

О так называемой «воспалительной кардиомиопатии»

С.Р. Мравян, М.А. Гуревич

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского.
Москва, Россия

About so called “inflammatory cardiomyopathy”.

S.R. Mravyan, M.A. Gurevich.

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. Moscow, Russia.

В статье на основании современных данных литературы анализируется патогенез вирусного поражения миокарда, в результате которого развивается цепь патологических нарушений, названных термином «вирусный миокардит». Убедительно показана роль вирусов в разнообразных клеточных и молекулярных изменениях сердечной мышцы.

Дана критическая оценка предложенному рядом зарубежных исследователей термину «воспалительная кардиомиопатия», оставляя за дефиницией «кардиомиопатия» лишь заболевания неясной или неизвестной этиологии.

Ключевые слова: миокардит, дилатационная кардиомиопатия, воспалительная кардиомиопатия.

According to the latest literature data, the authors analyze pathogenesis of viral myocardial impairment, leading to pathological complex process, called “viral myocarditis”. Ethio-pathogenetic role of viruses in various cell and molecular myocardial abnormalities is described.

A critical review of a new term, “inflammatory cardiomyopathy”, proposed by some foreign researchers, is performed, as “cardiomyopathy” is related only to diseases of unknown etiology.

Key words: Myocarditis, dilated cardiomyopathy, inflammatory cardiomyopathy.

В последние годы особое внимание уделяется некоронарогенным заболеваниям миокарда, среди которых наиболее существенными являются миокардит (М) и дилатационная кардиомиопатия (ДКМП).

10-летняя смертность среди больных миокардитом достигает 45% и связана с внезапной смертью (ВС) пациентов или развитием застойной сердечной недостаточности (ЗСН), практически неотличимой от таковой при ДКМП [1]. В течение 33 месяцев наблюдения у 21% больных миокардитом развиваются симптомы ЗСН, что позволило ряду авторов рассматривать эти случаи как ДКМП [2]. В проспективных исследованиях обнаружено, что продолжение персистенции вируса и интрамиокардиального воспаления у этих больных связано с ухудшением прогноза заболевания [3,4].

Несомненно, на эпидемиологические данные о распространенности ДКМП влияют случаи ее гипердиагностики, чрезмерно широкого использования термина «вторичная дилатационная кардиомиопатия» и массового применения эхокардиогра-

фии, когда практически любое увеличение размеров сердца и снижение фракции выброса (ФВ) трактуется как ДКМП.

Внедрение экспертами ВОЗ термина «воспалительная кардиомиопатия», определяемая как ЗСН с признаками воспаления, обнаруженными при эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ), еще больше затруднили позицию практикующего врача, проводящего дифференциальную диагностику между М и ДКМП — заболеваний с различными прогнозом и перспективами лечения [5-8].

Обзор посвящен анализу последних исследований, позволяющих в определенной мере понять патогенетические механизмы воздействия вирусов и развития воспалительной реакции в миокарде при кардиомиопатии.

В формировании вирусных М основную роль играют энтеровирусы, прежде всего группы Коксаки В3, В4, и цитомегаловирусы.

В последнее десятилетие патогенез СН, вызванной внедрением вируса, изучен достаточно детально. Воздействие вирусов на клетки-мишени осуществ-

вляется через специфические клеточные рецепторы с последующей репликацией вируса в цитоплазме клетки.

Значительный шаг в выяснении молекулярных основ влияния кардиотропной вирусной инфекции был сделан в 1997г клонированием вирусного рецептора, который связывает два структурно разных вируса [9,10]. Коксакки-аденовирусный рецептор (CAR) — фактор, который определяет способность этих двух вирусов войти в клетку-мишень, что позволяет глубже понять патогенез развития ДКМП, обозначить перспективы генной терапии заболевания.

В настоящее время, используя экспериментальные данные, проанализировано образование CAR-рецептора у здоровых лиц и пациентов с ДКМП [11]. У здоровых лиц образование CAR-рецептора ограничивается мононуклеарными клетками кишечника и субэндотелиальными гладкомышечными клетками (ГМК) [12]. При поздних стадиях ДКМП кардиомиоциты интенсивно экспрессируют CAR-рецепторы на саркомере и вставочных дисках. При выраженной СН другой этиологии (ишемической или гипертрофической КМП) на кардиомиоцитах не образуются CAR-рецепторы [13].

