

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. СТРАЖЕСКА»

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

КИРИЧЕНКО РОМАН МИХАЙЛОВИЧ

УДК: 616.127 – 002 – 037 - 611.12 + 616.12 – 008.311

ДИСЕРТАЦІЯ

**Вдосконалення прогнозування перебігу міокардиту на основі
дослідження показників варіабельності серцевого ритму та
морфо-функціонального стану серця.**

14.01.11 – кардіологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.



Р.М. Кириченко

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник:
Коваленко Володимир Миколайович,
академік НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2018

АНОТАЦІЯ

Кириченко Р.М. Вдосконалення прогнозування перебігу міокардиту на основі дослідження показників варіабельності серцевого ритму та морфо-функціонального стану серця. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національна академія медичних наук України, Київ, 2018.

Дисертація присвячена актуальній проблемі кардіології - удосконаленню діагностики та прогнозування перебігу міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії на основі комплексного вивчення параметрів варіабельності серцевого ритму (BCP) та структурно-функціонального стану серця, виявлення прогностичних маркерів тяжкого перебігу міокардиту зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ЛШ), зокрема розвитку життєзагрозливих порушень серцевого ритму.

У роботі було встановлено, що у пацієнтів з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду ЛШ відбувається виражене зниження частотних (SDNN, SDNNi, RMSSD, SDAN5 відповідно на 24,9, 28,9 26,7 та 27,8 %) та спектральних (TP, HF, LF на 19,3, 29,5 та LF 30,2 % відповідно) параметрів BCP, що демонструє порушення нейровегетативної регуляції хронотропної функції серця, переважанням активності симпатичної нервової системи та є фактором розвитку загрозливих порушень ритму серця. У випадку переходу запального процесу в міокарді в хронічну фазу відбувається компенсаторне підвищення активності парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи, що відображається підвищенням параметрів RMSSD (на 10,3 %), HF (на 19,4 %), зниженням відношення LF/HF (на 17,8 %) на фоні низьких величин загальної BCP (TP, SDNN, SDNNi), що супроводжується зворотним ремоделюванням серцевого м'яза і поступовим відновленням його скоротливої функції. У хворих на ДКМП в порівнянні з гострим та хронічним міокардитом

відмічалось найбільш виражене пригнічення симпатичної та парасимпатичної ланок вегетативної регуляції серцевого ритму (відповідно параметрів RMSSD, SDANN5, HF), та максимальне зниження загального показника SDNN, що свідчить про зрив механізмів компенсації, гіперактивацію симпато-адреналової та ренін-ангіотезинової систем, найбільш суттєве порушення хронотропної функції серця. Підтвердженням цього у групі хворих на ДКМП найбільш часто були зареєстровані шлуночкова та надшлуночкова екстрасистолія, блокади ніжок пучка Гіса, а також пробіжки нестійкої шлуночкової тахікардії, що може свідчити про розвиток електричної нестабільності серця, яка зумовлює більш важкий перебіг захворювання у даних пацієнтів. У хворих з гострим міокардитом протягом 12 місяців на фоні лікування відбувається часткове відновлення частотних та спектральних параметрів ВСР, при чому найбільший приріст продемонстрували параметри парасимпатичної ланки ВСР - RMSSD, HF та відношення LF/HF. У групі хворих на ДКМП не було відмічено стійкої тенденції до нормалізації параметрів ВСР. За результатами спекл-трекінг ЕХО-КГ було встановлено, що в обох групах хворих з ГМ, ХМ та ДКМП спостерігалися значне порушення сегментарної скоротливої здатності ЛШ в порівнянні з контрольною групою, про що свідчило істотне зниження показників повздовжньої (ПГСД), циркулярної (ЦГСД) та радіальної (РГСД) глобальної систолічної деформації. Також було встановлено, що у хворих з ДКМП скоротлива здатність ЛШ порушена в більшій мірі, ніж при ГМ та ХМ, що підтверджувалося меншими показниками ПГСД і ЦГСД. При проведенні МРТ дослідження міокарду з в/в контрастуванням у пацієнтів з міокардитом відмічались вогнища накопичення контрастного препарату (КП) в ранній та відстроченій фазах, тоді як у хворих на ДКМП було виявлено тільки ділянки відстроченого контрастування міокарду. При проведенні МРТ дослідження в динаміці через 12 місяців було виявлено виражену редукцію запальних змін, про що свідчать зниження елементів набряку на 73,5 %, натомість відмічалось збільшення, елементів відстроченого контрастування на 33,6 %. У хворих на ДКМП дилатація і порушення систолічної функції ЛШ не були пов'язані із

активністю запальної відповіді, а асоціювалися з наявністю дифузних фібротичних змін міокарду.

У пацієнтів з міокардитом та ДКМП ми спостерігали виражене зниження параметрів якості життя (ЯЖ) як у фізичній, так і в емоційній сферах. Найбільш тяжке порушення фізичної та емоційної складової бального індексу якості життя (БІЯЖ) спостерігалось у хворих на ДКМП, і було пов'язане в першу чергу з вираженістю симптомів ХСН, розвитком порушень серцевого ритму та тривалістю захворювання. Протягом 12 місяців спостереження у групі хворих з гострим міокардитом та зниженою ФВ ЛШ ми виявили покращення загального індексу ЯЖ, в першу чергу його фізичної складової, що можна пояснити регресією симптомів серцевої недостатності на фоні проведеної адекватної медикаментозної терапії.

У пацієнтів з міокардитом та зниженою фракцією викиду ЛШ, виявлення знижених величин показників варіабельності серцевого ритму (SDNN, SDNNi, RMSSD і потужності спектру HF) при проведенні 24-годинного холтерівського моніторування ЕКГ асоціювалося із наявністю шлуночкових порушень ритму та епізодів шлуночкової тахікардії через 12 міс за даними кореляційного аналізу. На основі нашого дослідження запатентовано спосіб прогнозування розвитку шлуночкових порушень ритму у хворих з гострим міокардитом та зниженою фракцією викиду ЛШ на основі проведення холтерівського моніторингу ЕКГ з визначенням частотних та спектральних параметрів варіабельності серцевого ритму, при величинах SDNN < 80 мс та RMSSD < 30 мс, доцільно провести додатковий 48 годинний або 7 денний подієвий моніторинг ЕКГ (патент України на корисну модель № 117660).

При порівнянні показників ВСР та даних морфо-функціонального стану серця виявлено, що вища толерантність до фізичного навантаження має місце в пацієнтів із більшими показниками SDNN, RMSSD та LF/HF. Також ми можемо відмітити зв'язок параметрів ВСР із величиною ремоделювання ЛШ, на що демонструють зворотній зв'язок з величиною іКДО ЛШ, величиною КТІ та прямий з ФВ ЛШ, швидкістю ПГСД та ЦГСД ЛШ.

У групі хворих ГМ виявлено взаємозв'язок між інтенсивністю набряку, запальної гіперемії, об'єму раннього контрастування міокарду та показниками глобальної та сегментарної скоротливості ЛШ у перший місяць захворювання. У групі пацієнтів з міокардитом та виявленими зонами відстроченого контрастування через 12-місяців спостереження, зафіксовано подальше зниження параметру HF та зростання співвідношення LF/HF на фоні вираженого зменшення всіх частотних параметрів ВСР. Найбільше значення для нашої роботи мало виявлення кореляції з кількістю пароксизмів нестійкої ШТ де має місце прямий ($r = 0,36$, $p < 0,01$) кореляційний зв'язок. Ймовірність розвитку нестійкої ШТ при наявності ділянок відстроченого контрастування у хворих з міокардитом була статистично значимо вище для точного методу Фішера, $p = 0,007$. OR = 6,88 (95%). Таким чином, у хворих з міокардитом при наявності зон пізнього та відстроченого контрастування вірогідність розвитку пробіжок нестійкої ШТ є в 6,88 разів вищою, ніж за їх відсутності. На підставі отриманих даних можна вважати, що методика виявлення відстроченого контрастування за даними МРТ в поєднанні з аналізом змін ВСР у пацієнтів з дифузним міокардитом може застосовуватися для виявлення та моніторингу ризику розвитку шлуночкових порушень ритму серця, зокрема пароксизмів нестійкої шлуночкової тахікардії.

У хворих з міокардитом встановлено ранні предиктори, які були пов'язані з несприятливим перебігом захворювання: низькі величини показників SDNN, SDNNi, RMSSD та HF, підвищення величини LF та симпато-вагусного балансу LF/HF, наявність зон відстроченого контрастування на МРТ, які виявлені у перший місяць від дебюту захворювання.

На підставі результатів динамічного спостереження за допомогою дискримінантного аналізу була побудована математична модель для раннього прогнозування розвитку епізодів нестійкої ШТ у пацієнтів з дифузним міокардитом. Чутливість розробленої моделі склала 77,5 %, а специфічність 69,4 %, позитивна прогностична цінність 80,1 %, а негативна прогностична цінність 74,2 %.

Ключові слова: міокардит, варіабельність серцевого ритму, серцева недостатність, магнітно-резонансна томографія.

SUMMARY

Kirichenko R. M. Improvement of predicting the course of myocarditis based on research the parameters of heart rate variability and morphological and functional heart state – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for the Candidate of medical sciences scientific degree in specialty 14.01.11 – cardiology – State institution “National scientific center “Institute of cardiology named after academician M.D. Strazhesko” National academy of medical sciences of Ukraine, Kyiv, 2018.

The dissertation is devoted to the actual problem of cardiology – to improve the diagnosis and prognosis of myocarditis and dilated cardiomyopathy course on the basis of a comprehensive study of cardiac rhythm variability parameters, structural and functional state of the heart and definition of prognostic markers of the serious course of diffuse myocarditis, in particular the development of life-threatening violations of the cardiac rhythm.

In this study, we found that in patients with acute diffuse myocarditis there were a pronounced decrease in the time domain (SDNN, SDNNi, RMSSD, SDAN5, respectively, at 24.9, 28.9, 26.7 and 27.8 %) and frequency (TP, HF, LF on 19,3, 29,5 and LF 30,2% respectively) of HRV parameters demonstrating violations of neurovegetative regulation of the chronotropic heart function, predominance of sympathetic nervous system activity, and it is a factor in the development of threatening cardiac arrhythmias. In the case of transition of inflammatory process in the myocardium to the chronic phase there is a compensatory increase in the activity of the parasympathetic link of the autonomic nervous system, which is reflected by an increase in RMSSD parameters (by 10.3 %), HF (by 19.4 %), a decrease in the ratio of LF/HF (17.8 %) against the background of low values of total HRV (TP,

SDNN, SDNNi), which is accompanied by reverse heart muscle remodeling and gradual restoration of its contractile function. Patients with DCM were compared to those with acute and chronic myocarditis showed the most pronounced inhibition of the common and parasympathetic link of autonomic regulation of cardiac rhythm (SDNN, RMSSD, SDANN5, HF), a of the, and on this background, the slight decline of LF power, indicating the failure of compensation mechanisms, hyper activation simpat-adrenal and renin-angiotensin systems, the most significant violation of the chronotropic heart function. In this category of patients, ventricular and supraventricular extrasystoles, right and left bundle branch blocks, as well as paroxysms of unstable ventricular tachycardia, which may indicate the development of electrical instability of the heart, that causes a more serious course of the disease in this category of patients, are most often reported. Within 12 months in patient with myocarditis we noticed a partial recovery of the frequency and spectral HRV parameters on the background of treatment, with the largest increase showing the parameters of the parasympathetic link of HRV - RMSSD, HF and the ratio of LF/HF. In patients with DCM we did not notice a stable tendency to normalize the HRV parameters.

According to the results of the speckle tracking echocardiography, it was found that in both groups of patients with acute myocarditis, chronic myocarditis and DCM there was a significant violation of the segmental contractile LV ability in comparison with the control group, as evidenced by a significant decrease in the parameters of longitudinal global systolic strain (LGSS), circumferential global systolic strain (CGSS) and radial global systolic strain (RGSS). It was also found that in patients with DCM, the contractile ability of the LV was impaired more significantly than in acute myocarditis and chronic myocarditis.

MRI in patients with myocarditis showed the accumulation zones in the early, and delayed phases, but in patients with DCM we detected only delayed areas of accumulation of contrast in the myocardium. During the MRI in the dynamics after 12 months we revealed a marked decrease in inflammatory changes, indicating a decrease in the elements of edema and the inflammatory hyperemia to 73.5 % and

80.1 %, respectively, while there was an increase in fibrotic changes, especially the late accumulation of contrast on 33.6 %. In patients with DCM, dilatation and violation of the systolic function of the LV were not associated with the activity of the inflammatory response, and were associated with the presence of diffuse fibrotic changes in the myocardium.

In patients with myocarditis and DCM, we observed marked decrease of life quality parameters in the physical and emotional areas. The most severe life quality violation was observed in patients with DCM and it was associated primarily with the severity of symptoms of chronic heart failure, cardiac rhythm disturbances and disease duration. After 12 months of observation, there was improvement of the general index of life quality, primarily its physical component, which can be attributed to the regression of heart failure symptoms on the adequate therapy.

In patients with myocarditis and reduced the EF of LV, the detection of decreased heart rate variability (SDNN and HF/LF) values during 24-hour holter monitoring was associated with the presence of ventricular extrasystoles and paroxysms of unstable ventricular tachycardia in 12 months according to the results of correlation analysis. Basic of our research, a prognosticated method for predicting the development of ventricular rhythm disturbances in patients with acute myocarditis and reduced LV excretion fraction was based on ECG monitoring with determination of frequency and spectral parameters of cardiac rhythm variability with $SDNN < 80$ ms and $RMSSD < 30$ ms, it is advisable to conduct an additional 48-hour or 7-day event monitoring of the ECG (Ukrainian Patent for Utility Model No. 117660).

When we were comparing HRV and morphologic-functional state of the heart, it has been found that higher tolerance to physical activity occurs in patients with higher SDNN, RMSSD and LF/HF ratio. We can also note the correlation of HRV parameters with the magnitude of remodeling of LV, as shown by the feedback with the magnitude of the EDV index of the LV, the magnitude of the CTI and the straight line with EF of LV, the velocity of the LGSS and CGSS of LV

In this group of patients, the relationship between the intensity of edema, inflammatory hyperemia, the volume of early myocardial contrast and global and segmental LV contractility parameters, in the first month of the disease. In a group of patients with myocarditis and detected delayed contrast zones after 12 months of follow-up, a further decrease in the HF parameter and an increase in the LF/HF ratio were recorded against the background of a marked decrease in all HRV frequencies.

However the greatest value for our work is the correlation with the number of paroxysms of the unstable ventricular tachycardia episodes where there is a direct correlation ($r = 0,36$, $p < 0,01$). The probability of developing unstable ventricular tachycardia episodes in the presence of delayed contrast regions in patients with myocarditis was statistically significantly higher for the exact Fisher method, $p = 0.007$. OR = 6.88 (95%). Thus, in patients with myocarditis, in the presence of zones of late and delayed contrast, the probability of the development of jogs of unstable ST is 6.88 times higher than in their absence. Based on the data obtained, it can be considered that the method of detecting delayed contrast on MRI data in combination with an analysis of HRV changes in patients with diffuse myocarditis can be used to detect and monitor the risk of developing ventricular heart rhythm disorders, in particular episodes of unstable ventricular tachycardia.

In patients with diffuse myocarditis, early predictors were identified that were associated with the severe course of diseases: decreased SDNN, SDNNi, RMSSD and HF parameters, increased LF and LF/HF ratio, intensity of late and delayed contrasting on MRI revealed in the first month from disease debut.

Based on the results of dynamic observation with the use of discriminant analysis we built a mathematical model for early prediction of unstable ventricular tachycardia in patients with diffuse myocarditis. The sensitivity of the model was 77.5 %, the specificity was 69.4 %, the positive predictive value 80.1 %, and the negative predictive value - 74.2 %.

Key words: myocarditis, cardiac rhythm variability, heart failure, magnetic resonance imaging.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Кириченко Р.М. Дослідження параметрів якості життя та толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів з міокардитом протягом 12-місячного спостереження. *Український ревматологічний журнал*. 2018. № 1. С. 41–45. (Здобувачем проаналізовані літературні джерела, відібрані тематичні пацієнти, проведено їх обстеження пацієнтів, статистична обробка матеріалу, аналіз отриманих результатів і написання статті та підготовка її до друку).

2. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Федьків С.В., Чернюк С.В., Кириченко Р.М., Дмитриченко О.В. Дослідження варіабельності серцевого ритму та структурно-функціонального стану серця у пацієнтів з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 2. С. 48–53. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір та обстеження тематичних хворих, статистичну обробку і аналіз матеріалу, прийняв участь у написанні статті).

3. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Гавриленко Т.І., Федьків С.В., Чернюк С.В., Кириченко Р.М., Даниленко О.О. Особливості імунного статусу та структурних змін серця в пацієнтів з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 4. С. 74–79. (Здобувач приймав участь у обстеженні хворих, проводив статистичну обробку, інтерпретацію результатів дослідження, приймав участь у написанні і підготовці статті до друку).

4. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В., Даниленко О.О., Кириченко Р.М., Гіresh Й.Й., Тітов Є.Ю., Поленова Н.С. Міокардит: сучасний стан проблеми і пошук нових підходів до діагностики. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 6. С. 15–24. (Здобувачем проведений аналіз літературних джерел, була сформульована мета дослідження, виконано обстеження частини хворих, приймалась участь у написанні статті та підготовці її до друку).

5. Чернюк С.В., Кириченко Р.М. Вивчення динамічних змін

варіабельності ритму серця у хворих з міокардитом. *Львівський медичний часопис*. 2017. №3. Vol. XXIII. С. 4–9. (Здобувачем проведено обстеження тематичних пацієнтів, сформовано базу даних, проведена статистична обробка інформації, сформульовані висновки, написання статті та підготовка її до друку).

6. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В., Кириченко Р.М. Прогнозування перебігу міокардиту на основі комплексного аналізу імунного статусу та структурно-функціонального стану серця. *Український кардіологічний журнал*. 2017. № 5. С. 68–74. (Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку матеріалу, аналіз отриманих результатів, разом із науковим керівником сформульовані висновки, написання статті та підготовка її до друку).

7. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Федьків С. В., Чернюк С.В, Кириченко Р.М. Динаміка показників структурно-функціонального стану серця та порушень серцевого ритму у пацієнтів з міокардитом протягом 12 місяців спостереження. *Український кардіологічний журнал*. 2018. № 1. С. 73–79. (Здобувачем проведено відбір та обстеження тематичних пацієнтів, статистичну обробку отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті та підготовка її до друку).

8. Чернюк С.В., Козлюк А.С., Кириченко Р.М. Інструментальна діагностика міокардиту: сучасні можливості. *Лікарська справа*. 2018. № 3–4. С. 63–67. (Здобувач проводив первинне та повторне обстеження тематичних хворих, статичну обробку отриманих даних, приймав участь у формуванні висновків, написанні статті та підготовці її до друку).

9. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В., Кириченко Р.М. Оцінка варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з міокардитом при 12 місячному спостереженні. *Укр. кардіол. журн.* 2017. Дод. № 1: Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України. Київ. С. 123. (Автор самостійно проводив обстеження пацієнтів, прийняв участь у написанні і підготовці тез до друку).

