

Роль иммунной системы в развитии и прогрессировании вирусного повреждения миокарда

И.М. Хегай¹, И.И. Трунина^{1,2}, Т.А. Чеботарева³, Г.К. Ходикян⁴, П.В. Шумилов¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗМ, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, Москва, Россия

Immune system in development and progression of viral myocardial damage

I.M. Khagai¹, I.I. Trunina^{1,2}, T.A. Chebotareva³, G.K. Khodikyan⁴, P.V. Shumilov¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Bashlyeva Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration

В обзоре представлены сведения о роли иммунной системы в развитии и прогрессировании кардиальной патологии, вызванной вирусной инфекцией. Показана роль лимфоцитов (Т-хелперов-17 – Th17) в персистенции вируса в ткани миокарда. Приведены сведения о повышении уровня интерлейкина-17А, основного цитокина Th17 у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, что доказывает роль этих клеток в прогрессировании кардиальной патологии. Обсуждается роль Т-регуляторных (Treg) лимфоцитов при воспалительном поражении сердца.

Ключевые слова: дети, вирусный миокардит, дилатационная кардиомиопатия, Т-лимфоциты, регуляторные Т-клетки, Т-хелперы-17.

Для цитирования: Хегай И.М., Трунина И.И., Чеботарева Т.А., Ходикян Г.К., Шумилов П.В. Роль иммунной системы в развитии и прогрессировании вирусного повреждения миокарда. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(3): 27–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-27-33

This review demonstrates the role of the immune system in the development and progression of cardiac pathology caused by viral infection. The authors describe the role of lymphocytes (T-helper-17–Th17) in the viral persistence in myocardial tissue. They provide the information on increased level of interleukin-17A, the main Th17 cytokine in patients with dilated cardiomyopathy, which proves role of these cells in the progression of cardiac pathology. They discuss the role of T regulatory (Treg) lymphocytes in inflammatory heart disease.

Key words: children, viral myocarditis, dilated cardiomyopathy, T-lymphocytes, regulatory T-cells, T-helper-17 cells.

For citation: Khagai I.M., Trunina I.I., Chebotareva T.A., Khodikyan G.K., Shumilov P.V. Immune system in development and progression of viral myocardial damage. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66(3): 27–33 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-27-33

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Хегай Ирина Михайловна – асп. кафедры госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина Российского национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-4979-9733 e-mail: Im.kabu@gmail.com

Трунина Инна Игоревна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина Российского национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. отделением кардиологии Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, гл. внештатный детский специалист-кардиолог Департамента здравоохранения Москвы, ORCID: 0000-0001-9627-2833

Шумилов Петр Валентинович – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина Российского национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-9567-6761 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Чеботарева Татьяна Александровна – д.м.н., проф. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6607-3793 123242 Москва, Баррикадная ул. 2/1, стр. 1

Ходикян Гита Карапетовна – ст. преподаватель Института общественных наук Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, ORCID: 0000-0001-8505-6190 119571 Москва, проспект Вернадского, д. 82

Существует ряд биологических механизмов, защищающих многоклеточный организм от патогенов окружающей среды, и один из таких механизмов – иммунитет [1]. При благоприятном для организма течении воспалительного процесса в ответ на проникновение чужеродного агента происходят существенные изменения субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, а также других клеток иммунной системы и синтезируемых ими белков (цитокинов). Это приводит к завершению воспаления и полному выздоровлению [2]. Однако при определенных обстоятельствах возможно развитие процесса по иным сценариям. В одном случае механизмы иммунного ответа могут быть недостаточно эффективными для элиминации патогена из организма, что ведет к хроническому течению инфекции [3]. В другом случае иммунная система может провоцировать развитие патологических процессов в органах, в которых инфекционный агент играет триггерную роль [4]. В обоих случаях воспалитель-

ный процесс способен прогрессировать, приводя к повреждению тканей и к активации аутоиммунных механизмов повреждения. Исследования роли иммунной системы в возникновении и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии широко представлены в отечественной и зарубежной литературе. Так, в ряде публикаций описывается роль клеток иммунной системы, провоспалительных цитокинов и аутоантител в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы [5–9].

Несмотря на многообразие факторов, способных привести к воспалительному поражению сердца, одним из наиболее частых агентов в детской популяции служит вирусная инфекция. Связь патологии сердца с предшествующей инфекцией отмечается, по различным данным, у 50–80% больных с воспалительными изменениями миокарда [10]. Известно, что кардиальные симптомы могут проявиться через 7–28 дней после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции [10]. При этом с момента возникновения инфекции до появления клинических признаков миокардита может пройти продолжительное время, за которое происходит спонтанная или иммуноопосредованная элиминация возбудителя из организма. Указанные данные могут объяснить отрицательные результаты поиска вирусов или их геномов в биоматериале, что представляет серьезную проблему в изучении и статистической обработке данных по вирусным поражениям сердца [10, 11].

