

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА И ХРОНИЗАЦИИ МИОКАРДИТА КАК ФУНДАМЕНТ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОТОКОЛА ИММУНОГЕНОДИАГНОСТИКИ И ИММУНОГЕНОМОНИТОРИНГА

Шогенов З.С.^{2,1}, Ахмедилова К.А.¹, Табаксоева Д.А.¹, Азирова М.М.^{1*}, Калинина Е.В.¹, Хитров А.Н.³, Черепахина Н.Е.⁴, Сучков С.В.³, Потешкина Н.Г.¹

¹ Кафедра общей терапии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ; ² Городская клиническая больница №81; ³ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра патологической анатомии с курсом общей патологии; ⁴ Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА) России, ФГУЗ клиническая больница №85, Москва

1. Актуальность проблемы

Миокардиты — это поражения сердечной мышцы преимущественно воспалительного характера, обусловленные непосредственным или опосредованным (через иммунные механизмы) воздействием инфекции, химических и физических факторов, а также возникающие при аллергических и аутоиммунных заболеваниях. Миокардиты являются одной из основных проблем в клинике внутренних болезней и требуют патогенетически обоснованного лечения с применением комбинированных программ иммунотерапии.

Ведущая роль в возникновении миокардитов принадлежит инфекционным заболеваниям, а наиболее частой первопричиной миокардитов является микробная (преимущественно, вирусная) инфекция, способствующая хронизации заболевания. Связь с предшествующей инфекцией выявляется у 60–80% больных.

Нельзя упускать из виду и возможную наследственную предрасположенность к данному заболеванию. По этой причине наряду с воспалением большое патофизиологическое значение имеет и степень развития в пораженном миокарде фиброзной ткани, которая замещает участки паренхимы, содержащие поврежденные кардиомиоциты. Значительное разрастание фиброзной ткани обуславливает дальнейшее развитие систолической дисфункции и, в конечном итоге, формирование синдрома хронической СН.

С момента первичного инфицирования вирусом (*доклиническая* стадия) и до появления первых симптомов (*клиническая* стадия) миокардита проходит достаточно продолжительное время (от 1 до 4 недель), на протяжении которого у подавляющей части инфицированных больных происходит опосредованная иммунологическими механизмами элиминация вируса (рис. 1). При этом течение самого миокардита в постинфекционном периоде может приобретать характер хронического воспаления, которое поддерживается формируемым на фоне инфекции (часто персистирующей) постинфекционным клинико-иммунологическим синдромом (ПИКИС).

В своем развитии миокардит проходит несколько последовательных стадий, а именно:

(а) *начальную* стадию — с экстракардиальным инфекционным (первичным) синдромом и слабо-выраженным вторичным иммунодефицитом (ВИД);

(б) *промежуточную* стадию — стадию локализованных в миокарде очагов воспаления с картиной выраженного синдрома постинфекционного ВИД (СПИВИД);

(в) *конечную* стадию, включающую в себя миокардиодистрофию (МКД), которая сопровождается формированием постинфекционного аутоиммунного синдрома (ПИФАС) или СПИВИД в сочетании с ПИФАС (СПИВИДАС) с возможной трансформацией изначально острого инфекционного миокардита (ИМ) в хронически-рецидивирующий миокардит (ХРМ), преимущественно, аутоиммунного генеза (АИМ) и развитием картины дилатационной кардиомиопатии (ДКМП).

Трансформация первичного (инфекционного) миокардита в ХРМ (как правило, АИМ, с ассоциированным ПИФАС) с последующим формированием очагов МКД определяется, в значительной степени, факторами молекулярной (АГ) *мимикрии* со стороны инфицирующих возбудителей. У меньшей части больных, сохранивших в крови и ткани миокарда первичный микробный материал в активной форме, в дальнейшем развивается ХРМ с классическим набором клинико-морфологических признаков воспаления и формированием СПИВИД. Оба варианта течения миокардита требуют дифференцированного подхода к выбору схем лечебно-реабилитационных мероприятий и надлежащего контроля за лечением.

Миокардит, будучи хроническим воспалительным заболеванием с прогрессирующим течением, часто выступает в роли предвестника СН и ДКМП с формированием в итоге той или иной формы ПИКИС (в том числе, ПИФАС как одной из форм локализованного аутоиммунного синдрома) [7, 23, 30, 42, 48].

2. Особенности иммунопатогенеза ХРМ: фундаментальные и клинические аспекты

2.1. Краткая история вопроса

Согласно современным представлениям, повреждение миокарда при первичных (инфекционных) миокардитах связано, главным образом, с запуском



Рис. 1. Стадии развития и прогрессирования миокардита.

Примечание: АТ — антитело; ЦТЛ — цитотоксический Т-лимфоцит; ИФН — интерферон; ИЛ — интерлейкин; НК — естественная клетка-киллер; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия.

цитотоксических реакций изначально в отношении патогенов-инфектов или миокардиальных клеток, инфицированных кардиотропным вирусом или внутриклеточным паразитом (ВКП) [22, 68]. Неизбежным следствием этого является повреждение кардиомиоцитов, сопровождаемое вторичными модификациями АГ структуры клеток сердца и рождением т.н. нео- и суперАГ, в результате чего миокардиальные АГ становятся причинами аутоагрессии.

Согласно общепринятой точке зрения, первичные (доклинические) поражения мышцы сердца при миокардите возникают, чаще всего, вследствие токсического воздействия микробного агента, и степень участия в этих процессах иммунной системы пациента минимальна. При этом, однако, гибель кардиомиоцитов сопровождается активацией клеток иммунной системы, которые секретируют иммуномедиаторы, способные стимулировать гипертрофию миокарда [14, 36]. Весь этот комплекс изменений вызывает прогрессирующую дилатацию сердца и ведет к систолической и диастолической дисфункции и ухудшению насосной функции сердца в целом.

Развитие и прогрессирование миокардита ограничено конкретным органом-мишенью, в данном случае — тканью миокарда, что имеет весьма существенное практическое значение для интерпретации картины иммунопатологии. В этой связи при поиске потенциальных мишеней, участвующих в формиро-

вании ПИКИС, следует, в первую очередь, учитывать сами миокардиальные АГ (кардиомиозин/КМ и др.) или АГ детерминанты микробного происхождения, содержащие в своей структуре мимикрирующие эпитопы.

В настоящее время в литературе накоплен значительный фактический материал, касающийся непосредственного участия в патогенезе ХРМ иммунной системы. А среди глобальных факторов, способствующих хронизации миокардита, особое место занял ПИКИС, провоцируемый либо инфекционными факторами различной природы, либо особенностями самого заболевания и его осложнениями, либо неадекватно применяемыми антимикробными средствами. К наиболее часто встречающимся формам такого синдрома следует отнести СПИВИД, ПИФАС и СПИВИДАС. Поэтому естественно, что для ХРМ весьма характерна картина ассоциированной иммунопатологии, отражающая формирование того или иного варианта ПИКИС в зависимости от двух факторов — (а) спектра микробного пейзажа и (б) той или иной формы ПИКИС.

2.2. Современная модель патогенеза ХРМ

Принципиальными для предлагаемой нами модели эволюции миокардита с возможностью хронизации и соответствующими рисками развития постинфекционных осложнений являются масштаб и характер участия механизмов наследственной ветви имму-

нитета уже на ранних стадиях заболевания. Поэтому своевременная (адаптационно-приспособительная или лекарственно-принудительная) активация таких механизмов заметно минимизирует риск хронизации патологического (изначально инфекционного) процесса и препятствует прогрессированию большинства осложнений, оказывая в дальнейшем стимулирующий эффект на механизмы адаптивного иммунитета.