У здоровых лиц и у больных ДКМП, и М выявлена асимметрия в экспрессии CAR-рецептора сосудистой стенкой; он отсутствует на эндотелии сосудов и интенсивно экспрессируется в субэндотелиальных слоях сосудистой стенки. Отсутствие CAR-рецептора на эндотелии сосудов нарушает проникновение CAR-зависимых вирусов из микроциркуляторного русла в миокард во время фазы виремии, что является в известной степени эндотелиальным препятствием, сходным с анатомическим барьером и описанным для нормального эпителия дыхательных путей. Образование в эндотелии при ДКМП молекулы межклеточной адгезии, выполняющей роль переносчика частиц вируса, (MMA-1 — intercellular adhesion molecular-1) может снизить функции этого эндотелиального барьера [14-16].

Большое значение имеет индивидуальный, генетически детерминированный, уровень экспрессии CAR-рецептора [12]. Отсутствие мутаций гена, кодирующего CAR-рецептор, не исключает возможность мутаций последующих регуляторных событий. Генетическая предрасположенность может проявляться с гаплотипом DR4-DQw4 [17].

Таким образом, образование CAR-рецептора у 65% больных ДКМП играет ключевую роль в молекулярном определении кардиотропизма физиологически несвязанных вирусов Коксаки и аденовирусов [12].

Вирус внедряется в кардиомиоциты из микроциркуляторного русла непосредственно через поры в эндотелии капилляра и опосредованно — через клетки, мигрирующие через эндотелиальный барьер (по типу «Троянского коня»), а также после внедрения в эндотелиальные клетки капилляров [18]. Необ-

ходимо еще раз отметить, что вирусный агент может поразить клетки-мишени только в том случае, если эти клетки экспрессируют соответствующий рецептор(ы). Для коксаккивирусов и аденовирусов, как показано во время гибридизации *in situ*, этими клетками-мишенями могут быть кардиомиоциты [19]. Другие потенциально кардиотропные вирусы могут иметь иные клетки-мишени; например, парвовирус В19 определяется на клетках эндотелия сосудов сердца [20]. После внедрения в клетки-мишени, вирус может персистировать без репликации в течение длительного периода времени [21].

После инфицирования кардиотропным вирусом и распознавания его системой HLA макрофагов и лимфоцитов развивается первичный иммунный ответ на синтезированные вирусом белки [21, 22].

Дальнейшее развитие заболевания связано с активацией Т-лимфоцитов, прежде всего макрофагов и Т-киллеров, вызывающих кардиоцитотоксические эффекты [23].

Макрофаги рассматривают в качестве маркеров вирусного поражения миокарда; они имеют большое значение в возникновении и прогрессировании воспалительного процесса, вызывая локальную выработку цитокинов, активизирующих сосудистый эндотелий и адгезию макромолекул. Эндотелий сосудов является посредником в активировании циркулирующих Т-клеток и их последующей трансэндотелиальной миграции в участок воспаления [24,25]. Выработка макрофагами цитокинов (опухолевый некротический фактор, интерлейкины) оказывает существенное влияние на прогрессирование повреждения миокарда.

Гипотеза аутоиммунного генеза поражения миокарда после вирусной инвазии основывается на выявлении антимиоцитарных антител в сыворотке больных вирусным М. Показано появление аутоантител против тяжелых α - и β -миозиновых цепей; эти антитела отмечены у 45% больных острым М и у 20% — хроническим [26,27]. Наконец, сам сердечный миозин, состоящий из двух тяжелых и легких цепей, может являться аутоантигеном, вызывающим прогрессирование аутоиммунных реакций [27].