10. Коваленко В.М. Несукай О.Г., Чернюк С.В., Козлюк А.С., Кириченко Р.М., Гіреш Й.Й., Дмитриченко О.В. Визначення імунного статусу та функціонального стану серця у хворих з хронічним міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією. *Укр. кардіол. журн.* 2018. Дод. № 1: *Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України*. Київ. С. 126. (Автор приймав участь в обстеженні пацієнтів, проводив статистичний аналіз отриманих результатів, прийняв участь у написанні тез і підготовці їх до друку).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЇ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	16
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	24
1.1. Сучасні уявлення про міокардит та ДКМП: визначення, епідеміологія, етіологія та патогенез.....	24
1.2. Дослідження ВСР в діагностиці запальних захворювань серця: історія методу, інформативність.....	27
1.3. Діагностична ефективність МРТ в діагностиці міокардиту та ДКМП.....	34
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	40
2.1. Клінічна характеристика пацієнтів, включених у дослідження	40
2.2. Методи дослідження.....	47
2.3. Статистична обробка результатів.....	55
РОЗДІЛ 3. ВИЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ВСР ТА ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І ПРОВІДНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З МІОКАРДИТОМ ТА ДКМП	57

3.1.	Вивчення показників ВСР у пацієнтів з міокардитом та ДКМП.....	58
3.2.	Аналіз порушень серцевого ритму та провідності у пацієнтів з міокардитом та ДКМП.....	64
 РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ ТА ІНДЕКСІВ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ З МІОКАРДИТОМ ТА ДКМП.....		
4.1.	Оцінка кардіо-торакального індексу (КТІ).....	69
4.2.	Оцінка результатів тесту з 6-хвилинною ходьбою.....	70
4.3.	Аналіз структурно-функціонального стану серця у хворих на міокардит та ДКМП за даними ЕХО-КГ.....	71
4.4.	Морфо-функціональні особливості міокарду ЛШ у пацієнтів з міокардитом та ДКМП за даними МРТ дослідження.....	74
4.5.	Оцінка якості життя пацієнтів за допомогою Міннесотського опитувальника MLHFQ.....	82
 РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ, МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА МІОКАРДИТ ТА ДКМП В ДИНАМІЦІ ПРОТЯГОМ 12-ТИ МІСЯЦІВ СПОСТЕРЕЖЕННЯ.....		
5.1.	Динаміка показників ВСР та порушень ритму серця у пацієнтів з міокардитом та ДКМП протягом 12 місяців спостереження.....	86

5.2. Дослідження структурно-функціонального стану серця у хворих з міокардитом та ДКМП в динаміці протягом 12 місяців спостереження.....	92
5.3. Особливості динамічних змін морфо-функціонального стану міокарду ЛШ за даними МРТ дослідження у пацієнтів з міокардитом через 12 міс спостереження.....	98
5.4. Оцінка якості життя досліджуваних пацієнтів в динаміці протягом 6 та 12 міс спостереження за даними MLHFQ.....	100
РОЗДІЛ 6. КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ ПАРПІМЕТРІВ ВСР, ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ, ДАНИХ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІАЛЬНОГО СТАНУ У ПАЦІЄНТІВ З МІОКАРДИТОМ ТА ДКМП (КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ) І ПОБУДОВА МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕПІЗОДІВ НЕСТІЙКОЇ ШЛУНОЧКОВОЇ ТАХІКАРДІЇ У ПАЦІЄНТІВ З МІОКАРДИТОМ ТА ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА.....	105
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	118
ВИСНОВКИ.....	128
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	132
ДОДАТКИ.....	152

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ, СИМВОЛІВ ТА ТЕРМІНІВ

АТ – артеріальний тиск

БІЯЖ – бальний індекс якості життя

ВК - відстрочене контрастування на МРТ

ВСР – варіабельність серцевого ритму

ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія

ДМ – дифузний міокардит

ЕКГ – електрокардіограма

ЕхоКГ – ехокардіографія

ЗКМП – запальна кардіоміопатія

ЗСЛШ – задня стінка лівого шлуночка

ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

ІКДО – індекс кінцево-діастолічного об'єму ЛШ

ІКСО – індекс кінцево-діастолічного об'єму ЛШ

ІЛП – індекс площі лівого передсердя

ІПП – індекс площі правого передсердя

ІУО – індекс ударного об'єму ЛШ

ІХС – ішемічна хвороба серця

КП – контрастний препарат

ЛШ – лівий шлуночок

МК – мітральний клапан

МО – Міннесотський опитувальник

МРТ – магнітно-резонансна томографія

МШП – міжшлуночкова перегородка

НШЕ – надшлуночкова екстрасистолія

НШТ – нестійка шлуночкова тахікардія

ПГСД ЛШ – позовжня глобальна систолічна деформація лівого шлуночка

ПШ – правий шлуночок

РГСД – радіальна глобальна систолічна деформація

РК – раннє контрастування на МРТ.

СН – серцева недостатність

СТ ЕхоКГ – спекл-трекінг ехокардіографія

ТФН – толерантність до фізичного навантаження

ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка

ФК – функціональний клас-

ФП – фібриляція передсердь

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЦГСД – циркулярна глобальна систолічна деформація

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШЕ – шлуночкова екстрасистолія

ШТ – шлуночкова тахікардія

ЯЖ – якість життя

HF - потужність спектру високочастотних коливань

LF - потужність спектру низькочастотних коливань

LF/HF – відношення потужності спектру низькочастотних до високочастотних коливань

MLHFQ – Міннесотський опитувальник якості життя хворих з недостатністю кровообігу

NYHA – Нью-Йоркська класифікація серцевої недостатності

RMSSD - корінь квадратний із середньої суми квадратів різниці інтервалів між шлуночковими комплексами

SDNN - середньоквадратичне відхилення інтервалів між шлуночковими комплексами

SDNNi – індекс середньоквадратичного відхилення інтервалів між шлуночковими комплексами

SDANN5 - стандартні відхилення середніх значень RR-інтервалів, обчислених по 5-хвилинним проміжках протягом всього запису

TP – загальна потужність спектру ВСР

ВСТУП

Актуальність теми. Міокардит та дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) являють собою серйозну проблему кардіології, що визнана в усьому світі, і займають одне з провідних місць в структурі некоронарних захворювань серця [12, 17, 25, 30, 54]. За частотою виявлення на долю міокардиту припадає до 20 % від усієї кількості некоронарних захворювань серця. ДКМП хоча і діагностується значно рідше, однак наслідки цього захворювання є дуже тяжкими – смертність протягом перших 5 років від початку захворювання складає близько 50% [30, 51]. Актуальність проблеми міокардиту обумовлена насамперед тим, що захворювання частіше спостерігається серед осіб молодого працездатного віку, має непередбачуваний перебіг і нерідко призводить до стійкої втрати працездатності, інвалідизації та смерті.

Згідно сучасних уявлень ці захворювання можуть мати схожу патогенетичну природу: вважається, що в основі їх розвитку лежать імунопатологічні реакції клітинного та гуморального імунітету. За кілька останніх десятиліть проведено велику кількість досліджень, які підтверджують провідну роль антиміокардіальних антитіл, імуноглобулінів різних класів, прозапальних і протизапальних цитокінів, реакцій клітинного імунітету в прогресуванні дисфункції серця при міокардиті та ДКМП [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Прогресування запального процесу в міокарді, особливо при дифузному його ураженні, призводить до ремоделювання серця, зниження його скоротливої здатності і розвитку серцевої недостатності (СН) [1, 7, 9]. Багатьма вітчизняними і зарубіжними дослідниками вважається, що дифузний міокардит (ДМ) та ДКМП є стадіями одного патологічного процесу, так, за даними різних авторів, в 40-60% випадків ДКМП розвивається після дифузного запального ураження міокарду внаслідок дилатації шлуночків та фіброзу серцевого м'язу [5, 7, 10, 11].

Симптоматика запального ураження міокарду, як правило, неспецифічна, що нерідко заважає вчасно встановити точний діагноз, а золотий стандарт

діагностики – ендоміокардіальна біопсія застосовується в рутинній кардіологічній практиці рідко, оскільки є інвазивним методом та може призвести до численних ускладнень, зокрема таких небезпечних, як перфорація і тампонада серця [54]. Слід наголосити, що жодна з діагностичних методик не має абсолютної точності, і навіть комплексний підхід до діагностики міокардиту не завжди гарантує встановлення діагнозу [40, 16]. На сучасному етапі діагностики запальних уражень міокарда на перший план виходять неінвазивні методи візуалізації, найбільш інформативним та безпечним з яких є магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця. На сьогоднішній день єдиними неінвазивними діагностичними критеріями, що дозволяють діагностувати міокардит, є характерні зміни при МРТ – так звані Lake Louise критерії [14, 15, 16]. Очевидною є необхідність подальших досліджень цієї проблеми із динамічним спостереженням великої кількості пацієнтів для поглиблення уявлень про патогенетичні механізми розвитку міокардиту. Особливої уваги заслуговує вивчення можливості трансформації дифузного міокардиту в ДКМП, пошуку прогностичних маркерів такого переходу, встановлення додаткових діагностичних та диференційно-діагностичних критеріїв цих захворювань.

Аналіз даних вітчизняної та зарубіжної наукової літератури та проведений патентно-інформативний пошук за останні 10–15 років показав, що МРТ дослідження використовувалось переважно для верифікації запальних змін у гострий період захворювання [22, 70, 89, 76].

В той же час недостатньо висвітленими залишаються питання динаміки патологічного процесу у хворих з міокардитом на різних етапах перебігу запального процесу. Також актуальним і недостатньо вивченим є дослідження механізмів порушення варіабельності серцевого ритму (ВСР), розвитку порушень ритму та провідності, зокрема епізодів шлуночкової тахікардії (ШТ) на ранніх стадіях міокардиту. Тому одним з основних завдань сучасної кардіології є розробка наукових основ для прогнозування перебігу міокардиту, що в клінічній практиці дозволить забезпечити поліпшення діагностики

захворювання, визначити оптимальну тактику ведення цих хворих та своєчасне призначення адекватного лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною науково-дослідної роботи відділу некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» - «Розробити нові підходи до диференційної діагностики та обґрунтування патогенетичного лікування хворих з міокардитом». № держреєстрації: 0115U003368. Автор є співвиконавцем теми.

Мета і задачі дослідження. Вдосконалити прогнозування та виявити маркери несприятливого перебігу міокардиту зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка на основі комплексного вивчення параметрів варіабельності серцевого ритму, структурно-функціонального стану серця та якості життя

Для досягнення мети були сформовані наступні завдання:

1. Провести порівняльний аналіз показників варіабельності серцевого ритму у хворих із міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією.
2. Вивчити розповсюдженість і характер порушень ритму і провідності серця та проаналізувати їх взаємозв'язок із параметрами варіабельності серцевого ритму, результатами дослідження структурно-функціонального стану серця у хворих з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією.
3. Провести оцінку психоемоційного стану та параметрів якості життя у пацієнтів з міокардитом за Міннесотським опитувальником у перший місяць від початку захворювання та через 12 місяців спостереження.
4. Провести оцінку динаміки змін варіабельності серцевого ритму та морфо-функціонального стану серця у пацієнтів з міокардитом протягом 12 місяців спостереження та виявити ранні маркери тяжкого перебігу міокардиту.
5. За даними 12 місячного спостереження розробити прогностичну модель розвитку шлуночкових порушень ритму, в тому числі епізодів нестійкої ШТ у пацієнтів з міокардитом.

Об'єкт дослідження: міокардит.

Предмет дослідження: показники варіабельності серцевого ритму та морфо-функціонального стану серця у хворих з міокардитом зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ).

Методи дослідження: Аналіз скарг та анамнезу, об'єктивне обстеження, проведення тесту з 6-хвилинною ходьбою, вивчення якості життя хворих на хронічну серцеву недостатність за допомогою Міннесотського опитувальника (МО), електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (ЕхоКГ), холтерівське моніторування ЕКГ, аналіз варіабельності серцевого ритму, магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця, статистичний аналіз отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. У роботі було вперше проведено порівняльний аналіз варіабельності серцевого ритму, порушень ритму та провідності та показників морфо-функціонального стану серця у хворих з міокардитом та зниженою ФВ ЛШ протягом 12 місяців спостереження.

Вперше було проаналізовано взаємозв'язок змін параметрів ВСР, кількості шлуночкових порушень серцевого ритму з наявністю вогнищ відстроченого контрастування за даними МРТ дослідження серця у пацієнтів з міокардитом та зниженою ФВ ЛШ та встановлено прогностичні маркери несприятливого перебігу міокардиту.

За допомогою МО проведено аналіз якості життя та оцінку показників психоемоційного стану у хворих з міокардитом, та встановлено їх взаємозв'язок з показниками морфофункціонального стану серця у перший місяць та через 12 місяців від початку захворювання.

Практичне значення отриманих результатів. На основі аналізу показників SDNN та RMSSD розроблено спосіб оцінки вираженості порушення регуляції серцевого ритму у хворих з міокардитом та ДКМП (патент України на корисну модель № 117660 «Спосіб диференційної діагностики дифузного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії»).

За допомогою дискримінантного аналізу побудовано прогностичну модель для розвитку життєзагрозливих епізодів нестійкої ШТ у хворих з міокардитом.

Впровадження результатів дослідження в практику. По результатах проведеного дослідження отримано: патент України на винахід № 116864. «Спосіб прогнозування серцевої недостатності у хворих з міокардитом» / В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Р. М. Кириченко; заявник і власник патенту ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска», патент України на корисну модель № 117660 «Спосіб диференційної діагностики дифузного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії» / В.М. Коваленко., О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко, О.В. Дмитриченко; заявник і власник патенту ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска», патент України на корисну модель № 113051 «Спосіб диференційної діагностики дифузного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії» / В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк Р.М. Кириченко; заявник і власник патенту ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» Результати дисертаційної роботи впроваджено в лікувально-діагностичний процес поліклініки і відділу некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска», терапевтичного відділення КМКЛ №7 м. Київ, кардіо-диспансерного відділення КУ «Обласний медичний консультативно-діагностичний центр» Житомирської обласної ради; в педагогічний процес на кафедрі кардіології та кафедрі терапії і ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана особисто автором. Здобувач самостійно провів патентно-інформаційний пошук та аналіз сучасної світової та вітчизняної літератури, визначив мету та задачі дослідження. Автор самостійно проводив відбір, обстеження та спостереження в динаміці більшості хворих, корекцію терапії. Пошукувачем самостійно створені бази даних, проведена статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Автор приймав участь у підготовці статей, тез, заявок на 2 патенти України на корисну модель та 1 патент на винахід за матеріалами дисертації, підготовці доповідей на конференціях і конгресах. В роботі не були використані ідеї і розробки співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були заслухані на апробаційній раді ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України 2017 р. Матеріали дисертаційної роботи були представлені та обговорені на: XVIII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2017 р.), підсумкових наукових конференціях, присвячених пам'яті М.Д. Стражеска «Актуальні питання сучасної кардіології» (м. Київ, 2017, 2018 р.), на конкурсі молодих вчених у рамках VII науково-практичної конференції асоціації аритмологів України (Київ, травень 2017 р.), VII науково-практичній конференції Української асоціації фахівців з серцевої недостатності (Київ, квітень 2017 р.), міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю від дня заснування НАМН України (Київ, березень 2018 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових робіт, серед яких 7 статей в наукових виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, 1 стаття у спеціалізованому науковому виданні (в тому числі 7 опубліковані в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз), 2 тези, опублікованих в матеріалах конгресів і конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 160 сторінках друкованого тексту і складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел і додатків. Робота ілюстрована 30 таблицями та 27 рисунками. Список використаних джерел складається із 167 найменувань, із яких 35 кирилицею і 132 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні уявлення про міокардит та ДКМП: визначення, епідеміологія, етіологія та патогенез.

Термін міокардит включає в себе широку групу різних запальних захворювань серцевого м'яза як інфекційного, так і неінфекційного походження. За даними деяких дослідників міокардити складають 20-30 % всіх некоронарогенних захворювань серця (Kawai C., 1999; Mason JW, 2003). Під час патологоанатомічних досліджень запальні зміни в міокарді виявляються в 3-5 % випадків (Фельдман М., Макнамара Д., 2000). Відзначено, що у осіб, які померли у віці молодше 35 років з невстановленою причиною смерті ознаки міокардиту при автопсії виявляють приблизно в 42% випадків (Basso C. і ін., 2001; Doolan A. і ін., 2004). При проведенні автопсії у раптово померлих нерідко виявляються ознаки запалення міокарда і міокардіального фіброзу (Lekont D. і співавт.1993). Очевидно, що подібні гістологічні зміни можуть відображати наявність «латентного» міокардиту, який, в свою чергу, потенційно здатний брати участь у формуванні умов виникнення електрофізіологічних механізмів розвитку фатальних шлуночкових аритмій.

Етіологічної причиною міокардиту можуть бути як інфекційні агенти (вірусної, бактеріальної або грибової), так і неінфекційні (паразитарна, протозойна інвазії, хімічні, фізичні фактори). Крім того, виникнення міокардиту обумовлено аутоімунними механізмами. Віруси є найбільш частим етіологічним чинником, що викликає міокардит. В розвинутих індустріальних країнах світу близько в 80 % випадків міокардит викликається вірусами. Частота виявлення певних вірусів у хворих міокардитом варіює залежно від географічної зони проживання. Аналізуючи результати досліджень останнього десятиліття, можна припустити, що в Європі найбільш частим збудником міокардиту та запальної кардіоміопатії є парвовірус В19 [45], в Північній Америці - аденовірус [46], в Японії найбільш часто в кардіобіоптатах

виявляється вірус гепатиту С [47]. З урахуванням того, що ЕМБ та молекулярна діагностика вірусів рідко проводиться в багатьох регіонах світу, поширеність вірусних міокардитів в більшості країн Африки, Азії, на Близькому Сході, та в Південній Америці, невідома.

Крім географічних особливостей етіології вірусного міокардиту є і хронологічні. З 1950 по 1990 роки найбільш частими збудниками вірусного міокардиту були ентеровіруси з переважанням вірусу Коксакі типу В [48, 53]. Існують дані, які підтверджують актуальність ентеровірусного міокардиту і в даний час [54, 55]. У початкових дослідженнях було визначено взаємозв'язок між зростанням титру антитіл до вірусу Коксакі В і появою клінічних симптомів гострого міокардиту [56, 57]. Надалі геном вірусу був виявлений в кардіобіоптатах у хворих з міокардитом та ДКМП після впровадження в діагностику ПЛР [58, 62] і були виявлені кардіотропні штами вірусу Коксакі В3, В4, В5 [63, 65].

Починаючи з 1995 року провідними вірусними агентами, що викликають міокардит, стали аденовіруси. Так, N.E. Bowles і співавт., проаналізувавши зразки біопсії ендоміокарду 624 пацієнтів з міокардитом, в 22,8 % випадків виявили аденовірус, в 13,6 % - ентеровірус і менш ніж в 1,0 % випадків виявили парвовірус В19, вірус грипу, вірус Епштейна-Барр, вірус простого герпесу (ВПГ) і респіраторно-синцитіальний вірус. В цілому, дані ПЛР були позитивними у 239 (38 %) хворих [46].

Після 2000 року в кардіобіоптатах хворих запальною кардіоміопатією та міокардитом найчастіше стали виявляти парвовірус В19. Сучасні дані свідчать про зв'язок парвовірусу В19 із запальними хворобами у дітей та дорослих [66, 69]. Даний вірус вперше виявлений в 1973 році під час скринінгу крові на вірус гепатиту В у безсимптомних донорів [70]. Свою назву вірус отримав за номером зразка сироватки людини, з якою він був вперше виділений - зразок № 19.

Людський парвовірус В19 належить до роду Ерітровірусів родини парвовіруса [71]. Парвовірус В19 (parvus, латин. - маленький) є ДНК-вмістний

вірус в формі двадцятигранника, діаметром 18-24 нм, який не має оболонки [72, 73]. Це один з відомих найдрібніших вірусів, які кодують настільки мало генетичної інформації, що їх реплікативна активність в значній мірі залежить від функцій клітини-господаря або інших вірусів.

Дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) незважаючи на відносно невелику поширеність популяції (7-8 на 100 тис. населення в рік) становить важливу медико-соціальну проблему, оскільки найчастіше зустрічається у чоловіків працездатного віку, медико-соціальний вплив і значення цієї групи захворювань досить значуще. В першу чергу це пов'язано з злоякісністю перебігу ДКМП з розвитком прогресуючої, часто рефрактерної до лікування серцевої недостатності (В.Н.Коваленко і співавт., 2001) є найпоширенішою серед кардіоміопатій, поширеність її за останні 20 років практично подвоїлася (Michels V., 1995; Rakar S. et al., 1997). На думку багатьох вітчизняних та зарубіжних дослідників ДКМП є кінцевою стадією дифузного міокардиту з важким перебігом. Деякі автори розглядають ДКМП як захворювання, яке обумовлено перенесеної респіраторно-вірусною інфекцією з подальшим залученням імунних і аутоімунних процесів, інші не виключають ролі порушень в системі мікроциркуляції міокарду (Шумаков В.І. і співавт. 1998), а також вегетативної іннервації серця. Важкість клінічного стану при ДКМП, крім класичних ознак недостатності кровообігу, визначається і виразністю порушень ритму серця. За даними добового моніторування ЕКГ, різні порушення серцевого ритму і провідності при цьому захворюванні реєструються серед дорослих практично в 100 % випадків. При цьому, за даними К.М. Амосової (1999), в структурі порушень серцевого ритму переважають шлуночкові аритмії, які обумовлюють одну з причин високого ризику раптової серцевої смерті (РСС). Однак, як показали численні дослідження, відсутність аритмії у хворих з кардіоміопатією за даними добового моніторингу ЕКГ ще не є гарантією низького ризику РСС. (Nelson C., Herndon J., Mark D. et al. 1991). У зв'язку з цим, актуальними є питання про виявлення додаткових прогностичних критеріїв.

