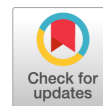


ПРОДУКЦИЯ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ КАК ОТРАЖЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРИ ПОСТКОВИДНОМ МИОКАРДИТЕ



О.В. Москалец

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

Резюме. В настоящее время проблема персистирующего поражения миокарда у больных, перенесших COVID-19, стала одной из наиболее актуальных в практике кардиологов. Основные механизмы патогенеза постковидного миокардита связаны с нарушением иммунорегуляции, обусловленной длительной персистенцией вируса в сердечной мышце и запуском аутоиммунных процессов, которые могут привести к ремоделированию миокарда, формированию миокардиосклероза и развитию сердечной недостаточности или аритмий. Цель данного исследования заключалась в оценке динамики выработки некоторых цитокинов (IFN γ , IL-4, IL-17A), которые могут косвенно отражать активацию различных путей иммунного ответа у больных с постковидным миокардитом в зависимости от сроков заболевания и степени сердечной недостаточности. В исследование было включено 32 пациента с постковидным миокардитом, 36 пациентов с миокардитическим кардиосклерозом и 10 условно здоровых лиц. Установлено, что у всех пациентов с постковидным миокардитом содержание IFN γ , IL-4, IL-17A в сыворотке крови было выше, чем у пациентов с миокардитическим кардиосклерозом ($p < 0,001$; $p < 0,05$; $p < 0,01$, соответственно) и условно здоровых лиц ($p < 0,001$; $p < 0,01$; $p < 0,001$, соответственно). По сравнению с группой пациентов с отсутствием или умеренной тяжестью симптомов сердечной недостаточности (0–II функциональный класс), при более тяжелой сердечной недостаточности (III функциональный класс) отмечался более высокий уровень IFN γ ($p < 0,05$). При сравнении полученных результатов с аналогичными показателями у больных с миокардитическим кардиосклерозом, имеющим такую же степень сердечной недостаточности, статистически значимых различий не получено. Максимальное содержание IFN γ при постковидном миокардите наблюдалось на 2-й неделе заболевания ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой), затем его уровень постепенно снижался и к концу 2-го месяца достоверных различий уже не было. Противоположная тенденция наблюдалась в отношении содержания IL-4 и IL-17A: в первые две недели статистически значимых различий с контрольной группой не выявлено, но затем их содержание достаточно быстро возрастало ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой к концу первого месяца заболевания) и продолжало сохраняться таким же высоким до конца 2-го месяца. Таким образом, мониторинг содержания IFN γ , IL-4, IL-17A в сыворотке крови может в какой-то степени давать представление о последовательности развития иммунного ответа при постковидном миокардите. Повышение уровня IFN γ на ранних сроках заболевания, вероятно, ассоциируется с нарастанием проявлений сердечной недостаточности. Th17-опосредованные механизмы могут участвовать в процессе ремоделирования миокарда с исходом в миокардитический кардиосклероз.

Ключевые слова: миокардит, COVID-19, постковидный синдром, цитокины, сердечная недостаточность, миокардитический кардиосклероз.

Адрес для переписки:

Москалец Оксана Владимировна
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2,
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.
Тел.: 8 (495) 681-60-00. E-mail: 6816000@mail.ru

Contacts:

Oxana V. Moskaletc
129110, Russian Federation, Moscow, Shchepkina str., 61/2,
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.
Phone: +7 (495) 681-60-00. E-mail: 6816000@mail.ru

Для цитирования:

Москалец О.В. Продукция некоторых цитокинов как отражение различных иммунорегуляторных механизмов при постковидном миокардите // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 3. С. 483–487. doi: 10.15789/2220-7619-POS-16582

Citation:

Moskaletc O.V. Production of some cytokines as a reflection of various immunoregulatory mechanisms in post-COVID myocarditis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14, no. 3, pp. 483–487. doi: 10.15789/2220-7619-POS-16582

PRODUCTION OF SOME CYTOKINES AS A REFLECTION OF VARIOUS IMMUNOREGULATORY MECHANISMS IN POST-COVID MYOCARDITIS

Moskaletc O.V.

