

## ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ МИОКАРДИТ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ФАТАЛЬНЫЙ ТАНДЕМ

Никулина С. Ю., Шестерня П. А., Кириченко А. К., Чернова А. А., Брусенцов Д. А., Шульман В. А.

Гигантоклеточный миокардит (ГКМ) — редкое заболевание аутоиммунного генеза, в развитии которого ключевую роль играют нарушения Т-клеточного звена иммунитета. Известна ассоциация данного заболевания с различными аутоиммунными заболеваниями, опухолями, лекарственной гиперчувствительностью. В доступной литературе содержатся единичные случаи развития ГКМ у инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В статье описан клинический случай и рассмотрены некоторые аспекты патогенеза ГКМ, позволяющие рассматривать ВИЧ-инфекцию в качестве одной из возможных причин его развития.

**Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 129–133**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-129-133>

**Ключевые слова:** гигантоклеточный миокардит, ВИЧ-инфекция.

ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия.

Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, Шестерня П. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1, Кириченко А. К. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии

им. проф. П. Г. Подзолкова, Чернова А. А. — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1, Брусенцов Д. А. — ассистент кафедры внутренних болезней № 1, Шульман В. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
shesternya75@mail.ru

АД — артериальное давление, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМ — гигантоклеточный миокардит, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИМ — инфаркт миокарда, КМП — кардиомиопатия, КФК — креатинфосфокиназа, ООН — организация объединенных наций, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СН — сердечная недостаточность, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиография, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 26.05.2017

Рецензия получена 06.07.2017

Принята к публикации 20.07.2017

## GIANT CELL MYOCARDITIS IN HIV INFECTION: A FATAL TANDEM

Nikulina S. Yu., Shesternya P. A., Kirichenko A. K., Chernova A. A., Brusentsov D. A., Shulman V. A.

Giant cell myocarditis (GCM) is a rare autoimmune disease with the leading role of T-cell disorder in its pathogenesis. The associations are known of this disease with various autoimmunities, tumors, drug hypersensitivity. In the literary data there are just single cases of HCM development in HIV infected patients. The article presents clinical case and provides some discussion on the pathogenesis of HCM, making to think of HIV infection as one of possible causes of its development.

**Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 129–133**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-129-133>

**Key words:** giant cell myocarditis, HIV infection.

V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

За последние годы достигнуты определенные успехи первичной профилактики инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) — глобально количество вновь заболевших в течение последних пяти лет неуклонно снижается. Объединенной программой ООН по борьбе с ВИЧ/СПИД (UNAIDS — Joint United Nations Program on HIV/AIDS) задекларирована победа над эпидемией ВИЧ к 2030г. Однако в странах Восточной Европы и Центральной Азии этот показатель продолжает увеличиваться — в 2010/2015гг первичный диагноз установлен у 120/190 тыс. человек [1]. Учитывая этот факт, а также увеличение возраста дожития за счет все более широкого применения антиретровирусной терапии, общее количество инфицированных ВИЧ в мире неуклонно растет (2010/2015гг — 33,3/36,7 млн человек).

Традиционно сердечно-сосудистые осложнения считаются поздними осложнениями ВИЧ-инфекции. Накопленный опыт свидетельствует о возможности развития следующих поражений сердца: дилатационной кардиомиопатии и миокардита, экссудативного

перикардита, тромбэндокардита, опухоли [2, 3]. При развернутой клинической картине синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) значительную роль в поражении сердца играют оппортунистические инфекции: *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacteriae* и др. Другими причинами ВИЧ-ассоциированной кардиомиопатии (КМП) в этой стадии заболевания могут быть дефицит нутриентов вследствие хронической диареи и синдрома мальабсорбции (витамин В12, селен и др.), прямое кардиотоксическое действие лекарственных препаратов [3, 4].