В даний час, незважаючи на значний прогрес в розумінні патогенезу і розвитку нових методів діагностики, немає патогномонічних клінічних і діагностичних ознак при запальному процесі в міокарді у хворих з ДКМП і міокардитом. Клінічна картина міокардиту різноманітна і варіює від мінімальних симптомів, змін на ЕКГ до швидкого розвитку життєзагрозливих порушень ритму і провідності і / або до важкої серцевої недостатності [142]. Труднощі при диференціальній діагностиці виникають в разі хронічного міокардиту з розвитком дилатації камер серця і систолічної дисфункції, інакше запальної кардіоміопатії (ЗКМП). Для встановлення діагнозу необхідно використовувати в сукупності всі методи, що включають збір анамнезу, клінічне обстеження пацієнта і результати не інвазивних та інвазивних методів дослідження. Актуальність проблеми також зумовлена тим, що своєчасна і правильна діагностика дозволяє застосувати вчасно етіопатогенетичне лікування, що дозволить поліпшити прогноз у таких хворих.

1.2. Дослідження ВСР в діагностиці запальних захворювань серця: історія методу, інформативність.

Серед існуючих технологій вигідним чином відрізняється варіабельність серцевого ритму (ВСР). Це неінвазивна технологія, яка дозволяє в реальному масштабі часу оцінювати стан регуляторних систем пацієнта з вирішенням багатьох прогностичних, діагностичних та лікувальних завдань. Результати першого дослідження ВСР були опубліковані в 1965 р. (Hon і Lee). При вивченні внутрішньоутробного ураження плода було відзначено, що грубі порушення серцевого ритму плода передують зміни в структурі ритму. У 1973 г. (Sayers et al.) Були описані фізіологічні коливання серцевого ритму. У 70-х роках проводилися роботи по вивченню коротких ділянок ритмокардіограм у хворих з діабетичною полінейропатією. Перше повідомлення про зв'язок ВСР зі смертністю хворих, які перенесли інфаркт міокарда, було опубліковано в 1978 г. (Wolf MW et al.). У 1981 р. для вивчення

ВСР був запропонований метод спектрального аналізу (Acselrod et al.) [2, 9]. З широким введенням в практику холтерівського моніторування, а також появи високошвидкісних ЕОМ і відповідного програмного забезпечення, з'явилася можливість досліджувати ВСР протягом 24 годин. Тривала реєстрація дозволяє враховувати циркадні (добові) коливання біологічних ритмів людини які менше схильні до впливу випадкових факторів. Саме тому більшість відомих фірм, що займаються виробництвом холтерівського моніторів, включили в програмне забезпечення аналізу записів програми, які дають можливість оцінювати ВСР. Науковий інтерес до проблем регуляції серцевого ритму при недостатності кровообігу в останні роки істотно зріс. Це обумовлено впровадженням в практику методів комп'ютерної обробки ритмограм для оцінки мінливості серцевого ритму. Ритм серця у нормальних умовах обумовлюється здатністю спеціалізованих структур серця (в основному клітин синусового вузла) спонтанно здійснювати формування імпульсів збудження серцевих скорочень [119, 124]. Регулюючі впливи на джерела автоматизму міокарду поділяють на внутрішньосерцеві та зовнішньосерцеві. Серед внутрішньосерцевих факторів виділяють: міогенні, міжклітинні, впливи внутрішньосерцевої нервової системи та гуморальних факторів, що виробляються у самому серці [140]. До зовнішньосерцевих відносять нервові та гуморальні впливи [132, 158]. Основний вплив на серцевий ритм обумовлюється впливом, в основному, симпатичної і парасимпатичної іннервації. Ритм серця визначається властивістю автоматизму, тобто здатністю клітин провідної системи серця спонтанно активуватися і викликати скорочення міокарда. Регуляція серцевого ритму здійснюється вегетативною, центральною нервовою системою, шляхом гуморальних впливів, а також за рахунок імпульсів, що виникають у відповідь на подразнення різних інтеро- та екстеро- рецепторів. Структура ритму серця залежить від функціонального стану міокарду, екстракардіальних впливів, моделюючих серцевий ритм, і чутливості до них пейсмейкерів синусового вузла. У нормі основний модулюючий вплив на синусовий ритм проводить вегетативна нервова

система: її симпатична ланка прискорює, а парасимпатична сповільнює ЧСС. Фон вегетативної регуляції оцінюється за характером добової структури ритму, яка вказує на вклад різних ланок регуляції в загальну структуру серцевого ритму. Одним з фундаментальних положень для розуміння динаміки нервової регуляції СР є концепція балансу симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи, які знаходяться в реципрокних відносинах. Оцінити ступінь чутливості рецепторного апарату до моделюючих впливів можливо шляхом паралельної оцінки загальної варіабельності серцевого ритму (BCP) та основних морфо-функціональних характеристик серця. З урахуванням сучасної нейрогуморальної концепції розвитку серцевої недостатності і ролі активації симпато-адреналової системи у цих умовах, неінвазивний метод оцінки серцевого ритму має вкрай актуальне значення. У численних роботах Bigger JT (1991), Philippe van de Bom, (1997), Yukihiro M., (2002), які висвітлюють це питання у дорослих популяціях, доведено, що помітне зниження варіабельності ритму серця вказує на тривожний прогноз [34]. Дослідження BCP базується на вимірюванні часових інтервалів між R-зубцями (RR-інтервалів, кардіоінтервалів) електрокардіограми (ЕКГ) і побудові на їх основі ритмограми з подальшим її аналізом різними математичними методами. З цією метою у безперервному записі ЕКГ визначається кожен QRS-комплекс, вимірюються всі наступні один за одним RR-інтервали і по ним обчислюються так звані нормальні інтервали (NN), тобто інтервали між суміжними комплексами QRS, які є результатом деполяризації клітин атріовентрикулярного вузла. Тривалість кардіо-інтервалів від циклу до циклу змінюється (варіює). Характер цих циклічних змін тривалості RR-інтервалів повністю визначається станом регуляції, а значить і відображає її. Найбільш зручним для обчислення параметром BCP виявляється SDNN - середньоквадратичне відхилення інтервалів між шлуночковими комплексами. Оскільки величина під коренем математично еквівалентна загальній потужності спектру BCP, в спектральному аналізі SDNN відображає всі циклічні компоненти, відповідальні за варіабельність протягом всього

періоду записи. У багатьох дослідженнях SDNN обчислюється за весь 24-годинний період і таким чином включає в себе як короточасні високочастотні зміни, так і компоненти дуже низької частоти, що мали місце протягом 24-годинного періоду. Коли період запису скорочується, SDNN оцінює все більш короткі серцеві цикли. Необхідно відзначити, що при інших рівних умовах загальна величина варіабельності зростає при збільшенні довжини досліджуваного запису. Однак, для звичайної реєстрації ЕКГ, SDNN не найкращий статистичний кількісний показник з огляду на його залежність від довжини періоду запису, на практиці некоректно порівнювати SDNN, обчислені на записах різної тривалості. Тривалість записів, на яких передбачається обчислювати SDNN, повинна бути стандартизована. Відповідними є 5-хвилинна та 24-годинна тривалість. Зазвичай використовуються статистичні показники включають SDANN - стандартне відхилення середніх NN, обчислених за короткі проміжки часу (зазвичай 5-ти хвилинні), яке дозволяє оцінити зміни ЧСС циклічністю з періодом більше 5 хвилин; SDNN індекс - середній показник 5-хвилинних стандартних відхилень NN інтервалів, обчислених за 24 години, що відображає варіабельність з циклічністю менше 5 хвилин; SDANN5 - стандартні відхилення середніх значень RR-інтервалів, обчислених по 5-хвилинним проміжкам. Найбільш часто використовуються також показники, які визначаються із відмінностей між інтервалами: RMSSD - квадратний корінь середніх квадратів різниці між суміжними NN інтервалами, pNN50 - кількість випадків, в яких різниця між тривалістю послідовних NN, перевищує 50 мс протягом всього запису. Всі ці показники відображають швидкі високочастотні коливання в структурі ВСР і високо корелюють. Варіабельність серцевого ритму (ВСР) в даний час визнана найбільш інформативним і доступним методом оцінки вегетативної регуляції серцевого ритму і є невід'ємною частиною обстеження кардіологічних хворих. Одним з можливих пояснень наявності дисбалансу вегетативної регуляції серця може бути субклінічне запалення, в тому числі автоімунні процеси, що зачіпають кардіоміоцити і / або інші структури міокарда, відповідальні за

процеси його нейровегетативної регуляції. За результатами дослідження A. Sajadieh і співавт., у здорових осіб середнього і літнього віку наявність синусової тахікардії та зниження ВРС корелювали з підвищенням рівня С-реактивного білка, одного з неспецифічних маркерів субклінічного запалення, при цьому ризик смерті від серцево-судинних причин у даній категорії людей достовірно зростає. Звідси випливає логічне припущення про можливий зв'язок між станом нейровегетативної регуляції хронотропної функції серця та виявленням кардіоспецифічних аутоантитіл до $\beta 1$ -адренорецепторів у хворих з гострим міокардитом. Ці аутоантитіла, будучи учасниками автоімунного процесу в міокарді, мають до того ж катехоламіноподібні ефекти і, роблячи позитивну хроно – та інотропну дію.

У пацієнтів з дифузним міокардитом спостерігається стійке зниження всіх параметрів ВРС. При цьому стані, що характеризується ознаками симпатичної активації, такими як збільшення частоти серцевого ритму та підвищення рівня циркулюючих катехоламінів, наукові дані про взаємозв'язок між змінами ВРС і ступенем дисфункції лівого шлуночка носять суперечливий характер. Справді, в той час як зменшення частотних характеристик ВРС відповідає тяжкості захворювання, взаємовідношення між спектральними компонентами і показниками дисфункції лівого шлуночка є більш складними. У хворих на гострий міокардит відзначається зниження всіх частотних параметрів ВРС, при цьому превалює активація симпатичної нервової системи, про що свідчать показники SDNN, SDANN, SDNNi та RMSSD, однак, відношення LF/HF, яке є показником частотного спектра ВРС - зростає, що свідчить про превалювання низькочастотного компоненту. Можливо, це пояснюється активністю патологічного процесу. Активна фаза міокардиту патогенетично характеризується запальною інфільтрацією міокарду моноклеарними клітинами (натуральними кілерами, цитотоксичними Т-лімфоцитами і В-лімфоцитами), активується процес цитолізу кардіоміоцитів і синтезу колагену, при цьому кардіоміоцити втрачають більшу кількість аденозин трифосфату як за рахунок лізису клітин,

так і за рахунок спроби компенсувати збільшені енергетичні потреби запаленого міокарда. Нарешті, зв'язок між зменшенням SDNN і маркерами субклінічного запалення передбачає, що зниження активності блукаючого нерва може посилювати запалення, яке відкриває нові перспективи не тільки для кращого розуміння фізіо-патологічних механізмів розвитку міокардиту, ідентифікації пацієнтів з високим ризиком серцевої смертності шляхом об'єднання показників вегетативної регуляції і запальних маркерів (Lombardi 2004; Stein і Barzilay, 2011).

При хронічному міокардиті відношення низькочастотного спектру ВРС до високочастотного теж досягає високого рівня. В даному випадку симпатична активність також має компенсаторний характер, але обумовлена скоріше гемодинамічними параметрами ніж морфо цитологічними. До того ж у хворих з хронічним міокардитом показник рNN50, побічно свідчить про стан парасимпатичного відділу нервової системи, достовірно вище, що також свідчить про відносно стабілізувати стан вегетативної нервової системи. У більшості хворих хронічним міокардитом і ДКМП в запущеній стадії захворювання, на тлі різко зниженої ВСР низькочастотний компонент взагалі не виявляється, не дивлячись на клінічні ознаки симпатичної активації. Таким чином, в станах, які характеризуються стійкою активацією симпатичної ланки, чутливість синусового вузла до нервових впливів істотно знижується. Наявність хронічної інфекції викликає патологічні аферентні сигнали в вищих відділах центральної нервової системи (ЦНС). Вони тягнуть за собою порушення вегетативної регуляції серцевого м'яза, зміна балансу нейромедіаторів в міокарді, порушення окисного фосфорилування і розвиток гіпоксії міокарда, а також розлади енергозабезпечення, перехід на гліколітичний шлях обміну, викликаючи порушення збудження і електромеханічного сполучення в міокарді, що в свою чергу призводить до розладу інотропної функції серцевого м'яза і виникнення аритмій. Таким чином, у хворих з шлуночковими аритміями активація вегетативної нервової системи дещо вища, ніж у хворих без порушень ритму серця, і підвищення

збудливості симпатичного відділу нервової системи достовірно призводить до посилення шлуночкової ектопічної активності.

Дилатаційна кардіоміопатія є одним із таких захворювань, при якому відмічається найбільш важке зниження ВСР. За даними Mbaissouroumi та співавт., зниження варіабельності серцевого ритму може бути механізмом, за допомогою якого оптимальна частота серцевих скорочень встановлюється для оптимізації серцевого викиду [35]. За даними дослідження L.Fauchier (1997), пацієнти з дифузним міокардитом та ДКМП навіть без систолічної дисфункції лівого шлуночка, мали значно нижчі значення ВСР ніж особи групи контролю. Існує висока вірогідність виявлення безсимптомних шлуночкових аритмій під час 24-годинного моніторингу амбулаторного ЕКГ у хворих з дилатаційною кардіоміопатією. За час середнього періоду спостереження 3 - 6 місяців, пацієнти зі зниженою ВСР мали підвищений ризик розвитку серцевої смерті або трансплантації серця ($p = 0,006$). Зниження ВСР була пов'язана з ризиком шлуночкових аритмій та раптової смерті. Необхідно підкреслити, що в цьому дослідженні показники ВСР були знижені у пацієнтів з гострим міокардитом і без систолічної дисфункції лівого шлуночка проте середній інтервал R-R залишався таким же як і в контрольній групі. Деякі дослідники звертають пильну увагу на співвідношення між ЧСС та ВСР, так як підвищення частоти серцевих скорочень включає більш обмежені зміни в інтервалах RR і робить інтерпретацію ВСР складною. Найвищі кореляційні зв'язки зниження ВСР були отримано із основними прогностичними маркерами застійної серцевої недостатності: ФВ ЛШ і піком споживання кисню. Так зменшення показника SDNN менше 100 мс, корелює зі зниженням показника фракції викиду нижче 40 %, а подальше падіння на кожні 10 мс підвищує ризик смертності за 12 місяців на 20 %. Таким чином, ВСР є незалежним прогностичним маркером більш частих серцевих подій (раптова кардіальна смерть, трансплантація серця) у пацієнтів дилатаційною кардіоміопатією. Аналіз ВСР, у зв'язку з основними показниками гемодинаміки дозволяє краще ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком раптової серцевої смерті.

1.3. Діагностична ефективність МРТ в діагностиці міокардиту та ДКМП.

Незважаючи на те, що ЕМБ залишається «золотим стандартом» діагностики запальних змін в міокарді, застосування даного методу обмежено вузькими клінічними показаннями, високим вимогами до установи, що проводить дослідження, процедура повинна виконуватися досвідченим фахівцем, також метод досить витратний зважаючи проведення імуногістохімічних і молекулярних методів дослідження, а найголовніше - має ризик розвитку таких важких ускладнень, як перфорація і тампонада серця.

У зв'язку з цим виникає необхідність пошуку сучасних методів візуалізації для виявлення запалення в міокарді, серед яких на перший план виходить МРТ серця. В даний час в усьому світі МРТ серця визнана методом вибору при неясних результатах інших методів дослідження в діагностиці коронаро- і некоронарогенних захворювань серця. Застосування контрастних препаратів (КП) дозволяє значно розширити діагностичні можливості методу. КП, що застосовуються в МРТ, є парамагнетиками. На сьогоднішній день в клінічній практиці в МРТ для контрастування використовуються хелати гадолінію (Дотар (Gerbé), Магневіст (Nycomed), омніскан (Schering AG) з концентрацією гадолінію 0,5 ммоль/л; Гадовіст 1.0 (Schering AG) з концентрацією гадолінію 1 ммоль/л), які вводяться внутрішньовенно і виводяться з організму нирками, будучи позаклітинними парамагнітними контрастними речовинами. Метод відстроченого контрастування вперше був застосований у хворих в діагностиці осередкового ураження міокарда у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) [126, 151]. Але даний метод не є специфічним для ІХС, і пізнє контрастування може спостерігатися при ряді інших патологій, таких як запальні або інфекційні ураження міокарда, гіпертрофічна КМП, новоутворення серця, вроджені або генетичні порушення, після оперативного втручання на серці. В останнє десятиліття

значна увага приділяється застосуванню даної методики у пацієнтів із запальними ураженнями міокарду.

У 2009 році експертами міжнародної робочої групи з діагностики міокардиту за допомогою МРТ були розроблені і видані рекомендації, які містять діагностичні критерії («Lake Louise Criteria») міокардиту, показання та стандартний протокол МРТ дослідження при підозрі на міокардит [15]. «Lake Louise Criteria» включають: 1. Локальний або дифузний набряк міокарду на T2-зважених зображеннях; 2. Раннє контрастування, що візуалізується на T1-зважених зображеннях через 1 хвилину після внутрішньовенного введення КП; 3. Відстрочене контрастування, яке також візуалізується на T1-зважених зображеннях через 10-20 хвилин після введення КП. При комбінованому застосуванні всіх трьох тканинних маркерів на тлі клінічних проявів міокардиту і ДКМП, і при наявності, принаймні, двох позитивних критеріїв, діагностична точність, чутливість і специфічність методу, становлять 78%, 67%, 91%, відповідно [37, 38, 117, 126]. У тому випадку, коли виконується тільки відстрочене контрастування, діагностична точність, чутливість і специфічність методу, становлять 68%, 59%, 86%, відповідно. Аналіз світової літератури останніх 10-15 років показав, що за допомогою МРТ з контрастним посиленням оцінювалася наявність запальної інфільтрації в міокарді переважно у хворих з гострим міокардитом, значно менша кількість робіт було виконано по вивченню ДКМП запального генезу або у хворих з хронічним міокардитом зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

МРТ з контрастуванням дозволяє не інвазивно, в ході одного дослідження тривалістю менше однієї години, оцінити локальну і глобальну скоротність міокарда ЛШ, обчислити об'ємні характеристики ЛШ (ФВ, КДО, КСО) і масу міокарду (ММЛШ), виявити наявність запальних змін в міокарді, визначити їх локалізацію і поширеність. МРТ серця з контрастним посиленням найбільш інформативний і безпечний метод візуалізації для виявлення запальних змін, некрозу та фіброзу в міокарді. Особливо цей метод

важливий у пацієнтів, яким з яких-небудь причин протипоказано проведення ЕМБ або її проведення пов'язане з дуже високим ризиком ускладнень, у хворих з рецидивуючим перебігом міокардиту та зі вперше виниклою декомпенсацією серцевої діяльності.