В ходе текущего воспаления в патологический процесс могут вовлекаться не только оболочки сердца, но и его проводящая система и эндотелий сосудов [12]. Известно, что риск поражения сердечно-сосудистой системы выше при инфицировании вирусами, которые носят обобщенное название «кардиотропные». К ним относится группа герпес-вирусов, аденовирусы, энтеровирусы, парвовирус человека B19 и т.д. [13, 14]. Наибольшей кардиотропностью обладают энтеровирусы, которые поражают миокард в 5–15% случаев [12]. В последние годы, благодаря применению молекулярных методов обнаружения генетического материала возбудителя в крови и тканях организма, наблюдается эпидемиологический сдвиг от преимущественного выявления энтеро- и аденовирусов в ткани миокарда в сторону выявления парвовируса B19, вируса герпеса человека 6-го типа и вируса цитомегалии [15].

Ряд работ указывает, что вирусы поражают различные клетки-мишени в сердце. Так, адено- и энтеровирусы тропны к кардиомиоциту, при этом для проникновения внутрь клетки вирусы пользуются специфическим Коксаки-аденовирусным рецептором. Парвовирус B19 в основном инфицирует эндотелиальные клетки миокарда, вирус герпеса человека 6А может напрямую поражать кардиомиоциты, тогда как вирус герпеса человека 6В инфицирует клетки эндотелия сосудов [16, 17].

Персистенция кардиотропных вирусов или течение инфекционного процесса с высокой репликативной активностью вируса не всегда и не у всех лиц приводит к поражению сердца [14]. Согласно работе R. Dennert и соавт. [18] почти 90% людей в течение своей жизни заражаются одним или несколькими кардиотропными вирусами, при этом только у немногих развиваются клинические симптомы поражения сердца. Из изложенного становится очевидно, что, помимо самого возбудителя, на развитие кардиальных осложнений влияют состояние иммунной системы и ряд других факторов, среди которых генетическая предрасположенность и возраст заболевшего. Зависимость характера течения заболевания от возраста пациента можно проследить на примере миокардита. У детей заболевание чаще всего протекает без выраженных кардиальных симптомов, отсутствие своевременной диагностики и терапии может приводить к формированию кардиомиопатии. В то же время первым и единственным проявлением миокардита может быть внезапная сердечная смерть [13]. Дети составляют более уязвимую возрастную группу при течении инфекции, вызванной аденовирусом, тропным к кардиомиоцитам. Примерно 75% поражений сердца при данном заболевании приходится на детский возраст, в то же время на возраст до 5 лет приходится 35–40% случаев кардиомиопатий [12].

Генетическая особенность противовирусного реагирования иммунной системы также во многом определяет характер и тяжесть течения заболевания. D. Lassner и соавт. [19] изучили роль полиморфизма гена хемокинового рецептора-5 (CCR5) в тяжести течения энтеровирусной кардиомиопатии. Хемокиновый рецептор-5 экспрессирован на поверхности антигенпрезентирующих и иммунных эффекторных клеток. Его функция в организме неясна, однако известно, что рецептор играет большую роль в течение воспалительных реакций [20]. D. Lassner и соавт. [19] также выявили статистически значимую корреляцию между генотипом CCR5del32 и спонтанной вирусной элиминацией, сопровождающейся более благоприятным исходом у энтеровирус-позитивных пациентов с воспалительной кардиомиопатией.

Наиболее показательна роль иммунной системы в развитии и прогрессировании кардиальной патологии продемонстрирована на экспериментальных моделях Коксаки В3 вирусного и миозининдуцированного миокардита у грызунов. В 2003 г. J.W. Mason и соавт. [21] предложили выделять в развитии миокардита три фазы, позволяющие увидеть все патологические процессы, происходящие в миокарде, как цепь последовательных событий. В своей работе авторы попытались обобщить накопленные на тот момент знания о патогенетической связи миокардита и дилатационной кардиомиопатии и определить роль иммунной системы в развитии данных заболе-

ваний [21]. Первая фаза воспаления миокарда характеризуется проникновением вируса в миоциты. Вирус Коксаки серотипа В и некоторые аденовирусы используют общий трансмембранный рецептор (рецептор вируса Коксаки и аденовируса — КАР) для интернализации вирусного генома в миоцит. После проникновения вирусов острое повреждение миоцитов, индуцированное репликацией вируса, приводит к некрозу клеток, экспрессии внутриклеточных антигенов (например, кардиального миозина) и активации иммунной системы хозяина, которая проявляется воспалительной клеточной инфильтрацией и сдерживает попадание патогена в здоровые кардиомиоциты. Первая фаза миокардита завершается элиминацией вирусов (при адекватном иммунном ответе) или переходом во вторую. Вторая фаза миокардита — фаза аутоиммунного повреждения кардиомиоцитов развивается при активации аутоиммунного ответа в условиях элиминации чужеродного агента из организма. Этот процесс реализуется посредством следующих механизмов: 1) активации аутореактивных Т-клеток в ходе некроза кардиомиоцитов; 2) поликлональной активации лимфоцитов; 3) активации Т-клеток вследствие действия ряда факторов, в том числе цитокинов; 4) феномена молекулярной мимикрии [21, 22]. На роль генетических факторов среди возможных причин развития аутоиммунных заболеваний, а именно полиморфизма генов, вовлеченных в регуляцию иммунной системы, и внешних факторов, среди которых большое значение принадлежит инфекционным агентам, указывают M.D. Rosenblum и соавт. [23]. Третья фаза характеризуется процессами ремоделирования миокарда [21, 22].

