

УДК 616.127:616-092.18

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.103112>

# Імунопатологічні аспекти етіопатогенезу міокардиту

Ф.В. Гладких

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України  
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва НАМН України», Харків  
Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків

Міокардити – це група запальних захворювань серцевого м'яза на тлі відсутності гострої або хронічної ішемічної хвороби серця, які діагностуються за встановленими гістологічними, імунологічними та імуногістохімічними критеріями.

**Мета** – узагальнити сучасні відомості про імунопатогенез міокардиту за даними відкритих джерел інформації.

**Методи.** Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection та Google Scholar, у яких висвітлювались відомості про імунопатогенез міокардиту.

**Результати.** Вірусні інфекції, разом із деякими бактеріями та найпростішими, є найчастішою причиною виникнення міокардиту. Хронічна імунна стимуляція або автоімунітет при хронічному вірусному міокардиті є результатом неповного подолання вірусної інфекції або імуноопосередковане хронічне ураження тканин. Активна автоімунна відповідь при міокардиті людини як на клітинному, так і на гуморальному рівнях є імунологічним підґрунтям розвитку вказаної патології. Новою нозологічною одиницею вважають міокардит, спричинений COVID-19. На цей момент визначено чотири основні прояви міокардиту в контексті SARS-CoV-2: міокардит, пов'язаний із гострою інфекцією COVID-19, post-COVID-19, мультисистемний запальний синдром та міокардит, пов'язаний із вакцинацією. Автоімунні реакції ймовірно сприяють молекулярній мімікрії – активують вірус-специфічні Т-клітини, які атакують міокард. Під час цієї фази виробляються високі концентрації цитокінів (наприклад, фактор некрозу пухлини, інтерлейкіни-1а, -1b, -2 та інтерферон-γ. Ці цитокіни разом з антитілами проти вірусних і серцевих білків ще більше посилюють ураження серця та порушення систолічної функції внаслідок порушення скорочувального апарату і білків матриксу.

**Висновки.** CD4+ Т-клітини визначено як основні рушійні сили серцево-специфічного автоімунітету при міокардиті. Дисрегульовані популяції CD4+ Т-клітин та пов'язані з ними цитокіни є критичними для розвитку та прогресування міокардиту і можуть бути терапевтичними мішенями в розробці нових підходів до лікування.

**Ключові слова:** міокард, автоімунний міокардит, Т-клітини, інтерлейкіни, CD4+, цитокіни.

Гладких Федір Володимирович, докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна; ст. наук. співр. відділу променевої патології та паліативної медицини ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва НАМН України; мол. наук. співр. відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України

ORCID: 0000-0001-7924-4048

Scopus: 57226085532

Web of Science: 1507258

E-mail: [fedir.hladykh@gmail.com](mailto:fedir.hladykh@gmail.com)

Стаття надійшла до редакції 20 листопада 2023 року

Hladykh Fedir Volodymyrovych, Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty «Medicine», Doctoral student (Doctor of Sciences) of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V.N. Karazin Kharkiv National University; Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine, Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of NAMS of Ukraine; Junior Research fellow of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of NAMS of Ukraine

ORCID: 0000-0001-7924-4048

Scopus: 57226085532

Web of Science: 1507258

E-mail: [fedir.hladykh@gmail.com](mailto:fedir.hladykh@gmail.com)

Received 20.11.2023

**З**а визначенням Міжнародного товариства та Федерації кардіологів Всесвітньої організації охорони здоров'я міокардити – це група запальних захворювань серцевого м'яза на тлі відсутності гострої або хронічної ішемічної хвороби серця, які діагностуються за встановленими гістологічними, імунологічними та імуногістохімічними критеріями [35]. Термін «міокардит» був введений G. Sobernheim у 1837 р. За етіологічним фактором міокардити поділяють на інфекційні, неінфекційні та токсичні [26]. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2023 р. міокардит у поєднанні із серцевою дисфункцією та ремоделюванням шлуночків визначається як підтип постміокардитної кардіоміопатії [9]. Вважають, що значну кількість випадків міокардиту не діагностують вчасно через субклінічні або неспецифічні симптоми [17, 34]. Перелік можливих етіологічних чинників міокардиту постійно розширюється. Так нещодавно встановлено, що інгібітори імунних контрольних точок (immune-checkpoint-inhibitor – ICI), новий клас імуноонкологічної терапії, мають потенційні кардіотоксичні властивості, що викликають міокардит [6, 7].

За даними D. Vdovenko та співавторів [41] у хворих групи ризику міокардит може прогресувати до хронічної стадії, що зрештою призводить до патологічного ремоделювання серця, зокрема фіброзу тканин, гіпертрофію та апоптоз кардіоміоцитів, та спричиняє розширення камер серця з порушенням скоротливості – формування запальної дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП). Водночас за даними В.М. Коваленка та співавторів [27, 28] ДКМП більш доцільно розглядати як один із варіантів розвитку запального процесу. Це патогенетично важливо для призначення або непризначення імуносупресивної терапії, яка відрізняється при хронічному міокардиті, коли чинник і запальна реакція на нього, та ДКМП – коли вже є тільки наслідки процесу без суттєвої запальної активності. Загальна частота ДКМП серед випадків міокардиту точно невідома, але ретроспективні дослідження повідомляють, що 9–16 % випадків ДКМП мають гістологічні ознаки міокардиту, таким чином припускаючи тривале недіагностоване прогресування автоімунного запалення [5, 12]. Така увага до ДКМП, спричиненої міокардитом, зумовлена даними про те, що в пацієнтів із ДКМП розвивається серцева недостатність із високою летальністю [19]. Варто зазначити, що в 46 % дітей міокардит

призводить до кардіоміопатії [39], і, як повідомляється, до 20 % випадків раптової смерті в молодих осіб спричинене саме міокардитом [11].