Відомо, що для запального пошкодження тканини міокарда характерні наступні патологічні зміни: внутрішньоклітинний і інтерстиційний набряк, підвищення проникності капілярів, гіперемія, і, в більш важких випадках, некроз клітин з наступним формуванням реактивного фіброзу. МРТ дозволяє точно характеризувати стан тканин серця шляхом вимірювання часу релаксації T1 і T2 і протонної щільності. На T2-зважених зображеннях набряк тканин міокарду визначається як область високої інтенсивності магнітно-резонансного сигналу. Чим вище інтенсивність сигналу на даних знімках, тим більше вміст води в міокарді. Набряк міокарду діагностується, якщо співвідношення інтенсивності сигналу від серцевого м'язу до інтенсивності сигналу від скелетних м'язів одно або вище 2.0 [153, 154, 155]. Застосування контрастного посилення дозволяє підвищити точність діагностики запального ураження міокарда. Механізм контрастує ефекту КП полягає в тому, що він скорочує час T1-релаксації збуджених ядер атомів сусідніх тканин, таким чином, збільшуючи інтенсивність реєстрованого від них сигналу і підвищуючи контрастність зображення тканини міокарда. КП на основі гадолінію є позаклітинними речовинами, в зв'язку з цим вони проникають в міжклітинний простір. Якщо міокард здоровий, то тільки незначна частина КП проникає в інтерстиційний простір, а переважна частина залишається в кровоносному руслі. Це обумовлено тим, що в непошкодженому міокарді КМЦ щільно прилягають один до одного таким чином, що основний обсяг ($\approx 85\%$) становить внутрішньоклітинного простору. Протягом перших хвилин після внутрішньовенного введення тільки незначна КП частина залишається в судинному руслі за рахунок екскреції його нирками. Механізм відстроченого контрастування пошкодженого міокарда обумовлений його патофізіологічними особливостями. КП накопичується в зоні некрозу КМЦ

або у зоні міокардіального фіброзу, зважаючи на збільшення в цих ділянках відносного обсягу позаклітинного простору і уповільнене виведення контрастної речовини. Вперше опис T2-зважених зображень було зроблено M.G. Gagliardi і співавт. в 1991 році, у 11 дітей з гострим міокардитом [160]. У порівнянні з результатами ЕМБ, була виявлена 100 % специфічність і 100 % чутливість методу. У цьому дослідженні, середня інтенсивність сигналу від міокарда порівнювалася з інтенсивністю сигналу від скелетних м'язів для виявлення запалення у пацієнтів з підозрою на гострий міокардит. Таким чином, результати M.G. Gagliardi і ін. вперше продемонстрували, що збільшення відносини інтенсивності сигналу від міокарда до інтенсивності сигналу від скелетних м'язів на T2-зважених зображеннях ідентифікує пацієнтів з гострим міокардитом [162]. Слідом за цим невеликим повідомленням, було проведене наступне дослідження M.G. Gagliardi і співавторів, в якому було обстежено 75 пацієнтів з гострою серцевою недостатністю, за даними ЕМБ 51 з них страждали гострим міокардитом, у 24 було виявлено ДКМП [162]. У цьому дослідженні визначено 100 % чутливість і 90 % специфічність методу T2-зважених послідовностей при гострому міокардиті. У 2009 році був прийнятий так званий Консенсус з діагностики запалення у хворих з міокардитом за допомогою МРТ. Згідно з цими рекомендаціями запропоновано комплексний протокол МРТ, який включає оцінку міокардіального набряку, раннього та відстроченого накопичення гадолінію. Дані діагностичні критерії були названі «Lake Louise Criteria». При комбінованому застосуванні всіх трьох тканинних маркерів, і при наявності, принаймні, двох позитивних критеріїв, визначених за допомогою МРТ, діагностична точність, чутливість і специфічність, складають 78 %, 67 %, 91 %, відповідно. В тому, випадку, коли враховується тільки відстрочене контрастування, діагностична точність, чутливість і специфічність, складають 68 %, 59 %, 86 %, відповідно. Слід зазначити, що дані результати отримані при невеликих клінічних дослідженнях на обмеженій кількості пацієнтів. В ході нещодавно проведених досліджень, які виконані відповідно до

запропонованого комплексного протоколу МРТ, були отримані наступні результати. А. Voigt і співавт.[154] визначили, що у 9 з 12 хворих з дифузним міокардитом з іммуногістологічним та ультраструктурним підтвердженням запалення, чутливість, специфічність, діагностична точність МРТ складала 75%, 72,7% і 73,9%, відповідно. При порівнянні з «Lake Louise Criteria» набряк міокарду був визначений в якості перспективного параметра для оцінки запальних змін в міокарді у хворих з ДКМП, чутливість, специфічність, діагностична точність склали 91,7%, 81,8% і 87%, відповідно. У роботі Röttgen і співавт., яка проводилася у хворих з гострим міокардитом, (загальна кількість хворих 131, з них у 82 був підтверджений міокардит за допомогою ЕМБ) встановлена низька чутливість 39,3 %, але висока специфічність 91,3% для всіх трьох параметрів МРТ.

В останні роки у хворих з міокардитом та ДКМП активно вивчається роль локального фіброзу в прогнозуванні подальшого перебігу захворювання за допомогою методики відстроченого контрастування. Є дані про те, що МРТ з відстроченим контрастуванням може застосовуватися не тільки для діагностики, але і для оцінки прогнозу у хворих з ДКМП та міокардитом. За результатами Assomull R.G. et al [33], у 30% хворих з ДКМП, що мають інтраміокардіальний фіброз за даними МРТ з відстроченим контрастуванням, підвищений ризик раптової серцевої смерті або шлуночкової тахікардії (ВР = 5,2, $p = 0,03$). Автори показали, що інтраміокардіальний фіброз у цих хворих є незалежним предиктором загальної смертності та госпіталізації від серцево-судинних причин (декомпенсація ХСН, імплантація кардіовертера-дефібрилятора, трансплантація серця). На думку цих дослідників, МРТ з відстроченим контрастуванням може застосовуватися в стратифікації ризику у хворих з міокардитом та ДКМП з наявністю інтрамурального фіброзу, яким необхідна імплантація кардіовертера-дефібрилятора.

В іншому дослідженні у хворих із запальною кардіоміопатією автори виявили, що ступінь відстроченого контрастування (ВР = 1,1, 95% ДІ від 1,0 до 2,0 відсоток від маси ЛШ, $p = 0,008$) та високий рівень високо чутливого

тропоніну Т (ОР = 2,2, 95% ДІ від 1,4 до 3,5 нг / л, $p = 0,001$) є предикторами розвитку комбінованої кінцевої точки - смерті від серцево-судинних причин, ургентної трансплантації серця і госпіталізації, обумовленою декомпенсацією ХСН [30].

Підводячи підсумок вище викладеного, хотілося б відзначити, що, незважаючи на достатню кількість зарубіжних досліджень, спрямованих на вивчення діагностичних можливостей МРТ з контрастуванням у хворих з запальними змінами в міокарді, переважна більшість з них має ряд обмежень, у вигляді невеликого розміру вибірки, різних критеріїв включення пацієнтів, проведення МРТ в різні фази захворювання із застосуванням різних методик. На сьогоднішній день залишаються також не вирішеними питання взаємодії показників варіабельності серцевого ритму, структурно-функціонального стану серця, порушень ритму і провідності серця та результатів МРТ серця у пацієнтів з дифузним міокардитом та ДКМП в динаміці захворювання, що обумовлює актуальність даного дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика пацієнтів, включених у дослідження

Дана наукова робота була виконана у відділі некоронарних хвороб серця та ревматології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України. З грудня 2014 по травень 2017 року здійснювалось обстеження пацієнтів з клінічно підозрюваним міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП). В результаті проведеного скринінгу в дослідження були відібрані 82 пацієнти з гострим та хронічним міокардитом зі зниженою фракцією викиду ЛШ; 48 (58,5%) з них складала чоловіки та 34 (41,5%) – жінки, середній вік пацієнтів склав $38,5 \pm 3,4$ років та 24 пацієнти з діагнозом ДКМП. 68 - (60,7%) складала чоловіки і 44 (39,3%) жінки, середній вік пацієнтів складав ($38,5 \pm 3,4$) роки.

Пацієнтів було розділено на 2 групи:

- 1-ша група включала 52 хворих з гострим міокардитом (ГМ) та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (зниження фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка $\leq 40\%$ - 29 (57,1 %) чоловіків і 23 (42,9 %) жінок, середній вік ($38,8 \pm 3,1$) роки. За результатами динамічного спостереження перша група пацієнтів була розділена на дві підгрупи. В першій підгрупі (1А), в яку увійшло 27 пацієнтів в яких протягом 12 місяців спостереження та лікування відбувалось часткове відновлення глобальної систолічної функції ЛШ (ФВ $>40\%$). До другої підгрупи (1Б) було включено 25 пацієнтів в яких ФВ ЛШ залишалась $\leq 40\%$.
- 2-га група - 30 хворих з хронічним міокардитом (ХМ) та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка - 21 чоловіків і 9 жінок, середнім віком ($38,2 \pm 3,9$) роки.

До групи порівняння було включено 24 пацієнти з діагнозом ДКМП: 68 - (60,7%) з них складала чоловіки і 44 (39,3%) жінки, середній вік пацієнтів складав ($38,5 \pm 3,4$) роки.

Контрольну групу склали 25 здорових осіб - 14 чоловіків і 11 жінок, середній вік яких становив $(30,6 \pm 3,7)$ роки. Пацієнти досліджуваних груп були обстежені первинно та повторно - через 6 та 12 місяців. Особи групи контролю обстежувались одноразово на початку дослідження.

Дослідження пацієнтів було добровільним. Всі пацієнти були проінформовані про характер обстежень і можливі ускладнення процедур які проводяться і власноруч підписали інформовану згоду на проведення дослідження. Протокол дослідження був схвалений місцевим етичним комітетом.

Діагноз клінічно підозрюваного міокардиту встановлювали на основі положень Робочої групи із захворювань міокарду та перикарду Європейського Товариства Кардіологів (2013 рік) і відповідного проекту рекомендацій з діагностики та лікування міокардиту Асоціації кардіологів України [3]. Згідно цих положень існує поняття «клінічно підозрюваного міокардиту», що базується на наявності у пацієнта сукупності клінічних проявів та діагностичних критеріїв, наведених у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Клінічні прояви та діагностичні критерії клінічно підозрюваного міокардиту

<i>Клінічні прояви:</i>
- Гострий біль в грудях, псевдоішемічного або перикардитичного характеру - Поява або прогресування симптомів (протягом декількох днів і до 3-х місяців): задишки в спокої або при фізичному навантаженні, втоми на фоні або без проявів лівошлуночкової і/або правошлуночкової недостатності - Підгостре/хронічне (більше 3-х місяців) прогресування симптомів: задишки в спокої або при фізичному навантаженні, втоми на фоні або без проявів лівошлуночкової і/або правошлуночкової недостатності - Серцебиття і/або симптоми порушення ритму неясного генезу і/або синкопальні стани і/або раптова клінічна смерть із вдалою реанімацією. - Кардіогенний шок неясного генезу

Діагностичні критерії:

1. Дані ЕКГ, тесту із фізичним навантаженням, холтерівського моніторування (ХМ).

- Поява нових змін на ЕКГ в 12-ти відведеннях і/або при тесті із фізичним навантаженням і/або при ХМ: атріовентрикулярна блокада I-III ст., блокада ніжок п. Гіса, зміни сегменту ST і зубця Т, арешт синусового вузла, шлуночкові тахікардія або фібриляція шлуночків, асистолія, фібриляція передсердь, зниження вольтажу зубця R, уповільнення внутрішньошлуночкової провідності (розширення комплексу QRS), патологічні зубці Q, низький вольтаж ЕКГ, часта екстрасистолія, суправентрикулярна тахікардія.

2. Маркери лізису КМЦ

- Підвищення рівнів Тропонінів I та T

3. Функціональні та структурні порушення при використанні візуалізаційних методик

- Поява структурних і функціональних порушень лівого або правого шлуночка нез'ясованого генезу (включаючи випадкове виявлення таких порушень у безсимптомних пацієнтів), регіональні або глобальні порушення скоротливості стінок, систолічної або діастолічної функції серця з або без дилатації шлуночків, з або без потовщення стінок шлуночків, з або без перикардіального випоту, з або без тромбів в порожнинах серця

4. Характеристика міокардіальної тканини за допомогою МРТ

- набряк або відстрочене накопичення контрастного препарату характерне для міокардиту

При проведенні диференційної діагностики міокардиту оцінювалась також і наявність «великих» та «малих» критеріїв (NYHA, 1998 р.) [6].

В анамнезі у всіх пацієнтів дебют захворювання був пов'язаний з перенесеною раніше вірусною або бактеріальною інфекцією.

Діагноз ДКМП виставлявся на основі динамічного спостереження за пацієнтами в відділі некоронарних хвороб серця та ревматології, в диференційній діагностиці обов'язково враховувалась відсутність стійкої позитивної клінічної, ехокардіографічної та рентгенологічної динаміки протягом двох і більше років на фоні стабільних показників комплексного імунологічного обстеження. Для диференційної діагностики ДМ та ДКМП також використовувалась методика імунологічного дослідження сироватки крові із визначенням титру антитіл до міокарду (патент України на корисну модель № 69457) [13]. Згідно із формулою даної моделі середній титр $AT_m \geq 20$ ум. од характерний для ДМ, а показник титру $AT_m \leq 10$ ум. од – для ДКМП. Окрім цього в нашій роботі ми використовували і методику спекл-трекінг ехокардіографічного дослідження, за допомогою якої визначалась швидкість повздовжньої і циркулярної глобальної систолічної деформації міокарду (патент України на корисну модель № 76733. За результатами цієї методики збільшення величини показника повздовжньої глобальної систолічної деформації більше (-6 %) свідчить на користь ДКМП, тоді як при значенні його менше (-8 %) можна зробити висновок про наявність міокардиту. Значення показника циркулярної глобальної систолічної деформації (-5,5 %) і більше вказує на користь ДКМП тоді як зменшення цієї величини менше (-7,5 %) демонструє наявність міокардиту у відповідної когорти пацієнтів.

В сумнівних випадках для уточнення діагнозу і виключення атеросклеротичного ураження коронарних артерій пацієнтам проводилась коронаровентрикулографія (КВГ) або комп'ютерна томографія (КТ) коронарних артерій з в/в контрастуванням. Всього було проведено 36 ангіографічних втручань та 15 процедур КТ коронарних артерій. КВГ проводилася за стандартною методикою у відділі інтервенційної кардіології і рентгенохірургії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. За даними цих діагностичних процедур у пацієнтів включених в

дослідження спостерігалась картина інтактних коронарних артерій або початкових ознак атеросклерозу, в жодного зі включених у дослідження пацієнтів не було виявлено ознак гемодинамічно значимого ($>50\%$) стенозування артерій коронарного русла.

Критеріями включення в дослідження були:

1. Підписана добровільна інформована згода на участь в дослідженні.
2. Чоловіки і жінки у віці від 18 до 60 років.
3. Наявність гострого та хронічного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії з серцевою недостатністю II-IV функціонального класу за критеріями (NYHA).

Критеріями, що виключають участь пацієнтів у дослідженні, служили:

1. Наявність верифікованої інструментальними методами дослідження ішемічної хвороби серця і/або гемодинамічно значимого ураження будь-якої ділянки коронарних артерій за даними КВГ (КТ коронарографії).
2. Гемодинамічно значимі ураження клапанного апарату серця.
3. Наявність в анамнезі системних захворювань сполучної тканини, ревматизму.
4. Запальні захворювання (гострі або загострення хронічних) будь-якої локалізації.
3. Наявність гіпертонічної хвороби або симптоматичної артеріальної гіпертензії II-III стадії, як причини розвитку серцевої недостатності.
4. Наявність в анамнезі у пацієнтів постійної а також епізодів персистуючої або пароксизмальної форми фібриляції передсердь а також рецидивуючої стійкої шлуночкової тахікардії та частої ($>10\%$) надшлуночкової та шлуночкової екстрасистолії.
5. Виражене ураження печінки (перевищення рівня АСТ і/або АЛТ в 3 і більше разів відносно верхньої межі норми) і/або нирок (рівень креатиніну в сироватці крові > 180 ммоль/л), кліренс креатиніну менше 30 мл/хв.
6. Злоякісні та доброякісні новоутворення.
7. Цукровий діабет або інші ураження ендокринної системи і порушення обміну речовин, які можуть супроводжуватися ураженням серцевого м'язу;

8. Особи які проходили курси імуносупресивної або імуномодельюючої терапії (в тому числі прийом глюкокортикоїдних гормонів) менше ніж за 6 місяців до передбачуваного включення у дослідження.

9. Серйозні психічні або неврологічні розлади, а також будь-які інші стани або захворювання, які могли б перешкодити участі пацієнта в дослідженні.

10. Абсолютні протипоказання для проведення МРТ серця з контрастуванням (наявність штучних постійних або тимчасових водіїв ритму), а також інших імплантатів, які активуються електронним, магнітним або механічними шляхами (феромагнітні або електронні імплантати середнього вуха, інсулінові насоси, гемостатичні кліпси судин головного мозку, металеві чужорідні тіла або штучні кришталіки ока).

11. Особи в стані вагітності або лактації.

В таблиці 2.2 наведена загальна характеристика основних клінічних та лабораторно-інструментальних показників пацієнтів в досліджуваних групах.

Таблиця 2.2

Клінічна та лабораторно-інструментальна характеристика груп пацієнтів, які були включені у дослідження.

Показник	Групи пацієнтів			
	ГМ (n=52)	ХМ (n=30)	ДКМП (n=24)	Група контролю (n=25)
Вік, роки	37,2 ± 3,1	38,8 ± 3,9	39,6 ± 4,5	30,6 ± 3,7
Стать Ч/Ж, n (%)	29(57,1)/23(42,9)	21(70)/9(30)	23(76,7)/7(23,3)	14(56)/11(44)
Тривалість захворювання, міс	1,8 ± 0,5	8,4 ± 2,1	9,6 ± 3,3	-
Середній ФК ХСН, бали	II	II	III	0
6-хвилинний тест, м	348	382	240	620
іКДО,мл	100,8± 8,9	98,4± 8,5	127,2± 10,8	51,2± 4,2
іКСО,мл	62,6± 5,8	58,3± 5,5	88,9± 9,6	25,3± 2,5
ФВ,%	38,1 ± 2,9	41,5± 3,5	31,3± 2,5	60,4± 3,7
НШЕС, %	81,6± 5,8	78,4± 5,8	86,1± 11,2	70,2± 5,8

Продовження таблиці 2.2

Показник	Групи пацієнтів			
	ГМ (n=52)	ХМ (n=30)	ДКМП (n=24)	Група контролю (n=25)
ШЕС, %	0,57 ± 0,11	0,74 ± 0,11	1,28 ± 0,35	0,09 ± 0,1
Парні ШЕС,%	2,77 ± 0,21	1,55 ± 0,21	3,47 ± 0,24	0,05 ± 0,1
Епізоди шлуночкової бігемії, %	0,36± 0,16	0,32 ± 0,15	0,81 ± 0,21	0
Пароксизми нестійкої шт, п	0,51 ± 0,11	0,43 ± 0,18	1,15 ± 0,24	0
АВ-блокада ІІ, %	11,5	13,3	16,6	8
БНПГ, %	23,1	25,0	29,2	4
SDNN, мс	92,1 ±17,3	98,9 ±15,4	69,2 ±14,8	148±7,7
RMSSD, мс	23,8 ± 8,9	26,5 ± 9,1	16,9 ± 7,1	32,4 ± 8,6
LF/HF	1,47 ± 0,08	1,21 ± 0,09	1,97 ± 0,07	1,50 ± 0,08
Активність РБТЛ м, %	5,02 ± 0,55	3,92 ± 0,32	3,71 ± 0,25	1,70 ± 0,18
Титр АТм, умов. Од.	17,8 ± 1,5	12,5 ± 1,3	11,5 ± 1,2	5,0 ± 1,1
Середній бал за шкалою MLHFQ	52,2 ± 8,1	54,9 ± 8,3	76,5 ± 9,2	10

Всі пацієнти отримували стандартну медикаментозну терапію в співставних дозах відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів по веденню пацієнтів з ХСН 2016 року та Національних рекомендацій щодо лікування ХСН (в редакції 2012 та 2016 років) [6,7]. Медикаментозне лікування ХСН включало застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту або блокаторів рецепторів ангіотензину ІІ та бета блокаторів – з проведенням поступового титрування до цільової або максимально переносимої пацієнтом дози, діуретиків, блокаторів

мінералокортикоїдних рецепторів. Титрування доз карведилолу та еналаприлу в пацієнтів підгрупи 1Б першої групи займало більший проміжок часу порівняно з особами підгрупи 1А, у зв'язку з наявністю гіпотензії в цій когорті хворих. Середня досягнута доза карведилолу через 6 місяців у хворих підгрупи 1А становила $(46,8 \pm 4,7)$ мг на добу, підгрупи 1Б – $(36,4 \pm 4,2)$ мг на добу ($P < 0,05$); еналаприлу – $(18,6 \pm 2,1)$ мг на добу та $(14,2 \pm 1,9)$ мг на добу відповідно ($P < 0,05$). Через 12 місяців спостереження середні дози препаратів в обох досліджуваних підгрупах були співставними (для карведилолу підгрупі 1А – $(61,4 \pm 5,8)$ мг на добу, в підгрупі 1Б $(58,6 \pm 5,4)$ мг на добу; для еналаприлу $(25,4 \pm 3,1)$ мг на добу та $(23,8 \pm 2,4)$ мг на добу відповідно ($P < 0,05$)). За необхідністю пацієнтам призначались антикоагулянти та антиаритмічні препарати, івабрадин. Лікарські засоби, що можуть здійснювати прямий вплив на показники імунного статусу (такі як імуносупресанти, нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикостероїди, препарати інтерферону та інгібітори фосфодіестерази 4 у лікуванні даної когорти пацієнтів не застосовувались.

2.2. Методи дослідження.

2.2.1 Клініко-лабораторні методи.

Обстеження всіх пацієнтів включало в себе оцінку скарг пацієнта, детальний збір анамнезу захворювання і анамнезу життя, лабораторні (імунологічні і біохімічні) та інструментальні методи дослідження.

Детально аналізувалась кожна скарга пацієнта, яка свідчила про ураження серцево-судинної системи, час та умови її виникнення. При зборі анамнезу захворювання зверталась особлива увага на зв'язок перших симптомів з перенесеним гострим інфекційним захворюванням або загостренням вогнища хронічної інфекції. Також проводилась обробка первинної документації: особливо даних електрокардіографічних, ультразвукових та рентгенівських

методів візуалізації в динаміці, з метою вивчення розвитку патологічного процесу у кожного пацієнта в динаміці.