2.2.1. Наследственный иммунитет как ключевой фактор естественной резистентности в ходе хронизации миокардита.

Особенности патогенеза и течения ХРИЗ и ХРМ, в частности, подтверждают важную роль иммуногенетических механизмов в патогенезе данной категории заболеваний.

2.2.1.1. Комплекс HLA и его роль в патогенезе миокардитов. Связь риска хронизации миокардитов с HLA до конца не установлена, однако, существуют единичные данные, указывающие на ассоциации между развитием АИМ и аллелями некоторых HLA-локусов, имеющих отношение к презентации АГ. В этой связи полученные [57] и данные [17], свидетельствующие о том, что клетки миокарда при АИМ активно синтезируют молекулы HLA класса II и, тем самым, приобретают способность распознаваться CD4⁺-Т клетками, привлекли особое внимание (рис. 2). Т.е., система HLA II осуществляет жесткий контроль над степенью предрасположенности особи к хронизации миокардита с индукцией и развитием ПИФАС, делая это через аутореактивные ЦТЛ, проактивированные *мимикрирующими* детерминантами вируса Коксаки [45].

2.2.1.2. Механизмы фагоцитоза. Для миокардитов и ХРМ, в частности, характерны выраженные нарушения в системе неспецифической резистентности, как одного из факторов наследственного иммунитета. Рядом авторов отмечены высокие уровни С-реактивного белка (СРБ) и, в особенности, *дефицит нейтрофильного фагоцитоза* на всех стадиях заболевания — от острой стадии до хронизации процесса.

Макрофаги (Мф) и продукты их жизнедеятельности имеют существенное значение в индуктивной стадии воспаления, а также в реструктуризации и поствоспалительной репарации ткани. Мф поступают в очаг воспаления благодаря хемотаксису, после чего на самых ранних этапах миокардита происходит лизис чужеродных клеток (бактериальных или инфицированных кардиотропным вирусом кардиомиоцитов) с последующим формированием в миокарде признаков местного воспаления [15, 16, 19, 20, 35, 47, 55, 56]. В большинстве работ, посвященных иммунопатологии при миокардитах, отмечены нарушения в составе фагоцитарного звена, имеющие плеiotропную природу и адресуемые как к генетическим факторам иммунного ответа, так и к воздействию микробных токсинов.

При крайне тяжелых вариантах миокардитов (например, при ЗАМ) фагоцитарная функция угнетается как качественно, так и количественно — на этом этапе формируется синдром *ингибирования презентации* Мф большинства инфекционных детерминант, сопровождающийся существенным уменьшением экспрессии HLA-молекул и резким обеднением резервов, предназначенных для осуществления иммунного ответа.

2.2.1.3. Система комплемента. Значительная роль среди инструментов наследственного иммунитета принадлежит также системе комплемента — одного из механизмов, реагирующих непосредственно на инфекционный возбудитель [13, 24, 26, 40, 44, 61, 70, 72, 74, 75, 80, 81, 82, 83]. Недостаточность системы комплемента может приводить к нарушениям классического пути активации и негативно влиять на процессы ранней нейтрализации патогена, приводя к утяжелению картины ПИКИС [3, 8, 10, 34, 73]. Так у большинства больных с бактериальным миокардитом отмечена недостаточность C1-C3, C5-C9, часто в сочетании с угнетением фагоцитарной функции естественных клеток-киллеров (NK).

Весомое место в прогрессировании ХРМ бактериальной природы занимает C3-компонент, дефицит которого обуславливает самые тяжелые формы миокардита с отсутствием резервов для элиминации погибших микробных клеток.

Функции комплемента тесно взаимосвязаны с процессами не только лизиса бактерий, но и хемотаксиса, опсонизации, а также апоптоза (см. ниже) Мф, что имеет существенное значение для формирования дефицита в составе наследственного звена иммунитета. При этом следует заметить, что, помимо традиционного участия в антимикробной защите, активация комплемента в структурах сердца может также приводить к повреждению самой ткани миокарда, главным образом, при реализации механизмов аутоагрессии при формировании ПИФАС (или СПИВИДАС), в связи с чем особое внимание должно быть уделено C5a-компоненту, который способен вызывать на ранних стадиях инфекционного воспаления блокаду фагоцитоза и приводить в итоге к параличу функций наследственного иммунитета.

В литературе также широко обсуждается версия оригинального механизма, посредством которого активированная система комплемента в сочетании с другими инструментами наследственной ветви иммунитета принимает участие в развитии и прогрессировании при миокардите воспалительного процесса.

Как считает большинство исследователей, в качестве маркеров при миокардитах и ХРМ, в частности, следует рассматривать сывороточные значения и соответствующие индексы C1, C3, CH50 и C5-C9, наиболее полно отражающие состояние системы

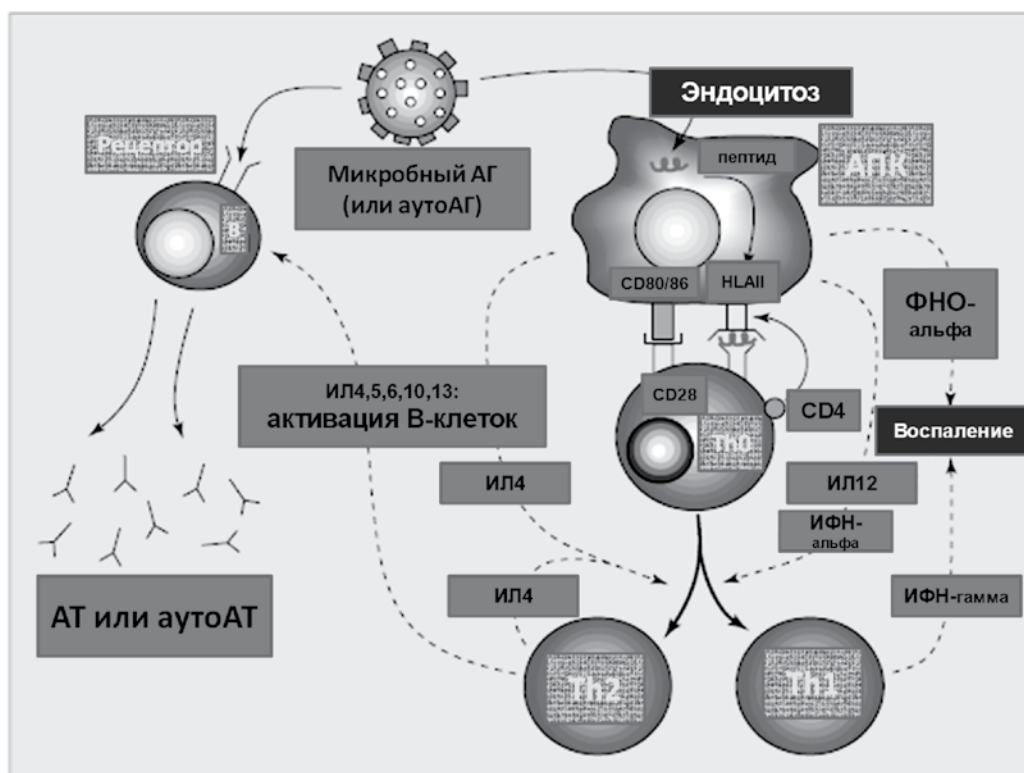


Рис. 2. Многостадийный характер иммунного ответа при течении ХРИЗ.