Пораженная вирусом клетка экспрессирует на своей поверхности антигены большого комплекса гистосовместимости (БКГ), становясь клеткой-мишенью для Т-лимфоцитов. Т-лимфоциты, представленные в основном цитотоксическими Т-лимфоцитами и Т-хелперами, осуществляют «узнавание» чужеродных антигенов посредством своих структур, обладающих изогенностью с БКГ: I класс БКГ — для цитотоксических Т-лимфоцитов, II класс БКГ — для Т-хелперов.

Ранние исследования показали, что только некоторые виды ядродержащих клеток в течение короткого периода времени (до одной недели) экспрессируют на своей поверхности антигены БКГ I класса. Сюда относятся эндокринные клетки,

клетки репродуктивной системы, нейроны мозга, миоциты поперечно-полосатой и сердечной мускулатуры. Однако незадолго до реакции отторжения трансплантированного сердца в кардиомиоцитах и клетках эндотелия сосудов наблюдается высокий уровень экспрессии антигенов I и II классов [28].

Значительную роль в развитии цитотоксичности играют цитолитические Т-лимфоциты и Т-киллеры, содержащие в цитоплазматических гранулах перфорин — поры формирующий протеин (pore-forming-protein) [29]. Перфорин играет важную роль в цитолизе и служит маркером наличия Т-киллеров [29,30]. При экспериментальном М методами иммунно-электронной микроскопии и полимеразной цепной реакции (ПЦР) показано повреждение кардиомиоцитов перфорином, выделяемыми Т-киллерами [31,32].

Выход из Т-киллеров цитокинов способен вызвать экспрессию антигенов БКГ на соседних кардиомиоцитах, «подготавливая» последние для контакта с Т-клетками.

Образующиеся лимфоцитами цитокины обладают кардиодепрессивным и аритмогенным эффектами. Цитокины вызывают адгезию клеточных молекул, которые опосредуют трансэндотелиальное проникновение в миокард иммунных клеток эффекторов, действующих против белков вируса и обладающих перекрестной реактивностью к антигенам крипт миокарда. Усиление иммуно-опосредованного миоцитолита увеличивает содержание креатинфосфокиназы и тропонина у больных острым М с «инфарктоподобными» проявлениями.

Активное участие в иммунной реакции на стадии взаимосвязи клетка-клетка, адгезии и деструкции Т-киллеров отводится молекуле межклеточной адгезии-1 — ММА-1 (intracellular adhesion molecule-1), представляющей гликопротеид и относящейся к иммуноглобулинам. ММА-1 выделяется на поверхности эндотелиальных клеток сосудов, фибробластов и в гемопоэтических клетках. Экспрессия ММА-1 *in vitro* приводит к выбросу различными клетками цитокинов [33]. При создании экспериментального М показано, что усиление экспрессии антигенов БКГ I класса сопровождается также выходом ММА-1 [31], а в клинических работах выявлена высокая корреляция между содержанием ММА-1 и экспрессией антигенов I и II классов в биоптатах эндомиокарда больных М [34].

Как сказано ранее, ММА-1 ответственна за снижение при вирусной инвазии барьерной функции эндотелия.

Другим неантигеном, вызывающим ответ со стороны антител и Т-лимфоцитов, является митохондриальный переносчик аденозиндифосфат/аденозинтрифосфат (АДФ/АТФ), известный также как аденозин-нуклеотидный транслокатор. Последний обнаружен у 90% больных М и 60% пациентов с миокардитическим кардиосклерозом [35]. Связыва-

ние антител с митохондриальным переносчиком ведет к нарушению метаболизма клеточных мембран, повреждению энергетики и сократительной функции клетки [36]. Соединения этого белка-переносчика обладают перекрестными реакциями с Ca^{2+} -каналами клеточной мембраны, что способствует перегрузке кальцием клетки и ее гибели. Другие соединения переносчика с антителами обладают возможностью перекрестно реагировать с различными элементами цитоскелета — актин, тубулин, десмин, виментин, или внеклеточным матриксом (ВМ) — коллаген, ламинин [37,38].