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russian Federation

Abstract. Currently, the problem of persistent myocardial damage in patients who have had COVID-19 has become one of the most pressing in the practice of cardiologists. The main mechanisms of the pathogenesis of post-COVID myocarditis are associated with a violation of immunoregulation caused by long-term persistence of the virus in the heart muscle and the launch of autoimmune processes that can lead to myocardial remodeling, the formation of myocardiosclerosis and the development of heart failure or arrhythmia. The purpose of this study was to assess the dynamics of the production of certain cytokines (IFN γ , IL-4, IL-17A), which may indirectly reflect the activation of various immune response pathways in patients with post-COVID myocarditis, depending on the duration of the disease and the degree of heart failure. The study included 32 patients with post-COVID myocarditis, 36 patients with myocardial cardiosclerosis, and 10 apparently healthy individuals. It was found that in all patients with post-COVID myocarditis, the content of IFN γ , IL-4, IL-17A in the blood serum was higher than in patients with myocardial cardiosclerosis ($p < 0.001$; $p < 0.05$; $p < 0.01$, respectively) and conditionally healthy individuals ($p < 0.001$; $p < 0.01$; $p < 0.001$, respectively). Compared with the group of patients with no or moderate severity of symptoms of heart failure (functional class 0–II), those with more severe heart failure (functional class III) had a higher level of interferon gamma ($p < 0.05$). When comparing the results obtained with similar indicators in patients with myocardial cardiosclerosis who have the same degree of heart failure, no statistically significant differences were obtained. The maximum content of IFN γ in post-COVID myocarditis was observed in the 2nd week of the disease ($p < 0.001$ compared with the control group); then its level gradually decreased and by the end of the 2nd month there were no longer any significant differences. The opposite trend was observed in relation to the content of IL-4 and IL-17A: in the first two weeks, no statistically significant differences were detected with the control group, but then their content increased quite quickly ($p < 0.001$ compared with the control group by the end of the first month of the disease) and continued to remain the same high until the end of the 2nd month. Thus, monitoring the content of IFN γ , IL-4, IL-17A in blood serum can to some extent provide an idea of the sequence of development of the immune response in post-COVID myocarditis. An increase in IFN γ levels in the early stages of the disease is probably associated with an increase in the manifestations of heart failure. Th17-mediated mechanisms may be involved in the process of myocardial remodeling resulting in myocardial cardiosclerosis.

Key words: *myocarditis, COVID-19, post-COVID syndrome, cytokines, heart failure, post-myocarditis cardiosclerosis.*

Введение

Вирусное поражение сердечной мышцы является наиболее частой причиной инфекционных миокардитов [3,8]. Согласно современным взглядам, выделяют несколько вариантов вирусного миокардита: собственно вирусный (преимущественно, острый), вирус-положительный (обычно, хронический), вирусиндуцированный, в том числе, вирусопосредованный (прямое цитотоксическое действие вируса на миокард) и иммунопосредованный (вирус является триггером) [1, 10]. При неблагоприятном течении исходом миокардита может быть миокардитический кардиосклероз и дилатационная кардиомиопатия с прогрессирующей сердечной недостаточностью (СН) [4, 11].

Как и при многих других вирусных инфекциях, повреждение миокарда и течение заболевания в значительной степени зависят от баланса иммунологических механизмов противовирусной защиты и аутоиммунных реакций [2, 10]. На ранней стадии болезни, как правило, преобладают Th1-регуляторные механизмы, позже баланс смещается в сторону Th2-опосредованных реакций, то есть антительного

ответа, который не всегда бывает эффективным и может способствовать развитию хронического течения патологического процесса. И конечно, важную роль играют Th17-лимфоциты, которые, как известно, имеют непосредственное отношение к индукции аутоиммунных реакций [10, 11]. Показано также, что у больных с миокардитом снижено содержание НКТ-клеток, роль которых может заключаться как в усилении цитотоксического действия CD8⁺ лимфоцитов на кардиомиоциты, так и в ограничении избыточных иммунных реакций и возможности развития аутоиммунного повреждения. В то же время при этом создаются предпосылки для персистенции вируса [4]. Установлено что при вирусных миокардитах, особенно у больных с выраженной СН, увеличивается экспрессия молекул HLA-DR и CD95 на Т-лимфоцитах, что может косвенно указывать на вероятность нарушения механизмов активационного апоптоза [5].