Несмотря на то, что патогенез развития миокардита при ВИЧ изучен далеко не полностью, известно, что поражение сердечной мышцы характерно для ВИЧ 1 типа. Вирус проникает в клетки, имеющие на мембране рецепторы CD4, а главной его мишенью являются лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки. Есть несколько гипотез, предполагающих механизм проникновения ВИЧ в кардиомиоциты, которые не имеют CD4-рецепторов. В эксперименте

*in vitro* было показано прямое проникновение ВИЧ в кардиомиоциты посредством хемокиновых рецепторов 4 и 5 типов (CCR5 CXCR4); другим возможным путем является проникновение в клетки проводящей системы сердца. Однако наиболее обоснованным можно считать проникновение с помощью других кардиотропных вирусов, выполняющих роль своеобразных “переносчиков”. Практически во всех случаях ВИЧ-ассоциированной КМП выявляется коинфекция кардиотропными вирусами, зачастую сочетанная. Несмотря на достаточно широкий спектр возможных патогенов, наиболее часто выявляются вирусы Эпштейна-Барр, Коксаки, простого герпеса, парвовирус В19 [5].

При этом, ВИЧ-ассоциированный миокардит характеризуется классической морфологической картиной вирусного миокардита — лимфоцитарной инфильтрацией и отеком миокарда в сочетании с некрозом и последующим развитием фиброза. Однако повреждение кардиомиоцитов запускает сложный аутоиммунный каскад, который в условиях компрометированного иммунитета у ВИЧ-инфицированных, может иметь разнообразные клинические проявления.

Согласно современному определению, гигантоклеточный миокардит (ГКМ) является чрезвычайно редким идиопатическим миокардитом неинфекционной природы. Наряду с некротизирующим эозинофильным миокардитом и саркоидозом сердца относится к аутоиммунным миокардитам [6, 7].

Более чем за столетнюю историю заболевания (впервые морфологическую картину ГКМ — “*Uber diffuse myocarditis*” описал Saltykow S в 1905г) в литературе представлено описание отдельных клинических случаев или небольших когорт, включающих до нескольких десятков больных. До 1984г ГКМ диагностировался исключительно на аутопсии. Только с внедрением эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) в принципе стала возможной прижизненная диагностика данного заболевания. Морфологически ГКМ характеризуется диффузной или мультифокальной воспалительной инфильтрацией лимфоцитами, эози-

нофилами и гигантскими многоядерными клетками, некрозом миокарда.

Этиология ГКМ остается неизвестной, при этом, всегда отмечалась определенная взаимосвязь с аутоиммунитетом — у каждого пятого больного имелось какое-либо аутоиммунное заболевание (язвенный колит, болезнь Крона, миастения, тиреоидит, различные ревматические заболевания и др.). В качестве возможного фона рассматриваются также опухоли (тимомы, лимфомы, рак легкого и др.) и реакции лекарственной гиперчувствительности [4, 8]. Но нигде не упоминается ВИЧ-инфекция как возможный пусковой фактор развития ГКМ.

В доступной литературе нами найдено описание двух клинических наблюдений ГКМ на фоне ВИЧ-инфекции. В одном случае миокардит был диагностирован на аутопсии у ВИЧ-инфицированного пациента [9]. Второй пример, также fulminantного течения миокардита, описан у больного, получавшего активную антиретровирусную терапию по поводу ВИЧ-инфекции [10]. Ниже представляем описание собственного клинического наблюдения.

**Клинический случай.** Больная А., 34 лет, доставлена бригадой скорой медицинской помощи в КМКБ № 20 им. И. С. Берзона 12.11.2016 в 16:00 с жалобами на распространенную давящую боль в грудной клетке без иррадиации, сопровождающуюся чувством нехватки воздуха, а также общую слабость и учащенное сердцебиение. Подобная симптоматика возникла впервые в жизни, длительность болевого синдрома около 2 часов.