Большое значение в развитии повреждения миокарда придают гомеостазу ВМ, играющего важную роль в структуре и функции сердечной мышцы. Синтез коллагена регулируется на клеточном уровне, появление депозитов коллагена зависит от баланса между матричными металлопротеазами (ММ) и тканевыми ингибиторами металлопротеаз (ТИМ). Возможно, что действие цитокинов, принимающих участие в патогенезе воспаления, лежит в основе повреждения системы ММ и ТИМ, метаболических изменений интерстициальной ткани, что ведет к ремоделированию левого желудочка (ЛЖ), его дисфункции и формированию симптомокомплекса, неотличимого от ДКМП [39].

Сердечный интерстиций представляет собой комплекс коллагеновой сети, состоящей в основном из коллагена I и II типов, являющегося своеобразными «строительными лесами» для кардиомиоцитов. ВМ складывается из белков основной мембраны — коллагена IV типа, ламинина, протеогликанов, гликозамигликанов и биоактивных сигнальных молекул. Состав ВМ зависит от баланса между его компонентами.

Синтез всех пяти видов коллагена происходит из проколлагенов посредством действия миокардиальных фибробластов. Эти клетки продуцируют и другие белки ВМ, такие как фибринонектин. Различные факторы воспаления — интерлейкины, тромбоцито-зависимый фактор роста, ангиотензин II и альдостерон, повреждают способность фибробластов синтезировать коллаген. Факторы роста и цитокины влияют на деградацию коллагена и непосредственно путем модуляции экспрессии ММ и их тканевых ингибиторов. ММ ответственные за деградацию белков ВМ [40].

Основные молекулярные механизмы, участвующие при вирусном поражении миокарда, представлены в таблице 1.

Отечественная медицина всегда рассматривала диагностику и дефиницию заболевания в неразрывной связи с его этиопатогенезом. Не вызывает сомнения, например, что развитие ишемической болезни сердца с процессами кардиосклероза, с наличием или отсутствием ЗСН, должно обозначаться термином «постинфарктный кардиосклероз» или «диффузный кардиосклероз».

Таблица 1

Молекулярные механизмы, участвующие в вирусном поражении сердца

Процесс	Структура	Молекула	Известные положения
Внедрение вируса и миграция	Вирусный рецептор: вируса Коксаки и аденовируса	CAR	Трансмембранный белок (два внутриклеточных, один – мембранно-связанный, один – внутриклеточный) Множество изоформ с альтернативным соединением CAR-посредника РНК Множество изоформ с альтернативным соединением CAR-посредника РНК Рецептор для аденовирусов и коксакивирусов. Кооперируется с рецептором DAF, опосредующий внедрение вируса Коксаки Обладает тканевой специфичностью и регуляторной экспрессией у животных и человека Увеличение регуляции при ДКМП у человека и экспериментальном миокардите
	Вирусный рецептор: вируса Коксаки и аденовируса	DAF	Рецептор для вируса Коксаки, кооперирующийся с CAR Признаки экспрессии у человека не известны
	Вирусный рецептор: вируса Коксаки и аденовируса	Интегрины $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$	Общие рецепторы для аденовирусов, кооперирующийся с CAR Признаки экспрессии у человека не известны
	Вирусный рецептор: парвовирус B19	Р антиген	Эндотелиальные клетки миокарда, но не кардиомиоциты
	Вирусный рецептор: Семейство иммуноглобулинов		ICAM-1 для риновирусов PVR для полиовирусов CD4 для ВИЧ I типа
Репликация вируса	Взаимодействия вирус - клетка-хозяин	Клеточная транскрипция, факторы транскрипции и транскрипции сигнала	Связывание цитомегаловирусов на клеточной поверхности активирует ядерный фактор каппаВ Связывание вируса Эпштейна-Барр со своим рецептором CR2 активирует сигнальную систему В-клеток Связывание аденовируса со своими корецепторами (α_v интегрины) активирует MARK-сигнальную систему В целом, вирусы модулируют различные механизмы, включая клеточную транскрипцию, вовлечение РНК, трансляцию и репликацию ДНК
Запускаемые вирусом иммунные механизмы	Антивирусные эффекторные клетки	Клетки CD4/CD8	Контроль за профилем цитокинов
	Иммунный сигнал	Рецепторы Т-клеток	Широкое вовлечение Т-киллеров
	Аутоиммунитет	Цитокины	Факторы, стимулирующие аутоиммунный миокардит в эксперименте (комплемент, TNF-альфа, IL-4, IL-12) или подавляющие (IFN-гамма, IL-10, CTLA-4).

