

22. Lee E. M., Shapiro L. M., Wells F. C. Importance of subvalvular preservation and early operation in mitral valve surgery // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94, № 9. – P. 2117–2123.
23. Lillehei C. W., Levy M. J., Bonnabeau R. C. Mitral valve replacement with preservation of papillary muscles and chordae tendinae // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1964. – Vol. 47. – P. 532–543.
24. Menasche P., Hagege A. A., Vilquin J. T. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41, № 7. – P. 1084–1086.
25. Menicanti L., Frigiola A., Buckberg G. D. et al. and RESTORE Group. Ischemic mitral regurgitation; intraventricular papillary muscle imbrication without mitral ring // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 123. – P. 1041–1050.
26. Nair R. U., Williams S. G., Nwafor K. U. et al. Left ventricular volume reduction without ventriculectomy // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 71. – P. 2046–2049.
27. Osler W. The principles and practice of medicine. – New York, NY: Appleton, 1892.
28. Otsuji Y., Handschumacher M. D., Liel-Cohen N. et al. Mechanism of ischemic mitral regurgitation with segmental left ventricular dysfunction: three-dimensional echocardiographic studies in models of acute and chronic progressive regurgitation // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37, № 2. – P. 641–648.
29. Report of The American College of Cardiology. American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines /Committee on management of Patients with Valvular Heart Disease. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease // *Ibid.* – 1998. – Vol. 32, № 5. – P. 1486–1588.
30. Sabbah H., Kono T., Rosman H. et al. Left ventricular shape: a factor in the etiology of functional mitral regurgitation in heart failure // *Amer. Heart J.* – 1992. – Vol. 123. – P. 961–966.

Поступила 19.02.2007

© Н. Р. ПАЛЕЕВ, Ф. Н. ПАЛЕЕВ, 2007

УДК 616.127:616-092.18

ИММУНОПАТОЛОГИЯ МИОКАРДИТОВ

Н. Р. Палеев, Ф. Н. Палеев

МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (дир. – академик РАМН Г. А. Оноприенко), Москва

Фундаментальные знания об иммунопатогенезе миокардитов непрерывно эволюционируют. Поиск и идентификация потенциальных иммуногенов, способных запускать при миокардитах аутоиммунный процесс, позволит определить основные направления в развитии лечебно-реабилитационных мероприятий геномного уровня при лечении больных с аутоиммунными миокардитами.

Ключевые слова: миокардит, кардиомиопатии, иммунология, Т-клетки, цитокины.

Миокардиты – это поражения сердечной мышцы преимущественно воспалительного характера, обусловленные непосредственным или опосредованным через иммунные механизмы воздействием инфекции, паразитарной или протозойной инвазии, химических и физических факторов, а также возникающие при аллергических и аутоиммунных заболеваниях (табл. 1).

В отличие от системных форм аутоиммунной патологии (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеро-

дермия и др.), при которых поликлональный и полиспецифический характер целых семейств аутоантител играет ключевую роль в развитии аутоиммунного воспаления, аутоиммунные миокардиты относятся, по I. Roitt, к органоспецифическим формам аутоиммунной патологии, развитие которых ограничено соответствующим органом-мишенью [33]. В патогенезе миокардитов ключевую роль играют аутоантитела против антигенных маркеров миокарда и соответствующие клоны аутореактивных Т-клеток, выступающие в роли

Таблица 1

Классификация миокардитов

Этиологическая характеристика	Патогенез
Вирусные (вирусы Коксаки, грипп, ЕСНО, СПИД и др.) Дифтерия, скарлатина, туберкулез и др. При инфекционном эндокардите Спирохетозные (сифилис, лептоспироз, возвратный тиф) Риккетсиозные (сыпной тиф, лихорадка Ку) Паразитарные (токсоплазмоз, болезнь Чагаса, трихинеллез) Грибковые (актиномикоз, кандидоз, аспергиллез и др.)	Инфекционно-иммунный и инфекционный
Лекарственные Сывороточные Нутритивные При системных заболеваниях соединительной ткани При бронхиальной астме При синдроме Лайелла При синдроме Гудпасчера Ожоговые Трансплантационные	Аутоиммунный (аллергический)
Тиреотоксические Уремические Алкогольные	Токсико-иммунный
Распространенность	
Очаговые Диффузные	
Клинические варианты	
Псевдокоронарный Декомпенсационный Псевдоклапанный Аритмический Тромбоэмболический Смешанный Малосимптомный	
Варианты течения миокардита	
Острый миокардит легкого течения Острый миокардит тяжелого течения Миокардит рецидивирующий Хронический миокардит	

основных факторов повреждения сердечной мышцы.