В большинстве случаев течение миокардита заканчивается выздоровлением, однако у ряда лиц заболевание способно прогрессировать, сопровождаться патологическим ремоделированием миокарда, которое включает гипертрофию, тканевой фиброз, апоптоз кардиомиоцитов и дилатацию камер сердца со снижением сократительной способности миокарда [24]. По мнению S. Pankuweit и соавт. [25], на восприимчивость к вирусной инфекции, степень воспаления и персистенцию вирусной инфекции влияют не только штамм вируса, но и возраст и пол пациента.

Роль Т-клеточного звена иммунитета в развитии миокардита

В исследованиях на животных доказано, что сердце здоровой взрослой мыши содержит лейкоциты всех основных классов, включая мононуклеарные фагоциты, нейтрофилы, В- и Т-клетки [26]. При развитии воспалительных процессов количество привлекаемых в миокард клеток прогрессивно растет. Так, гистологически миокард пациентов с острым миокардитом характеризуется первичной очаговой клеточной инфильтрацией лимфоцитами, лейкоцитами, моноцитами и макрофагами [27]. Исследо-

вания на мышинных моделях продемонстрировали исключительную роль иммунной системы, а именно субпопуляции CD4⁺ Т-лимфоцитов в развитии и прогрессировании заболевания [28].

Впервые значение Т-клеток в патогенезе миокардита продемонстрировали J.F. Woodruff и соавт. в 1974 г. [29]. В последующие годы ученые проводили ряд исследований с целью подтверждения участия Т-клеток в патогенезе вирусного миокардита и определения подтипа Т-лимфоцитов, играющих ключевую роль в воспалительном повреждении миокарда. Так, М.А. Опаевский и соавт. в 1999 г. [30] продемонстрировали вклад субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток в развитие Коксаки В3 вирусного миокардита у мышей. С целью изучения вклада субпопуляций Т-клеток в восприимчивость хозяина к миокардиту, вызванному серотипом В3 вируса Коксаки, ученые исследовали мышей, лишенных CD4 (CD4^{-/-}), либо CD8 (CD8^{-/-}), либо обоих популяций клеток (CD4^{-/-}, CD8^{-/-}) или Т-клеточной цепи бета-рецептора (ТКР-бета^{-/-}). У мышей без CD8^{-/-} наблюдалось более тяжелое течение заболевания в сравнении с мышами без CD4^{-/-}. Однако удаление клеток обеих популяций (CD4 и CD8) эффективнее защищало мышей от развития миокардита [30].

В последующие годы научные исследования были направлены на определение значения Т-хелперов (Th) в патогенезе вирусного миокардита. Первоначально ключевая роль в возникновении миокардита отдавалась балансу Th1-/Th2-лимфоцитов [31]. Однако по мере развития иммунологии, после первого описания антигена цитотоксических Т-лимфоцитов 8-го типа (CTLA-8), позже переименованного в интерлейкин (IL)-17A, началось активное изучение клеток, продуцирующих данный цитокин [32, 33].

На протяжении долгого времени иммунологи придерживались концепции, согласно которой клетки CD4⁺ дифференцируются в два подкласса — Т-хелперы 1-го типа (Th1) и Т-хелперы 2-го типа (Th2). Однако по мере накопления новых данных стало очевидно, что данной концепции недостаточно для описания всех патологических процессов, происходящих в организме. История открытия Th17-лимфоцитов начинается с 2003 г., когда S. Aggarwal и соавт. [34] в своей работе определили решающую роль нового на тот момент цитокина — IL-23 в активации Т-клеток и продукции ими IL-17.

В 2005 г. L.E. Harrington и соавт. [35] опубликовали данные, в которых бросили вызов парадигме общего пути развития Т-хелперов, выдвинутую в 1986 г., и предложил выделить еще одну субпопуляцию CD4⁺ Т-клеток. Этот Т-лимфоцит, продуцирующий IL-17A и ряд других цитокинов, таких как IL-17F, IL-21, IL-22, IL-26 и хемокиновый лиганд-20 (CCL20), был назван Т-хелпером-17, или Th17. Биологическая роль Th17-лимфоцитов и синтезируемых ими провоспалительных

цитокинов заключается в защите организма от вне- и внутриклеточных бактериальных патогенов, вирусов и грибов. Следует отметить, что при определенных условиях провоспалительные механизмы могут стать избыточными, приводя к повреждению тканей. Кроме того, позже было показано, что Th17-лимфоциты являются ключевыми клетками, участвующими в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Изучена роль Th17-лимфоцитов в патогенезе системной красной волчанки, ревматоидного артрита, энцефаломиелита, сахарного диабета, бронхиальной астмы и др. [36–38].

