываются вируснейтрализующие антитела, относящиеся к Ig M. Макрофаги и Т-лимфоциты уничтожают пораженные клетки миокарда, содержащие вирусы. Если вышеперечисленных защитных механизмов недостаточно для удаления из миокарда вирусов и продуктов их распада, подключается клеточный лимфоцитарный иммунный ответ. В миокарде накапливаются субпопуляции Т-лимфоцитов - CD-4, CD-8, CD-95, которые выполняют различные функции в регуляции клеточного иммунитета, но ведущую роль играют CD-95 (цитолитические Т-лимфоциты) т.к. только они уничтожают вирусы, находящиеся внутриклеточно. В крови появляются антикардиальные антитела (иммуноглобулины класса G), вырабатываемые В-лимфоцитами (CD-22). Цитолитическое действие антикардиальных антител является вторичным и проявляется только в присутствии цитолитических Т-лимфоцитов или комплемента. Таким образом, при длительном присутствии антигена в миокарде или при нарушениях иммунорегуляции включается аутоиммунная реакция. Переход острого миокардита в аутоиммунное заболевание характеризуется увеличением выработки антикардиальных антител, усилением клеточной иммунной реакции, продолжающейся циркуляцией иммунных комплексов в крови и отложением их в миокарде. Фиксирующиеся на клетках миокарда иммунные комплексы усугубляют поражение сердечной мышцы. В ходе иммунных реакций в миокарде высвобождаются многие биологически активные вещества (лизосомальные ферменты, простагландины, кинины, серотонин, гистамин, ацетилхолин и др.), способствующие повышению проницаемости сосудов, вызывающие отек, геморрагии и гипоксию миокарда [1].

Еще до недавнего времени к наиболее кардиотропным относили энтеровирусы: вирусы Коксаки групп А и В, которые вызывали до 30-50 % случаев вирусного поражения сердца. Вирусы других групп считались менее кардиотропными [2,3,4]. В последующем, в экспериментах и клинических исследованиях, установлена возможность поражения сердца при инфекциях, вызванных несколькими возбудителями одновременно (микст-инфекциями). Миокардит может возникнуть и при одновременном воздействии двух и более различных инфекций, когда одна из них, как правило, создает условия для поражения миокарда, а другая является прямой причиной поражения. Экспериментально доказано [5], что одновременное заражение мышей вирусами гриппа и стафилококками вызывает более тяжелые

изменения в миокарде животных. Зачастую один вирус не может вызвать заболевание, даже если он кардиотропный и кардиовирулентный. Заболевание часто возникает из-за того, что одновременно «дружно срабатывают» несколько вирусов, либо вирусная инфекция наслаивается на уже существующую хроническую инфекцию другой этиологии [4,5].

Для проведения адекватной терапии больных миокардитом при обследовании особое внимание необходимо обратить на этиологическую диагностику и поиск хронических инфекций [6].

Особое место среди инфекционных возбудителей болезней занимают герпесвирусные инфекции (ГВИ). Так, по данным ВОЗ, заболевания, вызываемые герпесвирусами, занимают 2-е место после гриппа и составляют 35,8% причин смерти от вирусных инфекций, и будут определять как инфекционную, так и соматическую патологию в 21 веке [7]. Штаммы герпесвирусов обладают неодинаковой способностью к персистенции и латенции, а также различной чувствительностью к противогерпетическим препаратам. Каждый из представителей герпесвирусов обладает своим типом персистенции и латенции. Однако, всем им присуща способность персистенции в клетках иммунной системы с поражением В-лимфоцитов, Т- и NK клеток. При этом количество клеток остается практически постоянным, лишь изменяется их функциональная активность. Среди семейства наиболее активны в этом отношении вирусы простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр, наименее – человеческий герпесвирус 6 типа и вирус варицелла-зостер [8].

С помощью исследования крови и других биологических жидкостей можно подтвердить вирусную этиологию миокардита: или детекцией вирусного агента современным молекулярно-биологическим методом полимеразной цепной реакцией, либо установлением в серологических реакциях четырехкратного повышения титра антител к вирусам в период выздоровления по сравнению с острым периодом [4,6].