В связи с этим при поиске и идентификации потенциальных иммуногенов, способных запускать при миокардитах аутоиммунный процесс и определять в дальнейшем его специфику и направление, следует исходить из постулата о том,

что такими иммуногенами могут являться природные аутоантигены ткани миокарда (кардиомиозин и др.) или родственные им биомолекулы, а также антигенные детерминанты микробного (вирусного или бактериального) происхождения, обладающие перекрестной реактивностью с миокардиальными антигенами или, как

Таблица 2

Антитела, выявленные в крови у больных с миокардитом [27]

Антиген	Антитело	Кросс-реакция	Механизм повреждения
Актин	α -актин	–	–
Ацетилхолиновые рецепторы	α -ацетилхолин	–	Брадикардия?
Аденозин-нуклеотид-транслокатор	α -АНТ	Энтеровирус?	Нарушение метаболизма энергии
β 1-рецепторы	α -b1	Энтеровирус	Положительный хронотропный
Ca ²⁺ -канал	α -Ca ²⁺	АНТ? Энтеровирус?	–
Проводящая система	α -синус α -АВ-узел α -Пуркинье	–	Дефекты проведения
Милемма	AMLА	Энтеровирус	Лизис
Сарколемма	ASA	Энтеровирус	Лизис

принято сегодня говорить, содержащие в своей структуре мимикрирующие антигенные детерминанты (табл. 2) [27, 34].

По данным большинства авторов, включая и результаты исследований, проведенных нашим коллективом, около 50% всех случаев миокардита вызывают вирусы Коксаки группы В [2, 24, 27, 30]. Среди других кардиотропных вирусов – аденовирус, цитомегаловирус, значительно реже – вирусы гепатита, герпеса, ВИЧ и прочие.

Сродство ткани миокарда к ряду вирусов объясняется наличием на мембране кардиомиоцитов специфических рецепторов, связывающихся с вирусами, как, например, CAR (Coxsackie adenovirus receptor), обеспечивающий связь вирусов Коксаки и аденовирусов с кардиомиоцитом [26].

Вместе с тем попытки обнаружить вирусные частицы в миокарде у больных с острым миокардитом часто остаются безуспешными.

По данным Европейского многоцентрового исследования 2000 г., из 526 больных с четкими признаками острого воспаления в миокарде лишь в 7% случаев были обнаружены вирусные частицы, у остальных больных выявлен аутореактивный вируснегативный миокардит (табл. 3) [24].

Таблица 3

Частота обнаружения вирусных частиц в миокарде у больных с миокардитом

Исследователи	Частота обнаружения
Hufnagel G., 2000	526/37 (7%)
Kandolf and Hofschneider, 1989	81/19 (23%)
Jin et al., 1990	25/1 (4%)
Satoch et al., 1994	36/12 (33%)
Fujioka et al., 1996	28/5 (18%)
Andreoletti et al., 1996	14/8 (57%)

Вирусная инвазия и вирусопосредованное повреждение кардиомиоцитов стимулируют реакцию иммунной системы организма, направленную на элиминацию вирусных частиц, уничтожение инфицированных кардиомиоцитов, ограничение распространения вируса. При адекватном функционировании иммунной системе удастся элиминировать вирус из ткани миокарда в течение 5–7 дней (рис. 1).

Вполне вероятно, что трансформация первичного вирусиндуцированного (инфекционного) миокардита в аутоиммунный вируснегативный определяется в значительной степени факторами антигенной мимикрии со стороны инфицирующих