В 2010 г. J. Yuan и соавт. [39] продемонстрировали роль Th17-лимфоцитов в репликации вирусов. Путем инфицирования мышей линии BALB/c Коксаки вирусом В3 ученые моделировали у животных заболевание, сходное с вирусным миокардитом человека. Морфологически в сердце выявлялись очаговые клеточные инфильтраты, некроз и фиброз миокарда. В работе было обнаружено, что одновременно с увеличением репликации вируса в организме увеличивалось количество селезеночных Th17-лимфоцитов, а также повышался уровень мРНК IL-17 в миокарде и концентрация IL-17 в сыворотке крови, что сопровождалось прогрессированием повреждения тканей. После нейтрализации IL-17 путем введения антител к цитокину выраженность патологических изменений в миокарде уменьшалась, снижались как репликация вируса, так и уровень провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и IL-1b. Эти данные позволили авторам предположить роль Th17-лимфоцитов в репликации Коксаки В3 вируса у мышей с острым миокардитом, индуцированным вирусом [39]. Указанные данные хорошо согласуются с результатами, полученными Y. Xie и соавт. [40], которые в 2011 г. также выявили повышение уровня вирусной репликации, количества Th17-лимфоцитов в селезенке и уровня провоспалительного IL-17A в сыворотке крови у мышей с текущим миокардитом, индуцированным вирусом. Учеными отмечено, что в ответ на нейтрализацию IL-17 повышались продукция интерферона-гамма и активность Th1-клеток, приводя к эффективному контролю за уровнем вирусной репликации [40].

Роль интерферона-гамма при миокардите доказана еще в 2005 г. М. Афанасьевой и соавт. [41]. У мышей, утративших способность синтезировать интерферон-гамма или рецептор к нему, миокардит протекал тяжелее, чем у мышей контрольной группы. Помимо интерферона-гамма, способность ограничивать выраженность воспаления была проявлена и IL-10, одним из цитокинов Т-регуляторных (Treg) лимфоцитов. Введение крысам генетической конструкции, кодирующей IL-10, предотвращало развитие миокардита [42]. В последующие годы ученые проводили ряд исследований для определения роли Treg-лимфоцитов, баланса Treg- и Th17-лимфоцитов в норме и патологии. Было показано, что регуляторные Т-лимфо-

циты принадлежат к субпопуляции CD4 Т-лимфоцитов и характеризуются экспрессией биомаркера Foxp3 и CD25. Функция Treg-лимфоцитов связана с поддержанием гомеостаза организма. В последние годы показано, что Treg-лимфоциты подавляют большинство популяций иммунных клеток, включая лимфоциты, различные типы макрофагов, дендритные клетки и В-клетки [43]. Иммуносупрессивная функция Treg-лимфоцитов зависит от противовоспалительных цитокинов IL-10, IL-35 и трансформирующего фактора роста бета (TGF- β). Нарушение в синтезе и функционировании Treg-лимфоцитов может приводить к аномальному иммунному ответу и развитию различной патологии. В литературе представлены сведения о роли Treg-лимфоцитов в патогенезе таких заболеваний, как атеросклероз, артериальная гипертензия, ишемический инсульт, болезнь Кавасаки, легочная гипертензия [9, 44]. В модели экспериментального аутоиммунного миокардита у мышей и крыс число Treg-лимфоцитов обратно коррелировало с тяжестью заболевания. Существует ряд моделей вирусного миокардита, которые продемонстрировали защитную роль Treg-лимфоцитов в течении индуцированного вирусами миокардита у мышей [45].

Однако в литературе имеются и противоположные данные, демонстрирующие способность Treg-лимфоцитов усиливать воспаление при Коксаки В3 вирусном миокардите [24]. Так, в своем эксперименте X. Yuan и соавт. [39] обнаружили, что при экспериментальном Коксаки В3 вирусном миокардите у мышей одновременно увеличивалось содержание Treg- и Th17-лимфоцитов и синтезируемых ими цитокинов. Нейтрализация IL-17 приводила к снижению числа Treg-лимфоцитов, в то время как общее количество Т-лимфоцитов возрастало, что сопровождалось подавлением репликации вируса. Таким образом, исследование показало способность вируса индуцировать ранний иммуносупрессивный ответ за счет быстрой и устойчивой активации иммуносупрессивных Foxp3 Treg-лимфоцитов. Из приведенных авторами данных следует, что баланс между иммуносупрессивным действием Treg-лимфоцитов и провоспалительным действием Th17-лимфоцитов является ключевым фактором в нормальном иммунном ответе организма, а дисбаланс в этой системе приводит к развитию воспалительных и аутоиммунных заболеваний [40].