Из анамнеза известно, что длительное время употребление инъекционных наркотиков. Страдает ВИЧ-инфекцией (наблюдалась в специализированном центре, диагноз по выписке — III стадия, противовирусную терапию не получала), хроническим вирусным гепатитом С. В сентябре-октябре 2016г дважды стационарное лечение в отделении неврологии в связи с тромбозом поперечного и сигмовидного синусов. По выпискам данных за кардиальную патологию нет: нормальная электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) — зон гипо- и акинезии нет, полости сердца не расширены, фракция выброса (ФВ) левого желудочка 73%. За 4 дня до госпитализации повышение температуры тела до субфебрильных цифр без респираторных явлений, выраженная общая слабость, стойкое учащенное сердцебиение.

В течение двух часов нахождения в стационаре проведен широкий круг диагностических исследований. По ЭКГ при поступлении: синусовая тахикардия 125 в минуту, подъем сегмента ST в  $V_1$ - $V_4$  до 2,5 мм с положительным зубцом Т, комплекс QS в отведениях  $V_1$ - $V_2$  и типа rS в  $V_3$ - $V_4$  (рис. 1).

Компьютерная томография органов грудной клетки: данных за острую патологию нет.

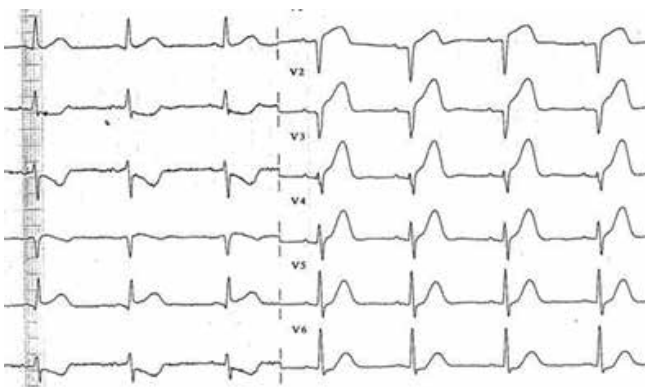


Рис. 1. ЭКГ при поступлении.

Таблица 1

## Динамика лабораторных показателей

Гематология	12.11.2016	14.11.2016	Биохимия	12.11.2016	14.11.2016
Гемоглобин, г/л	104	106	глюкоза, ммоль/л	5,5	5,2
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,26	4,30	билирубин, мкмоль/л	8,8	23,4
Лейкоциты, $10^9/л$	11,14	17,0	АЛТ, ед./л	45	70
П/ядерные, %	1	3	АСТ, ед./л	94	106
С/ядерные, %	68	78	мочевина, ммоль/л	5,5	9,2
Моноциты, %	10	6	креатинин, мкмоль/л	64	66
Лимфоциты, %	18	13	калий, ммоль/л	4,2	4,8
СОЭ, мм/час	22	27	холестерин, ммоль/л	2,54	-