В настоящее время детекцию вирусных агентов, как правило, проводят с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) - обнаружение участков вирусных ДНК. Однако, при персистентных и латентных инфекциях высокая вероятность образования дефектных частиц (DI) – вирусных частиц, не содержащих нуклеиновых кислот. Особенно это касается представителей семейства герпеса. Кроме того, это может быть защитной реакцией вируса, находящегося в иммунocyтах, от распознавания клетками врожденного иммунитета. В этих случаях ПЦР не выявляет вируса, однако исследования специфических антигенов будут положительными. Данный метод позволяет выявить специфические вирусные молекулы, входящие в состав капсулы или мембраноподобной оболочки вируса,

представленные на инфицированных клетках. МФА используется для исключения ложноположительных или ложноотрицательных результатов ДНК-диагностики [7].

Целью данного исследования было изучить роль ассоциаций вирусов группы герпеса – вирус простого герпеса 1 и 2 типов (HSV-1, HSV-2), человеческий вирус герпеса 6 типа (HHV-6), вирус ветряной оспы - опоясывающего лишая (VZV), цитомегаловирус (CMV), вирус Эпштейна-Барра (EBV) – в развитии инфекционных миокардитов.

Материалы и методы.

В качестве основной группы обследовано 44 больных (37 мужчин и 7 женщин) миокардитом, которые находились на лечении в кардиологическом отделении №2 клинической больницы №8 г. Харькова. Средний возраст пациентов составил $32 \pm 2,8$ года. При установлении диагноза "миокардит" основывались на известных рекомендациях Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), учитывая большие и малые критерии по результатам общеклинических, лабораторных и инструментальных методов. Контрольную группу составили 20 человек, сопоставимые с основной группой по возрасту и полу. Все лица контрольной группы при тщательном обследовании, которое включало клиническое обследование, электрокардиографию, велоэргометрию, эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, не имели клинических признаков ИБС, повреждений клапанного аппарата сердца, артериальной гипертонии, заболеваний миокарда.

Мы использовали для определения антигенов метод флуоресцирующих антител (МФА). Для выявления антигенов (АГ) герпесвирусов (ГВ) применяли поликлональные мышечные антитела против вирусов HSV-1, HSV-2, HHV-6, CMV, VZV, EBV-EA, антисыворотки bovine anti-mouse Ig G та FITC(F4/1) antibody фирмы Santa Cruz Biotechnology, Inc. Также вычисляли индекс флуоресценции (ИФ), который составлял процент инфицированных лейкоцитов на 100 клеток.

Исследованию подлежали венозная кровь, из которой по стандартной методике [11] выделяли лейкоциты. Разделение клеток на субпопуляции не проводилось. Для статистической обработки полученных данных использовался параметрический критерий Стьюдента с расчетом коэффициента доверительной вероятности (p).

Результаты и обсуждение

После проведенного исследования антигены вирусов группы герпеса в клетках крови как в виде моноинфекции, так и микст-инфекции были выявлены в у 38 больных миокардитом, что составило 86,4 %. Тогда как в контрольной группе аналогичные АГ были обнаружены лишь у 7 обследованных или в 35 % случаев (таблица 1).

Таблица.-Выявление в клетках крови антигенов вирусов герпеса у больных миокардитом

Антигены вирусов	Основная группа (n=44)			Контрольная (n=20)	
	Абс.ч.	% (M±m)	P	Абс.ч.	% (M±m)
Всего больных с положит. результатами	38	86,4±2,38	<0,05	7	35± 3,27
в т.ч.: HSV-1	28	63,6±2,35	<0,05	3	15±2,12
HSV-2	9	20,45±3,11	<0,05	0	0
CMV	26	59,1±2,17	<0,05	2	10±1,89
EBV	18	40,9±1,95	<0,05	2	10±1,89
HHV-6	19	43,18±2,08	<0,05	3	15±2,12
VZV	10	27,27±3,12	<0,05	1	5± 1,04

Примечание: $p < 0,05$ - достоверно по отношению к результатам контрольной группы

Следует отметить, что моноинфекция встречалась у 10 (26,3% от числа инфицированных) пациентов с миокардитом и у 4 (57,1 % от числа инфицированных) человек контрольной группы. В большинстве случаев отмечено инфицирование двумя и более вирусами. В основной и контрольной группах выявляемость различных типов герпесвирусов была различной. Антигены HSV-1 и CMV были выявлены более чем у половины больных миокардитом, а также в высоком проценте антигены EBV и HHV-6 (табл.1).