Вірусні інфекції, разом із деякими бактеріями та найпростішими, є найчастішою причиною міокардиту. Крім того, токсини, вакцини та деякі лікарські засоби, а також системні автоімунні захворювання також можуть спровокувати автоімунну відповідь [31, 41]. Після пошкодження тканин міокарда будь-якої етіології з'являються раніше криптогенні серцеві антигени – альфа важкі ланцюги міозину, тропоніни тощо. Водночас недостатній кліренс та активація автоантигенпрезентуючих дендритних клітин у дренальних лімфатичних вузлах, як ланка специфічної гуморальної імунної відповіді, може призвести до порушення серцево-специфічної толерантності, викликаючи продукцію серцево-специфічних автоантитіл та автореактивних CD4+ Т-клітин [5]. На сьогодні доведено, що автоімунні механізми відіграють важливу роль у розвитку міокардиту та його прогресуванні до запальної ДКМП [41].

В Україні проблему міокардиту активно досліджують лікарі-науковці В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, А.С. Козлюк, Р.М. Кириченко та ін. [27].

**Мета** – узагальнити сучасні відомості про етіопатогенез міокардиту крізь призму імунопатології за даними відкритих джерел інформації.

## МЕТОДИ

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), в яких висвітлювались відомості про етіопатогенез міокардиту крізь призму імунопатології. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: міокардит, автоімунна кардіоміопатія, імунопатогенез міокардиту. На другому етапі вивчали резюме статей та вилучали публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей відповідно до критеріїв залучення до списку літератури та релевантність досліджень.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

### 1. Сучасне уявлення про етіологічні чинники розвитку міокардиту

Міокардит є дуже широким патологічним поняттям, оскільки не враховує тригер або специфічні імунологічні особливості, пов'язані із захворюванням. Як наслідок, міокардит можна класифікувати на основі його етіології [5].

Віруси є найпоширенішою причиною міокардиту і становлять близько 50–70 % усіх випадків. Запалення міокарда може стати ускладненням після інфікування вірусом грипу, аденовірусами, вірусом герпесу людини 6-го типу, парвовірусом В19 та ін. Через поєднання бактеріальної та вірусної інфекцій під час спалахів грипу диференціація грипозного міокардиту потребує особливої уваги [2].

В Європі та Північній Америці міокардит часто є ідіопатичним. Інфекції, викликані кардіотропними ентеровірусами, такими як вірус Коксаки В3 (*Coxsackievirus B3 – CVB3*), були пов'язані із захворюванням і розглядалися як збудники. Поширеність ентеровірусів, виявлених у біоптатах серця хворих на міокардит, становила 14–57 % [4, 33]. Проте причинну чи асоціативну роль деяких вірусних інфекцій у патогенезі міокардиту ще досліджують. В Європі та Північній Америці міокардит також діагностують у хворих на хворобу Лайма (бореліоз). Захворювання викликає бактерія *Borrelia burgdorferi*, яка передається через укуси інфікованого кліща. Відомо, що у близько 10 % пацієнтів із хворобою Лайма розвивається міокардит [25]. У Латинській Америці інфекції, викликані найпростішими *Trypanosoma cruzi* (хвороба Чагаса), є найпоширенішою причиною запальних захворювань серця [20].

Неінфекційними причинами міокардиту переважно є системні автоімунні захворювання та певні ліки [4, 36]. Міокардит спостерігали, наприклад, у пацієнтів із системним червоним вовчаком та міастенією. Останнім часом було зареєстровано численні випадки летального міокардиту у хворих на рак невдовзі після початку лікування інгібіторами імунних контрольних точок [30]. Інгібітори імунних контрольних точок належать до категорії препаратів (антитіл), спрямованих на негативні регулятори відповіді Т-клітин, такі як цитотоксичний білок-4, асоційований з Т-лімфоцитами (*Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 – CTLA-4*), білок програмованої клітинної смерті 1 (*Programmed cell death 1 – PD-1*) та

PD-1 ліганд (*Programmed death-ligand 1 – PD-L1*). Вважають, що інгібітори імунних контрольних точок можуть активувати серцево-специфічний автоімунний процес у схильних до цього осіб [16]. Сьогодні широко визнано, що автоімунні механізми залучені до розвитку та/або прогресування міокардиту [4].

Робочою групою Європейського товариства кардіологів узагальнено та структуровано відомості щодо етіологічних чинників міокардиту (табл. 1) [8].

Новою нозологічною одиницею є міокардит, спричинений COVID-19. На цей момент визначено чотири основні прояви міокардиту в контексті SARS-CoV 2: міокардит, пов'язаний із гострою інфекцією COVID-19, post-COVID-19 синдром, мультисистемний запальний синдром та міокардит, пов'язаний із вакцинацією [29].

### 2. Провідні патогенетичні ланки розвитку міокардиту

Клінічні дані свідчать про активну автоімунну відповідь при міокардиті людини як на клітинному, так і на гуморальному рівнях [4].

Пошкоджувальний вплив імунопатологічних реакцій можна розділити на три взаємопов'язаних складових: а) ушкодження міокарда та інших тканин серця, зумовлене реакціями клітинного імунітету; б) ураження, зумовлене впливом гуморальних факторів, насамперед антитіл до скоротливих білків різноманітних структур серця; в) патологічні ефекти прозапальних цитокінів, що активно синтезуються імунними клітинами [28].