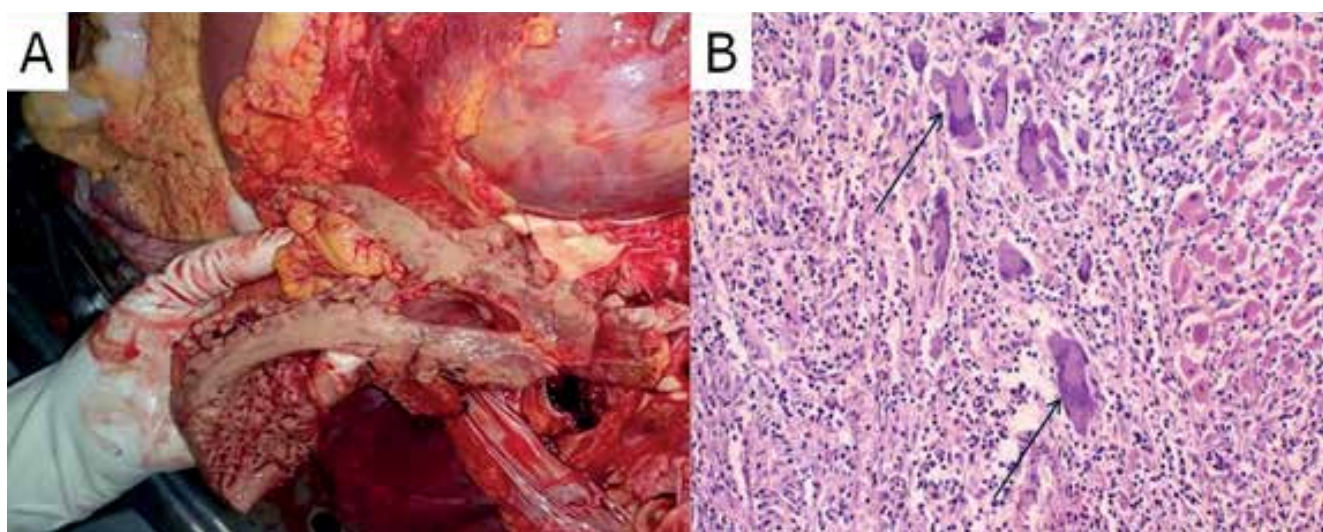


Рис. 2 (А, В). Макроскопическая (А) и микроскопическая (В) картина ГКМ (окраска гематоксилин-эозином, увеличение  $\times 400$ ). Стрелками обозначены гигантские многоядерные клетки.

Компьютерная томография головы: умеренно выраженная гидроцефалия.

ЭхоКГ: уплотнение створок аортального клапана, преимущественно некоронарной створки (концевое утолщение некоронарной створки с гиперэхогенным включением). Митральная регургитация I степени. Гипертрофия стенок левого желудочка (ТМЖП 1,2 см ТЗСЛЖ 1,2 см). Снижение глобальной и локальной (верхушка, перегородка, передняя стенка, передне-перегородочная область) сократимости миокарда левого желудочка. ФВ 50%, СДЛА 27 мм рт.ст.

Тропонин I = 1,2 нг/мл (норма до 0,8), креатинфосфокиназа (КФК) общая 258 ед./л (норма до 195), КФК МВ-фракция 44 ед./л (норма до 25).

Коронароангиография: тип кровообращения правый, коронарные артерии не изменены.

В стационаре были назначены антиагреганты, антикоагулянты, препараты калия.

В течение двух последующих дней пациентка наблюдалась в отделении реанимации, состояние соответствовало средней степени тяжести, гемодинамически стабильна, АД на уровне легкой гипотонии

100/60 мм рт.ст., болевой синдром не рецидивировал, сохранялись выраженная общая слабость и тахикардия 90-100 в минуту. Появились признаки застойной сердечной недостаточности: одышка при незначительной физической активности, гепатомегалия — печень +2 см из-под края реберной дуги, периферических отеков не было. Динамика лабораторных показателей представлена в таблице 1.

По ЭКГ в динамике (14.11.2016): синусовая тахикардия 94 в минуту, сохранился подъем сегмента ST в  $V_1$ - $V_4$  до 2 мм с положительным зубцом T и желудочковые комплексы QS в  $V_1$ - $V_2$  и rS в  $V_3$ - $V_4$ . Появилась неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

14.11.2016 в 12:20 остановка кровообращения. По ЭКГ: крупноволновая фибрилляция желудочков (ФЖ). Проводились реанимационные мероприятия, успешная дефибрилляция (однократно разряд 360 Дж), но через час рецидив ФЖ с переходом в асистиолию.

Результаты аутопсии: венозное полнокровие и дистрофические изменения паренхиматозных органов. Отек головного мозга. Внутриаальвеолярный отек легких. Двусторонний гидроторакс по 200 мл. Острые

эрозии слизистой тонкой и толстой кишки. Очаговые некрозы эпителия извитых канальцев почек. Полости сердца не расширены, гидроперикард 50 мл. На всю толщу сердечной мышцы правого и левого желудочков, межжелудочковой перегородки миокард дряблый, пятнистый, на темно-красном фоне выступают расплывчатые полосы и пятна желто-серого цвета. При микроскопическом исследовании выявлена диффузная инфильтрация по ходу межмышечной стромы эозинофилами, лимфоцитами, плазмócитами, большое количество гигантских многоядерных клеток, очаги некроза (рис. 2).

