

В.Ю. Мячикова, А.Л. Маслянский, С.В. Майрина,
Л.Б. Митрофанова, А.А. Костарева, О.М. Моисеева



Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аутоиммунный и аутовоспалительный генез миокардитов и перикардитов

Миокардиты и перикардиты — широко распространенная в общей популяции населения патология, которая вызывает большие трудности как в диагностике, так и в лечении в связи с особенностями верификации диагноза и отсутствием четких представлений о патогенезе заболеваний. В настоящей статье рассматриваются основные механизмы развития воспалительных заболеваний миокарда и перикарда с позиции нарушений врожденного и приобретенного иммунитета, а также данные собственных исследований, подтверждающих аутоиммунную и аутовоспалительную природу перечисленных заболеваний. В работе представлены основные клинические проявления и лабораторные маркеры, позволяющие провести дифференциальный диагноз между аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями сердца, а также доказательная база эффективности различных классов противовоспалительных и иммуносупрессивных препаратов при различных вариантах воспалительных заболеваний миокарда и перикарда, а также с учетом стадии развития заболевания.

Ключевые слова: миокардит, перикардит, иммунные механизмы, терапия

Для цитирования: Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Майрина С.В., Митрофанова Л.Б., Костарева А.А., Моисеева О.М. Аутоиммунный и аутовоспалительный генез миокардитов и перикардитов. *Вестник РАМН.* 2023;78(2):96–105. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8342>

96

Введение

Воспалительные заболевания миокарда (миокардиты) и воспалительные заболевания перикарда (перикардиты) могут развиваться изолированно или в виде сочетанной патологии, что указывает на общность патогенетических механизмов развития.

Несмотря на частое подозрение на наличие воспалительных заболеваний миокарда, верифицируется данная патология крайне редко, так как требует морфологического подтверждения диагноза. Вместе с тем исследование «Глобальное бремя болезней» констатирует, что в 2017 г. в мире зарегистрировано 1,8 млн случаев воспалительных заболеваний миокарда, которые привели к 1,26 млн (95%-й ДИ: 1,10–1,42) потерянных лет жизни на 100 тыс. населения [1]. По данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации (<https://rosstat.gov.ru/folder/12781>), смертность от некоронарогенных заболеваний сердца в общей популяции населения варьирует от 41 138 в 2015 г. до 31 789 в 2021 г.,

что подчеркивает актуальность неуклонно растущей проблемы миокардитов и перикардитов для общественного здравоохранения. Интерес к этому вопросу резко возрос в последние годы на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции в связи с ростом, по мнению ряда авторов, воспалительных заболеваний миокарда и перикарда [2].

По причине возникновения воспалительные заболевания сердца подразделяют на первичные (когда в процесс вовлекается только миокард или только перикард) и вторичные (на фоне известного фонового заболевания). По патогенезу и миокардиты, и перикардиты подразделяются на аутоиммунные и аутовоспалительные — вследствие нарушения механизмов (дисрегуляции) иммунной системы [3]; в случае аутоиммунных заболеваний — адаптивной (приобренной) иммунной системы (например, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.); в случае аутовоспалительных заболеваний — врожденной иммунной системы (например, болезнь Стилла взрослых, семейная средиземноморская лихорадка) (табл. 1). Если заболевание ассоциировано с дисрегуляцией как врож-

V.Yu. Myachikova, A.L. Maslyanskiy, S.V. Mairina, L.B. Mitrofanova, A.A. Kostareva, O.M. Moiseeva

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Autoimmune and Autoinflammatory Genesis of Myocarditis and Pericarditis

Myocarditis and pericarditis are common pathologies in the general population, which pose significant challenges to practitioners for both diagnosis and treatment due to the unique characteristics of diagnosis verification and lack of clear understanding of the diseases' pathogenesis. This publication discusses the primary mechanisms of inflammatory diseases' development of the myocardium and pericardium based on innate and acquired immunity disorders, including data from our research confirming the autoimmune and autoinflammatory nature of these diseases. The paper presents the main clinical manifestations and laboratory markers that enable differential diagnosis between autoimmune and autoinflammatory heart diseases. Additionally, it provides an evidence-based approach to the effectiveness of various anti-inflammatory and immunosuppressive drugs in different types and stages of inflammatory diseases of the myocardium and pericardium.

Keywords: myocarditis, pericarditis, immune mechanisms, therapy

For citation: Myachikova VYu, Maslyanskiy AL, Mairina SV, Mitrofanova LB, Kostareva AA, Moiseeva OM. Autoimmune and Autoinflammatory Genesis of Myocarditis and Pericarditis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(2):96–105. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8342>

денной, так и приобретенной иммунной системы, используют термин «смешанные по патогенезу заболевания» (саркоидоз, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Бехчета и др.) [4], которые не рассматриваются в статье. Мы постараемся остановиться на понятиях аутоиммунитета и аутовоспаления при миокардитах и перикардитах, а также перспективах дальнейшего изучения и лечения воспалительных заболеваний сердца.

Понятия аутоиммунитета и аутовоспаления

Аутоиммунитет

Термин «аутоиммунитет» был введен на рубеже XIX–XX вв. Полом Эрлихом [5]. Широкое изучение этого явления датируется серединой XX в., после открытия понятия «иммунная толерантность» [6].

Аутоиммунитет подразумевает дисрегуляцию клеток приобретенной иммунной системы (Т- и В-лимфоцитов), заключающуюся в формировании клона лимфоцитов (Т или В), которые умеют уклоняться от гибели в лимфоидных органах (селекции), при этом некорректно распознают собственные ткани как чужеродные и разрушают их.

Аутоиммунитет имеет свои постулаты [7, 8].

Наиболее распространенными являются постулаты E. Witebsky, которые включают четыре признака:

- 1) наличие в крови аутоантител или сенсibilизированных (аутореактивных) лимфоцитов;
- 2) присутствие в организме аутоантигенов, к которым формировались аутоантитела;
- 3) наличие экспериментальной модели (на животных);
- 4) возможность пассивной передачи болезни путем переноса аутоантител от больной особи к здоровой.

Существуют механизмы защиты от агрессии иммунной системы на собственные ткани, в частности иммунологическая толерантность, которая, в свою очередь, подразделяется на центральную и периферическую [9].