Примечание: CTLA – цитотоксический Т-лимфоцитный антиген, DAF – фактор ускорения разрушения, ICAM – молекула межклеточной адгезии, IFN – интерферон, IL – интерлейкин, MARK – митоген-активирующая протеинкиназа, PVR – полиовирусный рецептор, TNF – опухолевый некротический фактор, РНК – рибонуклеиновая кислота, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота (по Poller W, Fechner H, et al. Eur Heart J 2002; 4(Suppl.II): 118-30).

Определение ДКМП в 1980г как «заболевания мышцы сердца неизвестной или неясной этиологии» делало невозможным употребление термина кардиопатия с иными прилагательными, кроме дилата-

ционная, рестриктивная и гипертрофическая [41].

Толкование ДКМП как «заболевание миокарда, связанное с дисфункцией сердца» открыло путь к весьма широкой и практически ничем не

ограниченной интерпретации термина кардиомиопатия. Это привело, например, к своеобразному «монстру» — ишемической кардиомиопатии [42].

Sangiorgi M. 2003 [43] по этой причине предлагает исключить из определения кардиомиопатии «ишемическую», «клапанную» и «гипертензивную» формы заболевания; одновременно, что вполне логично, рассматривать в рамках этой патологии, кроме дилатационной, гипертрофической и рестриктивной — аримогенную кардиомиопатию.

Таким образом, вирусное поражение миокарда, даже в отсутствии виремии, часто протекает с активацией различных молекулярных и клеточных механизмов реализации взаимодействия вирус-клетка-хозяин и свидетельствует о воспалительном характере заболевания, наиболее полно и точно отражающееся в дефиниции М. Данные литературы свидетельствуют, что гистологическое исследование миокарда при ЭМБ, клеточное типирование лимфоцитов, определение ПЦР в отношении известных кардиотропных вирусов и другие методы исследования не позволяют усомниться в воспалительном, а не идиопатическом повреждении миокарда. Это положение относится к любой стадии вирусного повреждения сердечной мышцы.

Аналогичные положения относятся к проблеме вирусных гепатитов, при которых происходят процессы фиброза, активации клеточных и молекулярных механизмов вирусной инвазии; тем не менее, положение о вирусной природе болезни, даже в отсутствии виремии, остается незыблемым [44].

Еще раз следует подчеркнуть, что продолжающиеся процессы ремоделирования миокарда с развитием интерстициального и периваскулярного кардиосклероза следует обозначать термином «миокардитический кардиосклероз».

Несомненную сложность вызывает дифференциальная диагностика М и миокардитического кардиосклероза. Далласские гистологические критерии М — количественные показатели лимфоцитарной инфильтрации и лизис кардиомиоцитов, оказываются не приемлемыми в диагностике М на поздней стадии заболевания, т.к. они наблюдаются у меньшинства больных; кроме того, не удастся избежать субъективизма в оценке гистологических признаков М [6,45]. В 1995г были доложены результаты исследования МТТ (Myocarditis Treatment Trial). По результатам ЭМБ и критериев Далласа М был диагностирован у 214 из 2233 больных (10%); из них позже 111 (!) были выведены из исследования в связи с наличием критериев исключения [46].

Таким образом, данные литературы позволяют предположить, что у большинства больных кардиомиопатией, развившейся по неизвестной причине, и обозначенной как ДКМП, на различных стадиях заболевания обнаруживают вирусные клеточно-молекулярные реакции. Идентификация последних заставляет пересматривать диагноз в пользу вирусного М или миокардитического кардиосклероза. Лишь полное отсутствие у конкретного больного маркеров вирусного повреждения миокарда может послужить основанием в пользу диагноза ДКМП.