### Обсуждение

В большинстве случаев ГKM манифестирует быстропрогрессирующей СН с развитием кардиогенного шока, развитием поперечной блокады сердца или внезапной сердечной смерти (ВСС). В нашем случае смерть пациентки была аритмической. По данным Kandolin R, et al. (2015), у подавляющего большинства больных в течение периода наблюдения развивались желудочковая тахикардия (ЖТ) и ФЖ, более половины нуждались в имплантации кардиовертера [11]. В работе Ekström K, et al. (2016) частота ВСС у больных ГKM в первый год болезни составила 22%, а за пять лет наблюдения — 26%, кумулятивная частота ЖТ/ВСС — 41% и 55%, соответственно [12]. Очевидно, что большая часть больных ГKM умирает в первый год заболевания и зачастую ГKM остается не диагностированным.

Представленный клинический случай интересен также достаточно редким для миокардита вариантом псевдокоронарного болевого синдрома. Учитывая типичную окраску болевого синдрома, повышение сегмента ST и инфарктоподобные изменения по передней стенке, наличие зон гипокинеза той же локализации, повышение уровня кардиомаркеров, у пациентки был диагностирован острый инфаркт миокарда (ИМ). Интактные коронарные артерии по данным ангиографии, анамнез тромботических осложнений за два месяца до поступления, наркомания, изменения створок аортального клапана (нельзя было исключить перенесенный эндокардит) логично укладывались в гипотезу ИМ 2 типа. Наблюдения последних лет демонстрируют нередкую мимирию ЭКГ под классические инфарктные признаки, что наряду с повышением кардиоспецифичных маркеров создает значительные трудности в диагностике миокардита [6, 7]. Однако необходимо учитывать, что при миокардите их повышение не столь значительно, как при ИМ. В отличие от вирусных миокардитов, при ГKM взаимосвязь между тяжестью заболевания и повышением уровня тропонина не выявлена [13].

Согласно современным рекомендациям, при отсутствии других причин, которыми могло бы быть объяснено состояние пациентки, при исключении

острого коронарного синдрома прежде всего должен быть заподозрен ГKM [6, 7]. Прижизненная диагностика ГKM возможна исключительно при гистологическом исследовании биоптата. Вероятность успешного результата существенно повышается при проведении бивентрикулярной ЭМБ или повторных трансвенозных исследований [11, 14]. В этом случае своевременно начатая агрессивная иммуносупрессивная терапия, включающая комбинированное использование глюкокортикоидов и цитостатиков (циклоsporин, азатиоприн, сиролимус, микофенолата мофетил), способна существенно изменить потенциально фатальный исход. Пятилетняя выживаемость без трансплантации сердца больных ГKM в эру иммуносупрессивной терапии достигает 52% [11]. Учитывая состояние иммунитета, риск вторичных инфекций, активное лечение ГKM у ВИЧ-инфицированных фактически невозможно. Такой тандем представляется абсолютно фатальным.

Определенный интерес представляют механизмы, лежащие в основе развития ГKM на фоне ВИЧ-инфекции. В условиях торможения иммунной системы, дисбаланса Т-хелперов 1 и 2 типа, истощения популяции Т-лимфоцитов CD4+ возможен широкий спектр иммунных нарушений, зависящий от стадии инфекционного процесса. Наличие инфицированных тканевых макрофагов, повышение уровня цитокинов (прежде всего интерлейкина 2 и фактора некроза опухоли) могут представлять субстрат для развития патологического процесса, что косвенно подтверждается экспериментальным воспроизведением ГKM у животных. При этом, ГKM по-прежнему остается загадкой, дальнейшее изучение этого редкого заболевания возможно только в рамках глобального регистра [8].