В случае исправной работы сдерживающих механизмов аутоиммунные заболевания не развиваются. Если по какой-то причине иммунологическая толерантность Т-лимфоцитов дала сбой, активный цитотоксический Т-лимфоцит вызывает повреждение органа/ткани. Эта концепция легла в основу создания ингибиторов контрольных точек в качестве противоопухолевых препаратов [9]. Сбой иммунологической толерантности В-лимфоцитов приводит к формированию клона В-лимфоцитов против антигенов какого-либо органа и, как следствие, появлению плазматических клеток, синтезирующих аутоантитела к данным антигенам [9].

Известны факторы, способствующие срыву иммунной толерантности, к которым относят:

- генетическую предрасположенность — аллели человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA); не связанные с локусами HLA; гены, ассоциированные с менделеевским распределением, такие как *AIRE*, *FOXP3*, *FAS* и *CTLA4* и др.;
- костимулирование Т-лимфоцитов вследствие чрезмерной активации врожденного иммунитета (например, вирусные инфекции, важнейшим из таких костимуляторов является интерферон I типа);
- феномен «молекулярной мимикрии» [9].

Необходимо отметить, что причиной аутоиммунной реакции в случае последних двух пунктов является не сам инфекционный агент, а неселективная работа иммунной системы — «уничтожая чужих, гибнут свои».

Клинические проявления аутоиммунных заболеваний многообразны, но есть две характерные черты, их объединяющие:

- 1) хроническое течение заболевания (как правило, без лечения спонтанного выздоровления не происходит);
- 2) при подавляющем числе аутоиммунных заболеваний известны аутоантитела и антигены.

Аутовоспаление

Аутовоспаление — дисрегуляция механизмов врожденной иммунной системы, приводящая к ее гиперфункции.

Таблица 1. Различия аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний

Признак	Аутоиммунные	Аутовоспалительные
Течение заболевания	Хроническое	Рецидивирующее в дебюте (у части пациентов со временем течение заболевания может перейти в хроническую форму)
Наличие антител/Т-лимфоцитов	Да	Нет*
Предрасполагающие факторы	Генетическая предрасположенность (например, локусы HLA). Костимулирование Т-лимфоцитов. Молекулярная мимикрия	Нуклеотидные замены в генах, ответственных за структуры врожденного иммунитета (например, <i>MEFV</i> и др.). Стимулирование рецепторов антигенами (PAMPs, DAMPs)
Патогенез	Дисрегуляция приобретенной иммунной системы (клональность В-лимфоцитов с выработкой аутоантител к собственным антигенам, сенсibilизированные Т-лимфоциты)	Дисрегуляция врожденной иммунной системы (стерильная активация)
Эффективность иммуносупрессантов	В подавляющем числе — да	В подавляющем числе — нет
Эффективность противовоспалительной терапии (НПВП, колхицин)	Нет	Да

Примечание. * — исключение интерферопатии; HLA — человеческий лейкоцитарный антиген; PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны; DAMPs (damage-associated molecular patterns) — ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

ции. Понятие было впервые предложено в 1999 г. М. McDermott et al. [10]. Аутовоспалительные заболевания гетерогенны и по патогенезу подразделяются на девять групп. Подавляющее число встречающихся у взрослых аутовоспалительных перикардитов и миокардитов принадлежат трем из них — группам инфламмасоматий, релопатий и протеинопатий.

Врожденный иммунитет является филогенетически древним механизмом защиты, служит первой линией защиты от микроорганизмов и поврежденных клеток-хозяев. Ее основные компоненты — физические и химические барьеры, циркулирующие эффекторный белки, а также клетки с врожденной фагоцитарной активностью: нейтрофилы, тканевые макрофаги, тучные клетки, антиген-презентирующие клетки (АПК) и натуральные киллеры (НК-клетки). Большая часть аутовоспалительных заболеваний генетически детерминирована: стерильная активация структур врожденной иммунной системы связана с несостоятельностью ее элементов (либо снижена регуляция, либо повышена активация).

Негенетические (полигенные) аутовоспалительные заболевания, к которым относят идиопатический рецидивирующий перикардит, болезнь Стилла взрослых, синдром Шницлера, в настоящее время рассматриваются как инфламмасоматии. Ведущая гипотеза их патогенеза — стимулирование неспецифических рецепторов (таких как Toll-подобные рецепторы) клеток врожденного иммунитета двумя видами антигенов [9], такими как:

- патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs). К ним относят такие инфекционные паттерны, как липополисахарид грамотрицательных бактерий, антигены жгутиков бактерий, РНК/ДНК вирусных частиц и др.;
- ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (damage-associated molecular patterns, DAMPs). К ним относят поврежденные клетки, продукты жизнедеятельности клеток, их метаболиты, например глюкоза, кристаллы холестерина, моноурата натрия, пиррофосфатных кислот и т.д.

Стимулирование этих рецепторов на поверхности клеток врожденной иммунной системы запускает активацию сборной органеллы — инфламмосомы (более 10 изученных) [11], задачей которой является синтез активных форм интерлейкинов-1 β и -18 из их предшественников, циркулирующих в цитоплазме. Таким образом, стереотипный воспалительный ответ состоит из четырех следующих компонентов: 1) экзогенные (PAMPs) и эндогенные (DAMPs) индукторы; 2) специфические рецепторы, распознающие патологические антигены; 3) медиаторы воспаления (вазоактивные пептиды, фрагменты компонентов комплемента, протеолитические ферменты, цитокины и хемокины); 4) ткани-мишени, на которые воздействуют медиаторы воспаления [12].

Как и аутоиммунные, аутовоспалительные заболевания по клинической картине многообразны, однако они обладают рядом общих черт, в частности:

- характеризуются циклическим течением (обострение сменяется ремиссией вне зависимости от терапии);
- отсутствуют аутоантигены, аутоантитела и сенсibilизированные Т-лимфоциты;
- во время обострения противовоспалительная терапия в разы более эффективна, чем традиционные иммуносупрессанты.