Так, при вірусному міокардиті, пошкодження міокарда може реалізовуватися шляхом прямого вірус-опосередкованого лізису кардіоміоцитів або через активацію первинної імунної відповіді. У разі блискавичних форм міокардиту масова загибель кардіоміоцитів може призводити до серйозного порушення скоротливої функції серця і швидкого прогресування серцевої недостатності. Макрофаги і натуральні кілери посилюють пошкодження серцевого м'яза, знищуючи інфіковані вірусом кардіоміоцити за допомогою перфоринів і гранзимів, а також підтримують активне запалення в міокарді, продукуючи прозапальні цитокіни. Початкова фаза міокардиту в разі адекватної імунної відповіді може закінчуватися повною елімінацією вірусу з міокарда з подальшим одужанням, проте може перейти в другу фазу – автоімунну [27, 28]. Вичерпне сучасне уявлення патогенезу вірусного міокардиту представлено у працях В.М. Коваленка та співавторів [27, 28].

Таблиця 1

**Етіологічні чинники міокардиту (адаптовано за [8])**

<b>1. Інфекційний міокардит</b>	
Бактеріальний	<i>Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus, Meningococcus, Gonococcus, Salmonella, Corynebacterium diphtheriae, Haemophilus influenzae, Mycobacterium, Mycoplasma pneumoniae, Brucella</i>
Спірохетальний	<i>Borrelia</i> (хвороба Лайма), <i>Leptospira</i> (хвороба Вейля)
Грибковий	<i>Aspergillus, Actinomyces, Blastomyces, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma, Mucormycoses, Nocardia, Sporothrix</i>
Протозойний	<i>Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Entamoeba, Leishmania</i>
Паразитарний	<i>Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus, Taenia solium</i>
Рикетсіозний	<i>Coxiella burnetii</i> (лихоманка Ку), <i>R. rickettsii, R. tsutsugamushi</i>
Вірусний	РНК-віруси: віруси Коксаки А/В, еховіруси, поліовіруси, віруси грипу А/В, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус епідемічного паротиту, вірус кору, вірус краснухи, вірус гепатиту С, вірус денге, вірус жовтої лихоманки, вірус Чикунгунья, вірус Хунін, вірус лихоманки Ласса, вірус сказу, вірус імунодефіциту людини 1  ДНК-віруси: аденовіруси, парвовірус В19, цитомегаловірус, вірус герпесу людини 6, вірус Епштейна – Барр, вірус вітряної віспи, вірус простого герпесу, вірус віспи, вірус вісповакцини
<b>2. Імуноопосередкований міокардит</b>	
Алергени	Правцевий анатоксин, вакцини, сироваткова хвороба  Лікарські засоби як алергени: пеніцилін, цефаклор, колхіцин, фуросемід, ізоніазид, лідокаїн, тетрациклін, сульфаніламід, фенітоїн, фенілбутазон, метилдопа, тіазидні діуретики, амітриптилін
Алоантигени	Відторгнення трансплантата серця
Автоантигени	Інфекційно-негативні лімфоцити, інфекційно-негативні гігантські клітини  Пов'язані з автоімунними або імуноорієнтованими захворюваннями: системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, синдром Чарга – Стросса, хвороба Кавасакі, запальні захворювання кишківника, склеродермія, поліміозит, міастенія, інсулінозалежний цукровий діабет, тиреотоксикоз, саркоїдоз, гранулематоз Вегенера, ревматичне захворювання серця
<b>3. Токсичний міокардит</b>	
Наркотичні та лікарські засоби	Амфетаміни, антрацикліни, кокаїн, циклофосфамід, етанол, фторурацил, літій, катехоламіни, геметин, інтерлейкін-2, трастузумаб, клозапін
Важкі метали	Мідь, залізо, свинець (рідко, частіше викликають накопичення в міоцитах)
Різне	Укуси скорпіонів, змій, павуків, бджіл та ос; чадний газ, інгалянти, фосфор, миш'як, азид натрію (NaN <sub>3</sub> )
Гормони	Катехоламіни (феохромоміома)
Фізичні агенти	Радіація, ураження електричним струмом

Спочатку концепція серцево-специфічного автоімунітету виникла на основі спостереження високих титрів серцево-специфічних автоантитіл в інфікованих CVB3 осіб. Відповідно, у 30 % пацієнтів з міокардитом та постміокардитною ДКМП спостерігають високі титри серцево-специфічних автоантитіл [8]. Важкий ланцюг серцевого міозину (*Myosin heavy chain* – *MyHC*) був визначений як найбільш

частий автоантиген для циркулюючих серцевих автоантитіл у пацієнтів із міокардитом та кардіоміопатією. Справді, наявність автоантитіл проти *MyHC* асоціюється з погіршенням систолічної функції лівого шлуночка та діастолічної ригідності в пацієнтів із хронічним міокардитом. Існують переконливі докази, що антигенпрезентуючі клітини також відіграють важливу роль у патогенезі міокардиту в



людей, стимулюючи автоімунні механізми [4]. Автоімунітет при хронічному вірусному міокардиті є результатом неповного подолання вірусної інфекції або відповіді на попередній вірус або імуноопосередковане хронічне ураження тканин. З огляду на цю патофізіологію, очевидно, що діагностика персистенції та реплікації вірусу в міокарді при міокардиті завжди потрібна, коли підтверджується запалення. Постійна стимуляція синтезованими вірусними білками і вивільнення імунокритогенних за нормальних умов внутрішньоклітинних білків з некротичних або апоптозних клітин міокарда можуть стимулювати хронічне запалення, яке може врешті охопити весь міокард [37].