Литература

1. McCarthy RE III, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (non-fulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 342: 690-5.
2. D'Ambrosio A., Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 2001; 85: 499-504.
3. Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, et al. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 14: 2582-9.
4. Terasaki F, Okabe M, Hayashi T, et al. Myocardial inflammatory cell infiltrates in cases of dilated cardiomyopathy: light microscopic, immunohistochemical, and virological analyses of myocardium specimens obtained by partial left ventriculectomy. *J Card Surg* 1999; 14: 141-6.
5. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Heart Organisation/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-2.
6. Noutsias M, Pauschinger M, Schultheiss H-P, Khl U. Advances in the immunohistological diagnosis of inflammatory cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2002; 4(Suppl.II): 154-62.
7. Атрошенко Е.С. Кардиомиопатия инфекционного генеза: воспалительные и аутоиммунные механизмы формирования сердечной недостаточности. *Сердце* 2003; 6: 297-9.
8. Calabrese F, Thiene G. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular biological aspects. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 11-25.
9. Bergelson J, Cunningham J, Droguett G, et al. Isolation of a common receptor for coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. *Science* 1997; 275: 1320-3.
10. Tomko R, Xu R, Philipson L. HCAR and MCAR: the human and mouse cellular receptor for subgroup C adenoviruses and group B coxsackieviruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3352-6.
11. Fechner H, Haack A, Wang H, et al. Expression of coxsackie-adenovirus-receptor and α_v integrin does not correlate with adenovector targeting in vivo indicating anatomical vector barriers. *Gene Ther* 1999; 6: 1520-35.
12. Noutsias F, Fechner H, Jonge Hd, et al. Human coxsackie-adenovirus-receptor is co-localized with integrins $\alpha_v\beta_3$ and $\alpha_v\beta_1$ on the cardiomyocyte sarcolemma and upregulated in dilated cardiomyopathy; implications for cardiotropic viral infections. *Circulation* 2001; 104: 275-80.
13. Poller W, Fechner H, Noutsias M, et al. The molecular basis of cardiotropic viral infections. *Europ Heart J* 2002; 4(Suppl.II): 118-30.
14. Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss H, et al. Expression of cell adhesion molecules in dilated cardiomyopathy: evidence for endothelial activation in inflammatory cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 2124-31.
15. Fechner H, Haack A, Wang H, et al. Expression of coxsackie-adenovirus-receptor and α_v integrin does not correlate with adenovector targeting in vivo indicating anatomical vector barriers. *Gene Ther* 1999; 6: 1520-35.