герпесвирусов в лейкоцитах крови величина индекса флуоресценции составляла от 55 % до 80 %. Тогда как в контрольной группе индекс флуоресценции не превышал 30-40 %. Такое массивное поражение иммуноцитов у больных миокардитом может послужить причиной функциональных нарушений в их иммунной системе. Как видим на рисунке 1, у больных миокардитом преобладает сочетание различных типов АГ герпесвирусов.

Обращает на себя внимание и величина индекса флуоресценции иммуноцитов при обследовании больных миокардитом и контрольной группы. В основной группе при выявлении антигенов

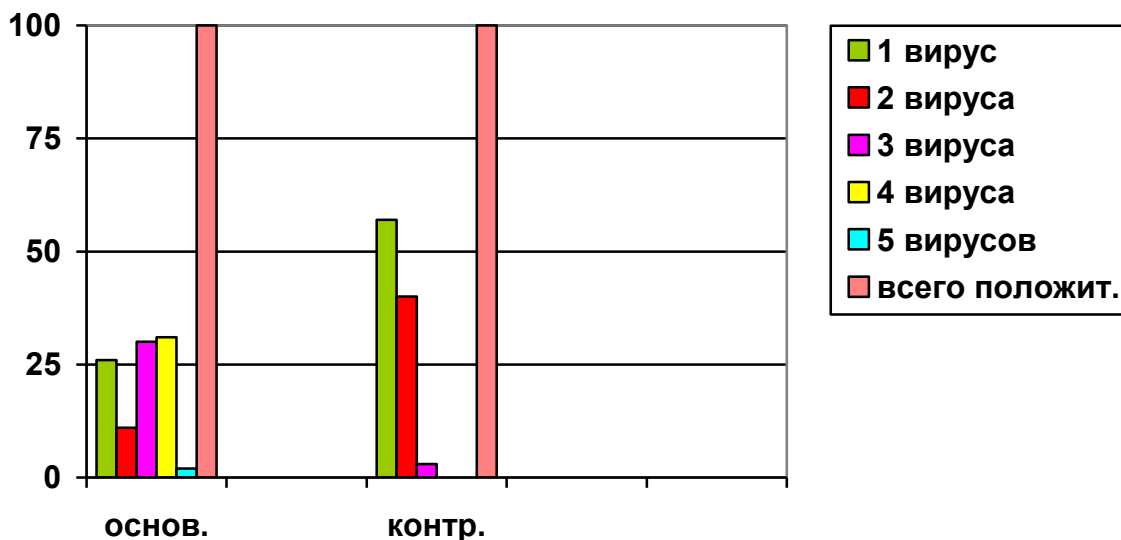


Рис.1 Удельный вес моно- и микст герпесвирусной инфекции в изучаемых группах

В литературе [8,9] в качестве этиологического агента чаще всего упоминается один возбудитель. В единичных работах, касающихся патогенеза миокардита [4,5], говорится о возможном участии двух возбудителей. Полученные нами данные детекции микст-инфекций показывают большой (74 %) удельный вес сочетания четырех различных антигенов герпесвирусов в лейкоцитах крови больных миокардитом.

Преимущественно это сочетание HSV-1, CMV, EBV и HHV-6. У 11 % пациентов основной группы в иммуноцитах персистирует два представителя герпесвирусов: в основном это CMV и EBV, CMV и HHV-6 (рис.2). А в 63 % случаев обнаружения герпесвирусных антигенов это было сочетание трех (30 %), четырех (31 %) и пяти (2 %) вирусов. Полученные данные могут быть использованы не только для этиотропной терапии миокардитов, но и при сочетании с клинико-анамнестическими

показателями - в качестве диагностических критериев.