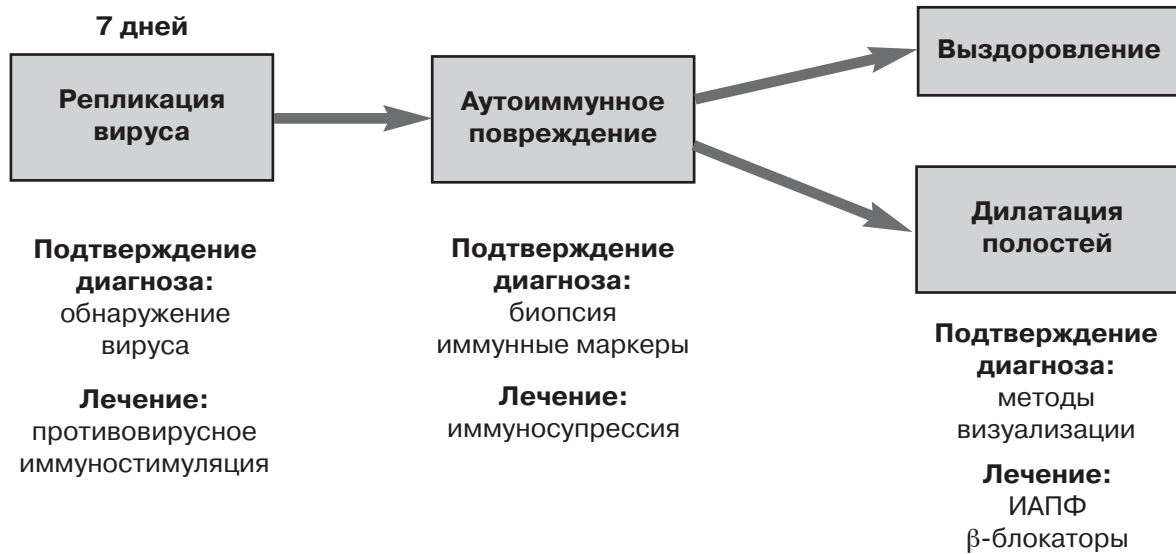


Рис. 1. Стадии развития миокардита.

возбудителей. У больных же, сохранивших в крови и ткани миокарда вирусные частицы с инфекционными свойствами или же соответствующие рецепторы к инфицирующим вирусам, в дальнейшем развивается хронический инфекционный миокардит с классическим набором клинико-морфологических признаков воспаления в миокарде и формированием вторичного постинфекционного иммунодефицита.

В эволюции знаний об иммунопатогенезе миокардитов одной из первых изученных иммунорегуляторных систем стала система комплемента. Не углубляясь в детали участия отдельных компонентов этой системы в контроле уровня аутоиммунного воспаления при аутоиммунных миокардитах, следует заметить, что одним из ключевых инструментов реализации соответствующих физиологических эффектов для системы комплемента в целом являются локализованные на внешней мембране CD44+CD62L+ субпопуляций Т-клеток рецепторы CR1 и CR2, вовлекаемые на определенных стадиях развития аутоиммунного миокардита в экспрессию В- и Т-клеточных активационных маркеров, а также в пролиферацию аутореактивных к миокарду Т-лимфоцитов и продукцию соответствующих цитокинов.

Способом естественного предупреждения аутоиммунного конфликта при экспериментальных миокардитах является широко известный механизм аутоотолерантности, который еще в эмбриональном периоде позволяет различать «свое (self)» и «не свое (non self)», проводя негативную селекцию и отсеивая потенциально аутореактивные в отношении ткани миокарда Т-клетки, несущие на своей поверхности миокардиальные эпитопы. Однако в работе такого, казалось бы, стабильного механизма существует ряд ограничений, связанных, в частности, с наличием в ткани миокарда антигенных детерминант в скрытой (cryptic) и недоступной для внешнего иммунологического надзора форме. Это обстоятельство приводит к «ускользанию» аутореактивного в отношении миокарда клона Т-клеток от контроля со стороны механизмов аутоотолерантности и появлению такого клона в зрелом, дефинитивном периоде развития [21, 28].

Клоны аутореактивных к миокарду Т-клеток представлены в основном тимocyтами, избежавшими элиминации в дородовом периоде. Исследования последних лет показали, что в периферической крови здорового человека присутствуют

в минимальных концентрациях аутореактивные к ткани миокарда клетки двух типов, составляющие основу клеточного и гуморального звеньев иммунологической реактивности — аутореактивные Т- и В-клетки, которые избежали в эмбриональном периоде негативной селекции и составляют у здорового субъекта популяцию подготовленных к индукции аутоиммунного миокардита иммунокомпетентных зрелых лимфоцитов, способных в полном объеме к осуществлению не только регуляторных, но и эффекторных функций.

Одним из доказательств существования у здоровых людей аутореактивных к миокарду Т-клеток является тот факт, что стимуляция клонов Т-клеток, выделенных из крови клинически здоровых доноров, соответствующим аутоантигеном (в данном случае — кардиомиозином или транслокатором адениннуклеотида, или АНТ) в комплексе с интерлейкином-2 (IL-2), позволяет получать стабильные линии аутореактивных к миокарду Т-лимфоцитов (рис. 2).

Вопрос о существовании и механизмах индукции аутореактивных к миокарду В-клеток значительно более сложный.