Миокардиты

Миокардит в классическом представлении имеет мультифакторную природу, связанную в первую очередь с воздействием инфекционных агентов. До сих пор нет единого представления о том, что является триггером воспалительного заболевания миокарда. По мнению ряда авторов, в том числе и по данным нашего исследования, повышенная экспрессия мембранных рецепторов, облегчающих дальнейшую транслокацию вируса в клетки миокарда, может рассматриваться как потенциальный фактор, увеличивающий предрасположенность к развитию миокардита [13].

Аутовоспалительный компонент первичных миокардитов

В ответ на действие инфекционного агента происходит активация макрофагов и других резидентных клеток врожденного иммунитета. Тучные клетки реагируют одними из первых, продуцируя широкий спектр провоспалительных цитокинов. В дебюте вирусного миокардита, когда симптомы заболевания еще отсутствуют, происходит инфильтрация миокарда цитотоксическими лимфоцитами и натуральными киллерами, которые направляют инфицированные вирусом кардиомиоциты, а также окружающие их клетки к апоптозу. Накапливающиеся в миокарде нейтрофилы и моноциты способствуют дальнейшему распространению воспалительного процесса за счет гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Но этот процесс может иметь неожиданные последствия, связанные с избыточной стимуляцией рецепторов врожденного иммунитета. Передача сигналов через белок первичного ответа миелоидной дифференцировки 88 (MYD88) и интерлейкин-1 киназу может способствовать развитию миокардита путем активации фактора 6, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухолей (TRAF6) и ядерного фактора- κ B, снижающего производство противовирусных интерферонов I типа, которые ограничивают привлечение моноцитов и вызывают усиление репликации вируса [14].

Миокардиты на фоне аутовоспалительных заболеваний

Миокардит как симптом системного аутовоспалительного заболевания встречается при моногенных аутовоспалительных синдромах, таких как семейная средиземноморская лихорадка, периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли альфа, и полигенных аутовоспалительных заболеваниях — болезни Стилла взрослых и ювенильном системном идиопатическом артрите, васкулите Кавасаки [15]. Миокардит может быть первым симптомом заболевания, что необходимо помнить при проведении дифференциального диагноза, так как от этого зависит тактика. При аутовоспалительных заболеваниях высокоэффективна противовоспалительная терапия, а иммуносупрессивная терапия при генетически детерминированных аутовоспалительных заболеваниях не используется [16], а при полигенных носит ограниченный характер [17].

Заподозрить системное аутовоспалительное заболевание возможно при наличии таких симптомов и признаков, как нейтрофильный лейкоцитоз, высокая острофазовая активность, повышение аминотрансфераз, увеличение печени/селезенки или лимфатических узлов, высыпания на коже, периорбитальный отек век, миалгии/артралгии,

серозиты. В этом случае поставить диагноз помогает генетическое исследование. При подозрении на болезнь Стилла необходимо выполнение ферритина сыворотки [18].

Аутоиммунный компонент первичных миокардитов

Презентация вирусных антигенов вызывает активацию адаптивного противовирусного иммунитета, направленного на элиминацию вируса. Однако после стихания активного воспалительного процесса вирус может сохраняться в ткани сердца длительное время и потенциально вызывать прямое повреждение кардиомиоцитов или косвенное за счет персистенции хронического воспаления. Изменения в профилях метилирования, индуцированные вирусной инфекцией, иные эпигенетические изменения могут сохраняться после благополучного разрешения инфекционного процесса, меняя транскрипционную картину в клетке-хозяине и влияя на ее функционирование. Персистирующая вирусная инфекция может включать прерывистые стадии реактивации вируса или осуществлять непрерывную репликацию вирусного генома [19].

Сходство эпитопов вирусных антигенов и белков кардиомиоцитов — так называемый феномен молекулярной мимикрии — приводит к появлению перекрестных реакций, продукции аутоантител и рекрутированию аутореактивных иммунных клеток, характерных для аутоиммунной природы воспалительного процесса. Анализируя основные критерии аутоиммунного заболевания, предложенные E. Witebsky и N.R. Rose еще в 1959 г. [7], мы находим характерные для воспалительных заболеваний миокарда черты:

- наличие мононуклеарной инфильтрации и патологической экспрессии главного комплекса гистосовместимости при отсутствии инфекционного агента;
- наличие циркулирующих аутоантител и/или аутореактивных лимфоцитов;
- наличие аутоантител и/или аутореактивных лимфоцитов в тканях;
- выявление специфических аутоантигенов;

- индукция заболевания путем иммунизации;
- эффективность иммуносупрессивной терапии.

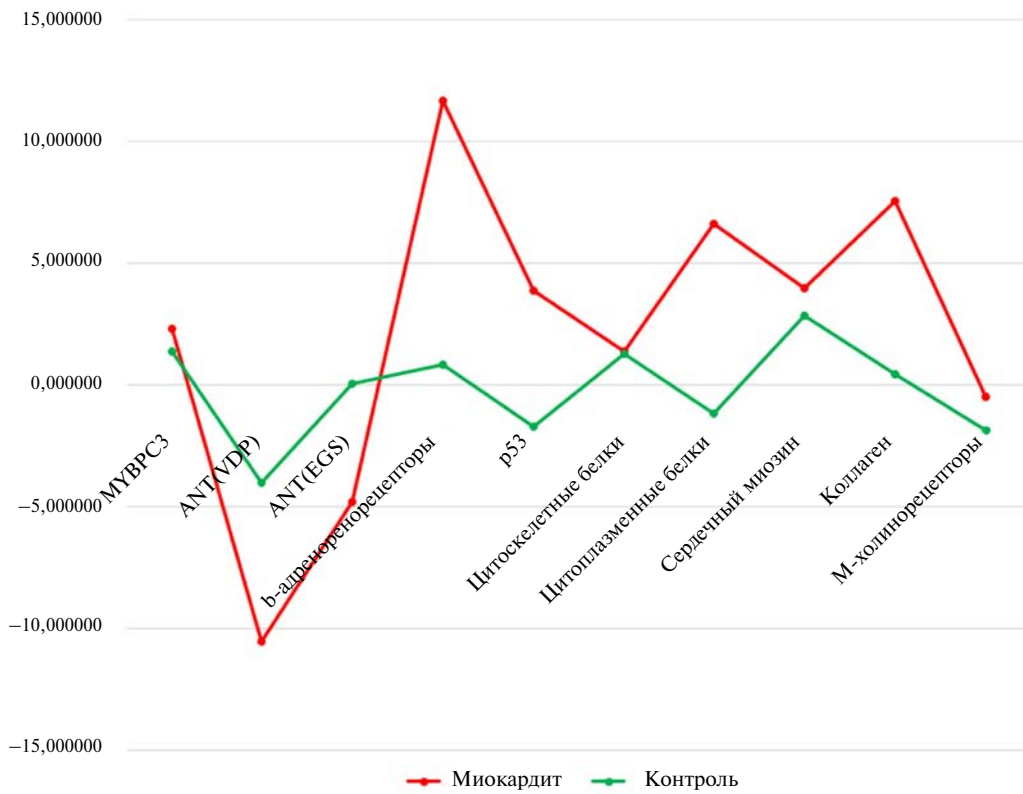
Анализ 71 клинического случая больных с морфологически документированным миокардитом подтверждает наличие персистирующей в отсутствие инфекционного агента мононуклеарной инфильтрации в миокарде (табл. 2) и повышение титра циркулирующих кардиоспецифичных аутоантител (рис. 1). Ключевую роль в поддержании иммунологической аутоотолерантности играют молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR). Появление экспрессии HLA-DR на негемопоэтических клетках (эндотелиальных и интерстициальных клетках миокарда), что соответствует 3–4 баллам по данным нашего иммуногистохимического исследования, связано с развитием аутоиммунных заболеваний [20, 21]. Подтверждением аутоиммунной природы воспалительных заболеваний миокарда служат экспериментальные модели, при которых миокардит индуцируется аутореактивными CD⁴⁺ Т-лимфоцитами [22].