Автоімунна реакція є одним із патогенетичних механізмів молекулярної мімікрії – активують вірус-специфічні Т-клітини, які атакують міокард. Під час цієї фази виробляються високі концентрації цитокінів (наприклад, фактор некрозу пухлини (ФНП), інтерлейкін (ІЛ)-1а, ІЛ-1b, ІЛ-2 та інтерферон- $\gamma$ ). Ці цитокіни разом з антитілами проти вірусних та серцевих білків ще більше посилюють ушкодження серця та знижують систолічну функцію внаслідок порушення скорочувального апарату та ураження білків матриксу [19, 32, 37].

Аналогічні випадки молекулярної мімікрії були задокументовані при ревматичному панкардиті, при якому інфікування стрептококом групи А (*Streptococcus pyogenes*) ініціює імунну відповідь на антигени господаря в периваскулярній сполучній тканині та в міокарді. Адаптивне перенесення дендритних клітин, які завантажені серцевими антигенами, може індукувати інфільтрацію CD4+ Т-клітин у серцеву тканину та розвиток експериментального автоімунного міокардиту; це вказує на те, що дендритних клітин може бути достатньо для індукції запалення. Активація вказаних клітин прозапальними цитокінами – ІЛ-1 та гранулоцитарно-макрофагальним колоніестимулювальним фактором (*Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF) має вирішальне значення для ефекторних автореактивних Т-клітин, а також для індукції експериментального автоімунного міокардиту [15, 38].

### 3. Імунологічні механізми як основа розвитку міокардиту

**Гуморальна ланка імунної відповіді при міокардиті** зумовлена утворенням антитіл до скоротливих білків структур серця. Антиміокардіальні антитіла – це сукупність автоантитіл класу IgG, які виробляються проти більшості антигенів у серцевому м'язі, але не всі мають провідне значення. За

даними літератури [27, 28], в патогенезі автоімунного ураження серця важлива роль відводиться антитілам до  $\beta$ 1-адренорецептора ( $\beta$ 1-АР). Крім того, описані й інші види антитіл, що можуть зумовлювати автоімунне ураження серця при міокардиті: антитіла до холінергічних рецепторів, антимітохондріальні та антицитоплазматичні антитіла, антитіла до актину, кардіального міозину, тропоніну I, ламініну, віментину, фібронектину, колагену, транспортного білка  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФази та ін.

Доцільно зупинитися на ролі антитіл до  $\beta$ 1-АР в патогенезі автоімунного ураження серця. Патологічний вплив антитіл до  $\beta$ 1-АР здійснюється через персистентну патологічну стимуляцію  $\beta$ 1-АР шляхом опосередкованої через циклічний аденозинмонофосфат активації протеїнкінази А, що в довготривалій перспективі призводить до активації апоптозу, порушення скоротливої функції та гіпертрофії кардіоміоцитів та десенситизації  $\beta$ 1-АР, яка прогресує [5]. Довготривала стимуляція  $\beta$ 1-АР супроводжується активацією апоптозу кардіоміоцитів та підвищенням ризику виникнення аритмій унаслідок збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів  $\text{Ca}^{2+}$  [24, 27, 28].

**Клітинна ланка імунітету.** Більшість імунних клітин, виявлених при міокардиті людини та експериментальному міокардиті, належать до моноцитарних або макрофагальних ліній [6]. Біопсія в пацієнтів із гострим міокардитом демонструє також накопичення Т-клітин та макрофагів, а також інших запальних клітин у тісному контакті з пошкодженими кардіоміоцитами [41].

CD4+ Т-клітини були визначені як основні рушійні сили серцево-специфічного автоімунітету при міокардиті [40]. Повідомлялося, що ефекторні CD4+ Т-клітини (Teff) є критичними для розвитку міокардиту у хворих [1]. Самореактивна активація Т-клітин є основною причиною автоімунних захворювань, і тому толерантність до деяких тканинно-обмежених автоантигенів повністю формується екстратимічними процесами. Пригнічення автореактивних CD4+ Т-клітин залежить від периферійних дендритних клітин, які представляють криптогенні антигени, отримані в основному в результаті обміну апоптичних клітин [40]. За нормальних умов існують дві чіткі стадії центральної та периферійної толерантності, які запобігають формуванню автоімунітету під час розвитку й активації Т-клітин. Центральна толерантність базується на клональній делеції і клональному відхиленні та відповідає за вилучення автореактивних лімфоцитів у тимусі [3].