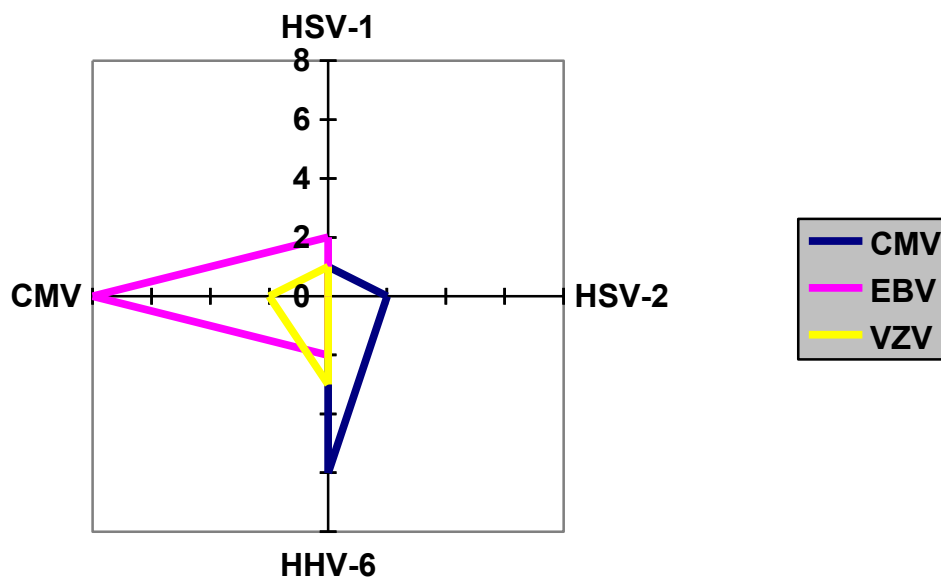


Рис.2 Варианты комбинации антигенов герпесвирусов

Как известно, основные повреждения, отмечаемые при герпесвирусных инфекциях, обусловлены развитием иммунопатологических реакций или патогенными свойствами супер/реинфекций, которые развиваются при вирусиндуцированной иммуносупрессии. Каждый из представителей семейства герпеса вызывает качественно различные формы поражения организма – латентные, персистирующие, реактивированные, которые могут переходить друг в друга. Частые реактивации эндогенных патогенов истощают иммунную систему организма и приводят к развитию хронических реактивированных форм инфекции. Герпесвирусы являются причиной как органических поражений, так и иммунодефицитных состояний – заболеваний иммунной системы и аутоиммунных болезней. Как видим, патогенез миокардитов и герпетических заболеваний тесно переплетен и требует дальнейшего глубокого изучения. Наши исследования еще раз подтвердили роль вирусов семейства герпеса, а особенно ассоциаций разных их типов, в возникновении и развитии миокардитов.

Выводы

1. При вирусологическом обследовании больных миокардитом выявлен высокий удельный вес (86,4%) антигенов герпесвирусов в крови. Величина индекса флуоресценции составляла от 55 % до 80 %.
2. У больных миокардитом преобладают ассоциации антигенов различных типов герпесвирусов (в 74 % случаев выявления), тогда как у практически здоровых людей контрольной группы – чаще детектируется моноинфекция.
3. При миокардитах в иммуноцитах крови больных в 61 % случаев обнаруживаются три или четыре

антигена. В основном это HSV-1, CMV, EBV и HHV-6.

4. Полученные данные показывают необходимость обязательного обследования пациентов с диагнозом миокардит на вирусы группы герпеса.

Список литературы

1. Поляков В.П., Николаевский Е.Н., Пичко Г.А. Некоронагенные и инфекционные заболевания сердца [текст] /В.П. Поляков, Е.Н.Николаевский, Г.А.://Монография.-Самара, 2010.-355с.
2. Paleev NR ,Viral infection and myocardial pathology [Text] /NR Paleev//Vestn Ross Akad Med Nauk. 2006;(9-10):95-9.
3. Mason JW. Viral latency: a link between myocarditis and dilated cardiomyopathy?[Text] / JW Mason// J Mol Cell Cardiol. 2002 Jul;34(7):695-8.
4. Kühl U, Schultheiss HP.Viral myocarditis: diagnosis, aetiology and management. [Text] / U Kühl, HP Schultheiss //Drugs. 2009 Jul 9;69(10):1287-302. doi: 10.2165/00003495-200969100-00001.
5. Andréoletti L, Lévêque N, Boulagnon C, Brasselet C, Fornes P. Viral causes of human myocarditis. [Text] / L Andréoletti N, Lévêque, C Boulagnon //Arch Cardiovasc Dis. 2009 Jun-Jul;102(6-7):559-68. Epub 2009 Jul 31.
6. Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT Jr, Rihal CS. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. [Text] /JC Schultz, AA Hilliard, LT Jr Cooper , CS Rihal// Mayo Clin Proc. 2009 Nov;84(11):1001-9.
7. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека [текст]/В.Е.Казмирчук, Д.В.Мальцев//: Монография.-Киев,2009.-348 с.ISBN 978-966-651-745-9
8. Fujiwara M, Shimozono H, Ono H, Fujita N, Nishimura S, Ueda K, Kaneko M. Polyclonal proliferation of lymphocytes containing the Epstein-Barr