Пандемия SARS-CoV-2 и ее последствия в виде постковидного синдрома подтвердили актуальность дальнейшего изучения механизмов развития воспалительного повреждения сердечной мышцы [1, 6]. Один из таких механиз-

мов может быть связан с хронической воспалительной реакцией, обусловленной длительной персистенцией вируса в миокарде, и сопутствующим ожирением. При этом периваскулярная жировая ткань стимулирует продукцию адипокинов, которые приводят к формированию воспалительной реакции [13]. Вследствие активации Т-лимфоцитов увеличивается секреция хемокинов, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию. Итогом такой вялотекущей воспалительной реакции становится фиброз, нарушение перфузии миокарда и снижение его сократительной способности [9]. Другой механизм, вероятно, связан с феноменом молекулярной мимикрии, который запускает аутоиммунную реакцию [12]. Возможность постковидных аутоиммунных осложнений со стороны сердца одними из первых стали обсуждать педиатры, когда столкнулись с мультисистемным воспалительным синдромом [14]. Данную гипотезу подтверждает также факт обнаружения антикардиальных антител у ряда больных с COVID-19 [1,7].

Цель: оценить динамику выработки цитокинов у больных с постковидным миокардитом (ПКМ) в зависимости от сроков заболевания и степени СН.

Материалы и методы

В данном исследовании приняли участие 32 больных ПКМ (18 мужчин, 24 женщины), который развился через 2–5 месяцев после завершения острой фазы COVID-19. В группу сравнения включили 36 пациентов с миокардитическим кардиосклерозом (МКС) (14 мужчин, 22 женщины). В контрольную группу вошло 10 практически здоровых лиц. У всех больных с ПКМ в анамнезе был лабораторно подтвержденный COVID-19 (положительные результаты ПЦР и серологических тестов с сероконверсией) легкого и среднетяжелого течения, не требовавший респираторной поддержки. Средний возраст составил $46 \pm 5,4$ лет у пациентов с ПКМ, $51 \pm 7,8$ лет у пациентов с МКС и $43 \pm 8,1$ лет у лиц из контрольной группы. Время от появления

первых симптомов миокардита до включения в исследование составило от 1 до 8 недель. Для подтверждения диагноза всем больным выполняли МРТ. Оценку размеров полостей сердца и сократительной способности левого желудочка проводили помощью доплер-эхокардиографии. Для оценки диастолической функции сердца анализировали спектр трансмитрального диастолического потока. Степень СН оценивали в соответствии с критериями Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Содержание интерферона- γ (IFN γ), IL-4 (IL-4) и интерлейкина-17A (IL-17A) в сыворотке периферической крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Bender Medsystems» (Австрия).

Результаты и обсуждение

Содержание цитокинов в сыворотке крови исследованных лиц представлено в табл. 1.

В настоящее время выделяют Лонг-Ковид (Long-COVID) (если через 4–12 недель от начала заболевания симптомы сохраняются или появляются новые) и Пост-Ковид (Post-COVID) (симптомы появляются через 12 недель и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом), хотя в реальной клинической практике эти два состояния не всегда можно четко разграничить. В данном исследовании сроки появления первых симптомов миокардита варьировали, но для удобства употребляется единый термин «ПКМ».

Полученные результаты доказывают, что для ПКМ характерны активация не только Th1- и Th2-субпопуляций лимфоцитов, что подтверждается существенным увеличением концентраций IFN γ и IL-4, но и активное участие Th17-лимфоцитов, на что указывает очень высокий уровень IL-17A (в 7 раз выше, чем в контрольной группе и в 3 раза выше чем при МКС).

Признаки выраженной СН, соответствующие III функциональному классу (ФК III), были выявлены у 17 пациентов с ПКМ, у остальных СН отсутствовала (ФК 0) или была умеренной

Таблица 1. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных ПКМ, МКС и практически здоровых лиц
Table 1. The content of cytokines in the blood serum of patients with PCM, MCS and practically healthy individuals

Цитокин, пг/мл Cytokine, pg/ml	ПКМ PCM	МКС MCS	Контрольная группа Controls
IFN γ	108,4 \pm 11,3*	54,2 \pm 9,1#	49,7 \pm 9,6
IL-4	60,2 \pm 7,9**	23,6 \pm 4,7##	13,9 \pm 5,3
IL-17A	78,1 \pm 14,5*	26,8 \pm 9,8**###	9,5 \pm 2,6

Примечание. *p < 0,001 по сравнению с контрольной группой; **p < 0,01 по сравнению с контрольной группой; #p < 0,001 по сравнению с группой больных ПКМ; ##p < 0,05 по сравнению с группой больных ПКМ; ###p < 0,01 по сравнению с группой больных ПКМ.

Note. *p < 0.001 compared to the control group; **p < 0.01 compared to the control group; #p < 0.001 compared with the group of patients with PCM; ##p < 0.05 compared with the group of patients with PCM; ###p < 0.01 compared with the group of patients with PCM.