16. Pickles R, McCarty D, Matsui H, et al. Limited entry of adenovirus vectors into well-differentiated airway epithelium is responsible for inefficient gene transfer. *J Virol* 1998; 72: 6014-23.
17. Carlquist JF, Menlove RL, Murray MB, et al. HLA class II (DR and DQ) antigen associations in idiopathic dilated cardiomyopathy. Validation study and meta-analysis of published HLA association studies. *Circulation* 1999; 83: 515-22.
18. Klingel K, Rieger P, Mall G, et al. Visualisation of enteroviral replication in myocardial tissue by ultrastructural in situ hybridisation: identification of target cells and cytopathic effects. *Lab Invest* 1998; 78: 1227-37.
19. Kandolf R, Ameis D, Kirschner P, et al. In situ detection of enteroviral genomes in myocardial cells by nucleic acid hybridization: An approach to the diagnosis of viral heart disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 6272-6.
20. Klingel AK, Sauter M, Bock CT, et al. Parvovirus B19-infected myocardial and endothelial cells: a cause of disturbed coronary microcirculation? *Z Kardiol* 2002; 91: 144-7.
21. Pauschinger M, Doerner A, Kuehl U, et al. Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. *Circulation* 1999; 99: 889-95.
22. Tureson C. Endothelial expression of MHC class II molecules in autoimmune disease. *Curr Pharm Dis* 2004; 10: 129-43.
23. Huber SA, Job LP. Cellular immune mechanisms in coxsackievirus group B, type 3 induced myocarditis in Balb/C mice. *Adv Exp Med Biol* 1983; 161: 491-508.
24. Khl U, Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss H-P. Immunological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy. *Heart* 1996; 75: 295-300.
25. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346: 425-34.
26. Caforio ALP, Grazzini M, Mann JM, et al. Identification of the alpha and beta myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 85: 1734-42.
27. Wang Z, Liao Y, Dong J, et al. Clinical significance and pathogenic role of anti-cardiac myosin autoantibody in dilated cardiomyopathy. *Chin Med J* 2003; 116: 499-502.
28. Milton AD, Fabre JW. Massive induction of clones type class I and class II major histocompatibility complex antigens in rejecting cardiac allografts in the heart. *J Exp Med* 1985; 161: 98-112.
29. Young JDE. Killing of target cells by lymphocytes: A mechanistic view. *Physiol Rev* 1989; 69: 250-314.
30. Young LHY, Klavinskis LS, Oldstone MBA. In vivo expression of perforin by DB8+ lymphocytes during an acute viral infection. *J Exp Med* 1989; 169: 2159-71.
31. Seko Y, Ymazaki T, Shinkai Y. Cellular and molecular basis for the immunopathology of the myocardial cell damage involved in acute viral myocarditis with special reference to dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1992; 56: 1062-72.
32. Yigzhen Y, Dingding X, Yangang S. Expression of perforin and Fas lagand in infiltrating cells in murine myocardium with acute myocarditis caused by Coxsackievirus B3. XIX Congr of the Europ Society of Card. *Eur Heart J* 1997; 18(Ref): 2949.
33. Griffiths GEM, Voorhees JJ, Nickoloff BJ. Characterization of intracellular adhesion molecule-1 and HLA-DR expression in normal and inflammed skin: Modulation by recombinant gamma interferon and tumor necrosis factor. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 617-29.
34. Wojnicz R, Kozielska E, Szczurek K, et al. HLA, ICAM-1 and VCAM-1 molecules in the endomyocardial biopsy specimens - patients with clinically suspected myocarditis. XIX Congr of the Europ Society of Card. *Eur Heart J* 1997; 18(Ref): 3467.
35. Takemoto M, Kusachi S, Urabe N, et al. Auto-antibody against adenine nucleotide translocator in dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Jpn Circ J* 1993; 57: 1150-8.
36. Schultheis H-P. The mitochondrium as antigen in inflammatory heart disease. *Eur Heart J* 1987; 8: 139-42.
37. Wolf PG, Kuhl V, Schultheiss HP. Laminin distribution and autoantibodies to laminin in dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Am Heart J* 1989; 117: 1306-9.
38. Herzum M, Maisch B. Humoral and cellular immune reactions to the myocardium in myocarditis. *Herz*; 17: 91-8.
39. Pauschinger M, Chandrasekharan K, Schultheiss HP. Myocardial remodeling in viral heart disease: possible interactions between inflammatory mediators and MMP-TIMP system. *Heart Fail Rev* 2004; 9: 21-31.
40. Pauschinger M, Chandrasekharan K, Li J, et al. Inflammation and extracellular matrix protein metabolism: two sides of myocardial remodeling. *Eur Heart J* 2002; 4(Suppl.I): 149-53.
41. The WHO/ISFC Task Force. Report of the WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Brit Heart J* 1980; 44: 672-3.
42. The WHO/ISFC Task Force. Report of the 1995 WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-2.
43. Sangiorgi M. Clinical and epidemiological aspects of cardiomyopathies: a critical review of current knowledge. *Eur J Int Med* 2003; 14: 5-17.
44. Znoiko O, Yuschuk N. Invasive and non-invasive monitoring of hepatitis C virus-induced liver fibrosis: alternatives or complements. *Curr Pharm Biotech* 2003; 4: 195-209.
45. Caforio AL, Baboonian C, MacKenna WJ. Postviral autoimmune heart disease: fact or fiction? *Eur Heart J* 1997; 18: 1051-5.
46. Hahn EA, Hartz VL, Moon TE, et al. The Myocarditis Treatment Trial: Design, methods and patient enrolment. *Eur Heart J* 1995; 16: 162-7.

Поступила 19/04-2004