virus genome in a patient dying of myocarditis in chronic active Epstein-Barr virus infection. [Text] / M Fujiwara, H Shimozono, H Ono, N Fujita//J Pediatr Hematol Oncol. 2003 Jan;25(1):85-8.

9. Xu Y, Fang F, Xiang ZD, Zhen H, Li G [BALB/c mice model system of cytomegalovirus-induced myocarditis [Text] // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2005 Apr;33(4):360-3

10. Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. [Text] / U Kühl, M Pauschinger, B Seeberg, D Lassner// Circulation. 2005 Sep 27;112(13):1965-70. Epub 2005 Sep 19.

11. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. [текст] / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков // Спб.: СпецЛит, 2006. - 304 с.
УДК 616.127-002.4-092:578.85.1

ВИРУСЫ ГРУППЫ ГЕРПЕСА КАК ВОЗМОЖНЫЙ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ МИОКАРДИТОВ

Смелянская М.В., Перемот С.Д., Матвийчук Н.В., Перемот Я.А., Волянский А.Ю., Мартынов А.В., Кашпур Н.В.

При вирусологическом обследовании больных миокардитом выявлен высокий удельный вес (86,4%) антигенов герпесвирусов в крови. У больных миокардитом преобладает сочетание АГ различных типов герпесвирусов (в 74 % случаев выявления), тогда как у практически здоровых людей контрольной группы – чаще детектируется моноинфекция. При миокардитах в иммуноцитах крови больных в 61 % случаев одновременно обнаруживаются антигены трех - четырех различных типов герпесвирусов . Чаще всего это HSV-1, CMV, EBV и HHV-6. Полученные данные показывают необходимость обязательного обследования пациентов с диагнозом миокардит на вирусы группы герпеса.

HERPESVIRUSES AS POSSIBLE ETIOLOGIC FACTOR OF ORIGIN AND DEVELOPMENT OF INFECTIOUS MYOCARDITISES

Smelyanskaya M.V., Peremot S.D., Matvichuk N.V., Peremot Y.A., Volyanskiy A.Y., Martinov A.V., Kashpur N.V.

At the virology inspection of patients myocarditis is expose high specific gravity (86,4%) of antigens of herpesviridae in blood. At patients combination of Ag of different types of herpesviridae (in 74 % cases of exposure) prevails myocarditis, while for the practically healthy people of control group – a monoinfection detection more frequent. At myocarditises in imunocytis of blood of patients in 61 % cases the antigens of 3-4 different types of herpesviridae are revealed. More frequent than all it HSV-1, CMV, EBV and HHV-6. Findings show a necessity obligatory inspection of

patients with a diagnosis myocarditis on the herpesviruses.

УДК 616.127-002.4-092:578.85.1

ВИРУСИ ГРУПИ ГЕРПЕСУ ЯК МОЖЛИВИЙ ЕТИОЛОГІЧНИЙ ЧИННИК ВИНИКНЕННЯ І РОЗВИТКУ ІНФЕКЦІЙНОГО МІОКАРДИТУ **Смелянська М.В., Перемот С.Д., Матвійчук Н.В., Перемот Я.О., Волянський А.Ю., Мартинов А.В., Кашпур Н.В.**

При вірусологічному обстеженні хворих на міокардит виявлена висока питома вага (86,4%) антигенів герпесвірусів у крові. У хворих на міокардит переважає поєднання АГ різних типів герпесвірусів (у 74 % випадків виявлення), тоді як у практично здорових людей контрольної групи – частіше детектується моноінфекція. При міокардиті в імуноцитах крові хворих у 61 % випадків виявляються антигени трьох - чотирьох різних типів герпесвірусів. Найчастіше це HSV-1, CMV, EBV і HHV-6. Отримані дані показують необхідність обов'язкового обстеження пацієнтів з діагнозом міокардит на віруси групи герпесу.