Таблица 2. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных ПКМ в зависимости от сроков заболевания

Table 2. Content of cytokines in the blood serum of patients with PCM depending on the duration of the disease

Цитокин, пг/мл Cytokine, pg/ml	1-я неделя 1 week	2-я неделя 2 week	3–4-я неделя 3–4 week	2-й месяц 2 months
IFNγ	88,3 \pm 4,2**	186,7 \pm 12,7***	74,9 \pm 4,8*	58,0 \pm 5,1
IL-4	19,8 \pm 3,5	22,4 \pm 5,7	80,2 \pm 8,6***	72,3 \pm 11,6**
IL-17A	12,6 \pm 5,7	18,9 \pm 6,1	87,8 \pm 12,8***	96,1 \pm 15,4***

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой; *** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой.

Note. * $p < 0.05$ compared to the control group; ** $p < 0.01$ compared to the control group; *** $p < 0.001$ compared to the control group.

(ФК I–II). При анализе результатов оценки уровня цитокинов было установлено, что при СН ФК III отмечается более высокое содержание IFN γ , чем в контрольной группе (164,2 \pm 8,7 и 64,2 \pm 6,9 пг/мл соответственно, $p < 0,05$), по остальным цитокинам статистически значимых различий не получено, хотя и наблюдалась тенденция к повышению IL-17A.

По сравнению с группой пациентов с отсутствием или умеренной тяжестью симптомов СН (0–II ФК), при более тяжелой СН (ФК III), также отмечался более высокий уровень IFN γ (79,8 \pm 7,3 и 153,6 \pm 10,6 пг/мл соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, в этой группе больных отмечалась тенденция к более высокому содержанию IL-17A, но из-за большого разброса индивидуальных показателей различие не оказалось статистически значимым.

У больных с МКС СН отсутствовала (ФК 0) или была минимально выражена (ФК I). При сравнении с аналогичными пациентами с ПКМ достоверных различий по содержанию исследуемых цитокинов не наблюдалось.

Как видно из табл. 2, при ПКМ наиболее высокое содержание IFN γ отмечалось на 2-й неделе заболевания (186,7 \pm 12,7 пг/мл, $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой). В дальнейшем его уровень постепенно снижался и к концу 2-го месяца достоверных различий уже не было. Противоположная тенденция наблюдалась в отношении содержания IL-4: в первые две недели статистически значимых различий с контрольной группой не выявлено, затем его содержание достаточно быстро повы-

шалось и уже к концу первого месяца достигало 80,2 \pm 8,6 пг/мл ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой). К концу второго месяца заболевания его уровень существенно не изменился (72,3 \pm 11,6 пг/мл, $p < 0,01$). Сходную динамику продемонстрировал IL-17: к концу 1-го месяца и на 2-м месяце заболевания концентрации составили, соответственно, 87,8 \pm 12,8 пг/мл ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой) и 96,1 \pm 15,4 пг/мл ($p < 0,001$).

Заключение

В патогенезе ПКМ принимают участие Th1-, Th2- и Th17-опосредованные механизмы иммунорегуляции. Содержание в сыворотке крови ключевых цитокинов, связанных с каждым из этих механизмов, может в какой-то степени давать представление о последовательности развития событий. Повышение уровня IFN γ на ранних сроках заболевания, вероятно, ассоциируется с нарастанием проявлений СН. Повышение уровня IL-4, отмечающийся в конце 1-го — во 2-м месяце заболевания, может отражать гуморальные иммунопатологические процессы, возникающие при участии Th2- лимфоцитов. Нарастание уровней IL-17A, которое происходит на фоне затухания Th1-опосредованных иммунных реакций, вероятно, связано с функциональным антагонизмом Th1- и Th17-субпопуляций лимфоцитов. Th17-опосредованные механизмы могут участвовать в процессе ремоделирования миокарда с исходом в МКС.