Для об'єктивної оцінки функціонального класу ХСН використовувався тест із 6-хвилинною ходьбою. В основі даного методу лежить вимірювання дистанції (в метрах), пройденої пацієнтом за 6 хвилин. Дослідження проводилося в спеціально розміченому коридорі відділу некоронарних хвороб серця та ревматології (довжина коридору 120 метрів). Після відпочинку протягом 15 хвилин пацієнтові пропонувалося в звичайному темпі пройти по розміченому коридору туди і назад. Пацієнт за 6 хвилин повинен був подолати максимально можливу відстань (в метрах) в максимально можливому темпі ходьби для нього. При необхідності хворий міг відпочити в будь-який час при проведенні дослідження, і ця пауза також включалася в загальний хронометраж. При виникненні вираженої задишки, больового синдрому в грудній клітці, запаморочення, втоми або інших симптомів дослідження припиняли достроково. Дистанція, пройдена пацієнтом за 6 хвилин, була критерієм визначення його функціональних можливостей і, відповідно, функціонального класу ХСН. Пацієнти, здатні подолати за 6 хвилин від 426 до 550 м., Відповідають I ФК ХСН, від 300 до 425 м. - II ФК ХСН, від 150 до 300 м. - III ФК ХСН і менш 150 м.- IV ФК ХСН.

2.2.2 Інструментальні методи.

Частоту серцевих скорочень визначали за допомогою запису електрокардіограми (ЕКГ) в 12-ти відведеннях на апараті Innomed HeartScreen (Угорщина).

Холтерівське моніторування ЕКГ проводили на апараті Philips Digitrack TM-plus 3100A. Оцінювали: загальну кількість суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистол за добу та їх розподіл протягом доби, наявність пароксизмів надшлуночкової (НШТ) та шлуночкової тахікардії (ШТ), порушення провідності серця. Ступінь шлуночкової активності оцінювали відповідно до класифікації B Lown, L Wolff (1991), в якій передбачені такі

градації: 0 – ШЕ відсутня, I - рідкі монотопні шлуночкові екстрасистоли (кількість ШЕ менше 30/год.); II - часті ШЕ (більше 30/год.); III політопні ШЕ; IVA - парні ШЕ; IVB- епізоди ШТ з 3 і більше підряд комплексів QRS), V – феномен R на T.

Для оцінки ВСР використовувалися частотні та спектральні показники. Частотні характеристики ВРС: SDNN (мс) - стандартне відхилення всіх RR-інтервалів; SDANN5 (мс) - стандартні відхилення середніх значень RR-інтервалів, обчислених по 5-хвилинним проміжків протягом всього запису; RMSSD (мс) - квадратний корінь з середньої суми квадратів різниць між сусідніми RR-інтервалами; pNN50 (%) - кількість пар сусідніх RR-інтервалів, що розрізняються більш ніж на 50 мс, протягом всього запису. Спектральні характеристики ВРС: TP – Total power (мс²) – загальна потужність спектру ВРС, LF (мс²) - низькочастотна (повільно-хвильова) частину спектру в частотному діапазоні від 0,04 до 0,15 Гц, HF (мс²) - високочастотна складова в частотному діапазоні 0,15-0,5 Гц та симпато-вагусний баланс - відношення LF/HF. Перевагами використовуваного програмного забезпечення було те, що воно дозволяло динамічно оцінити частотні та спектральні параметри ВРС як під час сну, так і в денний час. Екстрасистолія та інші аритмії і блокади серцевого ритму, дефекти запису, шуми та артефакти могли вносити зміни в результати аналізу частотних і спектральних параметрів ВРС. Ретельно проглядалися і аналізувалися всі нерозпізані QRS комплекси та артефакти. Виключалися випадки шлуночкової тахікардії, алоритмії, проводилася адекватна інтерполяція (методом лінійної регресії або іншими подібними алгоритмами) за значенням попереднього і наступного комплексу QRS, що допомагало зменшити помилку.

Для дослідження структурно-функціонального стану серця всім пацієнтам проводили трансторакальну ехокардіографію (Ехо-КГ) на ультразвуковому діагностичному апараті Aplio Artida SSH – 880 CV, Toshiba Medical System Corporation (Японія) за допомогою секторального датчика PST-30BT (2-4МГц). Дослідження проводили за стандартними

ехокардіографічними позиціями – лівої парастернальної по довгій та короткій осям ЛШ, верхівкової чотирикамерної, двокамерної та трикамерної позицій. Вимірювання проводили відповідно до рекомендацій Американського товариства з ехокардіографії та Європейського товариства з ехокардіографії в одномірному М-режимі, двомірному В-режимі, кольоровому. У 2D- режимі в період систоли та діастоли обчислювали кінцево-діастолічний об'єм (КДО) і кінцево-систолічний об'єм (КСО) ЛШ, ФВ ЛШ. Перед дослідженням визначали зріст і масу тіла пацієнтів, по таблицях обчислювали площу поверхні (S) тіла. Для кількісної оцінки об'ємних показників і глобальної скоротливості ЛШ ми використовували метод Сімпсона (Simpson's). Метод передбачає отримання взаємно перпендикулярних зображень в дво- і чотирикамерній позиціях. Після отримання та заморожування зображення в обох проекціях в фазу систоли і діастоли, внутрішній контур ЛШ виділяється курсором, після чого апарат автоматично розраховує об'ємні показники ЛШ. Виміряні показники КДО і КСО ЛШ співвідносили до площі поверхні тіла і отримували індексовані показники - ІКДО та ІКСО ЛШ. За порушення систолічної функції брали рівень ФВ ЛШ менше 40%, підрахований методом двомірної ЕхоКГ по Simpson.

Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за допомогою імпульсно-хвильової та тканинної доплерографії доплерографії згідно з рекомендаціями Європейської асоціації та Американського товариства фахівців з ЕхоКГ.

У вітчизняній та зарубіжній літературі з кожним роком публікується все більша кількість даних про застосування спекл-трекінг (СТ) Ехо-КГ в діагностиці міокардиту та ДКМП. Основним принципом СТ Ехо-КГ є оцінка систолічної функції лівого шлуночка на підставі вивчення глобальної скоротливості міокардіальних волокон в трьох напрямках: поздовжньому, циркулярному і радіальному. При цьому оцінюється ступінь деформації міокардіальних волокон під час їх скорочення в процентному відношенні від їх вихідної довжини. Глобальна деформація підраховується як усереднений показник деформації всіх сегментів лівого шлуночка. У нашому дослідженні

пацієнтам проводилась СТ ЕхоКГ дослідження на апараті Aplio Artida SSH - 880 CV, Toshiba Medical System Corporation (Японія) з вимірюванням поздовжньої глобальної систолічної деформації (ПГСД), циркулярної глобальної систолічної деформації (ЦГСД) і радіальної глобальної систолічної деформації (РГСД) міокардіальних волокон. Для визначення ПГСД проводили запис відеопетель з трьох стандартних апікальних доступів: чотирьохкамерній, трьохкамерній і двохкамерній позиціях з використанням 16-ти сегментної моделі будови ЛШ. За кривими, одержаними з апікального доступу: чотирикамерної, двохкамерної та трикамерної позицій із подальшим їх аналізом, розраховували глобальну деформацію та швидкість глобальної деформації ЛШ у поздовжньому напрямку в систолу (Global Longitudinal Strain / Strain Rate). Для визначення ЦГСД, РГСД проводився запис відеопетель по короткій осі ЛШ на рівні папілярних м'язів, при підрахунку брали усереднені показники деформації 6-ти сегментів - по одному сегменту кожної стінки ЛШ в середньому відділі. Для аналізу показників деформації і швидкості деформації використовували пакет програмного забезпечення Wall Motion Tracking. Результати вивчення глобальної деформації представлені у вигляді абсолютних величин показників.

За кривими, одержаними з апікального доступу: чотирикамерної, двохкамерної та трикамерної позицій із подальшим їх аналізом, розраховували глобальну деформацію та швидкість глобальної деформації ЛШ у поздовжньому напрямку в систолу (Global Longitudinal Strain / Strain Rate)

МРТ серця проводили на у відділі променевої діагностики ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, в дослідженні використовувався апарат Toshiba Vantage Titan HSR 1,5 Тесла (Японія). На момент проведення дослідження всі пацієнти були в стабільному стані. Оцінювали зображення серця по короткій і довгій осі в 3-х режимах: T2-зваженому та режимі відстроченого контрастування через 10-15 хвилин після введення контрасту. В якості контрастної речовини використовували томовіст. T2-зважені зображення (10-12 зрізів) застосовувалися для оцінки анатомії

міокарду, TR (Repetition Time) відповідав інтервалу R-R ЕКГ; TE (Echo Time) = 25 мс; товщина зрізу 8 мм; поле зображення 35-38 см. Для виявлення області набряку в міокарді ЛШ виконували Т2-зважені зображення (Turbo Spin Echo, TR /TE = 2210/81). Для розрахунку гемодинамічних показників і маси міокарда ЛШ проводили серію досліджень за методикою Cine-MPT (True FISP: поле 35 см, товщина зрізу 8 мм, кількість кадрів в кіно-петлі від 12 до 16 в залежності від частоти серцевих скорочень) в двох - і чотирьох-камерній проекціях по довгій і короткій осі ЛШ від основи до верхівки. Для оцінки раннього і відстроченого контрастування виконували Т2 - зважені зображення до внутрішньовенного введення контрастного препарату (КП) і через 10-15 хвилин після введення. Час інверсії (TI) підбирали за допомогою спеціальної програми TI-Scout він становив, як правило, 240-300 мс. В результаті проведеного МРТ дослідження серця оцінювалися такі параметри: розміри порожнини ЛШ (КДР, КСР), об'ємні показники ЛШ (КДО, КСО, ФВ), ММ ЛШ, наявність або відсутність набряку, раннього і відстроченого контрастування міокарда, маса і обсяг ділянок міокарда, які затримали контрастний препарат у відстрочену фазу. Оцінка набряку міокарду проводилася візуально, порівнювали інтенсивність МР-сигналу на Т2-зважених зображеннях від серцевого м'язу в режимі Т2 Black Blood FSAT з інтенсивністю МР-сигналу на Т2-зважених зображеннях від найширшого м'яза спини, або грудного м'язу. Оцінка перфузії міокарда також проводилася візуально шляхом порівняння інтенсивності МР-сигналу від Т2 зважених зображень від міокарда до введення КП і протягом однієї хвилини після введення. Раннє контрастування також оцінювалося в режимі Т2, протягом 3-5 хвилин після введення КП. Виконувався якісний і кількісний аналіз вогнищ накопичення КП. Якісний аналіз включав визначення локалізації і характер контрастування. Кількісний аналіз результатів дослідження з відстроченим контрастуванням проводили згідно із сегментарною структурою міокарду ЛШ, яка включає 17 сегментів на зрізах по короткій та двох довгих осях ЛШ: в базальному відділі - 6 сегментів, в середньому (на рівні папілярних м'язів)

відділі - 6 сегментів, у верхівковому відділі - 4 сегменти та один апікальний сегмент. Методика пізнього та відстроченого контрастування виконувалася через 10-15 хвилин після введення КП. На T2-зважених зображеннях зони фіброзу та некрозу міокарду характеризуються високою інтенсивністю магнітно-резонансного сигналу в той же час як здоровий міокард візуалізується зображенням низької інтенсивності.

Всім пацієнтам проводилася рентгенографія органів грудної порожнини в передній прямій проекції на рентген-апараті Shimadzu (Японія) з розрахунком кардіоторакального індексу (КТІ) для моніторингу розмірів серця.

2.2.3 Анкетування пацієнтів.

Оцінка якості життя (ЯЖ) пацієнтів проводилась за допомогою Мінесотського опитувальника ЯЖ хворих з недостатністю кровообігу («Living with Heart Failure Questionnaire» (MLHFQ) – дослівна назва опитувальника «Життя з серцевою недостатністю» При оцінці ЯЖ враховували тяжкість симптомів, позитивний ефект і побічну дію препаратів, що використовує хворий, і, нарешті, вплив захворювання на психологічний стан пацієнтів. При використанні Мінесотського опитувальника для оцінки ЯЖ підсумовуються дані відповідей на 21 запитання. В таблиці 2.3 наведені перелік запитань та варіанти відповідей, при цьому кожен пункт анкети оцінюється за шестибальною шкалою Лікерта від 0 (відсутність) до 5 (значно виражена). Завдяки цьому можна отримати загальну оцінку в діапазоні від 0-105(від кращого до найгіршого), а також оцінки у двох групах запитань: фізичному (8 запитань, діапазон 0-40) та емоційному (5 запитань, діапазон 0-25). Інші вісім пунктів із загальної кількості 21 розглядаються тільки для підрахунку загального балу. Стан ЯЖ оцінювали на основі заповнюваної хворим анкети MLHFQ, за величиною отриманої суми балів, а саме бального індексу якості життя (БІЯЖ).

Таблиця 2.3

**Міннесотський опитувальник якості життя хворих з хронічною
серцевою недостатністю**

Хронічна серцева недостатність не дозволяє вам жити в цьому місяці так, як ви хочете, через:						
	ні	незначно				значно
набряки стоп, гомілок	0	1	2	3	4	5
необхідність відпочивати сидячи чи лежачи протягом дня	0	1	2	3	4	5
важкість при ходьбі чи при підйомі по сходам	0	1	2	3	4	5
Обмеження при роботі вдома чи на присадибній ділянці	0	1	2	3	4	5
Неможливість подорожей на дальні відстані	0	1	2	3	4	5
порушення повноцінного сну в нічний час	0	1	2	3	4	5
проблеми у стосунках з членами сім'ї та друзями	0	1	2	3	4	5
обмеження можливості заробляти на життя	0	1	2	3	4	5
неможливість повноцінного активного відпочинку, занять спортом	0	1	2	3	4	5
Неможливість повноцінного статевого життя	0	1	2	3	4	5
дотримання дієти, що обмежує кількість і різноманітність вживаних продуктів	0	1	2	3	4	5
відчуття нестачі повітря	0	1	2	3	4	5
відчуття стомленості, відсутність енергії	0	1	2	3	4	5
необхідність періодично знаходитись у лікарні	0	1	2	3	4	5
витрати на ліки	0	1	2	3	4	5
побічної дії на ліки	0	1	2	3	4	5
відчуття, що ви є тягарем для сім'ї	0	1	2	3	4	5
відчуття безпорадності	0	1	2	3	4	5
нездатність сконцентруватись і порушення пам'яті	0	1	2	3	4	5
відчуття тривоги	0	1	2	3	4	5
відчуття депресії	0	1	2	3	4	5

2. 3. Статистична обробка результатів.

Для статистичної обробки даних була створена комп'ютерна база даних за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, США) і статистичної програми Statistica for Windows v. 6.0 (Statsoft, США). При цьому попередньо з використанням критерію Колмогорова-Смірнова проводили перевірку показників на нормальний розподіл, а при об'ємі вибірки менше 50 – додатково використовували тест Шапіро-Уїлкса.

Вираховували середню величину (M), похибку середньої величини (m), критерій достовірності (t) і значення достовірності (p).

Розрахунок середнього процента (p) для бінарних змінних або для шкали найменувань виконувався за формулою:

$$p = n/N \times 100 (\%),$$

де n – кількість об'єктів, що має необхідну ознаку;

N – загальна кількість об'єктів.

У випадку нормального розподілу для порівняння кількісних показників незалежних груп використовували тест Ст'юдента, при необхідності порівняння більше ніж двох незалежних груп – однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). При $p < 0,05$ відмінності вважали достовірними. За допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні та критерію Вілкінсона оцінювали результати при порівнянні двох груп, показники яких не відповідали нормальному розподілу ознак. Застосовували непараметричний критерій Крускала-Уолліса при порівнянні декількох груп з ненормальним розподілом ознак. За допомогою критерію χ^2 встановлювали різницю між групами за частотою наявності ознак.

Використовували двосторонній метод статистичного аналізу – F-критерій Фішера, який розраховується за такою формулою:

$$P = \frac{(A + B)! \cdot (C + D)! \cdot (A + C)! \cdot (B + D)!}{A! \cdot B! \cdot C! \cdot D! \cdot N!}$$

Де: N - загальне число досліджуваних в двох групах;

! - факторіал, що представляє собою добуток числа на послідовність чисел, кожне з яких менше попереднього на 1 (наприклад, $4! = 4 \cdot 3 \cdot 2 \cdot 1$).

Перевагою методу є відповідність отриманого критерію точного значення рівня значущості p . Необхідно лише зіставити дане число з критичним рівнем значущості, який приймають у медичних дослідженнях за 0,05.

Якщо значення точного критерію Фішера більше критичного, приймається нульова гіпотеза і робиться висновок про відсутність статистично значущих відмінностей частоти результату в залежності від наявності фактора ризику. Якщо значення точного критерію Фішера менше критичного, приймається альтернативна гіпотеза і робиться висновок про наявність статистично значущих відмінностей частоти результату в залежності від впливу фактора ризику.

Для побудови математичної моделі використовували дискримінантний аналіз.

При виявленні зв'язку між змінними використовували методи графічного аналізу (побудова скетерпловів).

де x_i, y_i – пари значень, що порівнюються для об'єкта;

$\bar{x}, \bar{y}$ – середні значення у вибірках.

За допомогою критерію Пірсона (χ^2) для номінальних змінних (шкали найменувань) розраховували взаємозв'язок за таблицями спряженості, а також розраховували оцінку відносного ризику та відношення шансів (ВШ) з допоміжним розрахунком довірчих інтервалів (ДІ).

Для визначення рангових змінних взаємозв'язок визначали за допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена (r_s):

$$r_s = \frac{\sum_{i=1}^n (r(x)_i - \bar{r}(x))(r(y)_i - \bar{r}(y))}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (r(x)_i - \bar{r}(x))^2 \sum_{i=1}^n (r(y)_i - \bar{r}(y))^2}},$$

де $\bar{r}(x), \bar{r}(y)$ – середні значення рангів у вибірках $r(x)_i$ та $r(y)_i$;

n – кількість парних членів вибірки.

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

РОЗДІЛ 3

ВИЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ВСР ТА ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І ПРОВІДНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З МІОКАРДИТОМ ТА ДКМП.

На сьогоднішній день актуальними та недостатньо вирішеними залишаються питання вегетативної регуляції ритму серця та її взаємозв'язку зі змінами структурно-функціонального стану серця як в умовах гострого та хронічного запального процесу в міокарді, так і у хворих на ДКМП

Як вже було вказано першому розділі, у хворих з міокардитом у випадку гострого запального процесу активація вегетативної нервової системи дещо вища, ніж у осіб з хронічним міокардитом, а підвищення збудливості симпатичного відділу нервової системи достовірно призводить до посилення шлуночкової ектопічної активності [53, 54, 108,109,129, 155].

Основною метою дисертаційної роботи є комплексне дослідження показників варіабельності серцевого ритму, порушень ритму і провідності, структурно-функціонального стану ЛШ з даними МРТ дослідження серця у хворих з міокардитом та ДКМП в динаміці захворювання, виявлення прогностичних маркерів несприятливого перебігу міокардиту та виникненню життєзагрозливих порушень серцевого ритму.

На наступних етапах роботи параметри варіабельності серцевого ритму будуть співставлятися з даними структурно-функціонального стану серця отриманих за допомогою методів ультразвукової та МР візуалізації міокарду у досліджуваних осіб і, таким чином, будуть досліджені перспективи отримання додаткової інформації про маловивчені ланки патогенезу міокардиту, пошук нових способів для раннього прогнозування його перебігу та можливості трансформації в ДКМП.

3. 1 Вивчення показників ВСР у пацієнтів з міокардитом та ДКМП

В цій частині розділу будуть представлені результати досліджень ВСР, порушень серцевого ритму та провідності у пацієнтів з міокардитом різної поширеності та варіанту перебігу і у хворих з ДКМП, а також проведення систематизації та порівняльної характеристики отриманих даних у досліджуваних групах пацієнтів.

Викладення матеріалу буде проведене в логічній послідовності, в першу чергу будуть представлені порівняльний аналіз частотних параметрів ВСР, а потім її спектральних показників.

За даними аналізу добового моніторування ЕКГ було виявлено зниження в порівнянні з групою контролю всіх частотних показників ВСР в досліджуваних групах. Найбільше зниження ВСР відмічалось у групах пацієнтів з ДКМП та гострим міокардитом, у пацієнтів з хронічним міокардитом ми спостерігали помірне зниження цих параметрів [13, 15].

У пацієнтів з гострим дифузним міокардитом ми відмічали зниження основного показника ВСР – SDNN (стандартне відхилення всіх RR-інтервалів) на 37,8% відносно рівня групи контролю, тоді як у хворих з хронічним міокардитом його величина була нижчою на 33,1 % [13]. Найбільш значне зниження цього параметру ВСР ми спостерігали у пацієнтів з діагнозом ДКМП, де середній рівень SDNN був на 53,3 % нижче рівня контрольної групи, (рис. 3.1).