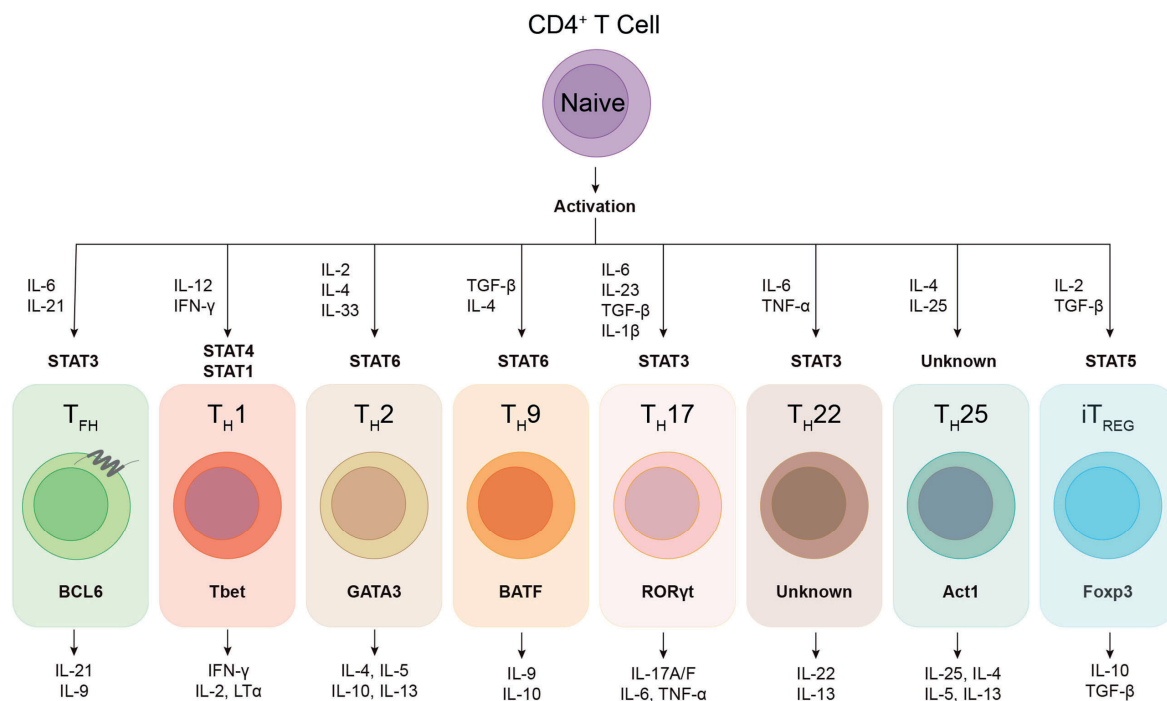


Рисунок. Пластичність хелперних CD4+ T-клітин (адаптовано за [43]).

Як відомо, макрофаги складають більшу частину популяції імунних клітин, які локалізуються навколо ендотеліальних клітин та інтерстицію міокарда. Опасисті та дендритні клітини також можна знайти в міокарді в нормі. Нейтрофіли та моноцити не знаходяться у міокарді в нормі, за винятком кровоносних судин. Т-клітини та В-клітини є рідкісними в нормальному стані [22].

Як тільки відбувається автореактивна сенсibiliзація, широкий набір імунних клітин та їхніх цитокінів мігрує в серцевий інтерстиціальний простір для запуску запальної відповіді [21]. Як клітини вродженої, так і адаптивної імунної відповіді сприяють складній взаємодії ініціації та підтримки автореактивності Т-клітин [14].

Дисрегульовані популяції CD4+ Т-клітин та пов'язані з ними цитокіни (рисунок) є критичними для розвитку та прогресування міокардиту [42]. За даними Е.А. Іванова та співавторів [23], всі субгрупи CD4+ Т-клітин є потенційно кардіотоксичними залежно від їхньої поляризації.

Як відомо, у відповідь на різні цитокінові середовища, зумовлені патогенними чинниками, наївні Т-клітини стають специфікованими для виробництва селективного репертуару цитокінів. Наприклад, внутрішньоклітинні патогени можуть індукувати вироблення ІЛ-12, який діє через STAT4 (*signal transducer and activator of transcription 4*), сприяючи диференціації клітин у Th1, які вибірко-

во продукують інтерферон-γ та ІЛ-2. Подібним чином позаклітинні бактерії викликають секрецію ІЛ-23 та ІЛ-6, які активують STAT3 та створюють умови для диференціації клітин у Th17, що продукують ІЛ-17 (див. рисунок) [43]. Інша підгрупа CD4+ Т-клітин утворюється в тимусі та експресує фактор транскрипції FOXP3 (Forkhead box P3), їх називають природними регуляторними Т-клітинами. FOXP3 також можна індукувати в клітинах на периферії, і ці клітини називаються індукованими клітинами Treg. Регуляторні Т-клітини FOXP3+ мають вирішальне значення для стримування імунної відповіді [43].

Крім того, варто відзначити певний антагонізм ІЛ-17 та -23, а також інтерферон-γ, які дозозалежно можуть мати як протективний потенціал, так і посилювати пошкодження.

**Клітини Th1** мають двовекторну дію при міокардиті – не тільки ініціюють пошкодження тканин, а й захищають міокард від надмірного запалення [19]. Вони сприяють ранній відповіді при міокардиті через прозапальні цитокіни, такі як інтерферон-γ, ФНП-α, ІЛ-1β та ІЛ-12, а інтерферон-γ є сигнатурним цитокіном цієї підгрупи [13].