Но не все так просто оказалось с эффективностью иммуносупрессивной терапии у пациентов с лимфоцитарным миокардитом. В долгосрочном плане назначение иммуносупрессивной терапии не улучшало прогноз больных с миокардитом по сравнению со стандартной терапией сердечной недостаточности, однако оказывало положительное влияние на ранних (до 12 мес) сроках заболевания (рис. 2). Наиболее значимым фактором, позитивно влияющим на эффективность иммуносупрессивной терапии, было наличие морфологически подтвержденного активного миокардита [23]. Напротив, выраженные фиброзные изменения и присутствие вирусного генома даже после предшествующей иммуномодулирующей терапии иммуноглобулином G для внутривенного введения снижали эффективность стероидной терапии. Поэтому остается открытым вопрос о том, имеет ли иммуносупрессивная терапия у пациентов с лимфоцитарным миокардитом преимущество перед стандартной терапией сердечной недостаточности на поздних сроках заболевания.

Таблица 2. Результаты морфологического, молекулярно-генетического и лабораторного исследований пациентов с лимфоцитарным миокардитом в зависимости от наличия вирусного генома в миокарде

Показатель	Группа		P
	Вирус (–) n = 36	Вирус (+) n = 34	
<i>Данные гистологического и иммуногистохимического исследований</i>			
Некроз/дистрофия кардиомиоцитов, n (%)	21 (58)	21 (62)	0,961
Фиброз, n (%)	28 (78)	27 (79)	0,901
CD ³⁺ клеток/мм ² , Me (Q25–Q75)	17 (14; 21)	18 (15; 24)	0,06
CD ⁶⁸⁺ Т-лимфоциты, клеток/мм ² , Me (Q25–Q75)	16 (8; 20)	19 (7; 24)	0,47
HLA-DR, баллы	3 (3; 4)	3 (3; 4)	0,853
<i>Данные молекулярно-генетических исследований на наличие вирусов в миокарде</i>			
Энтеровирус, n (%)	—	25 (73)	
Герпес-вирус 6 типа, n (%)	—	7 (21)	
Парвовирус В19, n (%)	—	22 (65)	
<i>Данные лабораторного обследования</i>			
Повышение уровня тропонина I, n (%)	4 (11)	11 (32)	0,037
NT-proBNP, пг/мл	1209 (479; 4970)	2296 (409; 3760)	0,803
C-реактивный белок, мг/л	2,9 (1,4; 8,2)	3,5 (2,0; 9,0)	0,430

Примечание. CD³ — поверхностный маркер, специфичный для Т-лимфоцитов; CD⁶⁸ — кластер дифференцировки моноцитов/макрофагов; HLA-DR — антиген главного комплекса гистосовместимости II класса; NT-proBNP — N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид.



100

Рис. 1. Профиль аутоантител у пациентов с морфологически документированным миокардитом в сравнении с контрольной группой практически здоровых пациентов. Аутоантитела к белкам кардиомиоцитов: MyВРС3 — к миозин-связывающему белку; ANT-1 и ANT-2 — к двум пептидным фрагментам белка — транслокатора адениновых нуклеотидов, фрагменту внеклеточной петли β1-адренорецептора; белку р53, CoM-02 — к белкам цитоскелета кардиомиоцитов; CoS-05-40 — к цитоплазматическим белкам, сердечному миозину, коллагену; M2 — к холинорецепторам