Примечание: при развитии иммунного ответа на (микробный) АГ или (органотканевой) аутоАГ такой АГ-индуктор утилизирует сразу две мишени для запуска иммунного ответа, а именно: В-лимфоцит (через БКР непосредственно) и/или АПК (в АПК АГ подвергается процессингу с целью формирования высокоиммуногенного пептида); функции АПК при этом выполняют либо ДК, либо В-клетки; процессированные пептиды презентуются в виде тримолекулярного комплекса, состоящего из АГ пептида, ТКР (на поверхности “наивной” Th0-клетки) и молекул HLAII (в формировании такого комплекса также активно участвует молекула CD4); а взаимодействие молекул CD80/86 (расположенных на поверхности АПК) с молекулой CD28 (на Th0-клетке), обеспечивает рождение стимуляторного сигнала, необходимого для процесса активации Т-лимфоцитов, а именно: Th0 клетка-предшественник превращается либо в Th1-, либо в Th2-лимфоцит под влиянием соответствующих цитокинов (показано *штриховой* линией); процесс активации CD8⁺-клеток носит совершенно иной характер; ХРИЗ – хронически-рецидивирующее инфекционное заболевание; В – В-лимфоцит; АПК – АГ-презентирующая клетка; АГ – антиген; АТ – антитело; Th – Т клетка-хелпер; ДК – дендритная клетка; ТКР и БКР – Т-клеточный и В-клеточный рецепторы, соответственно; HLA – главный комплекс гистосовместимости; ФНО, ИФН и ИЛ – фактор некроза опухолей, интерферон и интерлейкин, соответственно.

комплемента при миокардитах в целом, в том числе, при хронизации заболевания.

2.2.1.4. Дендритные клетки (ДК) и их роль в патогенезе миокардитов. Клетки микроокружения в очаге миокардиального воспаления, в первую очередь ДК, принимают активное участие в контроле интенсивности воспалительного процесса и размеров самого очага, целый ряд многофункциональных цитокинов и адгезионных молекул (в том числе, с короткодистантным радиусом действия). Для разных категорий микробных патогенов (см. ниже), провоцирующих развитие ХРМ на фоне той или иной формы ПКИС, ДК реализуют разные, но конкретные механизмы контроля, обеспечивая уникальную взаимосвязь между инструментами наследственного и адаптивного иммунитета и определяя формирование той или иной формы ПКИС. Так, например, снижение содержания в периферической крови ДК рассматривается как важный признак СПИВИД

при тяжелых и прогрессирующих миокардитах. ДК играют ключевую роль в инициации первичного иммунного ответа и могут, естественно, претендовать на место перспективных кандидатов для будущих программ антимикробной иммунотерапии у больных миокардитами.

2.2.1.5. Механизмы цитотоксичности. Среди семейства цитотоксических клеток особая роль принадлежит НК, осуществляющих, наряду с Мф, функции первого бастиона антимикробной защиты. Данная субпопуляция, обладая мощным молекулярным комплексом с цитотоксическими свойствами (перфорин и др.), в значительной степени определяет эффективность работы наследственных механизмов антимикробной защиты.

При миокардитах, в частности, субпопуляции НК подвержены развитию аномалий в значительной степени. Причем, установлено, что состояние естественной цитотоксичности (ЕЦТ), помимо традиционных

параметров, определяется содержанием $CD57^+$, $CD8^+$, $CD158a^+$, $CD158b^+$ и $CD161^+$ — клеток с высокоспециализированными функциями киллинга.

2.2.1.6. Цитокины и другие иммуномедиаторы. Нарушения в составе цитокинового каскада, в частности, преобладание синтеза провоспалительных цитокинов над противовоспалительными лежит, как известно, в основе хронизации инфекционно-воспалительного процесса и, в частности, миокардитов. В этой связи важную роль на самых ранних этапах первичного миокардита играет ряд цитокинов, обеспечивающих интенсивную миграцию (*траффик*) клеток между кровотоком и зоной воспаления в миокарде, а также иммуномедиаторный эффект в самом очаге поражения (в области *входных ворот* инфекции). Последнее вызывает особый интерес, ибо миокардит представляет собой локализованный вариант ПИКИС, в развитии которого хемокины и другие медиаторы принимают активное участие. А группа хемокинов и хемокиновых рецепторов, вовлеченных в механизмы реализации хемотаксиса, реально необходимы для защиты. Наряду с традиционной хемотактической активностью, хемокины принимают участие в активации лейкоцитов, индуцируют экспрессию молекул адгезии, необходимых для осуществления межклеточной кооперации в очагах воспаления и, тем самым, способствуют миграции лейкоцитов через эндотелий и внеклеточный матрикс [28, 58, 60, 65, 78, 84].

Другие цитокины (в первую очередь, селектины и адгезины, в частности, ICAM-1) также имеют выраженную тенденцию к росту сывороточных концентраций в периоды обострения миокардитов, что иллюстрирует важную роль сосудистого эндотелия в трансмиграции и накоплении иммунцитов (в том числе, нейтрофилов) в зонах воспаления и подтверждает необходимость создания препаратов нового поколения.

Еще одни, важные в патогенетическом отношении, цитокины — $TNF-\alpha$ и $IFN-\alpha$ — участвуют в формировании лимфоидной реакции на воспаление и местной резистентности к патогену, выступая при миокардитах в роли медиатора воспалительного ответа — продукция $TNF-\alpha$, секретируемого Т- и В-Лц, повышается в целом ряде случаев, в том числе, у больных, демонстрирующих признаки ПИФАС или СПИВИДАС. Поэтому на фоне первичной инфекции одной из причин индукции ПИФАС (или трансформации последнего в СПИВИДАС) может являться дисбаланс в сети цитокинов, проявляющийся усилением продукции провоспалительных и подавлением синтеза противовоспалительных цитокинов [5, 52, 87].

Так, для больных в ранних стадиях миокардита уже характерно повышение базального уровня $ФНО-\alpha$, причем для более тяжелого и злокачественного течения заболевания характерны более высокие кон-

центрации этого цитокина, который продуцируется Лц и Мц, активируемыми непосредственно в очагах воспаления. Повышение уровня $ФНО-\alpha$ в периферической крови больных миокардитом обычно рассматривается как фактор, утяжеляющий течение заболевания [18, 59, 66]. При этом нельзя не учитывать способность $ФНО-\alpha$ усиливать экспрессию Fas-АГ на клетках-мишенях, подготавливая их, тем самым, к апоптозу (см. ниже) [67].

Не менее важна в развитии ХРМ и роль другого провоспалительного цитокина — $ИНФ-\alpha$. В ходе развития и эволюции ХРМ участвуют клетки не только наследственной, но и адаптивной ветвей иммунитета с продукцией широкого спектра антимикробных и антитканевых ЦТЛ и АТ как базовых инструментов иммунной системы [9, 69].

Уже на ранних стадиях миокардита на фоне активной работы наследственного иммунитета начинает развиваться АГ-специфический иммунный ответ на внедрившийся возбудитель. При этом микроорганизм захватывается особым видом клеток, получивших название АГ-презентирующих или АПК (к ним, в частности, относятся ДК), которые с током лимфы мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где, вступая в контакт с Т-Лц, передают информацию о патогене.

Основным этапом АГ-специфического ответа является дифференцировка Т-Лц по двум ключевым направлениям:

Наблюдаемая при миокардите картина СПИВИД сопровождается формированием *диспропорций* и в соотношении Т-хелперов, и Т-супрессоров. Более того, сложность течения миокардитов с рисками хронизации и трансформации в ХРМ обусловлена тенденцией к неблагоприятному пути эволюции иммунного ответа — переключению с $Th1$ -пути, направленного на элиминацию первичного микробного возбудителя, на $Th2$ -зависимый иммунный ответ, провоцирующий тенденции к суперинфицированию и развитию более тяжелых форм ПИКИС.