Підвищені рівні клітин Th2 та відповідних цитокінів виявлено у тканинах серця пацієнтів із міокардитом та серцевою недостатністю, що прогресує [10]. Крім того, протиалергійний інгібітор

Таблиця 2

**Узагальнена характеристика імунних клітин, залучених до розвитку міокардиту (адаптовано за [22])**

Тип імунних клітин	Маркери	Функціональна роль	Роль у патогенезі міокардиту
<b>Вроджений імунітет</b>			
Макрофаги	CD68/CD163	Представлення антигену, вроджена імунна відповідь, полегшення електропровідності серця	Поляризація макрофагів до M2 захищає від вірусного міокардиту шляхом полегшення запалення
MHC II <sup>hi</sup> M	MHC II <sup>hi</sup> /CCR2 <sup>-</sup>		
MHC II <sup>low</sup> M	MHC II <sup>low</sup> /CCR2 <sup>-</sup>		
CCR2 <sup>+</sup> M	MHC II <sup>-</sup> /CCR2 <sup>+</sup>		
Еозинофіли	CD9, CD35	Цитотоксична дія, стимуляція Т-клітин	Розвиток еозинофільного міокардиту
<b>Дендритні клітини</b>			
Плазматичні дендритні клітини	CD123 CD303	Продукція інтерферону 1-го типу, що активує цитотоксичні Т-лімфоцити	Пригнічення міокардиту
Класичні дендритні клітини	CD209, CD103 та CD141 MHC II	Представлення антигену	
NK клітини (Natural killer)	CD56 та CD94 (NKG2A)	Вбиває клітини та регулює серцеве запалення	Захист проти міокардиту
Опасисті клітини (Mast cells)	Триптази, карбоксипептидаза А3	Перша лінія захисту та вивільнення гранул для регулювання запальної реакції	Сприяння міокардиту та фіброзу
<b>Адаптивний імунітет</b>			
CD4+ Т-клітини	CD3, CD4	Регулювання запальної реакції	
Клітини Th1	ІЛ-12, інтерферон- $\gamma$ , ФНП- $\alpha$		Пригнічення міокардиту
Клітини Th2	ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-23		Промоція міокардиту
Клітини Th17	ІЛ-17, ІЛ-6, ІЛ-21, ІЛ-22		Промоція міокардиту до ДКМП
T-reg	CD4, CD25, FOXP3	Імуносупресивна активність проти широкого та різноманітного спектру антигенів у різних мікросередовищах шляхом вироблення інгібіторних цитокінів	Пригнічення міокардиту
CD8+ Т-клітини	CD8	Цитотоксичні Т-лімфоцити, Т-клітини пам'яті та регуляторні Т-клітини	Промоція міокардиту
В-клітини	CD19, CD20	Вироблення антитіл	Промоція міокардиту

CCR2 – Chemokine Receptor type 2; NKG2A – Natural Killer cell protein Group 2-A; FOXP3 – Forkhead box P3.

цитокінів Th2 пригнічував запалення серця в пацієнтів із гострим еозинофільним міокардитом, підкреслюючи критичну роль клітин Th2 у розвитку міокардиту [18].

**Клітини Th17** та споріднені цитокіни, такі як ІЛ-17А, ІЛ-17Е, ІЛ-22, ФНП- $\alpha$ , є основними регуляторами пізньої або хронічної фази міокардиту, а ІЛ-17А та ІЛ-17Е є сигнатурними цитокінами [19].

Нещодавно відкриті підмножини CD4+ Т-клітин містять **клітини Th9**, Th22 та Т-фолікулярні хелпери (Tfh) тощо. Потенційну роль цих нових підможин у запаленні серця та аутоімунітети ще належить з'ясувати [42].

Отже, клітинний каскад міокардиту спочатку активує резидентні імунні клітини в міокарді, а вже після цього скоординовано залучаються різнома-

нітні популяції лейкоцитів [22], що узагальнено у табл. 2.

Сучасні підходи до лікування міокардиту базуються на імуносупресії, що націлена на загальне запалення та досягається класичним шляхом за допомогою кортикостероїдів, циклоспорину А, азатиоприну, імуносорбції, введення імуноглобулінів або комбінації вищезазначених засобів [7]. Імуномодулюючі агенти забезпечують більш цілеспрямований підхід зі зменшенням побічних ефектів. Відновлення дисбалансу ефекторних та регуляторних Т-клітин потребує поглибленого дослідження клонів Т-клітин, щоб використовувати модуляцію делеції клонів у лікуванні міокардиту.

## ВИСНОВКИ

Хронічна імунна стимуляція або імунна відповідь при вірусному міокардиті є результатом неповного подолання вірусної інфекції або імуносередкованого хронічного ураження тканин. Активна автоімунна відповідь при міокардиті людини як на клітинному, так і на гуморальному рівнях є імунологічним підґрунтям розвитку вказаної патології. CD4+ Т-клітини визначені як основні рушійні сили серцево-специфічного автоімунітету при міокардиті. Дисрегульовані популяції CD4+ Т-клітин та пов'язані з ними цитокіни є критичними для розвитку та прогресування міокардиту і можуть бути терапевтичними мішенями в розробці нових підходів до лікування.

## Література

1. Amoah BP, Yang H, Zhang P, Su Z, Xu H. Immunopathogenesis of Myocarditis: The Interplay Between Cardiac Fibroblast Cells, Dendritic Cells, Macrophages and CD4+ T Cells. *Scand J Immunol*. 2015;82(1):1-9. <https://doi.org/10.1111/sji.12298>
2. Baral N, Adhikari P, Adhikari G, Karki S. Influenza Myocarditis: A Literature Review. *Cureus*. 2020 Dec 10;12(12):e12007. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.12007>
3. Bautista JL, Lio CW, Lathrop SK, Forbush K, Liang Y, Luo J, Rudensky AY, Hsieh CS. Intracloonal competition limits the fate determination of regulatory T cells in the thymus. *Nat Immunol*. 2009;10(6):610-7. <https://doi.org/10.1038/ni.1739>
4. Błyszczuk P. Myocarditis in Humans and in Experimental Animal Models. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:64. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00064>
5. Bracamonte-Baran W, Čiháková D. Cardiac Autoimmunity: Myocarditis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1003:187-221. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-57613-8\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-319-57613-8_10)
6. Bruestle K, Hackner K, Kreye G, Heidecker B. Autoimmunity in Acute Myocarditis: How Immunopathogenesis Steers New Directions for Diagnosis and Treatment. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(5):28. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01278-1>
7. Brüstle K, Heidecker B. Checkpoint inhibitor induced cardiotoxicity: managing the drawbacks of our newest agents against cancer. *Oncotarget*. 2017;8(63):106165-106166. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22579>
8. Caforio AL, Mahon NJ, Tona F, McKenna WJ. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):411-7. [https://doi.org/10.1016/s1388-9842\(02\)00010-7](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(02)00010-7)
9. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Heliö T, et al.; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working