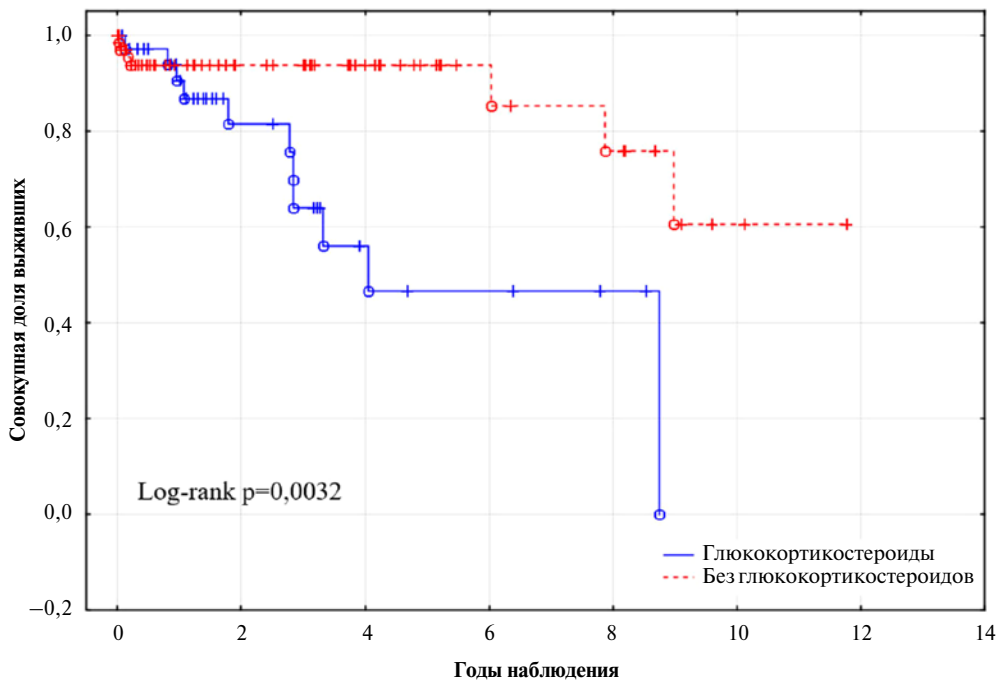


Рис. 2. Кумулятивная выживаемость и потребность в трансплантации сердца у больных с морфологически документированным лимфоцитарным миокардитом в зависимости от назначения глюкокортикостероидов ($n = 105$, из них 36 пациентов получали иммуносупрессивную терапию) (Log-rank $p = 0,0032$)

Решение данной проблемы невозможно без проведения рандомизированных клинических исследований, а также углубленного молекулярно-генетического анализа и поиска новых мишеней для терапевтического воздействия.

Значительное число пациентов (до 31%) с морфологически подтвержденным лимфоцитарным миокардитом (в основном с дисфункцией миокарда) имеют патогенные и вероятно патогенные варианты в генах, кодирующих развитие кардиомиопатий [24]. Наличие патологических вариантов в генах, кодирующих белки кардиомиоцитов и приводящих к нарушению структурной целостности клеток, делают последние восприимчивыми к повреждению инфекционными агентами [25]. Аналогичные данные получены и в нашем исследовании, где у 30 пациентов с морфологически документированным лимфоцитарным миокардитом в 37% случаев ($n = 11$) выявлены укорачивающие варианты в гене тайтина *TTN* ($n = 6$), а также патологические варианты в генах, кодирующих синтез саркомерных (*MYH6*, *TNNI3*) и цитоскелетных (*FLNC*) белков ($n = 5$).

Миокардиты при системных аутоиммунных заболеваниях

При всех без исключения системных аутоиммунных заболеваниях в патологический процесс может вовлекаться миокард. Как и в случае аутовоспалительных заболеваний, миокардит может быть первым симптомом заболевания. Встречаются как фульминантные, так и исподволь протекающие хронические формы на фоне неполного контроля основного заболевания. Заподозрить диффузное заболевание соединительной ткани позволяет

лабораторная диагностика: высокие титры антинуклеарных антител, положительные антитела к определенным антигенам либо выполнение иммуноблота антинуклеарных антител, исследование фракции С3 и С4 системы комплемента (отмечается их снижение при аутоиммунных заболеваниях), ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду в случае подозрения на системные проявления ревматоидного артрита. Стандартные лабораторные отклонения неспецифичны — выявляются одно-, двух- или трехростковая цитопения различной степени выраженности, моноцитоз, может быть как лимфоцитоз, так и лимфопения.

Острофазовая активность зависит от заболевания и может варьировать от нормальных значений до высоких. Исключением является системная склеродермия, при которой, как правило, С-реактивный белок не выходит за пределы нормальных значений.

Васкулиты сосудов мелкого калибра характеризуются повышением антител против цитоплазмы нейтрофилов (АНЦА). При васкулите Чарж–Штресс в клиническом анализе крови выявляется абсолютная эозинофилия.

Перикардиты

Перикардиты подразделяются по длительности воспалительного процесса на острые, рецидивирующие и хронические; по причине возникновения — на инфекционные, онкологические (первичные образования перикарда / метастазирование и паранеопластические синдромы), ревматологические и идиопатические (рис. 3)