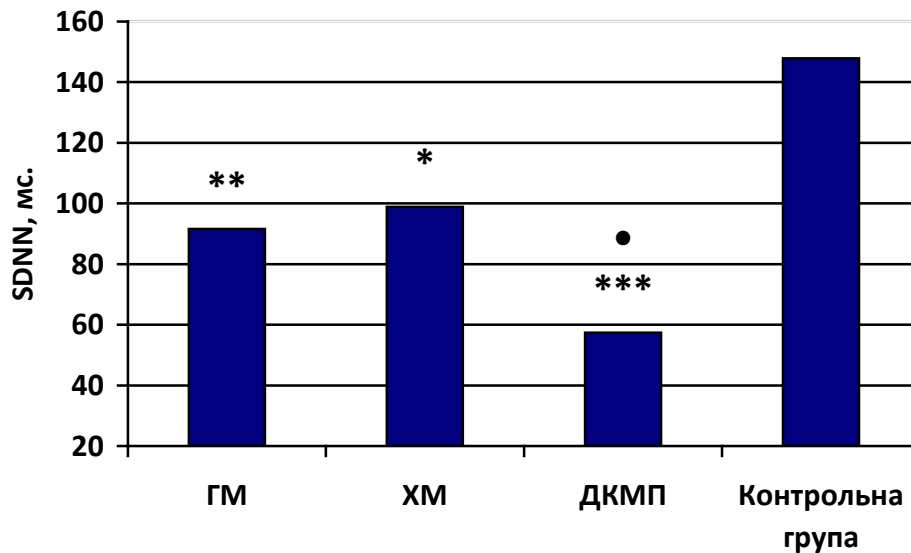


Рисунок. 3.1. Порівняльна оцінка величини показника SDNN у пацієнтів з ГДМ, ХМ, ДКМП та в контрольній групі.

Примітки: Різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,005$. Різниця показників достовірна з такими при ГМ: • - $P < 0,05$.

У пацієнтів з гострим міокардитом інший важливий параметр ВСР - RMSSD (квадратний корінь з середньої суми квадратів різниць між сусідніми RR-інтервалами) був на 23,6 % менше ніж у осіб контрольної групи, в той же час при хронічному міокардиті зниження цього показника відносно групи контролю склало 18,2 %. Як і у випадку з SDNN найбільш серйозне зниження мало місце у пацієнтів з ДКМП і склало 47,8 % від рівня контрольної групи, (рис. 3.2).

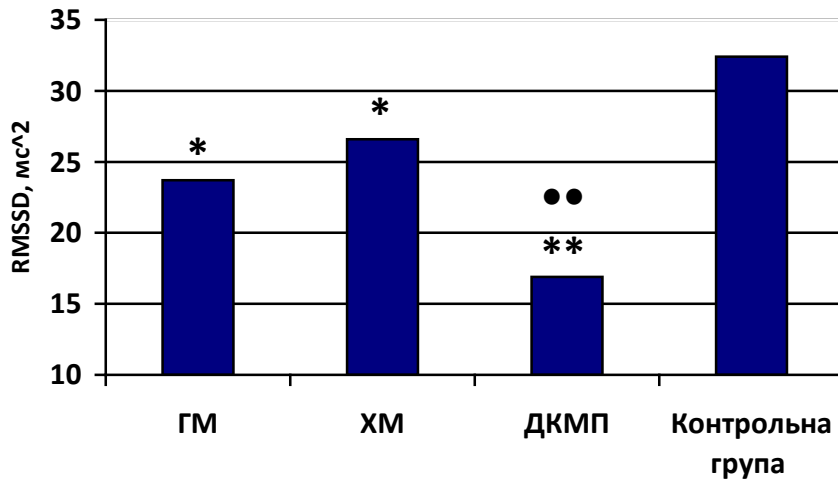


Рисунок 3.2. Порівняльна оцінка величини показника RMSSD у пацієнтів з ГМ, ХМ, ДКМП та в контрольній групі.

Примітки: Різниця показників достовірна порівняно з такими при в контрольній групі: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$. Різниця показників достовірна з такими при ГМ: •• - $P < 0,01$.

У всіх групах досліджуваних пацієнтів ми спостерігали також зниження параметру SDANN5 (стандартне відхилення середніх значень RR-інтервалів 5-хвилинних проміжків запису) відносно осіб контрольної групи. Найбільше зниження цієї величини відмічалось у пацієнтів з ДКМП на 57,6%, ($P < 0,005$) в той же час як при гострому міокардиті цей параметр знизився на 42,2%, а при хронічному на 35,7% відповідно [13, 14, 15].

При порівняльному аналізі частотних параметрів ВСР було виявлено, що у пацієнтів з ДКМП величини SDNN, RMSSD, SDNN5 а також SDANNi були відповідно на 24,9, 28,9 26,7 та 27,8 % нижчі ($P < 0,05$) у порівнянні з такими при гострому міокардиті. Окрім цього якщо порівнювати дані параметри у пацієнтів з ДКМП і ХМ різниця значень виявиться ще вищою, а саме на 30,1, 36,2, 34,1 та 35,3 % ($P < 0,01$). Слід зазначити, що при порівняльному аналізі частотних параметрів ВСР у пацієнтів з гострим та хронічним міокардитом не простежується статистично значимої різниці в показниках, тільки середнє значення RMSSD є нижчим на 10,3 % у осіб з гострим міокардитом ($P < 0,05$).

Порівняльна характеристика частотних та спектральних параметрів ВСР наведена в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Частотні та спектральні показники ВСР в досліджуваних групах пацієнтів з гострим та хронічним міокардитом та ДКМП

Показник	Величина показника (M±m) в групах			
	ГМ (n=52)	ХМ (n=30)	ДКМП (n=24)	Група контролю (n=25)
SDNN, мс	92,1 ±17,3**	98,9 ±15,4**°	69,2±14,8***°°	147,9±11,7
RMSSD, мс	23,7 ± 8,9**	26,5 ± 9,1*°	16,9 ± 7,1***°°	37,4 ± 8,6
SDANN5, мс	84,1 ± 15,2*	86,9 ± 13,7*	57,4 ± 13,7**	130,4 ± 14,1
SDNNi, мс	46,7 ± 10,2**	52,1 ± 10,4*°	33,7 ± 9,8***°°	73,9 ± 10,8
TP, мс ²	2470± 393,6	2610± 120,1	2230± 361**°	3060± 456,4
LF, мс ²	1310 ± 123,1**	1350±134**	970 ± 189*°°	1900 ± 126,4
HF, мс ²	870 ± 122,3*	1080 ± 183°	450±163,4***°°°	1230 ± 183,4
LF/HF, умов. од.	1,50 ± 0,08	1,25 ± 0,09°	2,12 ±0,07***°°	1,55 ± 0,08

Примітки: Різниця показників достовірна в порівнянні з такими в контрольній групі: * - P < 0,05; ** - P < 0,01; *** - P < 0,001. Різниця показників достовірна в порівнянні з такими у хворих з гострим міокардитом: ° - P < 0,05; °° - P < 0,01; °°° - P < 0,001.

При дослідженні спектральних параметрів ВСР було виявлено, що при гострому міокардиті відбувається зниження відносно показників групи контролю як загального спектру коливань серцевого ритму TP так і його високо та низькочастотної складових. У цій групі було зафіксоване зниження TP на 19,3 %, HF на 29,5 та LF 30,2 % при цьому показник LF/HF знизився лише на

3,2 %. Отримані дані свідчать про зниження активності як симпатичної та парасимпатичної систем з переважанням активності симпатичної ланки регуляції серцевого ритму у пацієнтів з гострим міокардитом [13, 14, 15]. Ці результати співпадають з отриманими даними частотних параметрів ВСР, які вказані вище. Величини показників SDNN, SDNNi та триангулярного індексу ВСР – дають змогу оцінювати загальну потужність як високо так і низькочастотних коливань ВСР, тоді як показник SDANN5 використовують для оцінки низькочастотних компонентів варіабельності, а RMSSD - для оцінки високочастотних компонентів варіабельності. Провівши детальний аналіз отриманих даних, можна зробити висновок, що у хворих з гострим міокардитом знижуються регуляторні впливи на серце, зменшується парасимпатична активність та відбувається зсув вегетативного балансу в бік симпатичного тону. Це відбувається внаслідок дії механізмів активації симпато-адреналової системи, підвищення рівня циркулюючих катехоламінів у крові та зростання частоти серцевого ритму. У групі пацієнтів з хронічним міокардитом ми не спостерігали достовірно значимої відмінності в спектральних показниках ВСР в порівнянні з першою групою, крім величини високочастотних коливань серцевого ритму, яка була на 23,9 % вища ніж у групі пацієнтів з гострим міокардитом проте на 14,2 % нижча ніж у осіб контрольної групи [41]. Таке посилення активності високочастотних коливань серцевого ритму компенсаторною активацією парасимпатичної нервової системи у відповідь на хронічний запальний процес в міокарді [32, 42, 108, 109].

Зовсім інакша картина спостерігалась у хворих на ДКМП, в цій когорті відмічалось зростання низькочастотних коливань серцевого ритму на 22,6 %, і в той же час зниження високочастотних на 25% ніж у групі пацієнтів з гострим міокардитом ($P < 0,05$) [13]. Порівняльний аналіз спектральних параметрів ВСР приведений в табл. 3. 1 та на рис. 3.3.

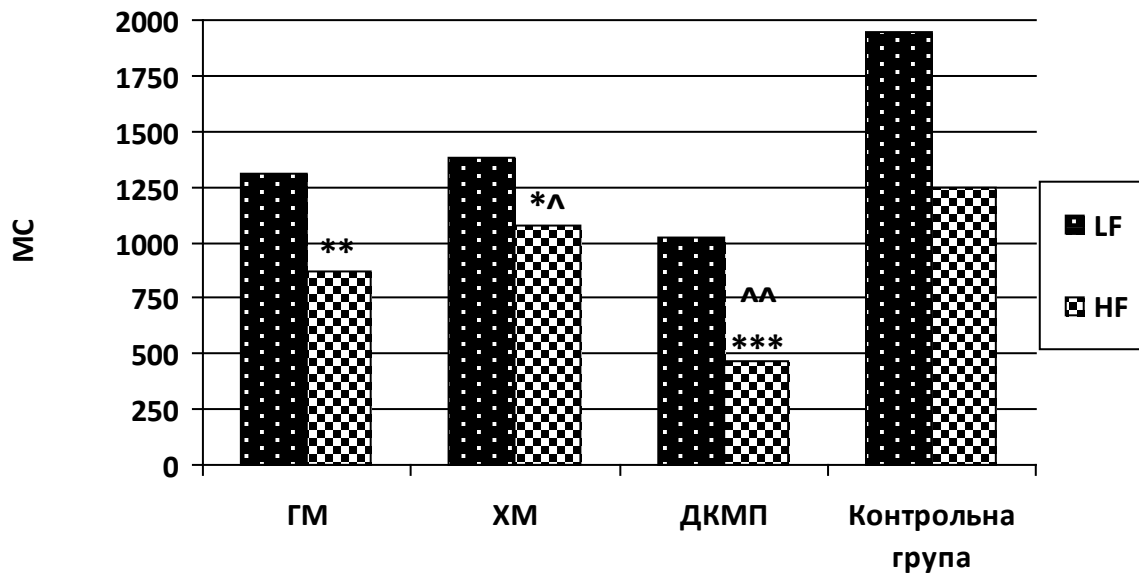


Рисунок 3.3. Аналіз спектральних параметрів ВСР у пацієнтів з ГМ, ХМ, ДКМП та у групі контролю.

Примітки: Різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,005$. Різниця показників достовірна з такими при гострому міокардиті: • - $P < 0,05$. •• - $P < 0,01$.

У літературі описуються подібні дослідження [1, 2, 4 32, 35, 129], які також підтверджують наше припущення про значущу роль аутоімунних процесів у порушеннях нейровегетативного контролю хронотропної функції серця та розвитку порушень ритму серця у хворих на міокардит та ДКМП. Очевидно, що наявність антитіл проти міокарду, які спрямовані в тому числі і проти $\beta 1$ -адренорецепторів, може призвести до зниження їх кількості та чутливості до катехоламінів. Вірогідно наслідком цього є порушення нейровегетативної регуляції хронотропної функції серця, відображені в зміні спектральних параметрів ВРС, а це в свою чергу може бути одним з факторів розвитку аритмій. Важливо підкреслити, що у хворих в перший місяць від дебюту міокардиту навіть при відсутності фібротичних змін у міокарді антитіла до $\beta 1$ -адренорецепторів можуть брати участь у порушеннях нейровегетативної регуляції хронотропної функції серця, сприяючи виникненню порушень ритму серця. Окремою категорією слід розглядати групу пацієнтів з ДКМП, можна

вважати, що у цій категорії хворих з найбільш тяжким ураженням серцевого м'язу, відбувається включення механізмів компенсації, таких як активація симпато-адреналової, ренін-ангіотензин-альдостеронової систем та ін., які істотно впливають на хронотропну серцеву функцію та знижують внесок антитіл до $\beta 1$ -адренорецепторів в формуванні показників ВСР. У зв'язку з цим ми можемо спостерігати зростання показника низькочастотних та виражене зниження високочастотних коливань серцевого ритму в цій групі в порівнянні з групами хворих на гострий та хронічний міокардит. Це призводило до збільшення у них співвідношення LF/HF – індексу, що відображає активність симпатичної ланки автономної нервової системи. Очевидно, що посилення симпатичних впливів знижує поріг збудливості кардіоміоцитів та може призводити до розвитку тахіаритмії [1, 2, 34, 52, 107, 108, 128].

3. 2. Аналіз порушень серцевого ритму та провідності.

В цій частині роботи наведені дані щодо результатів дослідження порушень серцевого ритму і провідності у групах пацієнтів з гострим і хронічним міокардитом та ДКМП. При проведенні добового моніторування ЕКГ порушення серцевого ритму та провідності мали місце в усіх досліджуваних групах пацієнтів, проте їх розподіл, як і очікувалось, був не однорідним. Найбільшу кількість шлуночкових та надшлуночкових екстрасистол було виявлено при гострому запальному процесі в міокарді в перший місяць від дебюту міокардиту. Пацієнти з хронічним міокардитом мали достовірно меншу загальну кількість шлуночкових екстрасистол за добу, проте при порівнянні кількості парних ШЕ, епізодів шлуночкової бігемії а також загальної кількості передсердних екстрасистол достовірно значимої різниці виявлено не було. Кількість пароксизмів нестійкої ШТ у осіб 2-ї групи була на 27,7 % нижче ніж у пацієнтів 1-ї групи.

При проведенні порівняльного аналізу розподілу порушень серцевого ритму у пацієнтів з міокардитом та ДКМП було встановлено, що у хворих з ДКМП частіше порівняно з міокардитом відмічалась шлуночкова та надшлуночкова екстрасистолія, в тому числі парна, а також епізоди шлуночкової бігемії. Окрім того в групі пацієнтів з ДКМП частіше реєструвалась блокади ніжок пучка Гіса на 51,6 та 55,1 % відповідно, (табл. 3.2). У пацієнтів з хронічним міокардитом та ДКМП відмічалися більша частота розвитку порушень АВ провідності, зокрема розвитку АВ блокади II та III ступеня.

Таблиця 3.2

Порівняльний аналіз порушень ритму та провідності серця за даними холтерівського моніторування ЕКГ у пацієнтів з міокардитом та ДКМП.

Показник	Величина показника ($M \pm m$) в групах			
	ГДМ (n=52)	ХДМ (n=30)	ДКМП (n=24)	Група контролю (n=25)
ЧСС, уд/хв.	81,6 $\pm$ 5,8	78,4 $\pm$ 5,8	86,1 $\pm$ 11,2	70,2 $\pm$ 5,8
НШЕ, %	14,7 $\pm$ 0,11	0,74 $\pm$ 0,11	1,28 $\pm$ 0,35*	0,09 $\pm$ 0,1
ШЕ, %	12,8 $\pm$ 0,21	1,55 $\pm$ 0,21*	3,47 $\pm$ 0,24*	0,05 $\pm$ 0,1
Парні ШЕ, %	0, $\pm$ 0,16	0,32 $\pm$ 0,15	0,81 $\pm$ 0,21**	0
Шлуночкова бігемії, %	0,51 $\pm$ 0,11	0,43 $\pm$ 0,18	1,15 $\pm$ 0,24**	0
АВ-блокада, %	11,5	13,3	16,6*	8
БНПГ, %	23,1	25,0	29,2*	4

Примітка: Різниця показників достовірна порівняно із такими в 1-й групі: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$.

Підтвердженням більш виражених порушень регуляції серцевого ритму у хворих з ДКМП порівняно з ДМ є представлені вище дані про більшу кількість у них парних шлуночкових екстрасистол, на 55 % та епізодів

шлуночкової бігемії на 56% ($P < 0,01$). Необхідно зауважити, що серед пацієнтів з ДКМП, частіше виявлялися пробіжки нестабільної шлуночкової тахікардії, ніж у хворих з гострим та хронічним міокардитом [13, 15] (див. рис. 3.4).

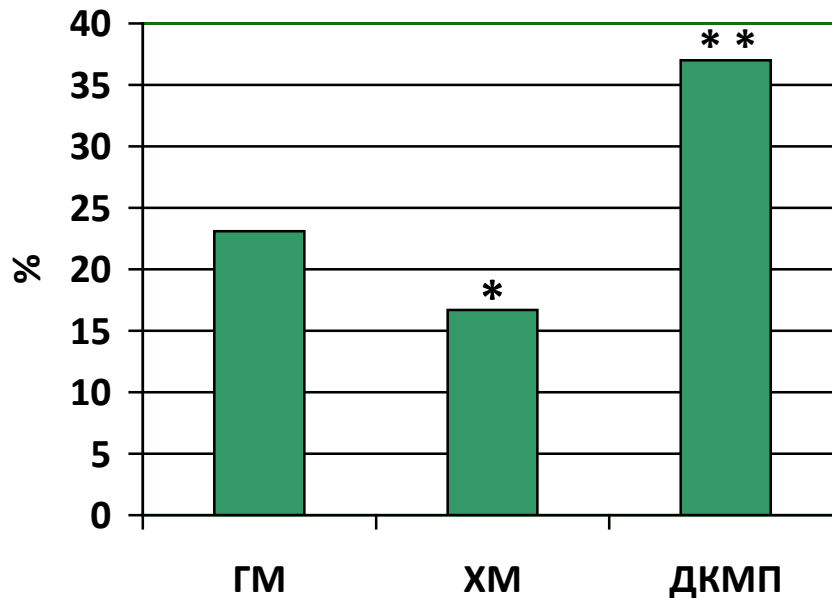


Рисунок 3.4. Відсоток епізодів нестійкої ШТ у пацієнтів з міокардитом та ДКМП.

Примітка: Різниця показників достовірна в порівнянні з такими при гострому міокардиті: * – $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$.

Було виявлено, що серед групи пацієнтів з ДКМП пароксизми нестійкої ШТ виявлялися на 35,2 % ($p < 0,05$) частіше ніж у осіб з гострим та на 54 % ($p < 0,01$) частіше ніж у осіб з хронічним міокардитами, що було статистично значимо. На підставі отриманих нами даних, можна говорити про розвиток електричної нестабільності серця у хворих з ДКМП, яка, відповідно, обумовлює більш важкий перебіг захворювання у даної категорії хворих та .

Висновки до третього розділу:

1. У пацієнтів з гострим міокардитом в порівнянні з особами контрольної групи відзначалося виражене зниження обох складових вегетативної регуляції серцевого ритму, про що свідчить достовірне зниження показників SDNN, SDNNi, SDAN5, RMSSD, HF, LF відносно групи контролю, при цьому зниження співвідношення LF / HF вказує на превалювання симпатичної складової у цієї групи хворих.

2. У пацієнтів з гострим та хронічним міокардитом не відмічалось достовірної різниці частотних та спектральних параметрів ВСР, крім середнього значення RMSSD, яке було на 10,3 % нижчим та величини HF, яка була на 23,9 % вищою ніж у осіб 1 групи, що може свідчити про компенсаторну активацію парасимпатичної нервової системи у відповідь на хронічний запальний процес в міокарді.

3. У групі хворих з ДКМП в порівнянні з гострим та хронічним міокардитом відмічалось найбільш виражене пригнічення парасимпатичної ланки вегетативної регуляції серцевого ритму (RMSSD, SDANN5, HF), зниження загального показника SDNN, та незначне зниження потужності LF на цьому фоні, що свідчить про зрив механізмів компенсації, гіперактивацію симато-адrenalової та ренін-ангіотезинової систем, найбільш суттєве порушення хронотропної функції серця.

4. У пацієнтів з ДКМП частіше порівняно з міокардитом відмічалась шлуночкова та надшлуночкова екстрасистоля, блокади ніжок пучка Гіса а також пробіжки нестійкої шлуночкової тахікардії, що може свідчити про розвиток електричної нестабільності серця у хворих з ДКМП, яка обумовлює більш важкий перебіг захворювання у даної категорії пацієнтів.