На важную роль миокардиального аутоантигена (или мимикрирующей антигенной детерминанты) в селекции аутореактивных В-клеток при аутоиммунных миокардитах указывает появление в сыворотке крови больного высокоаффинных антимيوкардиальных аутоантител класса IgG. Такого рода аутоантитела, в отличие от антител класса IgM, образуются, как правило, в результате соматического мутагенеза — процесса, зависящего от влияния двух основополагающих факторов — первичного индуцирующего аутоантигена (в данном случае из ткани миокарда или мимикрирующего эпитопа) и аутореактивных к ткани миокарда Т-лимфоцитов. После завершения процессов мутагенеза и реаранжировки исходных генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов происходит переключение синтеза природных антимيوкардиальных аутоантител класса IgM, обладающих низкой avidностью и обнаруживаемых как на доклинических стадиях аутоиммунного миокардита, так и в популяции здоровых доноров, на синтез высокоаффинных аутоантител класса IgG, содержащих в своей структуре широкий спектр идиотипических детерминант

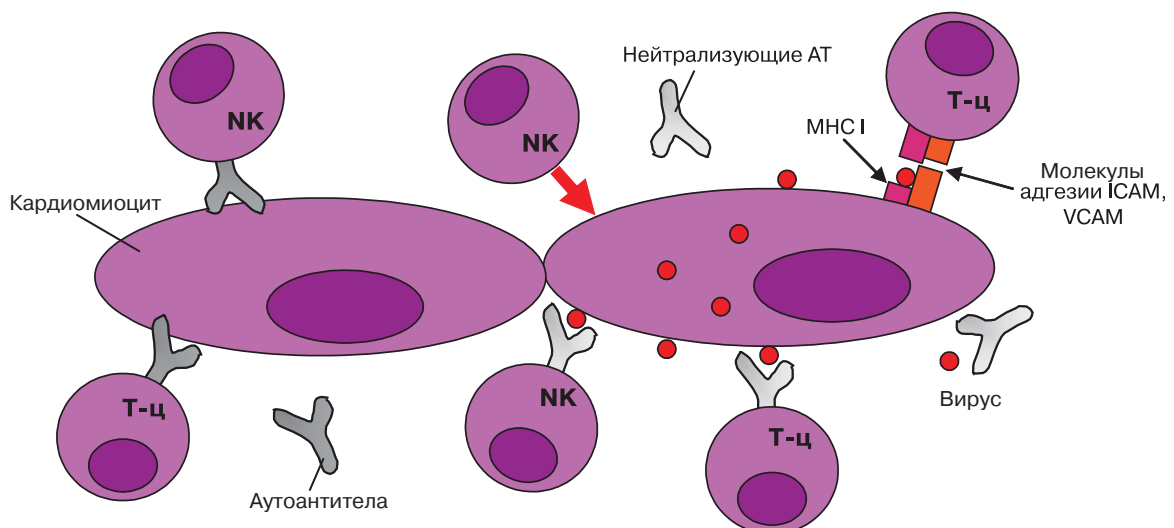


Рис. 2. Цитотоксическое воздействие NK-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов на клетку-мишень.

NK — естественные киллеры; Т-ц — цитотоксические Т-лимфоциты; МНС — главный комплекс гистосовместимости.

(в том числе с патогенными свойствами) и характерных для развернутой клинической картины заболевания.

При обследовании больных с миокардитом в раннем периоде заболевания (10–20 дней) в плазме крови мы обнаружили резкое повышение уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерферона-альфа (ИФН- α), интерлейкинов-4, 1 β , 6, 8, 12, 13. На высокую активность иммунной системы указывали повышенный уровень IL-2 и повышенная экспрессия на поверхности лимфоцитов маркера CD25 – рецептора к IL-2 [19, 23, 36] (табл. 4).

У пациентов с более продолжительным сроком болезни (в среднем 2 мес) сохранялся повышенный уровень ФНО- α , тогда как уровень ИФН- α снижался. При этом из всех перечисленных выше цитокинов сохранялся повышенным лишь уровень IL-4, что свидетельствует о переключении иммунной системы с клеточного на гуморальный ответ [5, 12].

Следует отметить, что ни в первой, ни во второй группе больных мы не наблюдали повышения в плазме уровня ИФН- γ . Более того, в остром периоде миокардита уровень этого цитокина был достоверно снижен, что можно связать с местной аккумуляцией ИФН- γ в очаге воспаления.

Наблюдая больных с острым миокардитом, мы обнаружили прямую корреляцию между уровнем функционального класса сердечной недостаточности и уровнем ФНО- α и ИФН- α , которые, являясь цитотоксическими цитокинами, непосредственно участвуют в уничтожении клеток организма, инфицированных вирусом (рис. 3) [7, 9].