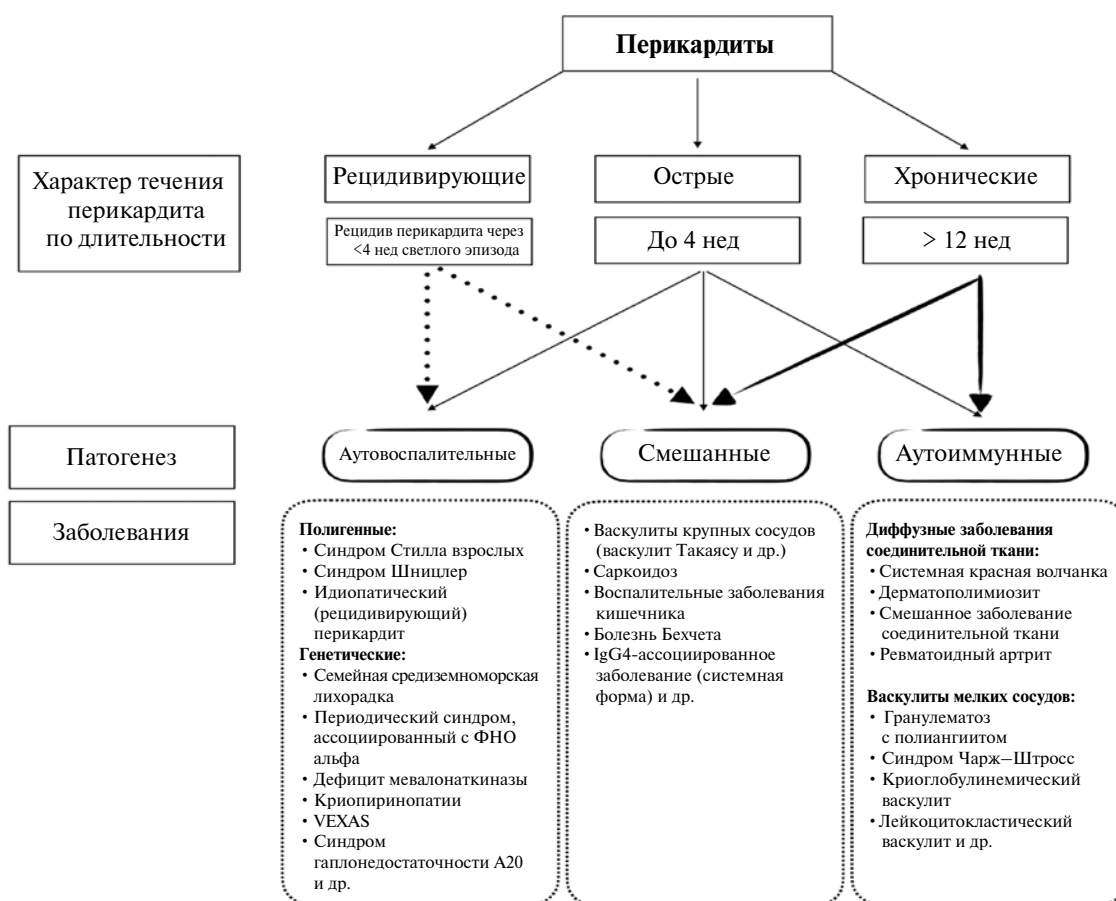


Рис. 3. Характеристика перикардитов по длительности течения, патогенезу и нозологиям

[26]. Предметом дальнейшего обсуждения будут перикардиты из последних двух рубрик.

Аутовоспалительный компонент первичных перикардитов

Как было сказано ранее, аутовоспалительные по патогенезу заболевания имеют схожие черты как клинически, так и лабораторно. Перикардиты — в этом плане не исключение. Их характеризуют острое начало (появление типичного болевого синдрома в грудной клетке, лихорадка, может быть гриппоподобный синдром), наличие зачастую малого гидроторакса и/или асцита, в анализах крови нейтрофильный лейкоцитоз, повышение маркеров острой фазы воспаления [27].

Мы проанализировали данные пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом ($n = 34$), выявленных в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с 2015 по 2020 г. Во время высокой активности рецидивирующего перикардита у всех пациентов были зарегистрированы (на приеме или анамнестически) лихорадка, повышение маркеров острой фазы воспаления, лейкоцитоз за счет нейтрофилов. У 60% пациентов детектировано повышение аланинаминотрансферазы и/или аспартатаминотрансферазы. В 95% случаев у пациентов помимо перикардита был документирован полисерозит (в подавляющей числе случаев — плеврит, у 5% пациентов — асцит и плеврит).

По пути аутовоспаления может протекать как впервые возникший перикардит (острый), так и рецидивирующий. Отличием будет триггерный фактор развития синдрома: если при остром перикардите значимый вклад будет определять перенесенная вирусная инфекция (костимуляция клеток врожденной иммунной системы вследствие синтеза большого количества интерферона I типа «микрия»), то при рецидивирующей форме перикардита вклад поствирусной активации минимален, при этом генетические факторы и DAMPs выходят на первый план.

Важнейшим представителем этой группы является идиопатический рецидивирующий перикардит — признанное во всем мире аутовоспалительное заболевание из группы инфламмасомапатий.

Широко термин «аутовоспаление» применительно к идиопатическому рецидивирующему перикардиту стали употреблять после завершения клинического исследования AIRTRIP «Влияние анакинры на рецидивирующий перикардит у пациентов с резистентностью к колхицину и зависимостью от кортикостероидов» [28]. Исследование продемонстрировало патогенетическую роль интерлейкина-1. В последующем схожие результаты были продемонстрированы в исследовании RHAPSODY «Исследование по оценке эффективности и безопасности лечения рилонацептом у пациентов с рецидивирующим перикардитом» [29], а в 2021 г. была опубликована экспериментальная модель перикардита, окончательно подтвердившая данную теорию. В статье авторы не только продемонстрировали патогенез заболевания (активация NLRP3 инфламмосомы), но и оценили эффективность разных противовоспалительных препаратов [30].

Перикардиты в структуре аутовоспалительных заболеваний

Дебют системного аутовоспалительного заболевания с острого перикардита и рецидивирующий перикардит как синдром болезни встречаются часто среди данной группы редких нозологий (наиболее частые представители указаны на рис. 3). Обследовать пациента с впервые

возникшим острым перикардитом на предмет редких генетически детерминированных аутовоспалительных синдромов, вероятно, не оправдано. Однако в случае рецидива перикардита целесообразно расширить дифференциальный диагноз и выполнить плановое генетическое исследование. Последние данные свидетельствуют о необходимости выполнения широкого спектра генетического дообследования у взрослых пациентов с клиникой аутовоспалительного заболевания, сопровождающегося серозитами [31]. В действующих рекомендациях по диагностике и ведению пациентов с болезнями перикарда 2015 г. [26] акцентировано внимание только на резистентных к колхицину формам рецидивирующего перикардита, при этом рекомендовано выполнение генетического исследования гена *TNFRSF1A* для исключения периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли альфа. Действительно пациенты с данным заболеванием отвечают на терапию колхицином лишь в 10% случаев [32]. Однако даже при ответе на терапию колхицином длительность терапии будет отличаться. Так, при рецидивирующем перикардите она составляет 6 мес, при генетически детерминированных формах — неопределенно долго [16]. Расширенный список заболеваний продемонстрирован на рис. 3.

Аутоиммунный компонент первичных перикардитов

Хронизация воспалительного процесса — это в большей части случаев вовлечение в патогенез приобретенной иммунной системы, будь то первичные хронические идиопатические перикардиты, либо изменение характера течения рецидивирующего перикардита на поздних стадиях [33]. Отличительная черта хронических перикардитов — постепенное начало заболевания, основной жалобой пациентов при этом будет постепенное снижение толерантности к физической нагрузке. В анализах крови редко повышаются традиционные маркеры острой фазы воспаления, в клиническом анализе крови изменения минимальны. Наличие позитивного титра антинуклеарных антител в отсутствие системных симптомов какого-либо аутоиммунного заболевания либо специфических антител лишь подтверждает аутоиммунную природу хронического перикардита. Эффективность терапии противовоспалительными препаратами (нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин) низкая и, согласно рекомендациям по диагностике и ведению пациентов с болезнями перикарда, не показана у стабильных пациентов. При этом терапия азатиоприном (классическим иммуносупрессантом), вероятно, может улучшить течение заболевания [34]. В данной статье продемонстрировано, что пациенты с хроническим выпотом в полости перикарда, перенесшие операцию на открытом сердце, достигли ремиссии на фоне терапии азатиоприном.