Матеріали даного розділу висвітлені в публікаціях:

1. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Федьків С.В., Чернюк С.В., Кириченко Р.М., Дмитриченко О.В. Дослідження варіабельності серцевого ритму та структурно-функціонального стану серця у пацієнтів з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 2. С. 48 – 53. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір та обстеження тематичних хворих, статистичну обробку і аналіз матеріалу, прийняв участь у написанні статті).
2. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В., Даниленко О.О., Кириченко Р.М., Гіresh Й.Й., Тітов Є.Ю., Поленова Н.С. Міокардит: сучасний стан проблеми і пошук нових підходів до діагностики. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 6. С. 15 – 24. (Здобувач проводив аналіз літературних джерел, сформулював мету дослідження, обстежував частину хворих та прийняв участь у написанні статті та підготовці її до друку).
3. Коваленко В.М. Несукай О.Г., Гавриленко Т.І., Федьків С.В., Чернюк С.В., Кириченко Р.М., Даниленко О.О. Особливості імунного статусу та структурних змін серця в пацієнтів з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 4. С. 74 – 79. (Здобувач проводив аналіз літературних джерел, сформулював мету дослідженням проводив обстеження частини хворих та прийняв участь у написанні статті та підготовці її до друку).
4. Чернюк С.В., Козлюк А.С., Кириченко Р.М. Інструментальна діагностика міокардиту: сучасні можливості. *Лікарська справа*. 2018. №3-4. С. 63 – 67. (Здобувач проводив первинне та повторне обстеження тематичних хворих, статичну обробку отриманих даних, приймав участь у формуванні висновків написанні статті та підготовці її до друку).

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ ТА ІНДЕКСІВ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ З МІОКАРДИТОМ ТА ДКМП

Як відомо для дифузного міокардиту та ДКМП характерна прогресуюча дилатація всіх порожнин серця, що супроводжується порушенням його глобальної та сегментарної скоротливості, прогресуванням систолічної і діастолічної дисфункції. Прогресування запального процесу в міокарді, особливо при дифузному його ураженні, призводить до ремоделювання серця і розвитку серцевої недостатності.

4. 1. Оцінка кардіо-торакального індексу (КТІ).

За даними проведеної рентгенографії органів грудної порожнини з розрахунком кардіо-торакального індексу (КТІ) виявлено, що величина КТІ достовірно не відрізнялася в пацієнтів з гострим та хронічним міокардитом, але у групі хворих на ДКМП величина КТІ була достовірно (на 17,2 %, $P < 0,05$) ніж у інших досліджуваних групах. Це пояснюється значно вираженим та, як правило, незворотним ремоделюванням порожнини серця у пацієнтів з ДКМП [13, 14].

Таблиця 4.1

Величина кардіо-торакального індексу у пацієнтів з міокардитом і ДКМП

Показник	ГМ (n=52)	ХМ (n=30)	ДКМП (n=24)
КТІ, ум. Од.	0,56±0,03	0,53 ± 0,03	0,64 ± 0,04*

Примітка: Різниця показників достовірна в порівнянні з такими при ГМ:

* – $P < 0,05$.

4. 2. Оцінка результатів тесту з 6-хвилинною ходьбою.

Дослідження функціонального стану серця за результатами тесту із 6-хвилинною ходьбою показало, що толерантність до фізичного навантаження була значно знижена в усіх досліджуваних групах в порівнянні зі здоровими особами. У групі хворих на ДКМП пройдена за 6 хвилин відстань була найнижчою і становила $248,3 \pm 17,2$ м., тоді як у пацієнтів з гострим та хронічним міокардитом ці показники були достовірно вищими і складали в середньому $(359,8 \pm 18,1)$ і $(391,4 \pm 16,1)$ м відповідно ($P < 0,01$) [13, 14, 15]. Розподіл досліджуваних пацієнтів за функціональним класом СН свідчить про більш виражені прояви СН в осіб з ДКМП та гострому дифузному міокардиті, що підтверджується результатами тесту із 6-хвилинною ходьбою (табл. 4.2).

Таблиця 4. 2.

Функціональний клас серцевої недостатності у хворих з міокардитом та ДКМП за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою.

Показник ФК	Відсоток ФК СН в групах пацієнтів		
	ГМ (n=52)	ХМ (n=30)	ДКМП (n=24)
I ФК, %	7,7	10,0	4,2
II ФК, %	51,9	60,0	29,1
III ФК, %	34,6	26,7	54,2
IV ФК, %	5,8	3,3	12,5

Пацієнти із гострим та хронічним міокардитом переважно відносилися до II ФК ХСН, 51,9% та 60%, відповідно, вони мали також наступний розподіл по іншим функціональним класам СН: III ФК - 34,6 % та 26,7 %, і IV ФК ХСН – 5,8 % та 3,3 %, відповідно [13, 14, 15]. При оцінці результатів тесту 6-хвилинної ходьби пацієнти обох груп продемонстрували зниження толерантності до фізичного навантаження. Однак, слід зазначити, що пацієнти, групи з гострим

міокардитом подолали статистично значимо меншу відстань ніж особи з хронічним міокардитом (на 8,2%, $P < 0,05$), рис. 4.1.

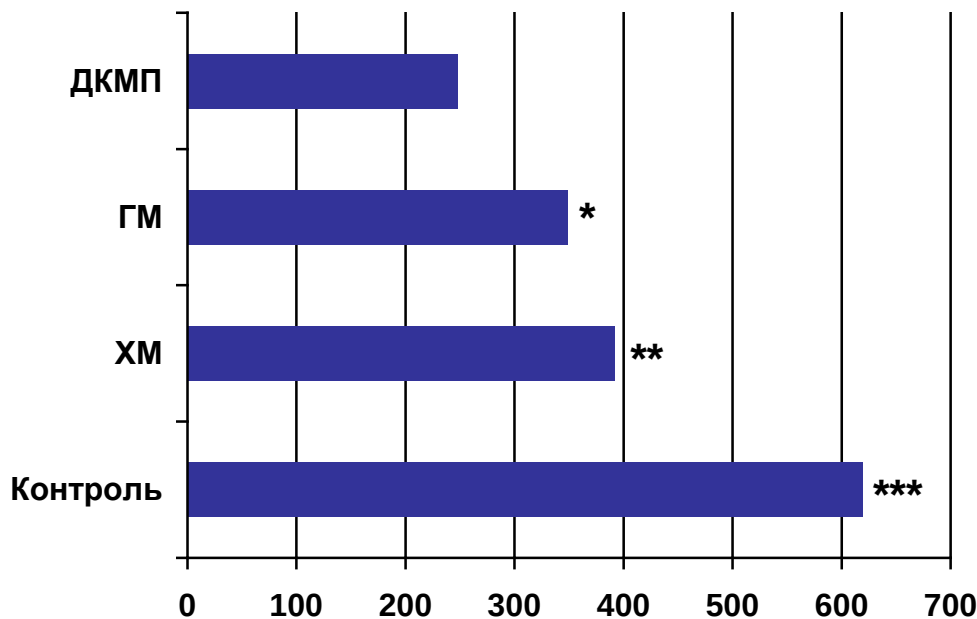


Рисунок 4.1. Значення тесту 6-хвилинної ходьби у пацієнтів з міокардитом та ДКМП.

Примітка: Різниця показників достовірна з такими при ДКМП: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$., *** - $P < 0,001$.

4. 3. Аналіз структурно-функціонального стану серця у хворих на міокардит та ДКМП за даними ЕхоКГ.

Наступним кроком нашого дослідження стала оцінка динаміки змін глобальної та сегментарної скоротливої функції міокарду ЛШ у пацієнтів з дифузним міокардитом та ДКМП. За результатами порівняльного аналізу даних ЕхоКГ було встановлено неоднорідність його ремоделювання. У пацієнтів з гострим та хронічним міокардитом виявлено виражене збільшення іКДО та іКСО ЛШ та зниження його фракції викиду. При порівнянні цих двох груп пацієнтів між собою виявилось, що показники іКДО не демонстрували достовірної різниці, але ФВ при хронічному міокардиті була вищою на 8,3 % за рахунок вищої величини ударного об'єму і, відповідно, нижчого показника

іКСО. Розміри лівого та правого передсердь, систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА) демонстрували співставні величини в обох групах, проте були значно вищими ніж в контрольній групі [15]. У хворих на ДКМП відмічались достовірно вищі значення величин іКДО та іКСО ЛШ та достовірне зниження ФВ ЛШ у порівнянні як із особами контрольної групи, так із пацієнтами з гострим та хронічним міокардитами (табл. 4.3). Окрім того, група пацієнтів з ДКМП характеризувалася більш вираженим ремоделюванням, як лівого так і правого передсердь, про що свідчили значно вищі у порівнянні з міокардитом величини індексу ЛП та ПП. Слід також звернути увагу, що у хворих на ДКМП спостерігався достовірно вищий індекс СТЛА, що може розцінюватися як прояв ремоделювання та декомпенсації в малому колі кровообігу як перехід на наступну стадію патогенезу СН [13, 14].

Таблиця 4. 3

Ехокардіографічні показники у хворих з міокардитом та ДКМП.

Показник	Величина показника ($M \pm m$) в групах			
	ГМ (n=52)	ХМ (n=30)	ДКМП (n=24)	Група контролю (n=25)
іКДО ЛШ, мл/м ²	100,8 $\pm$ 8,9	98,4 $\pm$ 8,5	127,2 $\pm$ 10,8*	55,3 $\pm$ 4,2****
іКСО ЛШ, мл/м ²	62,6 $\pm$ 5,8	58,3 $\pm$ 5,5*	88,9 $\pm$ 9,6**	25,1 $\pm$ 2,5****
іУО мл/ м ²	38,3 $\pm$ 3,1	40,1 $\pm$ 3,5	36,2 $\pm$ 3,9	30,2 $\pm$ 2,9*
ФВ ЛШ, %	34,5 $\pm$ 2,7	39,4 $\pm$ 2,9*	28,3 $\pm$ 2,5*	60,4 $\pm$ 3,7****
іЛП, мл/м ²	40,4 $\pm$ 4,2	41,6 $\pm$ 4,3	51,4 $\pm$ 5,5**	23,1 $\pm$ 1,9**
іПП, мл/м ²	31,6 $\pm$ 2,8	32,3 $\pm$ 2,9	43,9 $\pm$ 3,8**	19,5 $\pm$ 1,7**
СТЛА, мм. рт. ст.	40,3 $\pm$ 4,5	41,4 $\pm$ 5,2	50,8 $\pm$ 6,5*	24,9 $\pm$ 1,8****

Примітки: Різниця показників достовірна порівняно із такими із такими при гострому міокардиті: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** - $P < 0,005$.

За результатами дослідження деформації міокарда за допомогою спекл-трекінг ехокардіографії виявлено, що при ДКМП показники повздовжньої і циркулярної деформації міокарду ЛШ були найнижчими, а показник радіальної деформації міокарду ЛШ достовірно не відрізнявся (табл. 4.4) [41]. Відомо, що при ДКМП в першу чергу порушується скорочення міокардіальних волокон в поздовжньому і циркулярному напрямках. Найбільшою мірою у хворих на ДКМП знижений показник ПГСД: на 28,9 % ($P < 0,05$) у порівнянні з пацієнтами з гострим та на 31,8% з хронічним міокардитом ($P < 0,05$). Отримані дані можуть свідчити про більш глибоке ушкодження скорочувального апарату серцевого м'яза, що характеризується більш вираженим порушенням динаміки зменшення порожнини ЛШ в систолу [41].

Таблиця 4.4

Показники спекл-трекінг ЕХО-КГ у пацієнтів з міокардитом та ДКМП

Показники	Величина показника ($M \pm m$) в групах		
	ГМ (n=52)	ХМ (n=30)	ДКМП (n=24)
ПГСД, %	10,7 $\pm$ 1,2*	12,0 $\pm$ 1,3**	7,3 $\pm$ 1,11
ЦГСД, %	9,4 $\pm$ 1,4	11,4 $\pm$ 1,3*	8,1 $\pm$ 1,2
РГСД, %	17,5 $\pm$ 2,6	19,2 $\pm$ 2,6	16,9 $\pm$ 2,3

Примітка: Різниця показників достовірна порівняно із такими в у пацієнтів з ДКМП: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$.

4.4. Морфо-функціональні особливості міокарду ЛШ у пацієнтів з міокардитом та ДКМП за даними МРТ дослідження.

На сьогоднішній день найбільш інформативним та безпечним методом виявлення ознак запалення і пошкодження в міокарді вважається МРТ дослідження серця з внутрішньовенним контрастуванням. Застосування цього методу в комплексному алгоритмі діагностики є особливо важливим в умовах відсутності можливостей до рутинного проведення ендоміокардіальної біопсії або якщо проведення її пов'язане з високим ризиком ускладнень, особливо у хворих з рецидивуючим перебігом захворювання і розвитком декомпенсації серцевої діяльності. Також, суттєвою перевагою цього неінвазивного методу є можливість проведення тривалого моніторингу динаміки захворювання у пацієнтів з міокардитом та ДКМП та його значення в прогнозуванні перебігу патологічного процесу. Метод МРТ дозволяє візуалізувати як особливості анатомічної будови серця, магістральних судин і клапанів серця так і функціональні особливості скорочення його камер в різні фази серцевого циклу. Проте основною перевагою даного методу є унікальна можливість визначення структурних особливостей тканини серцевого м'язу. Для запального пошкодження тканини міокарда характерні: внутрішньоклітинний та інтерстиційний набряк, підвищення проникності капілярів, гіперемія, а в більш важких випадках - некроз клітин з наступним формуванням фіброзу. За допомогою даного методу можна чітко диференціювати та відслідковувати еволюцію розвитку кожної стадії патологічного процесу. Набряк тканин міокарду визначається на T2-зважених зображеннях як область високої інтенсивності МР сигналу. Чим вищий вміст води в міокарді, тим вища інтенсивність сигналу на томограмах. Ми можемо чітко діагностувати набряк міокарду якщо відношення інтенсивності сигналу від нього до інтенсивності сигналу від скелетних м'язів перевищує 2,0. Застосування КП на основі гадолінію дозволяє виявити збільшення обсягу крові в міокарді в місці його запалення. Механізм контрастування міокарду базується на двох принципах. По-перше, хелати гадолінію є позаклітинними контрастними агентами, які за

своєю структурою є інертними речовинами і не можуть проникати через мембрану кардіоміоцита (КМЦ). По-друге, в непошкодженому міокарді КМЦ щільно прилягають один до одного таким чином, що основний обсяг (понад 85%) становить внутрішньоклітинний простір. Однак якщо запальний процес або пошкодження міокарду призводять до порушення цілісності клітинної мембрани, то обсяг розподілу КП збільшується. Контрастування фокусів запалення пов'язане зі збільшенням обсягу позаклітинного простору внаслідок гострого порушення проникності мембран кардіоміоцитів, що призводить до дифузії гадолінію в інтрацелюлярний простір. Після введення КП швидко поширюється в інтерстиційному просторі. Ця фаза триває протягом перших хвилин після ін'єкції болюсу препарату. Як до, так і після внутрішньовенного введення КП оцінюється інтенсивність сигналу міокарда на T2 зважених зображеннях. Співвідношення інтенсивності сигналу від міокарда до інтенсивності сигналу від скелетних м'язів $\geq 2,0-2,3$ відображає наявність гіперемії і набряку, обумовлених наявністю гострого міокардиту. При фіброзі відзначається заміщення КМЦ колагеновим матриксом, що викликає збільшення інтерстиційного простору та веде до підвищеного накопичення КП. Відстрочене накопичення гадолінію свідчить про незворотні пошкодження міокарду (некроз та фіброз). Через 10-15 хв. після введення контрастного препарату на T1-зважених зображеннях області високо інтенсивного зображення відображають зміни, характерні для фіброзу та некрозу міокарда. Таким чином, МРТ дослідження серця при міокардиті дозволяє детально визначити модель контрастування міокарду, виявити морфологічний субстрат пошкодження міокарду (набряк, фіброз, жирова інфільтрація), провести співставлення виявлених структурних змін із порушеннями регіональної та глобальної скоротливості.

На рис. 4.2. продемонстровано елементи набряку міокарду пацієнта Л., 35 років, з гострим дифузним міокардитом. Зображення проведено в режимі Black blood Fat sat. Ми можемо бачити потовщення та неоднорідність структури міокарду в області верхівки, бокової стінки та середнього і верх-

івкового сегменту МШП. Підвищення інтенсивності МР-сигналу від уражених сегментів в цьому режимі відбувається внаслідок зміни розподілу об'ємів позаклітинної та внутрішньоклітинної рідини.

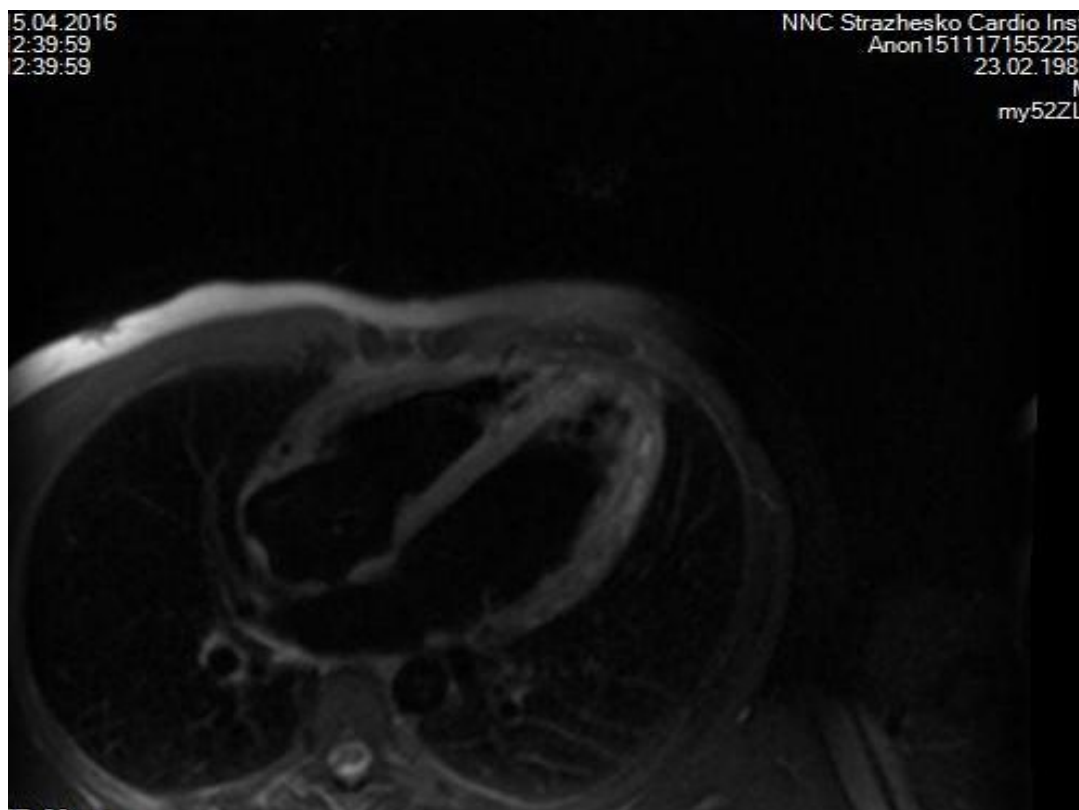


Рисунок 4.2. МРТ зображення серця пацієнта з гострим міокардитом в режимі T2 Black Blood.

У даній роботі результати МРТ дослідження показали, що у пацієнтів першої групи переважали елементи набряку та гіперемії міокарду. В 42 (80,8 %) пацієнтів в режимі T1 і T2 Black Blood FSAT відмічалось лінійне підвищення МР сигналу з величиною коефіцієнту міокард/скелетні м'язи більше 2,0 [14, 15, 41]. У таблиці 4. 5 наведено поширення елементів набряку в режимі T2 у пацієнтів з гострим міокардитом.

Таблиця 4. 5

Результати МРТ дослідження серця у хворих з міокардитом та ДКМП.