## Прикінцеві твердження

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.** Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців», номер державної реєстрації 0121U113328, шифр 2.2.6.147, термін виконання: 2022–2026 рр., керівник – в. о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини Інституту, кандидат медичних наук, старший дослідник М.О. Чиж.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати проведеного патентно-інформаційного пошуку свідчать про перспективність дослідження шляхів відновлення дисбалансу ефекторних та регуляторних Т-клітин для лікування міокардиту.

**Конфлікт інтересів.** Автор рукопису свідомо засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

**Інформація про фінансування.** Робота не отримувала фінансування видатками Державного бюджету України.



- Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48, 2648a-2648d. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf210>
10. Chen X, Zeng XH, Wang M, Chen L, Zhang N, Rao M, Yang PC, Song J. Bcl2-Like Protein 12 Is Required for the Aberrant T Helper-2 Polarization in the Heart by Enhancing Interleukin-4 Expression and Compromising Apoptotic Machinery in CD4+ T Cells. *Circulation*. 2018;138(22):2559-2568. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033890>.
  11. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1526-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0800028>.
  12. Ekström K, Lehtonen J, Kandolin R, Räisänen-Sokolowski A, Salmenkivi K, Kupari M. Long-term outcome and its predictors in giant cell myocarditis. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(12):1452-8. <https://doi.org/10.1002/ehf.606>.
  13. Gagliani N, Huber S. Basic Aspects of T Helper Cell Differentiation. *Methods Mol Biol*. 2017;1514:19-30. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6548-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6548-9_2).
  14. Gangaplara A, Massilamany C, Brown DM, Delhon G, Pattnaik AK, Chapman N, Rose N, Steffen D, Reddy J. Coxsackievirus B3 infection leads to the generation of cardiac myosin heavy chain- $\alpha$ -reactive CD4 T cells in A/J mice. *Clin Immunol*. 2012;144(3):237-49. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2012.07.003>.
  15. Ganguly D, Haak S, Sisirak V, Reizis B. The role of dendritic cells in autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(8):566-77. <https://doi.org/10.1038/nri3477>.
  16. Grabie N, Lichtman AH, Padera R. T cell checkpoint regulators in the heart. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):869-77. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz025>.
  17. Heidecker B, Ruedi G, Baltensperger N, Gresser E, Kottwitz J, Berg J, Manka R, Landmesser U, Lüscher TF, Patriki D. Systematic use of cardiac magnetic resonance imaging in MINOCA led to a five-fold increase in the detection rate of myocarditis: a retrospective study. *Swiss Med Wkly*. 2019;149:w20098. <https://doi.org/10.4414/smw.2019.20098>
  18. Hennessy EJ, Moore KJ. Using microRNA as an alternative treatment for hyperlipidemia and cardiovascular disease: cardio-miRs in the pipeline. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;62(3):247-54. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e31829d48bf>.
  19. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT Jr. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(21):2348-2364. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.937>.
  20. Hidron A, Vogenthaler N, Santos-Preciado JI, Rodriguez-Morales AJ, Franco-Paredes C, Rassi A Jr. Cardiac involvement with parasitic infections. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(2):324-49. <https://doi.org/10.1128/CMR.00054-09>.
  21. Hofmann U, Frantz S. Role of lymphocytes in myocardial injury, healing, and remodeling after myocardial infarction. *Circ Res*. 2015;116(2):354-67. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304072>.
  22. Hua X, Song J. Immune cell diversity contributes to the pathogenesis of myocarditis. *Heart Fail Rev*. 2019;24(6):1019-30. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09799-w>.
  23. Ivanova EA, Orekhov AN. T Helper Lymphocyte Subsets and Plasticity in Autoimmunity and Cancer: An Overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:327470. <https://doi.org/10.1155/2015/327470>.
  24. Kawai A, Nagatomo Y, Yukino-Iwashita M, Nakazawa R, Taruoka A, Yumita Y, Takefuji A, Yasuda R, et al.  $\beta$ 1 adrenergic receptor autoantibodies and IgG subclasses: current status and unsolved issues. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2023;10(9):390. <https://doi.org/10.3390/jcdd10090390>.
  25. Kostić T, Momčilović S, Perišić ZD, Apostolović SR, Cvetković J, Jovanović A, Barać A, Šalinger-Martinović S, Tasić-Otašević S. Manifestations of Lyme carditis. *Int J Cardiol*. 2017;232:24-32. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.169>.
  26. Kounis NG, Koniari I, Mplani V, Plotas P, Velissaris D. Hypersensitivity Myocarditis and the Pathogenetic Conundrum of COVID-19 Vaccine-Related Myocarditis. *Cardiology*. 2022;147(4):413-5. <https://doi.org/10.1159/000524224>.
  27. Kovalenko VM, Nesukay EG, Cherniuk SV, Kozliuk AS, Kirichenko RM. Diagnosis and treatment of myocarditis. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2021; 28(3):67-88. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.3.6788>
  28. Kovalenko VM, Nesukay EG, Cherniuk SV, Polenova NS, Kirichenko RM, Giresch JJ, Titov EY, Kozliuk AS. Contemporary insight on myocarditis pathogenesis. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2020;27(2):65-74. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.2.6574>.
  29. Lovell JP, Čiháková D, Gilotra NA. COVID-19 and Myocarditis: Review of Clinical Presentations, Pathogenesis and Management. *Heart Int*. 2022;16(1):20-7. <https://doi.org/10.17925/HI.2022.16.1.20>.
  30. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, Sullivan RJ, Damrongwatanasuk R, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 24;71(16):1755-1764. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.037>.
  31. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, Vogelsberg H, Fritz P, Dippon J, Bock CT, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*. 2006;114(15):1581-90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606509>.
  32. Monda E, Palmiero G, Rubino M, Verrillo F, Amodio F, Di Fraia F, Pacileo R, Fimiani F, et al. Molecular Basis of Inflammation in the Pathogenesis of Cardiomyopathies. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6462. <https://doi.org/10.3390/ijms21186462>.
  33. Pankuweit S, Klingel K. Viral myocarditis: from experimental models to molecular diagnosis in patients. *Heart Fail Rev*. 2013;18(6):683-702. <https://doi.org/10.1007/s10741-012-9357-4>.
  34. Patriki D, Gresser E, Manka R, Emmert MY, Lüscher TF, Heidecker B. Approximation of the Incidence of Myocarditis by Systematic Screening With Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *JACC Heart Fail*. 2018;6(7):573-9. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.03.002>.
  35. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.841>
  36. Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. Myocarditis. *Lancet*.