Современной тенденцией является увеличение частоты именно острых форм миокардита, нередко являющихся манифестацией ВИЧ-инфекции [5, 15]. Так, по данным Shaboodien G, et al. (2014), частота острого миокардита у ВИЧ-инфицированных достигает 21% [5]. Учитывая неблагоприятную эпидемиологическую обстановку можно с уверенностью предполагать все большее количество случаев острого миокардита у данной категории лиц. Латентная и субклиническая стадии ВИЧ-инфекции могут длиться продолжительный период, в течение которого чрезвычайно важна настороженность врача в отношении развития кардиальных осложнений. Скрининг ВИЧ-ассоциированной КМП и миокардита должен обязательно включать регулярное проведение ЭхоКГ. Однако, с клинической точки зрения остаются не решенными вопросы не только интерпретации полученных результатов, но и кратности скринингового обследования. В любом случае, ведение данной категории пациентов должно быть коллегиальным, с участием кардиолога.

## Литература

- UNAIDS report: Global AIDS update 2016. Available from: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/global-AIDS-update-2016\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf).
- Yakushin SS, Filippov EV. HIV infection and cardiovascular complications. The clinician 2011; 2: 6-12. (In Russ.) Якушин С.С., Филиппов Е.В. ВИЧ-инфекция и сердечно-сосудистые осложнения. Клиницист 2011, 2: 6-12.
- Lumsden RH, Bloomfield GS. The causes of HIV-associated cardiomyopathy: a tale of two worlds. BioMed Research International 2016. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/8196560/>.
- Shostak NA, Klimenko AA, Shemenkova VS, et al. Non-rheumatic myocarditides. The clinician 2015; 3: 46-51. (In Russ.) Шостак Н.А., Клименко А.А., Шеменкова В.С. и др. Неревматические миокардиты. Клиницист 2015, 3: 46-51.
- Shaboodien G, Maske C, Wainwright H, et al. Prevalence of myocarditis and cardiotropic virus infection in Africans with HIV-associated cardiomyopathy, idiopathic dilated cardiomyopathy and heart transplant recipients: a pilot study: cardiovascular topic. Cardiovascular Journal of Africa 2013; 6: 218-23.
- Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European Heart Journal 2013; 34: 2636-48.
- Guidelines for the management of myocarditis. Eurasian Heart Journal 2015; 3: 5-17. (In Russ.) Клинические рекомендации по диагностике и лечению миокардитов. Евразийский кардиологический журнал 2015; 3: 5-17.
- Noutsias M, Tschöpe C. Giant cell myocarditis: still a conundrum. The need for a worldwide registry. European Journal of Heart Failure 2016; 12: 1459-61. DOI: 10.1002/ejhf.648
- Pavlikova EP, Petrochenkova MV, Teraz YaM, et al. Giant cell myocarditis with fulminant pericarditis in HIV infection. Terapevticheskiy arkhiv 2007; 11: 45-8. (In Russ.) Павликова Е.П., Петроченкова М.В., Тераз Я.М. и др. Гигантоклеточный миокардит с перикардитом фульминантного течения на фоне ВИЧ-инфекции. Терапевтический архив 2007, 11: 45-8.
- Ikeda Y, Inomata T, Nishinarita R, et al. Giant cell myocarditis associated with multiple autoimmune disorders following highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus type 1 infection. International Journal of Cardiology 2016; 1: 79-81. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.061
- Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, et al. Diagnosis, treatment and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. Circulation: Heart Failure 2013; 6: 15-22.
- Ekström K, Lehtonen J, Kandolin R, et al. Incidence, risk factors and outcome of life-threatening ventricular arrhythmias in giant cell myocarditis. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 2016; 9: e004559.
- Gilotra NA, Minkove N, Bennett MK, et al. Lack of relationship between serum cardiac troponin I level and giant cell myocarditis diagnosis and outcomes. Journal of Cardiac Failure 2016; 7: 583-5. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.12.022
- Stiermaier T, Föhrenbach F, Klingel K, et al. Biventricular endomyocardial biopsy in patients with suspected myocarditis: Feasibility, complication rate and additional diagnostic value. International Journal of Cardiology 2017; 230: 364-70. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.103
- Kiselnik D, Wolak A, Abu-Shakra M, et al. Acute myocarditis and myopathy as presenting manifestations of human immunodeficiency virus infection. The Israel Medical Association Journal 2015; 8: 524-5.