Роль Т-клеточного звена иммунитета в прогрессировании повреждения миокарда

В детской популяции течение миокардита в 46% случаев приводит к развитию кардиомиопатии [24]. На дилатационную кардиомиопатию, развившуюся вследствие перенесенного миокардита, приходится примерно 50% всех трансплантаций сердца [46]. Участие иммунной системы в развитии этого заболевания доказывается публикациями, описывающими повышение уровня аутоантител, реагирующих про-

тив внутриклеточных антигенов сердца у пациентов с дилатационной кардиомиопатией [47]. Существуют исследования, доказывающие роль IL-17A при хроническом аутоиммунном миокардите и дилатационной кардиомиопатии у мышей. В 2010 г. G. Baldeviano и соавт. [48] показали, что IL-17A-дефицитные мыши были защищены от ремоделирования сердца, возникающего вследствие острого миокардита, и у них не развивалась дилатационная кардиомиопатия. Спустя 8 лет S. Bansal и соавт. [49] обнаружили роль Treg-лимфоцитов в прогрессировании ремоделирования сердца при ишемической кардиомиопатии. В эксперименте ученые вызывали у мышей инфаркт миокарда и сердечную недостаточность путем лигирования коронарной артерии. Было выявлено, что ишемическая кардиомиопатия у мышей вызывает привлечение в очаг повреждения и активную пролиферацию Treg-лимфоцитов с провоспалительной и недостаточной иммуносупрессивной активностью. Эти Treg-лимфоциты с нарушенной функцией способствовали ремоделированию сердца, приводя к гипертрофии, фиброзу и неоваскуляризации тканей. Таким образом, авторы делают вывод, что дисфункция Treg-лимфоцитов может лежать в основе постоянного и хронического воспаления, наблюдаемого при сердечной недостаточности [49].

Большинство представленных в литературе исследований миокардита и дилатационной кардиомиопатии проводились на моделях грызунов. Одной из работ, проведенных у человека, является исследование, опубликованное в 2014 г. Н.П. Саниной и соавт. [50]. Ученые изучали особенности цитокинового профиля у больных с инфекционно-иммунным миокардитом и постмиокардитическим кардиосклерозом. Авторами было выявлено почти семикратное увеличение уровня IL-17A, IL-8 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора у больных с инфекционно-иммунным миокардитом. Их концентрация в сыворотке крови превышала норму во 2-ю неделю, к концу 1-го месяца и на 2-м месяце заболевания. Концентрации Th17-цитокинов оказались значительно повышенными и у больных с постмиокардитическим кардиосклерозом. Роль Th17-лимфоцитов в прогрессировании патологии сердца давно исследуется

учеными. Полученные данные динамики изменения концентраций Th17-цитокинов указывают на вероятную патогенетическую роль Th17-лимфоцитов в процессах ремоделирования миокарда [50, 51]. Сходные результаты были получены и зарубежными исследователями. Так, J. Myers и соавт. [46] у пациентов с миокардитом/дилатационной кардиомиопатией выявили Th17-иммунофенотип, который характеризовался повышением содержания Th17-лимфоцитов, провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TGF- β , IL-23), участвующих в реакциях Th17-лимфоцитов, и снижением количества Treg-лимфоцитов. Наиболее примечательно, что повышение содержания Th17-лимфоцитов коррелировало с проявлениями сердечной недостаточности. Таким образом, изменение в балансе Th17- и Treg-лимфоцитов у пациентов с миокардитом и дилатационной кардиомиопатией обуславливает актуальность углубленных исследований иммунопатогенеза для решения проблемы низкой эффективности диагностики и определения тактики ведения пациентов с указанными заболеваниями.

Заключение

Поражение миокарда вследствие перенесенной инфекции — тяжелое осложнение, которое может привести к инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни. Особенно уязвимы дети, на которых приходится большая часть заболеваний, вызванных вирусами, тропными к миокарду. Значение иммунной системы в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии недостаточно изученная область. В то же время очевидно, что иммунная система играет важную роль в возникновении и прогрессировании поражений миокарда. Возрастающее понимание роли иммунной системы в генезе кардиальной патологии открывает для ученых возможность для поиска и разработки новых путей фармакологической модуляции Th17-зависимых иммунопатологических процессов у пациентов. Выявление закономерных реакций иммунной системы в ответ на вирусную инфекцию, сопровождающуюся развитием кардиальных осложнений, поможет в ранние сроки начать адекватное лечение и предупредить прогрессирование заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Klimov V.V. From basic to clinical immunology. Springer International Publishing, Cham, Switzerland, 2019; 391.
2. Newton A.H., Cardani A., Braciale T.J. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. *Seminars in immunopathology*. Springer Berlin Heidelberg 2016; 38(4): 471–482. DOI: 10.1007/s00281-016-0558-0
3. Rosendahl H.S., van Beek J., de Jonge J., Luytje W., van Baarle D. T cell responses to viral infections — opportunities for peptide vaccination. *Front Immunol* 2014; 5: 171–182. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00171
4. Дегтярева Е.А., Новикова Ю.Ю., Кантемирова М.Г., Куфа М.А., Павлова Е.В., Скоропупов А.А. Этапный подход к диагностике хронического миокардита у ребенка с хроническим тонзиллитом. *Трудный пациент* 2017; 15(8–9): 43–46. [Degtyareva E.A., Novikova Yu.Yu., Kantemirova M.G., Kufa M.A., Pavlova E.V., Skoropupov A.A. Consecutive approach to the diagnosis of chronic myocarditis in a child with chronic tonsillitis. *Trudnyj patsient* 2017; 15(8–9): 43–46. (in Russ.)]
5. Кантемирова М.Г., Луценко Я.В., Абросимова А.А., Кузьменко Л.Г., Полетаев А.Б., Дегтярева Е.А. Особенности