При ХРМ и, особенно, АИМ отмечены случаи увеличения в крови не только общего числа зрелых Т-Лц, но и некоторых регуляторных субпопуляций, несущих активационные маркеры, что может свидетельствовать о существовании иных механизмов (в том числе, аутоиммунного генеза), отличных от классического СПИВИД. И, действительно, при наиболее тяжелых формах ХРМ продемонстрировано формирование ПИФАС на фоне СПИВИД (т.е., СПИВИДАС), особенно при смешанных (бактериально-вирусных или вирусно-паразитарных) инфекциях, с резкой активацией аутореактивных ЦТЛ и гиперсекрецией провоспалительных цитокинов. Для большинства таких больных (преимущественно, с АИМ) характерна типичная картина ПИФАС, для которого ключевое значение в случае, например,

Клинические критерии
• наличие причинного фактора, вызывающего СПИВИД • затяжной или хронический воспалительный процесс, безотносительно к локализации, с частыми рецидивами • активация условно-патогенной флоры, микст-инфекция, смена инфекционного возбудителя в динамике болезни, вовлечение в процесс других органов • устойчивость к антибактериальной терапии
Критерии структурного иммунодефицита
• наличие клинических признаков • снижение показателей, характеризующих содержание и функцию лимфоцитов и их субпопуляций, неспецифических факторов защиты ниже физиологических значений • диагностически значимым является снижение 2-3 показателей для одного звена иммунной системы или комбинированные нарушения
Критерии функционального иммунодефицита
• наличие клинических признаков • лабораторные показатели, характеризующие содержание и функцию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов и их субпопуляций, других неспецифических факторов защиты в пределах физиологических значений

Рис. 3. Клинико-иммунологические критерии СПИВИД.

Примечание: СПИВИД — синдром постинфекционного вторичного иммунодефицита.

ЗАМ и МКС имеют увеличение индексов активации Т/В-Лц, рост экспрессии активационных маркеров на клетках обеих линий дифференцировки, формирование диспропорций в составе иммунорегуляторных субпопуляций с одновременным возрастанием роли ДК, значительное уменьшение интенсивности апоптоза аутореактивных ЦТЛ, что согласуется с мнением большинства исследователей, подчеркивающих исключительную значимость механизмов Th1-зависимой аутоагрессии против миокарда в патогенезе АИМ. У больных с ДАМ выраженных признаков иммунопатологии не обнаружено, в связи с чем данную группу можно рассматривать как самостоятельный вариант течения АИМ, требующей индивидуального подхода к разработке патогенетически обоснованных, но иных лечебно-реабилитационных мероприятий.

Весьма интересной представляется и субпопуляция с фенотипом $CD30^+$, имеющая тенденцию к динамике при АИМ и коррелирующая с целым рядом других субпопуляционных параметров — свидетелей активации ДК и Т-звена иммунитета.

Еще одной субпопуляцией, способной влиять на процессы реализации физиологических эффектов, являются $CD44^+CD62L^+$ Т-Лц, несущие рецепторы к комплементу и участвующие на определенных стадиях хронизации миокардитов с развитием АИМ в индукции комплемент-зависимой цитотоксичности и процессах активации и пролиферации аутореактивных к миокарду ЦТЛ. Содержание в крови вышеуказанных клеток возрастает в случаях ЗАМ и МКС, коррелируя с ростом других субпопуляций, экспрессирующих активационные маркеры.

Существенное место занимает появление в крови больных с АИМ значительного числа $CD45R0^+$ Т-Лц, способных прилипать в составе миокардиальных очагов воспаления к компонентам микроокружения и выполняющих функции Т-клеток *памяти* или *индукторов* Т-хелперов.

Особый интерес вызывают НК, составляющие гетерогенную популяцию Лц с широким спектром мишеней для атаки. На фоне стабильной численности определенной части НК с каноническими фенотипами, отмечено возрастание ряда особых субпопуляций — с фенотипами $CD8^+CD57^+$ и $CD4^+CD7^+CD28^-$. Не исключено, что именно эти специализированные клетки-киллеры могут являться активным участником событий на самых ранних стадиях хронизации миокардита и индукции ПИФАС, фокусируя свой цитотоксический потенциал в зоне воспаления и определяя, в значительной степени, тяжесть заболевания и его неблагоприятный прогноз.

В роли партнера НК на ранних стадиях хронизации АИМ могут выступать лимфокин-активированные клетки-киллеры (LAK) и субпопуляция с фенотипом $CD8^+CD28^-$, способная секретировать субстанции с цитолитическими свойствами и вызывать активную деструкцию миокарда с формированием ДКМП с переходом в дальнейшем в МКД. Продemonстрированные нами ассоциативные взаимосвязи между содержанием в крови субпопуляций, экспрессирующих маркеры активации с одной стороны и течением АИМ, с другой, позволят дать обоснованную клиническую оценку корреляционных взаимоотношений между субпопуляционными фенотипами и формированием той или иной формы ХРМ.

Для больных с ЗАМ и МКС отличительной особенностью являются и признаки гиперфункции В-звена, проявляющей себя в увеличении численности зрелых В-Лц и возрастании, в ряде случаев, ЗАМ и МКС сывороточных аутоАТ, что типично для формирования аутоиммунного синдрома. При этом интересно, что на фоне роста большинства субпопуляций с В-клеточными фенотипами у больных с ЗАМ и МКС количество CD7⁺-Лц при МКС снижено. Обнаруженные нами сдвиги в иммунорегуляторном и эффекторном звеньях иммунитета сочетаются при ЗАМ и, отчасти, при МКД с низкими индексами апоптоза циркулирующих в крови Т-Лц.

В случае ЗАМ одним из важнейших иммунологических критериев прогрессирования процесса является обогащение периферической крови субпопуляциями ДК, гиперфункция которых обуславливает нарушение процессов презентации АГ клеткам иммунной системы, а, в конечном итоге, формирование признаков аутоиммунного синдрома. Четыре важнейших субпопуляции ДК, экспрессирующих функционально активные маркеры CD28/CD80/CD83/CD86, увеличены у больных с ЗАМ, провоцируя персистирующую активацию Т-звена.

Самостоятельный интерес представляет факт увеличения в крови больных субпопуляций, несущих адгезивные молекулы, участвующих в реализации миграционных свойств клеток и обеспечивающих сложный механизм взаимодействия иммунцитов с компонентами внеклеточного матрикса и регулирующих, тем самым, характер и интенсивность аутоиммунного воспалительного процесса в очагах поражения миокарда. Среди клеток с адгезивными фенотипами тенденцию к росту у больных с ЗАМ и МКС проявили в разных диапазонах большинство субпопуляций, а через взаимодействие с клетками, экспрессирующих, помимо адгезинов, различные рецепторы к адгезивным и костимуляторным молекулам, возможно осуществлять контроль за миграцией Т-Лц и Мф через эндотелий сосудов, что может играть важную роль в патогенезе ранней фазы АИМ. Не исключено, что в ближайшем будущем участие клеток, экспрессирующих молекулы адгезии, в патогенезе процессов хронизации миокардитов и АИМ, в частности, станет важнейшей составляющей в создании новой терапевтической идеологии в лечении ХРМ и других ХРИЗ аутоиммунного генеза.