В миокарде и крови больных с острым миокардитом в этот период определяется повышенный уровень фактора некроза опухоли альфа, интерферонов-альфа и гамма, интерлейкина-2, молекул адгезии [29]. Показано, что ИФН- γ ограничивает распространение вируса на непораженные

Таблица 4

Базальный уровень цитокинов в крови обследованных больных и здоровых доноров (пг/мл)

Показатели	ИИМ	М _з	М _д	МКС	ЗД
ФНО- α	304±102*	353±100*†	227±42#	83±39	96±58
ИФН- α	75±47*	99±46*†	39±10	31±14	38±18
ИФН- γ	6±3	5±3	8±3	6±5	14±4
IL-1 α	1,00±0,46*	1,23±0,35†	0,66±0,41	0,43±0,17	0,59±0,06
IL-1 β	114±67*	162±35†	43±18	30±14	38±18
IL-2	1,6±1,0	2,0±1,2	1,1±0,2	1,6±1,5	1,2±0,6
IL-4	271,3±91,2*	312,7±70,6*	209,3±90,0#	122,9±29,3	144,0±25,0
IL-6	34,9±21,7*	45,9±20,8†	16,6±10,0	9,1±7,6	9,8±6,4
IL-8	55±26*	69±18†	33±21	16±13	15±4
IL-10	4,9±3,6*	1,5±0,6†	9,7±6,3	12,9±6,5	12,8±8,8
IL-12	17,1±11,4*	22,1±12,0†	9,6±4,9	8,3±3,2	8,8±3,8
IL-13	31±25*	46±24†	10±6	7±5	9±3

Примечание. ИИМ – инфекционно-иммунный миокардит; М_з – миокардит злокачественного течения; М_д – миокардит доброкачественного течения; МКС – миокардитический кардиосклероз; ЗД – здоровые доноры; * $p < 0,05$ по сравнению со ЗД и МКС; † $p < 0,05$ по сравнению с М_д; # $p < 0,05$ по сравнению с МКС и ЗД.

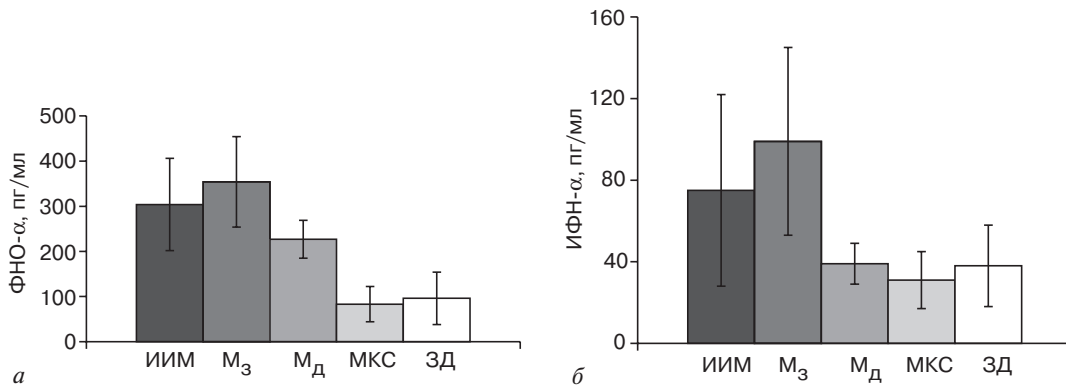


Рис. 3. Базальный уровень ФНО-α (а) и ИФН-α (б) в крови у больных с миокардитами и у здоровых доноров.

ИИМ – инфекционно-иммунный миокардит; Мз – миокардит злокачественного течения; Мд – миокардит доброкачественного течения; МКС – миокардитический кардиосклероз; ЗД – здоровые доноры.

кардиомиоциты, блокируя их рибосомальный синтез. Ряду исследователей удалось показать, что повышенный уровень ФНО-α играет важную роль в прогрессировании миокардита, оказывая цитотоксическое воздействие на кардиомиоциты, особенно в сочетании с ИФН [3].

Важная роль принадлежит цитотоксическим Т-лимфоцитам, которые после взаимодействия с антигенпрезентирующими клетками способны лизировать инфицированные кардиомиоциты [16].

В формировании начальных стадий аутоиммунного конфликта не менее важна роль клеток CD4+ (Т-хелперов) [1, 14].

Баланс между субпопуляциями Т-хелперов I и II типов, регулирующих, соответственно, цитотоксические Т- и В-лимфоциты, определяет закономерное течение воспалительного процесса. Взаимодействие между субпопуляциями осуществляется посредством регулирующих цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, ИФН, ФНО-α [10, 22, 32].

Анализ изменения числа CD4+ лимфоцитов в зависимости от стадии заболевания (разгар или затухание воспалительного процесса) показал, что в период активного миокардита в периферической крови повышено число клеток CD4+, а иммунорегуляторный индекс (ИРИ – соотношение хелперов и супрессоров

CD4+/CD8+) также превышает норму [20]. По мере выздоровления доля клеток CD4+ снижается, а иммунорегуляторный индекс приближается к норме [6, 13, 25].

Особый интерес среди аутоантител, обнаруживаемых у больных с аутоиммунными заболеваниями, вызывают каталитически активные аутоантитела, или абзимы, обладающие, подобно ферментам, специфической каталитической (ДНК-гидролизующей или протеолитической) активностью в отношении индуцирующего такие антитела аутоантигена.