- спектра кардиоспецифических аутоантител у детей с аритмиями. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2010; 55(2): 68–72. [Kantemirova M.G., Lutsenko Ya.V., Abrosimova A.A., Kuzmenko L.G., Poletayev A.B., Degtyareva E.A. The spectrum of cardiospecific autoantibodies in children with arrhythmias. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2010; 55(2): 68–72. (in Russ.)]
6. Полякова Е.Б., Школьников М.А. Значение аутоиммунных механизмов в патофизиологии синдрома слабости синусового узла у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2006; 51(5): 46–48. [Polyakova E.B., Shkolnikova M.A. Significance of autoimmune mechanisms in the pathophysiology of sick sinus syndrome in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2006; 51(5): 46–48. (in Russ.)]
 7. Котлукова Н.П., Артеменко О.И., Давыдова М.П., Архангельская О.Н., Курбатова Л.А. Участие провоспалительных цитокинов в формировании легочной гипертензии при врожденных пороках сердца. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2010; 89(3): 27–31. [Kotlukova N.P., Artemenko O.I., Davydova M.P., Arhangel'skaya O.N., Kurbatova L.A. Participation of pro-inflammatory cytokines in the formation of pulmonary hypertension in congenital heart disease. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2010; 89(3): 27–31. (in Russ.)]
 8. García-Carrasco M., Soto-Santillà P., Mendoza-Pint C., González-Ramírez R., López-Carmona A., Munguía-Realpozo P. et al. The role of circulating regulatory T cell levels on subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk factors in women with systemic lupus erythematosus. Mediat Inflamm 2018; 2018: 1–8. DOI: 10.1155/2018/3271572
 9. Albany C.J., Trevelin S.C., Giganti G., Lombardi G., Scottà C. Getting to the Heart of the Matter: The role of Regulatory T-cells (Tregs) in Cardiovascular Disease (CVD) and Atherosclerosis. Front Immunol 2019; 10: 2795–2805. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02795
 10. Антонова Т.В., Жевнерова Н.С. Вирусные миокардиты: этиология и патогенез, проблемы диагностики. Журнал инфектологии 2014; 5(2): 13–21. [Antonova T.V., Zhevnerova N.S. Viral myocarditis: etiology and pathogenesis, problems of diagnostics. Zhurnal infektologii 2014; 5(2): 13–21. (in Russ.)]
 11. Hufnagel G., Pankuweit S., Richter A., Schönian U., Maisch B., ESETCID Investigators. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID) First Epidemiological Results. Herz 2000; 25(3): 279–285. DOI: 10.1007/s000590050021
 12. Шарипова Е.В., Бабаченко И.В., Левина А.С. Поражение сердечно-сосудистой системы при вирусных инфекциях. Журнал инфектологии 2017; 9(4): 14–23. [Sharipova E.V., Babachenko I.V., Levina A.S. Defeat of the cardiovascular system in viral infections. Zhurnal infektologii 2017; 9(4): 14–23. (in Russ.)]
 13. Басаргина Е.Н. Миокардит у детей: трудности диагностики и лечения. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2015; 94(2): 152–160. [Basargina E.N. Myocarditis in children: problems of diagnosis and treatment. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2015; 94(2): 152–160. (in Russ.)]
 14. Ivanova S.K., Angelova S.G., Stoyanova A.P., Georgieva I.L., Nikolaeva-Glomb L.K., Mihneva Z.G. et al. Serological and molecular biological studies of parvovirus B19, coxsackie B viruses, and adenoviruses as potential cardiotropic viruses in Bulgaria. Folia medica 2016; 58(4): 250–256. DOI: 10.1515/folmed-2016-0036
 15. Maisch B., Pankuweit S. Current treatment options in (peri) myocarditis and inflammatory cardiomyopathy Herz 2012; 37(6): 644–656. DOI: 10.1007/s00059-012-3679-9