Прогрессирование АИМ и риск хронизации заболевания с трансформацией в ДКМП или МКД с одновременным формированием ПИФАС или СПИВИДАС зависят, в числе прочих факторов, от субпопуляционной архитектоники периферической крови. При этом содержание в кровотоке отдельных субпопуляций и, более того, их комбинации в составе определенных клеточных кластеров обнаруживают коррелятивную зависимость как между

отдельными кластерами в пределах анализируемой численности субпопуляционных параметров, так и между кластерами и формой ПИКИС и/или вариантом течения заболевания. При анализе межкластерных взаимосвязей наиболее значимые корреляции установлены в группе с ЗАМ для активационных и костимуляторных маркеров, с одной стороны, и маркеров ДК — с другой. При МКД такого рода корреляция свое значение утрачивает в силу нормализации в кровотоке значительной доли регуляторных ДК. Для активационных и костимуляторных маркеров, с одной стороны, и степенью агрессивности основного заболевания (при ЗАМ отмечалось увеличение всех маркеров, а при ДАМ рост ограничился двумя — CD28⁺ и CD80⁺), с другой, также установлены весьма значимые корреляции. В то же время у больных с МКД, отличающихся по характеру течения от остальных пациентов, в корреляционную группу вошли субпопуляции с иными активационными маркерами, а именно, CD38⁺, CD69⁺ и HLA-DR⁺, динамика которых обнаруживала прямую корреляционную зависимость с другими клиническими параметрами — частотой обострения АИМ и развитием экстракардиальных очагов поражения.

Не менее существенной является выявленная нами коррелятивная зависимость между содержанием клеток, экспрессирующих активационные маркеры, и клетками с цитотоксическими функциями. Такие корреляции продемонстрированы для клеток с активационными фенотипами CD28⁺, CD80⁺ и CD23⁺, с одной стороны, и цитотоксическими клетками с фенотипами CD94⁺ и CD8⁺CD94⁺, с другой, для больных с ДАМ и для более широкого диапазона клеток с обеих сторон (CD28⁺, CD80⁺, CD86⁺, CD2⁺, CD2⁺CD150⁺, CD23⁺, CD25⁺, CD4⁺CD25⁺, CD30⁺, CD38⁺, CD69⁺, CD71⁺, CD158⁺a/b, HLA-DR⁺, HLA-DR⁺CD3⁺, CD16⁺, CD56⁺, CD68⁺, CD71⁺, CD161⁺, CD14⁺CD163⁺) для пациентов с ЗАМ. В группе с ЗАМ обнаружена обратная зависимость — на фоне роста большинства клеток с активационными фенотипами отмечено снижение числа высокоспециализированных цитотоксических клеток с фенотипами CD57⁺, CD8⁺CD57⁺, CD94⁺, CD8⁺CD94⁺, CD158⁺, CD8⁺CD158⁺.

Механизмы цитотоксичности (в том числе, АТ-зависимой и АТ-опосредованной) при аутоиммунном синдроме, как известно, имеют решающее значение для прогрессирования АИМ и ухудшения сократительной функции миокарда в ходе прогрессирования миокардита. В этой связи весьма показательным является еще один пример ассоциативности — при положительной динамике большинства цитотоксических клеток с каноническими фенотипами течение болезни приобретает злокачественный характер в случае активной формы АИМ и прогрессирующую форму — в случае МКД.



Рис. 4. Развитие ПИФАС.

Примечание: первичный инфекционный патоген участвует в индукции и развитии ПИФАС двумя путями: (а) за счет ресурсов молекулярной мимикрии со стороны перекрестно-реагирующих (мимикрирующих) АГ детерминант патогена (красные стрелки); (б) способности патогена генерировать АГ-неспецифические сигналы (синие стрелки), способствующие индукции хронического воспалительного процесса с дальнейшим прогрессированием иммунного ответа через т.н. адьювантный эффект; ПИФАС — постинфекционный аутоиммунный синдром; АГ — антиген.

Весьма интересны прямые взаимосвязи между активностью и степенью агрессивности АИМ, с одной стороны, и динамикой клеток еще с одним активационным фенотипом $CD21^+$ — если при ДАМ отмечается едва видимый рост численности указанной субпопуляции, то в группе с ЗАМ такая корреляция приобретает выраженный характер. У больных с МКД ассоциативность такого рода отсутствовала. Можно, таким образом, полагать, что экспрессируемый на ДК и В-Лц $CD21^+$ — маркер, являющийся рецептором для комплемента, приобретает ключевое значение для активации В-клеток и индукции механизмов комплемент-зависимой АГ-опосредованной цитотоксичности, в первую очередь, при прогрессировании АИМ, что и наблюдается при ЗАМ.

Существенное значение для лечащего врача имеет обнаруженная нами прямая корреляционная зависимость между степенью агрессивности заболевания в случае ЗАМ и прогрессирования МКД, с одной стороны, и динамикой клеток с фенотипом $CD44^+$, определяющих характер межклеточных контактов в зоне воспалительного очага, с другой. При ДАМ такая корреляция отсутствует.

Иными словами, неоднозначность аномалий в составе клеточных субпопуляций и их функциональной активности может указывать на поражение при ХРМ более глубоких (в том числе, регуляторных) звеньев иммунитета, определяющих картину ПИКИС. По мнению исследователей, особую клиническую значимость в практике ведения больных с миокардитами приобретает скрининг регуляторных субпопуляций, в число которых входят, в первую очередь, клетки,

несущие активационные маркеры. Более того, изучение экспрессии активационных маркеров на клетках периферической крови имеет значительные преимущества по сравнению с изучением эндомикардиальных биоптатов, оснащая врача общей практики, в сущности, неинвазивным методом иммунодиагностики, позволяющим осуществлять мониторинг за состоянием иммунной системы пациента и проводить обоснованный подбор терапии.

2.2.2.2. Роль проапоптотических механизмов.

В регуляции апоптоза иммунцитов (преимущественно, Т-Лц) и иных клеток, участвующих во взаимодействии иммунной системы пациента с инфекционным возбудителем в ходе развития и прогрессирования ХРИЗ и ХРМ, в частности, важнейшим участником является *Fas*-система, которая играет центральную роль в функционировании иммунной системы и гомеостаза в целом, что немаловажно для практического врача, ведущего непрерывный мониторинг пациентов с ХРИЗ и ХРМ, ассоциированных с ПИКИС.

В наших работах мы обнаружили более, чем у трети больных с ХРМ, повышенное содержание в крови $CD95$ -Лц, что свидетельствует об активации апоптоза при хронизации миокардита, в первую очередь, на фоне ПИФАС. В этой связи изучение ассоциативных связей между параметрами апоптоза, с одной стороны, и другими показателями антимикробного иммунитета, с другой, позволяет прогнозировать характер течения ранних форм миокардита, в том числе, у часто болеющих пациентов. Не исключено, что значительная часть из компонентов этой сложной по архитектонике системы будет задействована в создании современных фармпрепаратов для контроля за апоптозом как иммунцитов, так и пораженных микробным патогеном клеток-мишеней (в том числе, кардиомиоцитов) у больных миокардитами.

2.2.2.3. Особенности В-клеточного звена. К настоящему моменту накопилось достаточно данных, свидетельствующих об определённой роли гуморального иммунитета в развитии ХРИЗ и ХРМ, в первую очередь, миокардитов аутоиммунной природы.

Большинство авторов отмечают высокие цифры сывороточных IgG- и IgM-изотипов, особенно в острой и активной (при ХРМ) фазе миокардита, а также тенденцию в отдельных случаях к гиперсекреции IgA.

Стадий-зависимую тенденцию к росту сывороточных титров IgG продемонстрировали ряд авторов, доказавшие достоверную корреляцию между высоким содержанием в крови IgG в активных фазах ХРМ и снижением содержания в стадии ремиссии, причем между динамикой IgG как критериальных маркеров повреждения миокарда и рядом других параметров иммунитета выявлены выраженные ассоциативные связи. При наличии микробного АГ со слабым имму-

ногенным потенциалом, находящегося в избытке по отношению к антимикробным АТ (что характерно для некоторых форм СПИВИД), небольшие по размерам (малые) ЦИК могут длительное время оставаться в кровотоке, не участвуя в активации компонента (и поэтому лишенные возможности поддерживать воспалительный процесс в этом традиционном для процессов воспаления ключе). Такого рода ЦИК, однако, циркулируя в крови на протяжении длительного периода времени, провоцируют аутоиммунное повреждение стенки сосудов, что следует также учитывать при составлении прогноза ХРИЗ и ХРМ, в частности.