В этом плане наиболее информативным объектом для клинической модели аутоиммунного миокардита являются аутоантитела с протеолитической активностью, или протабзимы, играющие, по данным ряда исследователей, особую роль в регуляции апоптоза. Недавно показано, что у определенной части больных с миокардитами присутствуют и ДНК-абзимы, и протабзимы, проявляющие не только каталитическую активность в отношении неспецифических полипептидных субстратов, но и специфическую активность в отношении кардиомиозина – одного из основных серологических маркеров аутоиммунного миокардита и важнейшего участника патогенеза хронического воспаления. При этом уровни протеолитической активности протабзимов испытывают ко-

лебания в зависимости от клинической формы и активности процесса, что косвенно свидетельствует об участии протабзимов в патогенезе аутоиммунного миокардита. Не исключено, что протеолитическая активность антимиокардиальных протабзимов может служить одним из инструментов тонкой регуляции процессов апоптоза, значение которых для развития аутоиммунного миокардита и его осложнений велико и активно обсуждается в научной печати (рис. 4) [33, 35].

Наши исследования показали, что уровни циркулирующих в крови аутоантител (АТ) к двухспиральной ДНК классов IgG и IgM повышены более чем в два раза у больных со злокачественным течением миокардита, в то время как у пациентов с доброкачественным течением заболевания и больных с миокардитическим кардиосклерозом (МКС) уровень аутоантител обоих классов к ДНК был в пределах нормы [15].

Изучив их каталитическую активность, то есть способность гидролизовать двухспиральную ДНК, раскручивая и превращая ее из спиральной в линейную форму, мы обнаружили, что у больных со злокачественным течением миокардита и повышенным уровнем циркулирующих аутоантител к ДНК гидролитическая активность этих АТ была также резко повышена и составила $98,67 \pm 42,25$ УЕ (у здоровых доноров — $0,06 \pm 0,04$ УЕ; $p < 0,001$). В группе больных с доброкачественным течением миокардита лишь у трети пациентов выявлено повышение гидролитической активности аутоантител к ДНК, у остальных больных гидролитическая способность АТ не превышала ее уровня у здоровых доноров. При этом каталитическая активность ДНК-абзимов не сочеталась с повышением уровня циркулирующих аутоантител к ДНК. Группа пациентов с МКС характеризовалась низкой гидролитической активностью аутоантител к ДНК.

По-видимому, ДНК-абзимы выполняют у больных с миокардитом двоякую

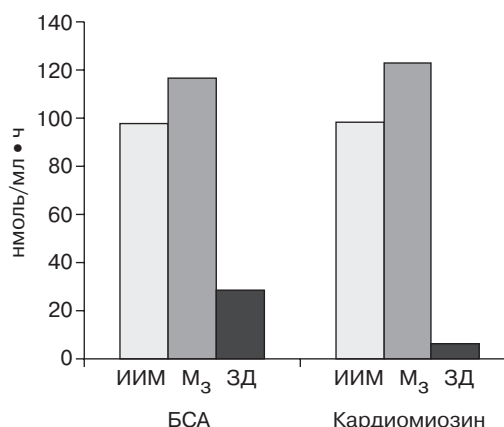


Рис. 4. Протеолитическая активность аутоантител к кардиомиозину у больных с инфекционно-иммунным миокардитом (ИИМ).

М₃ — миокардит злокачественного течения; ЗД — здоровые доноры; БСА — бычий сывороточный антиген.

роль. С одной стороны, они способны вызывать апоптоз активированных клонов лимфоцитов, тем самым являясь одним из механизмов контроля за чрезмерной активацией иммунной системы. С другой стороны, их цитотоксическое воздействие может быть направлено на кардиомиоциты, вызывая тем самым более тяжелое повреждение миокарда.

На наш взгляд, ДНК-абзимы и протабзимы могут послужить основой для разработки новых методов диагностики и более эффективного лечения аутоиммунных осложнений у больных с миокардитом [4, 11, 15].

При анализе конкретных механизмов в общей системе патогенеза аутоиммунных миокардитов возникает вопрос о взаимоотношениях этих механизмов развития иммунопатологии с особенностями организации HLA-детерминант на поверхности миокардиальных клеток и Т-лимфоцитов. В отдельных исследованиях продемонстрирована тесная ассоциация аутоиммунного миокардита с определенными антигенами системы МНС (HLA у человека), которая может объясняться прямым участием этих антигенов в презентации миокардиальных антигенных белков аутореактивным к миокарду Т-клеткам. Вместе с тем появления

молекул МНС (HLA) класса II на поверхности миоцитов недостаточно для активации непримированных аутореактивных Т-лимфоцитов (до момента контакта с первичным индуцирующим антигеном), но такие молекулы могут быть необходимы для превращения миоцита и других клеток ткани сердца в удобную мишень для лизиса примированными аутореактивными Т-лимфоцитами. В связи с этим вполне естественно, что полученные рядом исследователей данные, свидетельствующие о том, что клетки миокарда при аутоиммунном миокардите активно синтезируют молекулы МНС класса II и тем самым приобретают способность распознаваться CD4⁺ Т-клетками, привлекли особое внимание [8, 31, 37].