 16. Nielsen T.S., Hansen J., Nielsen L.P., Baandrup U.T., Baner J. The presence of enterovirus, adenovirus, and parvovirus B19 in myocardial tissue samples from autopsies: an evaluation of their frequencies in deceased individuals with myocarditis and in non-inflamed control hearts. Forensic Sci Med Pathol 2014; 10(3): 344–350. DOI: 10.1007/s12024-014-9570-7
 17. Reddy S., Eliassen E., Krueger G.R., Das B.B. Human herpesvirus 6-induced inflammatory cardiomyopathy in immunocompetent children. Ann Pediatr Cardiol 2017; 10(3): 259–268. DOI: 10.4103/apc.APC_54_17
 18. Dennert R., Crijns H.J., Heymans S. Acute viral myocarditis. Eur Heart J 2008; 29(17): 2073–2082. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn296
 19. Lassner D., Siegmund C.S., Kühl U., Rohde M., Stroux A., Escher F. et al. CCR5del32 genotype in human enteroviral cardiomyopathy leads to spontaneous virus clearance and improved outcome compared to wildtype CCR5. J Transl Med 2018; 16(1): 249–260. DOI: 10.1186/s12967-018-1610-8
 20. Fantuzzi L., Tagliamonte M., Gauzzi M.C., Lopalco L. Dual CCR5/CCR2 targeting: opportunities for the cure of complex disorders. Cell Mol Life Sci 2019; 76(24): 4869–4886. DOI: 10.1007/s00018-019-03255-6
 21. Mason J.W. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. Cardiovascular Res 2003; 60(1): 5–10. DOI: 10.1016/S0008-6363(03)00437-1
 22. Kindermann I., Barth C., Mahfoud F., Ukena C., Lenski M., Yilmaz A. et al. Update on myocarditis. J Amer Coll Cardiol 2012; 59(9): 779–792. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.074
 23. Rosenblum M.D., Remedios K.A., Abbas A.K. Mechanisms of human autoimmunity. J Clin Invest 2015; 125(6): 2228–2233. DOI: 10.1172/JCI178088
 24. Vdovenko D., Eriksson U. Regulatory Role of CD4. J Immunol Res 2018; 2018: 4396351. DOI: 10.1155/2018/4396351
 25. Pankuweit S., Portig I., Maisch B. Pathophysiology of cardiac inflammation: molecular mechanisms. Herz 2002; 27(7): 669–676. DOI: 10.1007/s00059-002-2421-4
 26. Swirski F.K., Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. Nat Rev Immunol 2018; 18(12): 733–744. DOI: 10.1038/s41577-018-0065-8
 27. Kühl U., Schultheiss H.P. Myocarditis in Children. Heart Fail Clin 2010; 6(4): 483–496. DOI: 10.1016/j.hfc.2010.05.009
 28. Zhao L., Fu Z. Roles of Host Immunity in Viral Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy. J Immunol Res 2018; 2018: 5301548. DOI: 10.1155/2018/5301548
 29. Woodruff J.F., Woodruff J.J. Involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of coxsackie virus B3 heart disease. J Immunol 1974; 113(6): 1726–1734.
 30. Opavsky M.A., Penninger J., Aitken K., Wen W.H., Dawood F., Mak T. et al. Susceptibility to myocarditis is dependent on the response of $\alpha\beta$ T lymphocytes to coxsackieviral infection. Circ Res 1999; 85(6): 551–558. DOI: 10.1161/01.RES.85.6.551
 31. Cunningham M.W. Cardiac myosin and the TH1/TH2 paradigm in autoimmune myocarditis. Am J Pathol 2001; 159(1): 5–12. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61665-3
 32. Kuwabara T., Ishikawa F., Kondo M., Kakiuchi T. The role of IL-17 and related cytokines in inflammatory autoimmune diseases. Mediat Inflamm 2017; 2017: 3908061. DOI: 10.1155/2017/3908061
 33. Sugaya M. The Role of Th17-Related Cytokines in Atopic Dermatitis. Inter J Mol Sci 2020; 21(4): 1314. DOI: 10.3390/ijms21041314
 34. Aggarwal S., Ghilardi N., Xie M.H., de Sauvage F.J., Gurney A.L. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. J Biol Chem 2003; 278(3): 1910–1914. DOI: 10.1074/jbc.M207577200
 35. Harrington L.E., Hatton R.D., Mangan P.R., Turner H., Murphy T.L., Murphy K.M. et al. Interleukin 17—producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. Nat Immunol 2005; 6(11): 1123–1132. DOI: 10.1038/ni1254