Помимо АТ с известными патогенными идиотипами, большое внимание при миокардитах должно уделяться *природным* АТ, входящих в IgM-семейство и обнаруживаемых на ранних стадиях миокардита. Такие АТ имеют низкую *авидность*, однако, величины этой авидности сопоставимы со степенью *аффинности* ТКР, связывающие функции которых достаточно изучены.

Важную роль в прогрессировании процесса при миокардитах могут играть и высокоавидные АТ IgG-изотипа, причем цитотоксическая активность сывороток в отношении мишеней определяется не только *авидностью* и *идиотипическим* спектром АТ, но и соотношением в популяции таких АТ высоко- и низкоавидных фракций, когда высокоавидные АТ IgG-изотипа поливалентно связываются с микробными эпитопами и ведут к реализации эффекторных функций антимикробных АТ.

Особый интерес привлекают каталитические АТ (*абзимы*), обладающие, подобно ферментам, специфической каталитической (ДНК-гидролизующей или протеолитической) активностью в отношении индуцирующего АГ. В этом плане наиболее информативный объект для ХРМ и, в особенности, АИМ представляют АТ с протеолитической активностью или *АТ-протеазы*. У определенной части больных с АИМ присутствуют АТ-протеазы и ДНК-абзимы в едином тандеме.

Суммируя вышеизложенное, можно сказать, что существуют два принципиальных пути нарушений иммунного ответа, способствующих при миокардитах хронизации инфекционного процесса: (а) дефект эффекторных звеньев и (б) нарушения в системе межклеточной регуляции. В последнем случае внимание клинициста представляется особенно важным с точки зрения превентивных мероприятий, препятствующих хронизации миокардита (и/или его трансформации в АИМ) с формированием ПИФАС или СПИВИДАС.

Вышеизложенное требует более углубленного исследования в отношении эффекторной и регуляторной функций В-звена иммунитета, однако его следует учитывать при составлении прогноза миокар-

дитов на фоне той или иной формы ПИКИС и для формулирования программы иммуногенодиагностики и протокола иммунотерапии.

2.3. Особенности базового арсенала средств взаимодействия микробного возбудителя с инструментами антимикробного иммунитета: синдромальные последствия их реализации (формирование ПИКИС) и их взаимосвязь с хронизацией миокардита

В хронизации инфекционного заболевания и миокардитов, в частности, развитии осложнений и формировании синдромальной иммунопатологии важную роль играет ряд факторов, среди которых ключевое место принадлежит:

(а) особенностям иммунореактивности инфицированного пациента;

(б) патогенному (в том числе, *мимикрирующему*) потенциалу инфекционного возбудителя (в том числе, бактериальной природы).

В патогенезе ХРИЗ, к которым относится ХРМ, существенная роль принадлежит первичному и суперинфицирующему инфекционным патогенам, способных в тандеме формировать крупные микробные ассоциаты. При этом у большинства больных миокардитами, как правило, обнаруживаются в различных сочетаниях весьма определенные типы вирусов и/или высевается традиционная бактериальная (или паразитарная) микрофлора, значительная часть которой обладает выраженными адгезивными свойствами, усиливающими патогенный потенциал инфицирующих возбудителей.

При этом роль микробов не ограничивается только патогенным потенциалом. Так, формирование у больного миокардитом ПИФАС или трансформация СПИВИД в СПИВИДАС определяется широкой палитрой факторов микробной природы (в том числе, факторами *молекулярной мимикрии*), однако, анамнестическая связь с предшествующей инфекцией у таких больных выявляется не во всех случаях, а попытки локализовать сам микробный ассоциат не всегда успешны. Поэтому рассматривать патогенез ХРМ и оценивать факторы, способствующие хронизации миокардита, в рамках обновленной модели патогенеза следует всегда с учетом двух базовых условий, а именно, (а) формируемого ПИКИС и (б) микробного пейзажа, участвующего в формировании формы синдрома.

2.3.1. Формы ПИКИС в ходе развития, прогрессирования и хронизации миокардитов

2.3.1.1. СПИВИД у больных с ХРМ. В большинстве случаев хронизация миокардита сопровождается формированием классического варианта СПИВИД, роль которого в развитии персистирующего инфекционного процесса можно понять, проанализировав спектр механизмов, участвующих в иммунной защите макроорганизма от действия инфекционных агентов.

СПИВИД характеризуется снижением функции эффекторных звеньев иммунной системы (а точнее, подавлением механизмов клеточного или гуморального иммунитета), что существенно ослабляет иммунный ответ на патогенный инфекционный фактор, приводя к его персистенции или суперинфицированию условно-патогенными микроорганизмами, способными поддерживать в миокардиальных очагах воспалительный процесс, усугубляя тяжесть заболевания и провоцируя риски вторичных осложнений [6, 16, 21, 36, 43, 76, 77]. А сочетанная инфекция с участием бактериальных, вирусных и паразитарных возбудителей характерна для больных с выраженными нарушениями в составе, в первую очередь, наследственного звена иммунитета; механизмы адаптивного иммунитета играют при этом важную, но второстепенную роль.

Одним из важнейших факторов, определяющих развитие того или иного типа иммунного ответа, является локализация возбудителя.

При внеклеточной локализации возбудителя (большинство бактерий, грибы, крупные паразиты) АГ возбудителя доступны для распознавания иммунной системой, и поэтому развивается преимущественно В-клеточный ответ, опосредуемый Th2-лимфоцитами с синтезом антимикробных АТ, оказывающих в отношении возбудителя прямое воздействие. Итогом такого ответа, как правило, является картина СПИВИД (рис. 3), иногда трансформирующаяся в СПИВИДАС. Классическим примером такого ответа является стрептококковый миокардит (в особенности, у больного СПИД), при которой другие механизмы иммунологической реактивности имеют вспомогательное значение.

При внутриклеточной локализации возбудителя развивается клеточный иммунный ответ с продукцией ЦТЛ и макрофагов, опосредуемый Th1-лимфоцитами. Образующиеся при этом типе ответа антимикробные АТ неспособны взаимодействовать с внутриклеточными формами микробного патогена, что существенно ограничивает защитную роль АТ. В таких случаях происходит не избирательная элиминация возбудителя, а гибель всего кардиомиоцита, что способствует развитию обширных деструктивных процессов в ткани миокарда и формированию картины СПИВИД или ПИФАС (а часто и СПИВИДАС).

Сегодня уже не секрет, что при внутриклеточной локализации возбудителя одной из весомых и патогенетически обоснованных причин хронизации миокардита является развитие иммунного ответа не по Th1-, а по Th2-типу. При таком сценарии образующиеся антимикробные АТ способны взаимодействовать только с внеклеточными формами инфекционного возбудителя (например, в случае миокардита бактериальной этиологии или на фоне очередного обострения ХРМ, спровоцированного присоединившейся к виру-

сной бактериальной инфекции), что существенно ограничивает защитную роль гуморального звена [1, 2]. Сценарий такого рода наблюдается при образовании очагов миокардиодистрофии по мере прогрессирования вирусного миокардита и его трансформации в АИМ.

Угнетение АТ-продуцирующей функции В-лимфоцитов может быть связано и с необоснованным выбором схемы антимикробной терапии, что крайне негативно отражается на эффективности лечения в целом. Более того, неконтролируемая нагрузка пациента, страдающего ХРМ, антимикробными препаратами, ведет к персистированию инфекции и появлению мутаций, индуцирующих формирование синдрома лекарственной резистентности.