Дальнейшие исследования структурной организации и пространственной ориентации ключевых молекул HLA-комплекса на внешней мембране миоцитов и дендритных клеток миокарда, а также особенностей их кооперативного взаимодействия с миокардиальными аутоэпитопами, с одной стороны, и с поверхностью аутореактивных к миокарду Т-клеток — с другой, привнесут в медицину не только новые фундаментальные знания относительно роли HLA-комплекса в развитии аутоиммунного миокардита, но и определят в ближайшем будущем основные направления в развитии лечебно-реабилитационных мероприятий геномного уровня при лечении больных с аутоиммунными миокардитами [17].

Л и т е р а т у р а

1. Кипишдзе Н. Н., Чумбуридзе В. Б., Деметрашвили М. Ф., Дзидзигури Л. М. Иммунологическая характеристика вирусного миокардита // Тер. арх. — 1988. — № 4. — С. 136–139.
2. Палеев Н. Р., Гуревич М. А. Некоронарогенные заболевания миокарда. Состояние проблемы // Клин. мед. — 1998. — Т. 76, № 9. — С. 4–8.
3. Палеев Н. Р., Палеев Ф. Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца // Клин. мед. — 2004. — № 5. — С. 4–7.
4. Палеев Н. Р., Палеев Ф. Н., Санина Н. П. Миокардиты // Альм. клин. мед. — 2004. — Т. VII. — С. 118–126.
5. Палеев Н. Р., Палеев Ф. Н., Сучков С. В. и др. Цитокины как лечебный и диагностический инструмент у больных миокардитом // Вестн. РАМН. — 2005. — № 5. — С. 8–13.
6. Палеев Н. Р., Порядин Г. В., Палеев Ф. Н., Санина Н. П. Иммунные механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний // Кардиология. — 2001. — № 10. — С. 64–69.
7. Палеев Н. Р., Санина Н. П., Палеев Ф. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность, обусловленная некоронарогенными заболеваниями миокарда, и ее рациональная терапия // Альм. клин. мед. — 1998. — Т. 1. — С. 299–309.
8. Палеев Ф. Н. Миокардиты // Мед. помощь. — 2002. — № 6. — С. 3–9.
9. Палеев Ф. Н. Миокардит. Современное состояние проблемы // Бюлл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. — 2004. — Т. 5, № 3. — С. 186–194.
10. Палеев Ф. Н., Котова А. А., Сучков С. В., Палеев Н. Р. Аутоиммунные миокардиты: современные аспекты иммунопатогенеза // Вестн. РАМН. — 2002. — Т. 12. — С. 52–56.
11. Палеев Ф. Н., Котова А. А., Сучков С. В., Палеев Н. Р. Современный подход к лечению и профилактике аутоиммунного миокардита // Там же. — 2003. — № 6. — С. 41–49.
12. Палеев Ф. Н., Сучков С. В., Котова А. А. и др. Фактор некроза опухоли-альфа и интерферон-альфа у больных миокардитом // Кардиология. — 2004. — № 11. — С. 34–38.
13. Порядин Г. В., Казимирский А. Н., Палеев Ф. Н. и др. Изменения экспрессии активационных маркеров лимфоцитами больных инфекционно-аллергическим миокардитом в динамике заболевания // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1999. — Т. 127, № 1. — С. 86–88.
14. Порядин Г. В., Макарьков А. И., Салмаси Ж. М. Регуляция экспрессии поверхностных структур мембраны лимфоцита пуриновыми соединениями в норме и при патологии // Пат. физиол. и эксперим. тер. — 1997. — № 1. — С. 42–45.
15. Сучков С. В., Алекберова З. С., Палеев Ф. Н. и др. Достижения и перспективы клинической абзимологии // Вестн. РАМН. — 2005. — № 9. — С. 38–43.
16. Череев А. Н., Ковальчук Л. В. Развитие патогенетического принципа оценки иммунной системы человека // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. — 1997. — № 6. — С. 89–92.
17. Badorff C., Lee G., Lamphear B. et al. Enteroviral protease 2F cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy // Nature Med. — 1999. — Vol. 5, № 3. — P. 320–326.
18. Craighead J. E., Martin W. B., Huber S. A. Role of CD4⁺ (helper) T cells in the pathogenesis of murine cytomegalovirus myocarditis // Lab. Invest. — 1992. — Vol. 66, № 6. — P. 755–761.
19. Fuse K., Kodana M. et al. Predictors of disease course in patients with acute myocarditis // Circulation. — 2000. — Vol. 102. — P. 2829–2835.
20. Henke A., Huber S., Stelzner A., Whitton J. L. The role of CD8⁺ T lymphocytes in Cocksackievirus B3-induced myocarditis // J. Virol. — 1995. — Vol. 69, № 11. — P. 6720–6728.