- 2012;379(9817):738-47. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60648-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60648-X).
37. Schultheiss HP, Baumeier C, Aleshcheva G, Bock CT, Escher F. Viral Myocarditis-From Pathophysiology to Treatment. *J Clin Med*. 2021;10(22):5240. <https://doi.org/10.3390/jcm10225240>.
  38. Sonderegger I, Izzi G, Maier R, Schmitz N, Kurrer M, Kopf M. GM-CSF mediates autoimmunity by enhancing IL-6-dependent Th17 cell development and survival. *J Exp Med*. 2008;205(10):2281-94. <https://doi.org/10.1084/jem.20071119>.
  39. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, Messere J, Cox GF, Lurie PR, Hsu D, Canter C, Wilkinson JD, Lipshultz SE. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006;296(15):1867-76. <https://doi.org/10.1001/jama.296.15.1867>.
  40. Van der Borgh K, Scott CL, Nindl V, Bouché A, Martens L, Sichien D, Van Moorlegghem J, Vanheerswynghels M, et al. Myocardial Infarction Primes Autoreactive T Cells through Activation of Dendritic Cells. *Cell Rep*. 2017;18(12):3005-17. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.079>.
  41. Vdovenko D, Eriksson U. Regulatory Role of CD4+ T Cells in Myocarditis. *J Immunol Res*. 2018;2018:4396351. <https://doi.org/10.1155/2018/4396351>.
  42. Wang J, Han B. Dysregulated CD4+ T Cells and microRNAs in Myocarditis. *Front Immunol*. 2020;11:539. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00539>.
  43. Wang Y, Tian Q, Ye L. The Differentiation and Maintenance of SARS-CoV-2-Specific Follicular Helper T Cells. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:953022. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.953022>.

## Immunopathological aspects of etiopathogenesis of myocarditis

### F.V. Hladkykh

V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Myocarditis is a group of inflammatory diseases of the heart muscle against the background of the absence of acute or chronic ischemic heart disease, which are diagnosed according to established histological, immunological and immunohistochemical criteria.

**Objective.** Summarize current information on the immunopathogenesis of myocarditis based on data from open sources of information.

**Methods.** Publications were selected based on PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection and Google Scholar databases, which covered information on the immunopathogenesis of myocarditis.

**Results.** Viral infections are the most common cause of myocarditis, along with some bacteria and protozoa. Chronic immune stimulation or autoimmunity in chronic viral myocarditis results from incomplete resolution of the viral infection or response to a previous virus or immune-mediated chronic tissue injury. An active autoimmune response in human myocarditis, both at the cellular and humoral levels, is the immunological basis for the development of this pathology. Myocarditis caused by COVID-19 is a new entity. At the moment, four main manifestations of myocarditis in the context of SARS-CoV-2 have been identified: myocarditis associated with an acute infection of COVID-19, post-acute syndrome of COVID-19 (or prolonged syndrome of COVID-19), multisystem inflammatory syndrome, and myocarditis due to related to vaccination. Autoimmune reactions probably contribute to molecular mimicry – they activate virus-specific T-cells that attack the myocardium. During this phase, high concentrations of cytokines (eg, tumor necrosis factor, interleukins 1a, 1b, 2, and interferon- $\gamma$ ) are produced. These cytokines, together with antibodies against viral and cardiac proteins, further exacerbate cardiac damage and systolic dysfunction due to contractile dysfunction and matrix proteins.

**Conclusions.** CD4+T-cells are defined as the main driving forces of heart-specific autoimmunity in myocarditis. Dysregulated CD4+ T-cell populations and their associated cytokines are critical for the development and progression of myocarditis and may serve as therapeutic targets and the development of new treatment approaches.

**Key words:** myocardium, autoimmune myocarditis, T cells, interleukins, CD4+, cytokines.