Список литературы/References

1. Благова О.В., Коган Е.А. Миокардит: диагностика и лечение в период пандемии // Consilium Medicum. 2021. Т. 23, № 10. С. 742–749. [Blagova O.V., Kogan E.A. Myocarditis: diagnosis and treatment in a period of pandemic. *Consilium Medicum*, 2021, vol. 23, no. 10, pp. 742–749. (In Russ.)] doi: 10.26442/20751753.2021.10.200668
2. Москалец О.В. Роль инфекций в развитии аутоиммунных заболеваний // Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98, № 4. С. 586–591. [Moskalets O.V. Role of infections in autoimmune disease development. *Kazanskii meditsinskii zhurnal = Kazan Medical Journal*, 2017, vol. 98, no. 4, pp. 586–591. (In Russ.)] doi: 10.17750/KMJ2017-586
3. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н., Санина Н.П. Миокардиты // Альманах клинической медицины. 2004. № 7. С. 118–126. [Paleev N.R., Paleev F.N., Sanina N.P. Myocarditis. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*, 2004, no. 7, pp. 118–126. (In Russ.)]

4. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н., Санина Н.П., Макарьков А.И., Москалец О.В., Островский Е.И., Хишова Н.Н. Сердечная недостаточность при миокардитах и роль иммунных механизмов в ее развитии // Русский медицинский журнал. 2014. Т. 22, № 12. С. 878–882. [Paleev N.R., Paleev F.N., Sanina N.P., Makarkov A.I., Moskalets O.V., Ostrovskiy E.I., Khishona N.N. Heart failure in myocarditis and the role of immune mechanisms in its development. *Russkii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal*, 2014, vol. 22, no. 12, pp. 878–882. (In Russ.)]
5. Палеев Ф.Н., Санина Н.П., Макарьков А.И., Мылов Н.М., Островский Е.И., Хишова Н.Н., Москалец О.В., Палеев Н.Р. Иммунологическая характеристика заболеваний миокарда вирусной этиологии // Альманах клинической медицины. 2014. № 35. С. 12–21. [Paleev F.N., Sanina N.P., Makarkov A.I., Mylov N.M., Ostrovskiy E.I., Khishona N.N., Moskalets O.V., Paleev N.R. Immunological features of inflammatory myocardial diseases due to viral infection. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*, 2014, no. 35, pp. 12–21. (In Russ.)]
6. Редькина И.Н., Суплотова Л.А., Бессонова М.И. Постковидный синдром с позиции кардиоваскулярных нарушений // Медицинский совет. 2022. Т. 16, № 18. С. 141–146. [Redkina I.N., Suplotova L.A., Bessonova M.I. Postcovid syndrome, cardiovascular disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*, 2022, vol. 16, no. 18, pp. 141–146. (In Russ.)] doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-18-141-146
7. Blagova O., Varionchik N., Zaidenov V., Savina P., Sarkisova N. Anti-heart antibodies levels and their correlation with clinical symptoms and outcomes in patients with confirmed or suspected diagnosis COVID-19. *Eur. J. Immunol.*, 2021, vol. 51, no. 4, pp. 893–902. doi: 10.1002/eji.202048930
8. Blauwet L.A., Cooper L.T. Myocarditis. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2010, vol. 52, no. 4, pp. 274–288. doi: 10.1016/j.pcad.2009.11.006
9. Kim H.W., de Chantemèle E.J.B., Weintraub N.L. Perivascular adipocytes in vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2019, vol. 39, no. 11, pp. 2220–2227. doi: 10.1161/atvbaha.119.312304
10. Lasrado N., Reddy J. An overview of the immune mechanisms of viral myocarditis. *Rev. Med. Virol.*, 2020, vol. 30, no. 6, pp. 1–14. doi: 10.1002/rmv.2131
11. Martens C.R., Accornero F. Virus in the heart: direct and indirect routes to myocarditis and heart failure. *Viruses*, 2021, vol. 13, no. 10: 1924. doi: 10.3390/v13101924
12. Matsumori A. Myocarditis and autoimmunity. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2023, vol. 21, no. 6, pp. 437–451. doi: 10.1080/14779072.2023.2219895
13. Pollack A., Kontorovich A.R., Fuster V., Dec G.W. Viral myocarditis — diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2015, vol. 12, no. 11, pp. 670–680. doi: 10.1038/nrcardio.2015.108
14. Vasichkina E., Alekseeva D., Kudryavtsev I., Glushkova A., Starshinova A.Y., Malkova A., Kudlay D., Starshinova A. COVID-19 heart lesions in children: clinical, diagnostic and immunological changes. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, vol. 24, no. 2: 1147. doi: 10.3390/ijms24021147

Автор:

Москалец О.В., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биомедицинских методов исследования ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНКИ) им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия.

Author:

Moskalets O.V., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Biomedical Research Methods, Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI), Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 01.03.2024
Принята к печати 17.03.2024

Received 01.03.2024
Accepted 17.03.2024