21. Huber S. A., Kupperman J., Newell M. K. Hormonal regulation of CD4⁺ T-cell responses in coxsackievirus B3-induced myocarditis in mice // *Ibid.* – 1999. – Vol. 73, № 6. – P. 4689–4695.
22. Huber S. A., Mortensen A., Moulton G. Modulation of cytokine expression by CD4⁺ T-cells during Coxsackievirus B3 infection of BALB/c mice initiated by cells expressing the $\alpha\beta$ + T-cell receptor // *Ibid.* – 1996. – Vol. 70, № 5. – P. 3039–3044.
23. Huber S. A., Polgar J., Schultheiss P., Schwimbeck P. Augmentation of pathogenesis of coxsackievirus B3 infections in mice by exogenous administration of interleukin-1 and interleukin-2 // *Ibid.* – 1994. – Vol. 68, № 1. – P. 195–206.
24. Hufnagel G., Pankuweit S., Richter A. et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID) // *Herz.* – 2000. – Bd. 25, № 3. – S. 279–285.
25. Kanda T., Ohshima S., Yuasa K. et al. Idiopathic myocarditis associated with T-cell subset changes and depressed natural killer activity // *Jap. Heart J.* – 1990. – Vol. 31, № 5. – P. 741–744.
26. Liu P. P., Mason J. W. Advancing in understanding myocarditis // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 1076–1082.
27. Maisch B., Portig I., Ristic A. et al. Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus // *Herz.* – 2000. – Bd. 25, № 3. – S. 200–209.
28. Malkie S., Factor S., Diamond B. Autoimmune myocarditis does not require B-cell for antigen presentation // *J. Immunol.* – 1999. – Vol. 163, № 10. – P. 5265–5268.
29. Matsumori A., Yamada T., Suzuki H. et al. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy // *Heart J.* – 1994. – Vol. 72. – P. 561–566.
30. Maze S. S., Adolph R. J. Myocarditis: unresolved issues in diagnosis and treatment // *Clin. Cardiol.* – 1990. – Vol. 13, № 2. – P. 69–79.
31. Nigro G., Politano L., Nigro V. et al. Mutation of dystrophin gene and cardiomyopathy // *Neuromusc. Disord.* – 1994. – Vol. 4. – P. 371–379.
32. Okura Y., Yamamoto T., Goto S. et al. Characterization of cytokine and iNOS mRNA expression in situ during the course of experimental autoimmune myocarditis in rats // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 1997. – Vol. 29, № 2. – P. 491–502.
33. Roitt I. M., Delves P. J. *Roitt's essential Immunology.* 10th ed. – Oxford: Blackwell Science, 2001.
34. Schwimbeck P. L., Rohn G., Wrusch A. et al. Enteroviral and immune mediated myocarditis in SCID mice // *Herz.* – 2000. – Bd. 25, № 3. – S. 240–244.
35. Sherry B., Li X. Y., Tyler K. L. et al. Lymphocytes protect against and are not required for reovirus-induced myocarditis // *J. Virol.* – 1993. – Vol. 67, № 10. – P. 6119–6124.
36. Stone-Wolff D. S., Yip Y. K., Kelker H. C. et al. Interrelationships of human interferon-gamma with lymphotoxin and monocyte cytotoxin // *J. Exper. Med.* – 1984. – Vol. 159, № 3. – P. 828–843.
37. Thornell L., Carlsson L., Mericskay M., Paulin D. Null mutation in the desmin gene gives rise to cardiomyopathy // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 1997. – Vol. 29, № 8. – P. 2107–2124.

Поступила 19.02.2007

© Е. З. ГОЛУХОВА, Т. Т. КАКУЧАЯ, 2007

УДК 616.1-089:576.3-085

Клеточная терапия в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии: обзор рандомизированных исследований. Реалии и перспективы

Е. З. Голухова, Т. Т. Какучая

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева
(дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Проведен аналитический обзор рандомизированных клинических исследований с использованием стволовых клеток, а также новейших тенденций в развитии и возможностях применения клеточных технологий в современной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. Освещены вопросы разработки