Структура СПИВИД неоднородна при различных вариантах миокардита. Так, для основной массы больных со СПИВИД (около 20–30% от общей численности пациентов с ХРМ) характерна комбинированная форма синдрома, тогда как у больных с доброкачественным течением миокардита (ДАМ) и миокардиодистрофией преобладают селективные варианты (например, селективный Т-лимфоцитарный ВИД или дефицит фагоцитарной функции).

Немаловажную негативную роль в хронизации миокардита и прогрессировании ХРМ, наряду со СПИВИД, играет присоединяемое к очагам аутоиммунное воспаление, индуцируемое вторичным повреждением миокардиальной паренхимы. Такого рода повреждения могут быть спровоцированы АГ мимикрией со стороны микробных патогенов (см. ниже), что приводит, как правило, к формированию ПИФАС (или СПИВИДАС), осложняющих течение основного заболевания и снижающего эффективность проводимой терапии.

2.3.1.2. ПИФАС у больных с ХРМ. Длительная АГ стимуляция в зоне первичного миокардиального воспаления может приводить к развитию локальной аутоагрессии против ткани-мишени (прежде всего в области *входных ворот* инфекции). Особый интерес в связи с угрозой аутоагрессии представляет собой вышеупомянутый ПИФАС, в основе которого лежит активация аутореактивных ЦТЛ и продукция широкого круга АТ, перекрестно реагирующих и с эпитопами патогена-инфекта, и с органо-тканевыми (миокардиальными) АГ инфицированного пациента (в рамках феномена *АГ мимикрии*) (рис. 4).

Феномен молекулярной *мимикрии* продемонстрирован для перекрестно-реагирующих с миокардиальными эпитопами АГ детерминант целого ряда вирусов [79, 88] и группы хламидийных инфекций. На предранних стадиях развития миокардита (в фазе первичной вирусной инфекции) авторы обнаруживали высокие титры АТ сразу к двум категориям детерминант — вирус-специфическим и миокардиальным [64]. По мере снижения уровня виремии и заверше-

ния фазы инфекции титр основных противовирусных АТ заметно уменьшался, тогда как концентрация антимиеокардиальных аутоАТ значительно возрастала, свидетельствуя о прогрессировании аутоагрессии и развитии типичной картины АИМ полным набором клинико-серологических и иммунологических признаков.

Патоген-инфект. Последствия такого феномена, в основе которого лежит активация аутореактивных ЦТЛ перекрестно-реагирующими (*мимикрирующими*) эпитопами патогена-инфекта, реализуются при распознавании Т-клетками аутоАГ детерминант. При этом эффекты *мимикрии* сводятся к активации дополнительных (антимиеокардиальных) клонов аутореактивных ЦТЛ, ранее (в инфекционной фазе) уже проактивированных патогеном. Более того, даже после элиминации *мимикрирующего* АГ (или патогена в целом) клиническая картина ПИФАС может не только сохраняться, но и прогрессировать за счет широты перекрестной реактивности, заложенной в природе реагирующих между собой детерминант двух различных категорий — микробного происхождения и аутоэпитопов пациента. Поэтому ПИФАС, обладающий “ураганным” по своей природе характером, способен атаковать организм пациента практически с любого органа, давая развитие не только локальным, но и системным формам аутоиммунной патологии, причем риски и масштабы такой патологии резко возрастают с увеличением частоты инфекционных заболеваний и набора патогенных факторов (в случае *микст-инфекций*) [11, 25, 49, 53, 57, 64, 70, 84, 85,]. А развивающиеся в этих условиях СПИВИД и СПИВИДАС снижают возможности иммунитета, способствуя персистенции возбудителей и развитию, таким образом, порочного круга, поддерживающего в миокарде патологический процесс.

Особо интенсивное развитие ПИФАС связано с активацией лимфоцитов под влиянием *супер*АГ (комплексов обычных микробных АГ с лекарственными метаболитами), а также высвобождения в кровоток т.н. *криптических* (внутримолекулярных) аутоАГ детерминант (феномен *диверсификации эпитопов*) вследствие повреждения тканей пациента инфекцией.

Так, в ходе инфекционной (начальной) фазы заболевания (до момента индукции ПИФАС) антимикробные АТ и, что особенно важно, антимикробные ЦТЛ нацелены на конкретный фрагмент микробного АГ или патогена в целом, утилизируя набор собственных ТКР и возможности АПК.

Естественно, если микробный АГ, презентруемый Т-клеткам инфицированного пациента, обладает *мимикрией* с миеокардиальными АГ этого же пациента, иммунная система, как правило, начинает атаку не только на внедрившиеся патогены, но и на миокард пациента, ткань которого экспрессируют пере-

крестно-реагирующие с патогенами эпитопы. Даже после элиминации патогена клиническая картина ПИФАС может прогрессировать за счет широты перекрестной реактивности, заложенной в природе *мимикрирующих* АГ детерминант сразу двух различных категорий — эпитопов микробного происхождения и эпитопов миокарда. Таким образом, ПИФАС способен атаковать в организме инфицированного пациента практически любой орган или ткань, давая в постинфекционной фазе заболевания начало развитию АИМ одной из форм ХРМ.

2.3.1.3. СПИВИДАС у больных с ХРМ. Наблюдаемые у таких больных нарушения в составе адаптивной ветви иммунитета, сопровождающиеся формированием у пациента СПИВИДАС, существенно осложняют течение инфекционного заболевания, способствуя его хронизации. Особое место занимает СПИВИДАС у больных с локализацией инфекционного процесса в пределах конкретного органа или ткани — (а) респираторные заболевания (хронический обструктивный бронхит и др.) или (б) инфекционно-воспалительные заболевания сердца (ХРМ и эндокардиты).

3. Заключение

СПИВИД, являясь определяющим фактором на ранних стадиях развития ХРИЗ и миокардитов, в частности, по мере хронизации основного заболевания уступает место новым факторам иммунопатологии — факторам аутоиммунной агрессии (ПИФАС и СПИВИДАС).

При этом, если ПИФАС занимает лидирующее положение на промежуточных стадиях воспалительного процесса, то СПИВИДАС, обусловленный сразу двумя механизмами иммунопатологии — аутоиммунной агрессией в сочетании с ВИД, является, по сути, формой ПИКИС, который определяет не только масштаб хронизации заболевания, но и распространенность деструктивных и воспалительных поражений, что диктует неблагоприятный прогноз для пациента. Более того, в поздних стадиях развития и прогрессирования миокардита, когда инфекционный процесс затухает, а течение заболевания становится хронически-рецидивирующим (в том числе, с участием ПИФАС или СПИВИДАС), иной становится и сама система критерияльных признаков миокардита.

Очевидно то, что течение миокардита зависит, как правило, сразу от двух ключевых факторов патогенеза — (а) патогенного (в том числе, мимикрирующего) потенциала инфекционного возбудителя и (б) формы ПИКИС. Поэтому в соответствии с задачами в основу рекомендуемой нами диагностической идеологии в отношении больных с ХРМ следует положить сочетание двух категорий исследований:

1) патогенетически ориентированную диагностику формы ПИКИС;

2) этиотропную диагностику основного заболевания, а лечение таких пациентов должно быть направлено не только на ликвидацию инфекционного возбудителя, но и на восстановление физиологического уровня иммунного гомеостаза с минимизацией масштабов ПКИС.