36. Салмаси Ж.М., Санина Н.П., Макарьков А.И., Островский Е.И., Линник А.П., Хишова Н.Н. Роль Th17-опосредованных механизмов иммунорегуляции в патогенезе воспалительных поражений миокарда. Российский иммунологический журнал 2012; 6(3): 211–222. [Salmasi J.M., Sanina N.P., Makarkov A.I., Ostrovsky E.I., Linnik A.P., Khishova N.N. The role of Th17 mediated mechanisms of immune regulation in pathogenesis of inflammatory heart disease. Rossiiskii immunologicheskii zhurnal 2012; 6(3): 211–222. (in Russ.)]
37. Noack M., Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. Autoimmun Rev 2014; 13(6): 668–677. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.12.004
38. Yasuda K., Takeuchi Y., Hirota K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases. Semin Immunopathol 2019; 41(3): 283–297. DOI: 10.1007/s00281-019-00733-8
39. Yuan J., Yu M., Lin Q.W., Cao A.L., Yu X., Dong J.H. et al. Th17 Cells Contribute to Viral Replication in Coxsackievirus B3-Induced Acute Viral Myocarditis. J Immunol 2010; 185(7): 4004–4010. DOI: 10.4049/jimmunol.1001718
40. Xie Y., Chen R., Zhang X., Chen P., Liu X., Xie Y. et al. The role of Th17 cells and regulatory T cells in Coxsackievirus B3-induced myocarditis. Virol 2011; 421(1): 78–84. DOI: 10.1016/j.virol.2011.09.006
41. Afanasyeva M., Georgakopoulos D., Belardi D.F., Bedja D., Fairweather D., Wang Y. et al. Impaired up-regulation of CD25 on CD4+ T cells in IFN- γ knockout mice is associated with progression of myocarditis to heart failure. Proc Nat Acad Sci 2005; 102(1): 180–185. DOI: 10.1073/pnas.0408241102
42. Chang H., Hanawa H., Yoshida T., Hayashi M., Liu H., Ding L. et al. Alteration of IL-17 related protein expressions in experimental autoimmune myocarditis and inhibition of IL-17 by IL-10-Ig fusion gene transfer. Circ J 2008; 72(5): 813–819. DOI: 10.1253/circj.72.813
43. Shevryev D., Tereshchenko V. Treg Heterogeneity, Function, and Homeostasis. Front Immunol 2019; 10: 3100. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03100
44. Galeotti C., Kaveri S.V., Cimaz R., Koné-Paut I., Bayry J. Pre-disposing factors, pathogenesis and therapeutic intervention of Kawasaki disease. Drug Discov Today 2016; 21(11): 1850–1857. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.08.004
45. Shi Y., Fukuoka M., Li G., Liu Y., Chen M., Konviser M. et al. Regulatory T Cells Protect Mice Against Coxsackievirus-Induced Myocarditis Through the Transforming Growth Factor β -Coxsackie-Adenovirus Receptor Pathway. Circulation 2010; 121(24): 2624–2634. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.893248
46. Myers J.M., Cooper L.T., Kem D.C., Stavrikis S., Kosanke S.D., Shevach E.M. et al. Cardiac myosin-Th17 responses promote heart failure in human myocarditis. JCI Insight 2016; 1(9): 1–19. DOI: 10.1172/jci.insight.85851
47. San Martín M.A., García Á., Rodríguez F.J., Terol I. Dilated cardiomyopathy and autoimmunity: an overview of current knowledge and perspectives. Rev Esp Cardiol 2002; 55(5): 514–524. DOI: 10.1016/s0300-8932(02)76644-x
48. Baldeviano G.C., Barin J.G., Talor M.V., Srinivasan S., Bedja D., Zheng D. et al. Interleukin-17A Is Dispensable for Myocarditis but Essential for the Progression to Dilated Cardiomyopathy. Circ Res 2010; 106(10): 1646–1655. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.213157
49. Bansal S.S., Ismahil M.A., Goel M., Zhou G., Rokosh G., Hamid T. et al. Dysfunctional and proinflammatory regulatory T-lymphocytes are essential for adverse cardiac remodeling in ischemic cardiomyopathy. Circulation 2019; 139(2): 206–221. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036065
50. Санина Н.П., Палеев Ф.Н., Макарьков А.И., Мылов Н.М., Островский Е.И., Хишова Н.Н., и др. Цитокиновый профиль Th1-, Th2- и Th17-субпопуляций лимфоцитов при вирусных миокардитах. Альманах клинической медицины 2014; 35: 22–29. [Sanina N.P., Paleev F.N., Makarkov A.I., Mylov N.M., Ostrovskiy E.I., Khishova N.N. et al. Cytokine profile of Th1-, Th2- and Th17-lymphocyte subpopulations in infectious myocarditis. Al'manakh klinicheskoi meditsiny 2014; 35: 22–29. (in Russ.)] DOI: 10.18786/2072-0505-2014-35-22–29
51. Палеев Ф.Н., Санина Н.П., Макарьков А.И., Мылов Н.М., Островский Е.И., Хишова Н.Н., и др. Иммунологическая характеристика воспалительных заболеваний миокарда вирусной этиологии. Альманах клинической медицины 2014; 35: 12–21. [Paleev F.N., Sanina N.P., Makarkov A.I., Mylov N.M., Ostrovskiy E.I., Khishova N.N. Immunological features of inflammatory myocardial diseases due to viral infections. Al'manakh klinicheskoi meditsiny 2014; 35: 12–21. (in Russ.)] DOI: 10.18786/2072-0505-2014-35-12–21

Поступила: 14.08.20

Received on: 2020.08.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.