Перикардиты на фоне аутоиммунных заболеваний

Серозит (перикардит и/или плеврит) — важнейший симптом системных аутоиммунных заболеваний, встречаемость которого выше, нежели миокардита [15]. Спектр аутоиммунных заболеваний, при которых встречается перикардит, велик. Диагностические тесты при подозрении на системное аутоиммунное заболевание представлены в разделе «Миокардиты при системных аутоиммунных заболеваниях». Тактика ведения перикардитов в этом случае определяется основной патологией.

Перспективные направления в лечении

Заключение

Дополнительным стимулом обсуждать перспективы применения блокаторов интерлейкина-1 в качестве таргетной терапии при остром миокардите, наряду с доказательством участия клеток врожденного иммунитета (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов) в патогенезе начальных стадий заболевания, служит подтвержденное на экспериментальной модели миокардита, вызванного вирусом Коксаки В, интенсивное образование инфламасомы NLRP3 в миокарде [35, 36]. По мнению большинства исследователей, инфламасома NLRP3 не только запускает созревание провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β и -18) для инициации воспалительной реакции, но и играет ключевую роль в модуляции хронического воспаления, нарушая физиологическую адаптацию кардиомиоцитов и приводя к прогрессированию сердечной недостаточности [37]. Кроме того, инфламасома определяет взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом. Последний за счет патологических процессов, связанных с образованием аутоантигенов, аутоантител и развитием фиброзных изменений, способствует ремоделированию миокарда и развитию сердечной недостаточности. Любопытно, что в одном из первых рандомизированных клинических исследований применения блокатора интерлейкина-1 анакинры «Анакинра против плацебо для лечения острого миокардита» (Anakinra vs. Placebo for the Treatment of Acute Myocarditis, ARAMIS, NCT03018834) лекарственный препарат назначался на ранних стадиях заболевания: первые 72 ч от момента поступления пациента ежедневно по 100 мг подкожно в течение 14 дней. Критериями включения были повышенные в 1,5 раза значения сывороточного уровня тропонина как маркера повреждения миокарда и положительные данные магнитно-резонансной томографии (МРТ), указывающих на наличие острого миокардита. В качестве первичной конечной точки в исследовании выбрано число дней без развития осложнений за период в 28 дней наблюдения, в качестве вторичных конечных точек — экономические затраты, общее количество лет жизни с поправкой на их качество (QALYs) и сократительная способность миокарда по данным трансторакального эхокардиографического исследования и МРТ сердца. С нашей точки зрения, применение неинвазивных критериев для отбора пациентов с миокардитом может быть одним из лимитирующих факторов, который осложнит дальнейшую трактовку полученных результатов.

Возобновление интереса к иммунологическим механизмам развития воспалительных заболеваний миокарда и перикарда связано прежде всего с совершенствованием диагностических возможностей. В первую очередь это касается миокардитов, для которых выполнение эндомикардиальной биопсии открывает перспективы для получения новых знаний благодаря применению иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов. Расширение возможностей обследования пациентов с лимфоцитарным миокардитом позволит решить давнюю проблему, связанную с выделением группы высокого риска, для которой комбинированная иммуносупрессивная терапия может быть эффективной. С другой стороны, исследования в области врожденного иммунитета и его роли в первую очередь в патогенезе перикардитов привело нас к пониманию механизмов активации и регуляции воспалительных процессов, а благодаря открытию инфламасом и неканонического процессинга интерлейкина-1 β — к возможности использования новых таблетированных ингибиторов инфламасом, блокаторов интерлейкина-1 в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение № 075-15-2022-301 от 20 апреля 2022 г.).

Конфликт интересов. Все авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. В.Ю. Мячикова — обзор данных по перикардиту, написание драфта статьи; А.Л. Маслянский — внесение правок, коррекция финальной версии статьи; С.В. Майрина — обзор данных по миокардиту, написание драфта статьи; Л.Б. Митрофанова — внесение правок, коррекция финальной версии статьи; А.А. Костарева — внесение правок, коррекция финальной версии статьи; О.М. Моисеева — обзор данных по перикардиту, миокардиту, внесение правок, коррекция финальной версии статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию статьи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Dai H, Lotan D, Much AA, et al. Global, Regional, and National Burden of Myocarditis and Cardiomyopathy, 1990–2017. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:610989. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.610989>
- Митрофанова Л.Б., Макаров И.А., Рунов А.Л., и др. Клинико-морфологическое и молекулярно-биологическое исследование миокарда у пациентов с COVID-19 // *Российский кардиологический журнал.* — 2022. — Т. 27. — № 7. — С. 4810. [Mitrofanova LB, Makarov IA, Runov AL, et al. Clinical, morphological and molecular biological examination of the myocardium in COVID-19 patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(7):4810. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4810>
- Cavalli G, Colafrancesco S, Emmi G, et al. Interleukin 1 α : a comprehensive review on the role of IL-1 α in the pathogenesis and treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev.* 2021;20(3):102763. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102763>
- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3(8):e297. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030297>
- Ehrlich P. The collected papers of Paul Ehrlich. New York; 1957.
- Dameshek W, Schwartz SO. Hemolysins as the cause of clinical and experimental hemolytic anemias. With particular reference to the nature of spherocytosis and increased fragility. *The American Journal of the Medical Sciences.* 1938;196(12):769–789.
- Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunology Today.* 1993;14(9):426–430. doi: [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(93\)90244-F](https://doi.org/10.1016/0167-5699(93)90244-F)
- Roitt IM, Doniach D, Campbell PN. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *Lancet.* 1956;271(6947):820–821. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(56\)92249-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(56)92249-8)

9. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. 336 p.
10. McDermott MF, Aksenitjevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999;97(1):133–144. doi: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80721-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80721-7)
11. Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(6):397–411. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3452>
12. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation — Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(4):251–265. doi: <https://doi.org/10.1007/s11897-017-0337-9>
13. Рунов А., Курчакова Е., Хашевская Д., и др. Экспрессия вирусных рецепторов и развитие миокардита // *Труды Института полиомиелита и вирусных инфекций имени М.П. Чумакова РАМН. Медицинская вирусология*. — 2016. — Т. 30. — № 1. — С. 39–47. [Runov A, Kurchakova E, Hashchevskaya D, i dr. Ekspressiya virusnyh receptorov i razvitie miokardita. *Trudy Instituta poliomielita i virusnyh infekcij imeni M.P. Chumakova RAMN. Medicinskaya virusologiya*. 2016;30(1):39–47. (In Russ.)]
14. Swirski FK, Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(12):733–744. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0065-8>
15. Hintenberger R, Falkinger A, Danninger K, et al. Cardiovascular disease in patients with autoinflammatory syndromes. *Rheumatol Int*. 2018;38(1):37–50. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3854-7>
16. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1636–1644. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207546>
17. Eftimiou P, Petryna O, Nakasato P, et al. New insights on multigenic autoinflammatory diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X221117880. doi: <https://doi.org/10.1177/1759720X221117880>
18. Fautrel V. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(5):773–792. doi: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2008.08.006>
19. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):169–193. doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435-x>
20. Хашевская Д.А., Митрофанова Л.Б., Белякова Е.А., и др. Аутоиммунитет и прогноз больных с морфологически документированным миокардитом // *Кардиология*. — 2016. — № 6. — С. 50–57. [Hashchevskaya DA, Mitrofanova LB, Belyakova EA, i dr. Autoimmunitet i prognoz bol'nyh s morfologicheskimi dokumentirovannym miokarditom. *Kardiologiya*. 2016;6:50–57. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.6.50-57>
21. Şelli ME, Thomas AC, Wraith DC, et al. A humanized HLA-DR4 mouse model for autoimmune myocarditis. *J Mol Cell Cardiol*. 2017;107:22–26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.04.003>
22. Błyszczuk P. Myocarditis in Humans and in Experimental Animal Models. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:64. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00064>
23. Майрина С.В., Титов В. А., Митрофанова Л.Б., и др. Анализ эффективности иммуносупрессивной терапии лимфоцитарного миокардита по данным реальной клинической практики // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — № 11. — С. 4696. [Mairina SV, Titov VA, Mitrofanova LB, et al. Effectiveness of immunosuppressive therapy for lymphocytic myocarditis according: data from actual clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4696. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4696>
24. Artico J, Merlo M, Delcaro G, et al. Lymphocytic Myocarditis: A Genetically Predisposed Disease? *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(24):3098–3100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.048>
25. Kontorovich AR, Patel N, Moscati A, et al. Myopathic Cardiac Genotypes Increase Risk for Myocarditis. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(7):584–592. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.06.001>
26. Adler Y, Charron P, Imazio M., и др. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015 // *Российский кардиологический журнал*. — 2016. — Т. 21. — № 5. — С. 117–162. [Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(5):117–162. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-5-117-162>
27. Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Ткаченко О.Ю., и др. Сравнительный анализ концентраций провоспалительных цитокинов и гликозилированного ферритина у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — № 11. — С. 4715. [Myachikova VYu, Maslyansky AL, Tkachenko OYu, et al. Comparative analysis of the concentrations of proinflammatory cytokines and glycosylated ferritin in patients with idiopathic recurrent pericarditis and adult-onset Still's disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4715. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4715>
28. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients with Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(18):1906–1912. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.15826>
29. Klein AL, Imazio M, Cremer P, et al. RHAPSODY Investigators. Phase 3 Trial of Interleukin-1 Trap Riloncept in Recurrent Pericarditis. *N Engl J Med*. 2021;384(1):31–41. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027892>
30. Mauro AG, Bonaventura A, Vecchié A, et al. The Role of NLRP3 Inflammasome in Pericarditis: Potential for Therapeutic Approaches. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(2):137–150. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.11.016>
31. Rodolfi S, Nasone I, Folci M, et al. Autoinflammatory Manifestations in Adult Patients. *Clin Exp Immunol*. 2022;210(3):295–308. doi: <https://doi.org/10.1093/cei/uxac098>
32. Vitale A, Sota J, Obici L, et al. Role of Colchicine Treatment in Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS): Real-Life Data from the AIDA Network. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:1936960. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/1936960>
33. Lazaros G, Vlachopoulos C, Lazarou E, et al. New Approaches to Management of Pericardial Effusions. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(8):106. doi: <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01539-7>
34. Vianello F, Cinetto F, Cavraro M, et al. Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a single centre experience. *Int J Cardiol*. 2011;147(3):477–478. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.01.027>
35. Toldo S, Kannan H, Bussani R, et al. Formation of the inflammasome in acute myocarditis. *Int J Cardiol*. 2014;171(3):e119–e121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.137>
36. Abbate A, Toldo S, Marchetti C, et al. Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2020;126(9):1260–1280. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315937>
37. Paraskevaidis I, Farmakis D, Papingiotis G, et al. Inflammation and Heart Failure: Searching for the Enemy-Reaching the Entelechy. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(1):19. doi: <https://doi.org/10.3390/jcdd1001019>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Моисеева Ольга Михайловна, д.м.н. [*Olga M. Moiseeva*, MD, PhD]; **адрес:** 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [**address:** 2, Akkuratova str., 197341, St. Petersburg, Russia]; **e-mail:** moiseeva@almazovcentre.ru, **SPIN-код:** 1492-3900, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7817-3847>

Мячикова Валентина Юрьевна, врач [*Valentina Yu. Myachikova*, MD]; **e-mail:** myachikova_vyu@almazovcentre.ru, **SPIN-код:** 8874-1824, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7590-742X>

Маслянский Алексей Леонидович, д.м.н., профессор [*Alexey L. Maslyanskiy*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** esc_4@mail.ru, **SPIN-код:** 5698-7797, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>

Майрина Софья Вадимовна, врач [*Sofia V. Mairina*, MD]; **e-mail:** sonya.spbgmu16@gmail.com, **SPIN-код:** 9900-7817, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0015-8620>

Митрофанова Любовь Борисовна, д.м.н., доцент [*Lubov B. Mitrofanova*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** lubamitr@yandex.ru, **SPIN-код:** 9552-8248, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0735-7822>

Костарева Анна Александровна, д.м.н., доцент [*Anna A. Kostareva*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** akostareva@hotmail.com, **SPIN-код:** 5343-6287, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9349-6257>