Литература

1. Антонов В.П., Цинзерлинг В.А. Современное состояние проблемы хронических и медленных нейроинфекций // Архив патологии, 2001, 63(1), 47-51.
2. Борисов И. А. Пиелонефрит. Нефрология, 2000, 383 — 399
3. Палеев Ф.Н., Палеев Н.Р., Котова А.А. и др. Аутоиммунный миокардит: современные аспекты иммунопатогенеза // Вестн. РАМН. — 2002. — № 10. — С.52-56.
4. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. "Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система". М.: Издательство БИНОМ, 2003. — 856 с.
5. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Физиология естественных киллеров. М. Медицина Здоровье, 2005.
6. Синюхин В. Н., Ковальчук Л. В., Ходырева Л. А. и др. Иммунологические аспекты острого пиелонефрита//Урология, 2002,1, 7-11.
7. Сучков С.В., Шогенов З.С., Хитров А.Н. и др. Постинфекционный аутоиммунный синдром: особенности патогенеза и современные протоколы клинической иммуногенно-диагностики// Терапевтический архив 2007, 79(4), 71-76.
8. Carballido J.A., Alvarez-Mon M., Olivier C. Inflammatory pathology in urology. Standardization // Actas Urol Esp, 2003, 27(3), 173-179.
9. Afanasyeva M., Wang Y., Kaya Z. et al. Experimental autoimmune myocarditis in A/J mice is an interleukin-4-dependent disease with a Th2 phenotype // Am. J. Path. — 2001. — V. 159, No. 1. — P. 193-203.
10. Andres O., Obojes K., Kim K.S. et al. CD46- and CD150-independent endothelial cell infection with wild-type measles viruses//J Gen Virol, 2003, 84(Pt 5), 1189-1197.
11. Bach J.F. Infections and autoimmunity//Rev. Med. Interne, 2005,1, 32-34.
12. Bauer J., Rauschka H., Lassmann H. Inflammation in the nervous system: the human perspective // Glia, 2001, 36(2), 235-243.
13. Benoist C., Mathis D. Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T cell epitope mimicry? // Nat. Immunol., 2001, 2(9), 797-801.
14. Capdevila Cogul E., Martin Ibanez I., et al. First urinary tract infection in healthy infants: epidemiology, diagnosis and treatment // An Esp Pediatr., 2001, 55(4), 310-314.
15. Carballido J.A., Alvarez-Mon M., Olivier C. Inflammatory pathology in urology Standardization // Actas Urol Esp, 2003, 27(3), 173-179.
16. Cheung M.C. et al. A cryptic cause of cryptococcal meningitis, 2003, 168(4).
17. Chijioke A. Current concepts on pathogenesis of renal tuberculosis// West Afr J Med., 2001, 20(2), 107-110.
18. Eriksson U., Kurrer M.O. et al. Dual role of the IL-12/IFN-gamma axis in the development of autoimmune myocarditis: induction by IL-12 and protection by IFN-gamma // J. Immunol. — 2001. — V.167, No.9. — P. 5464-5469
19. Fairweather D, Kaya Z, Shellam GR et al. From infection to autoimmunity // J Autoimmun 2001 May;16(3):175-86
20. Figdor C.G. Molecular characterization of dendritic cells operating at the interface of innate or acquired immunity // Pathol Biol (Paris), 2003, 51(2), 61-63.
21. Fremaux-Bacchi V., Dragon-Durey M.A., Blouin J. et al. Investigation of the complement system in clinical practice // Ann Med Interne (Paris), 2003, 154 (8), 529-540.
22. Fujinami R.S., von Herrath M.G., Christen U. et al. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease // Clin. Microbiol. Rev., 2006, 19(1), 80-94.
23. Furukawa Y., Kobuke K., Matsumori A. Role of cytokines in autoimmune myocarditis and cardiomyopathy // Autoimmunity. — 2001. V. 34, No.3. — P. 165-168.
24. Fuse K., Kodama M., Hanawa H. et al. Enhanced expression and production of monocyte chemoattractant protein-1 in myocarditis // Clin. Exp. Immunol. — 2001. — V. 124, No.3. — P. 346-352.
25. Grabie N, Delfs MW, Westrich JR et al. IL-12 is required for differentiation of pathogenic CD8+ T cell effectors that cause myocarditis // J Clin Invest. 2003 Mar;111(5):671-80
26. Huber S. T cells in coxsackievirus-induced myocarditis // Viral Immunol. 2004;17(2):152-64.
27. Khitrov A.N., Shogenov Z.S., Tretyak E.B. et al. Postinfectious immunodeficiency and autoimmunity: pathogenic and clinical values and implications // Expert Review of Clinical Immunology, 2007, 3(3), 323-331.
28. Koedel U., Scheld W.M., Pfister H.W. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis // Lancet Infect Dis, 2002, 2(12), 721-736.
29. Kurrer M.O., Kopf M., Penninger J.M. et al. Cytokines that regulate autoimmune myocarditis // Swiss.med.Wkly. — 2002. — V. 132. — P. 408-413.
30. Laestadius A., Soderblom T., Aperia A. et al. Developmental aspects of Escherichia coli-induced innate responses in rat renal epithelial cells // Pediatr Res, 2003, 54(4), 536-541.
31. Manges A.R., Dietrich P.S., Riley L.W. Multidrug-resistant Escherichia coli clonal groups causing community-acquired pyelonephritis // Clin Infect Dis., 2004,1, 38(3), 329-334.
32. McGreal E.P., Miller J.L., Gordon S. Ligand recognition by antigen-presenting cell C-type lectin receptors // Current Opinion in Immunol., 2005,17(1), 18 — 24.
33. Molina V., Shoenfeld Y. Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity // Autoimmunity. — 2005. — Vol. 38. — No. 3. — P. 235-245.
34. Nathanson S., Deschenes G. Urinary antimicrobial prophylaxis// Arch Pediatr, 2002, 9(5), 511-518.
35. Roos A., Bouwman L.N., Munoz J. et al. Functional characterization of the lectin pathway of complement in human serum // Mol Immunol. 2003, 39(11), 655-668.
36. Schaller B. Craniocerebral trauma-new pathophysiological and therapeutic viewpoints // Swiss Surg, 2002, 8(4), 145-158.
37. Shoenfeld Y., Rose N.R. Infection and autoimmunity. — Elsevier B.V., 2004, 14, 32-37.
38. Soulas P., Woods A., Jaulhac B. et al. Autoantigen. innate immunity and T cells cooperate to break B cell tolerance during bacterial infection // J. Clin. Invest. — 2005. — Vol. 115. — No. 8. — P. 2257-2267.
39. Tamura H., Ogata K., Dong H. et al. Immunology of B7-H1 and its roles in human diseases// Int J Hemotol. 2003, 78(4), 321-328.
40. Vila J., Simon K., Ruiz J. et al. Are quinolone-resistant uropathogenic Escherichia coli less virulent? // J Infect Dis, 2002, 1, 186(7), 1039-1042.

© Коллектив авторов, 2010
E-mail: murat_agirov@mail.ru
Тел/Факс: 8(495) 484-57-86

Поступила 25/09 — 2010

[Шогенов З.С. — к.м.н., доцент ФУВ ГОУ ВПО "РГМУ" Росздрава, заведующий отделением анестезиологии-реанимации для больных кардиологического профиля ГКБ №81, Ахмедилова К.А. — аспирант кафедры, Табакосова Д.А. — аспирант кафедры, Агиров М.М. (*контактное лицо) — врач-терапевт поликлиники ООО "АМБУЛАТОРИЯ", соискатель кафедры, Калинина Е.В. доцент кафедры фармакологии лечебного факультета, Хитров А.Н. — доцент кафедры, Черепанина Н.Е. — федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА) России, ФГУЗ клиническая больница №85, зав. бактериологической лабораторией, Сучков С.В. — д.м.н., профессор кафедры, Потешкина Н.Г. — профессор, зав кафедрой ФУВ ГОУ ВПО "РГМУ" Росздрава].