Зміни, які були виявлені при МРТ міокарду	Результати дослідження в групах		
	ГМ (n=52)	ХМ (n=30)	ДКМП (n=24)
Набряк, %	80,8	20	0
Раннє накопичення контрасту (некроз), %	73,0	39,5	0
Пізнє накопичення контрасту, %	48,2	93,3	70,9
Відстрочене накопичення контрасту (фіброз), %	29,6	86,7	79,2
Відсутні елементи набряку, накопичення контрасту на тлі значної дилатації і зниження ФВ ЛШ	0	0	25

Вогнища раннього накопичення контрасту відмічаються у 48 (92,3 %) хворих, при цьому, як правило, домінує мультисегментарне ураження. В досліджуваній групі вогнища раннього накопичення контрасту займали від 2 до 12 сегментів (в середньому близько 4,5 сегментів на пацієнта), розташовувалися найчастіше в області МШП, задній і латеральній стінках лівого шлуночка та верхівкових і апікальному сегментах [14, 15, 41]. Дані розподілу зон раннього накопичення контрасту наведені на діаграмі 4.2. У більшості досліджуваних пацієнтів (n=35, 67,3 %) зони накопичення контрасту розташовувалися мезо- та субепікардіально, частіше в у вигляді фокусів зміненого МР сигналу округлої та лінійної форми з нерівними чіткими

контурами високої інтенсивності. У пацієнтів з більш важким клінічним варіантом захворювання (n=10, 21 %) відзначали трансмуральне ураження міокарду, яке поєднувалося з дифузним (більше 8-10 сегментів) накопиченням контрасту і вираженим посиленням МР сигналу з найвищим співвідношенням міокард/скелетні м'язи ($\geq 2,3$), що свідчить про максимальну інтенсивність набряку міокарду. У 48,2 % пацієнтів (n=26) відмічалась наявність вогнищ пізнього накопичення контрасту, що свідчить про розвиток некротичних та фібротичних змін на ранньому етапі розвитку даної патології. Вогнища пізнього контрастування як правило розташовувались в тих же сегментах, що і ділянки набряку та запальної гіперемії, як правило характеризувались більш чіткими контурами, мезокардіально. Зони відстроченого контрастування, які свідчать про розвиток незворотних фібротичних змін тканини серцевого м'язу виявлялися у 29,6 % (n=16) пацієнтів, що може свідчити про одночасний перебіг процесів запалення та рубцювання на ранньому етапі захворювання.

При оцінці скоротливої функції в режимі Cine – відзначався помірний глобальний гіпокінез та значне зниження показників фракції викиду лівого шлуночка, яка склала 37 ± 12 % [14, 15, 41].

Таблиця 4.6.

Локалізація вогнищ раннього контрастування у хворих з гострим міокардитом.

Параметр	Величина
Загальна кількість уражених сегментів, n	133
Середня кількість уражених сегментів у одного пацієнта, n	$4,1 \pm 1,8$
Інтрамуральний тип, n (%)	78 (54,6%)
Субендокардіальний тип (%)	31 (21,7%)
Субепікардіальний тип, n (%)	14 (9,7%)

У групі пацієнтів з хронічним міокардитом ми спостерігали обернену картину ураження: співвідношення міокард/скелетні м'язи $> 2,0$, яке свідчить про набряк міокарду відмічалось лише у 21,4% (n=6) пацієнтів, значно менша

інтенсивність відмічається при накопичення контрасту в ранню фазу. В режимі T2 не виявлено випадків дифузного або трансмурального ураження, обсяг накопичення контрасту ранню стадію охоплював від 1 до 4 сегментів. Проте у даній групі пацієнтів реєструється відкладення контрасту в пізній - 93,3 % (n=28) та відстроченій фазі - 86,7 % (n=26). На МРТ зображеннях в режимі T2-VI сигнал від міокарду був однорідним, проте за даними оцінки скоротливої функції в режимі Cine – відзначався легкий глобальний гіпокінез та помірне зниження показників фракції викиду лівого шлуночка в межах 40 ± 15 %. Основним МРТ критерієм наявності перенесеного міокардиту було виявлення в міокарді фіброзних вогнищ, у вигляді гіперінтенсивних ділянок різноманітної форми, переважно субепікардіальної локалізації, які визначаються тільки при пізньому та відстроченому контрастуванні при виконанні зображень в режимі T2 або GR-IR.

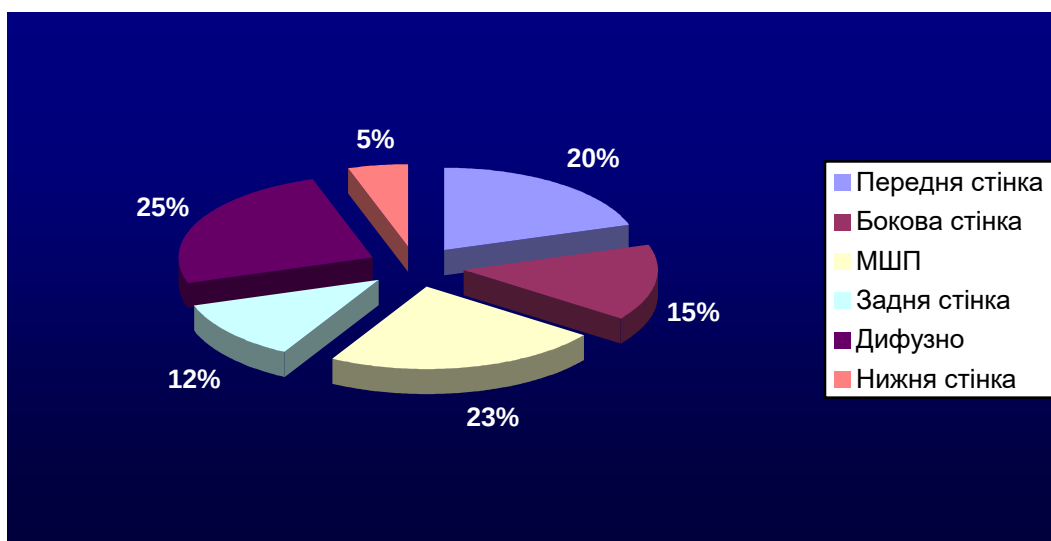


Рисунок 4. 3. Розподіл сегментів з раннім накопиченням контрасту у хворих з гострим міокардитом.

Таблиця 4.7

**Локалізація сегментів раннього контрастування у пацієнтів з міокардитом
з даними МРТ дослідження.**

Локалізація	N (%)
Передня стінка, n (%)	26 (20%)
МШП, n (%)	30 (23%)
Задня стінка, n (%)	16 (12%)
Бокова стінка, n (%)	20 (15%)
Нижня стінка , n (%)	7 (5%)

При оцінці структурно-функціональних параметрів ЛШ у всіх пацієнтів ДКМП в режимі T2 даних за набряк міокарду - співвідношення міокард/скелетні м'язи $\geq 2,0$ не відмічалось у жодного пацієнта. Також не було виявлено жодного випадку запальної гіперемії та раннього накопичення контрасту. У даній групі реєструвалося накопичення контрасту в пізній - 67,9 % (n=19) та відстроченій фазі – 75 % (n=21), при чому майже у всіх пацієнтів - 67,9 %, (n=19) відмічено ураження МШП а в половині випадків процес носив дифузний характер. Слід також зазначити, що в 20 % (n=5) випадків на фоні вираженої дилатації камер серця, потоншення його стінок і вираженого зниження скоротливої функції не було зареєстровано відкладення контрасту в жодній фазі дослідження, див. рис. 4.3.

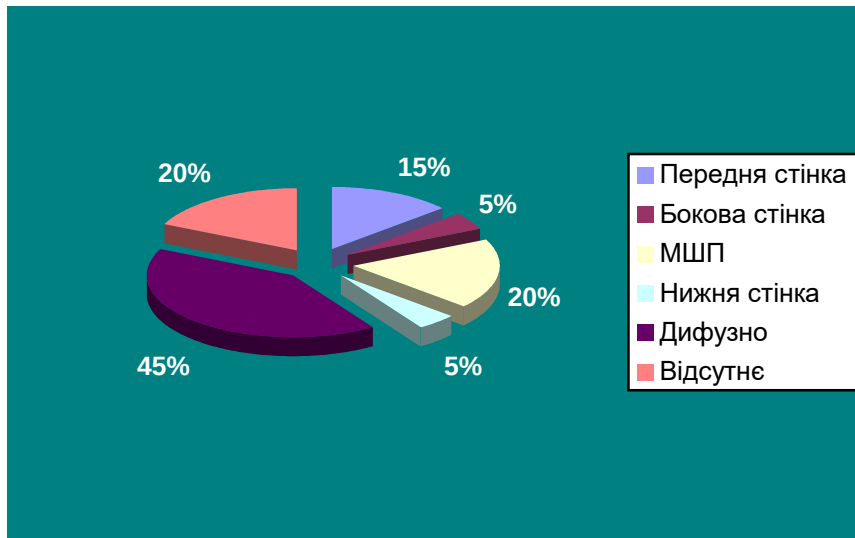


Рисунок 4. 4. Локалізація зон пізнього та відстроченого накопичення контрасту у пацієнтів з ДКМП.

За даними оцінки скоротливої функції в режимі Cine – відзначався виражений глобальний гіпокінез, дилатація порожнини ЛШ та закономірне зниження його ФВ в середньому до 31,5 %. При порівняльному аналізі гемодинамічних та морфометричних параметрів ЛШ у пацієнтів ДКМП з наявністю та відсутністю зон накопичення КП в відстроченій фазі достовірних відмінностей не виявлено [13, 15].

Порушення регуляції автономної нервової системи відповідають структурно-функціональним змінам міокарда у хворих з міокардитом та систолічною дисфункцією з підвищеним титром аутоантитіл до міокарду. Розвиток запального процесу провокує посилення оксидативного стресу в кардіоміоцитах. Некроз та апоптоз, що зумовлені норадреналіном та ангіотензином II, призводять до втрати контрактильних елементів, розвитку гіпертрофії та фіброзу міокарда. Це супроводжується підвищенням титру аутоантитіл до постраждалих структур міокарда, а в подальшому є основою для розвитку ексцентричного ремоделювання серцевого м'яза. Саме на цьому фоні відбувається зниження потужності спектру в діапазоні як високих,

так і низьких частот та відносьне переважання внеску показників, які характеризують рівень симпатичної активності.

4.6. Оцінка якості життя пацієнтів за допомогою Міннесотського опитувальника MLHFQ.

При оцінці вихідних показників якості життя було виявлено їх зниження в порівнянні з віковою нормою у всіх групах пацієнтів, (мал. 4.5). За даними нашого дослідження сума балів MLHFQ практично не відрізнялась в осіб з гострим та хронічним міокардитом, проте була суттєво вищою в групі хворих на ДКМП. Як відомо з даних літератури основними факторами які впливають на ЯЖ є тяжкість симптомів ХСН, наявність порушень серцевого ритму та тривалість захворювання.

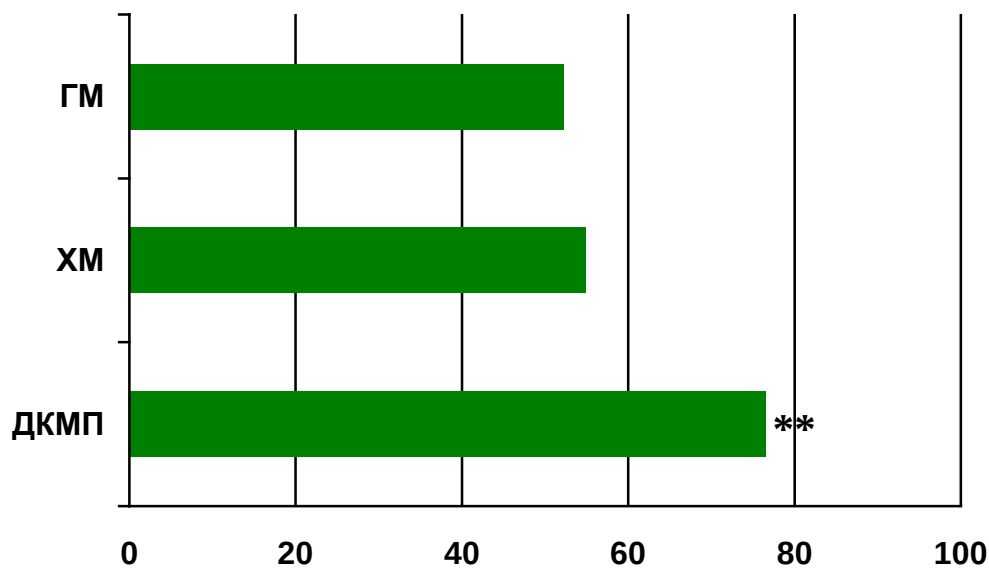


Рисунок 4. 6. Сума балів за шкалою MLHFQ у пацієнтів з міокардитом та ДКМП.

Примітка: Різниця показників достовірна порівняно із гострим міокардитом: ** – $P < 0,01$.

Наступним етапом було проаналізовано емоційний та фізичний компоненти ЯЖ, (табл. 4.5). У групі пацієнтів з гострим міокардитом відмічалось зниження в першу чергу параметрів ЯЖ, що характеризують фізичну сферу MLHFQ. Найбільш виражене відхилення від вікової норми спостерігалось у фізичній сфері: обмеження при ходьбі (у 58,2% хворих) та труднощі при повсякденної життєдіяльності (у 42,7 % хворих). В пацієнтів з хронічним міокардитом відмічалось збільшення суми балів і в емоційній сфері ($P < 0,01$), що було пов'язане в основному з необхідністю постійного прийому лікарських засобів, наявністю побічних дій на препарати та необхідністю періодичного відвідування лікарні [14].

У хворих на ДКМП ми спостерігали найбільшу суму як фізичного так і емоційного компонентів ЯЖ, що характеризує найбільш виражене її зниження. Пацієнти даної групи особливо звертали увагу на значне обмеження будь-якої фізичної діяльності, неможливість повноцінного відпочинку в нічний час, відчуття безпорадності і тривоги, сприйняття важкості власного стану як тягаря для рідних та близьких.

Таблиця 4. 8

Величина бального індексу ЯЖ у фізичній та емоційній сферах MLHFQ

Показники	Величина показника ($M \pm m$) в групах		
	ГДМ (n=52)	ХДМ (n=30)	ДКМП (n=24)
Загальна кількість балів MLHFQ	$52,2 \pm 8,1$	$54,9 \pm 8,3$	$76,5 \pm 9,2^{**}$
Фізична сфера ЯЖ	$26,4 \pm 5,8$	$24,7 \pm 5,6$	$31,8 \pm 6,3^{**}$
Емоційна сфера ЯЖ	$12,4 \pm 3,5$	$15,8 \pm 3,2^*$	$19,8 \pm 3,8^{**}$

Примітка: Різниця показників достовірна порівняно із такими при ГМ:

* – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$.

Висновки до четвертого розділу:

1. У групі хворих з ГДМ в порівнянні з особами контрольної групи відзначалося значне ремоделювання ЛШ зі зниженням його скоротливої здатності, про що свідчили значно більші величини КТІ КДО, КСО, ІКДО і ІКСО ЛШ і менша величина ФВ ЛШ. У пацієнтів з хронічним міокардитом зниження скоротливої здатності ЛШ і його ремоделювання були менше виражені, ніж у осіб з ГДМ, що характеризувалося меншими величинами КДО, КСО, ІКДО, ІКСО ЛШ і КТІ і більшою величиною ФВ ЛШ. У хворих з ДКМП ступінь вираженості ознак ремоделювання серця і зниження його скоротливої здатності була найбільшою, що підтверджувалося найбільшими величинами КДО, КСО, ІКДО, ІКСО ЛШ і КТІ і найнижчою серед всіх обстежених груп величиною ФВ ЛШ.

2. За результатами СТ ЕХО-КГ було встановлено, що в обох групах хворих з ГДМ, ХМ та ДКМП спостерігалися значне порушення сегментарної скоротливої здатності ЛШ в порівнянні з контрольною групою, про що свідчило істотне зниження показників ПГСД, ЦГСД, РГСД, СПГСД, СЦГСД, СРГСД. Також було встановлено, що у хворих з ДКМП скорочувальна здатність ЛШ порушена в більшій мірі, ніж при ГДМ та ХМ, що підтверджувалося меншими показниками ПГСД, ЦГСД і СЦГСД.

3. У пацієнтів з ГМ за даними МРТ дослідження відмічались вогнища накопичення КП в ранній, пізній та відстроченій фазах, тоді як у хворих на ДКМП було виявлено тільки ділянки відстроченого контрастування міокарду.

4. Наявність відстроченого контрастування не дозволяє однозначно розмежувати гостре та хронічне запалення у пацієнтів з міокардитом, тому при проведенні диференційної діагностики слід обов'язково оцінювати дані МРТ в комплексі з результатами клінічних обстежень та імунологічного дослідження.

5. У пацієнтів з міокардитом та ДКМП відбувається зниження параметрів ЯЖ як у фізичній так і в емоційній сферах. Найбільш тяжке пригнічення ЯЖ спостерігається у хворих на ДКМП і було пов'язане в першу чергу з

вираженістю симптомів ХСН, розвитку порушень серцевого ритму та тривалістю захворювання.

Матеріали даного розділу висвітлені в публікаціях:

1. Коваленко В.М., Несукай О.Г, Федьків С.В., Чернюк С.В, Кириченко Р.М., Дмитриченко О.В. Дослідження варіабельності серцевого ритму та структурно-функціонального стану серця у пацієнтів з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією. *Укр. кардіол. журн.* 2016. № 3. С. 48 – 54. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір та обстеження тематичних хворих, статистичну обробку і аналіз матеріалу, автор прийняв участь у написанні статті).
2. Коваленко В.М., Несукай О.Г, Федьків С.В., Чернюк С.В., Кириченко Р.М., Даниленко О.О. Особливості імунного статусу та структурних змін серця в пацієнтів з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією. *Укр. кардіол. журн.* 2016. № 4. С. 74 – 79. (Здобувач приймав участь у обстеженні хворих, проводив статистичну обробку та інтерпретацію результатів дослідження, приймав участь у написанні і підготовці статті до друку).
3. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В., Даниленко О.О., Кириченко Р.М., Гіresh Й.Й, Тітов Є.Ю., Поленова Н.С. Міокардит: сучасний стан проблеми і пошук нових підходів до діагностики. *Укр. кардіол. журн.* 2016. № 6. С. 15 – 24. (Здобувач проводив аналіз літературних джерел, сформулював мету дослідження, обстежував частину хворих та прийняв участь у написанні статті та підготовці її до друку).
4. Чернюк С.В., Козлюк А.С., Кириченко Р.М. Інструментальна діагностика міокардиту: сучасні можливості. *Лікарська справа.* 2018. №3-4. С. 63 – 67. (Здобувач проводив первинне та повторне обстеження тематичних хворих, статичну обробку отриманих даних, приймав участь у формуванні висновків написанні статті та підготовці її до друку).

РОЗДІЛ 5.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ, МОРФО- ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА МІОКАРДИТ ТА ДКМП В ДИНАМІЦІ ПРОТЯГОМ 12-ТИ МІСЯЦІВ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Динамічне спостереження за пацієнтами з дифузним міокардитом при повторних обстеженнях допомагає верифікувати або виключити діагноз або отримати дані, що свідчать на користь ДКМП. Проведені в даній роботі і описані в цій главі дослідження варіабельності ритму серця та його структурно-функціонального стану у подальшому при зіставленні з показниками імунного статусу, отриманими в різні терміни від початку захворювання, будуть спрямовані на пошук додаткових критеріїв диференціальної діагностики та прогнозування перебігу для міокардиту різної поширеності та ДКМП. Цей розділ дисертаційної роботи присвячено дослідженню динамічних змін параметрів варіабельності серцевого ритму, структурно-функціонального стану серця та оцінці отриманих результатів. Комплексний аналіз отриманих результатів дозволить отримати нову інформацію для більш глибокого розуміння патогенетичних механізмів перебігу дифузного міокардиту та його трансформації в ДКМП, що, можливо, стане підставою для виділення додаткових диференційно-діагностичних критеріїв для даних нозологічних форм.

5.1. Динаміка показників ВСР та порушень ритму серця у пацієнтів з міокардитом та ДКМП протягом 12 місяців спостереження

Пацієнтів першої групи (n=52) за даними 12 місяців динамічного спостереження було розділено на дві підгрупи. В першу підгрупу (1А) увійшло 27 пацієнтів в яких протягом даного часу відбувалося часткове відновлення

глобальної систолічної функції ЛШ (ФВ>40 %). До другої підгрупи (1Б) було включено 25 пацієнтів в яких ФВ ЛШ залишалась ≤ 40 %. Динамічні зміни параметрів ВСР будуть послідовно проаналізовані в досліджуваних підгрупах.

Як відомо з попереднього розділу ми відмічали виражене зниження параметрів варіабельності серцевого ритму та порушення регуляції симатико-парасимпатичного балансу вегетативної нервової системи у пацієнтів з гострим міокардитом у перший місяць захворювання. В динаміці протягом 6 і 12 міс спостереження відмічався приріст величин основних показників ВСР, проте зростання показників в обох підгрупах було не однорідним. Так показник SDNN в першій підгрупі збільшився на 18,3 % та 18,3 % ($P < 0,05$) протягом 6 та 12 місяців, тоді як у другій підгрупі приріст становив 9,6 та 9,8 % відповідно (табл. 5.1). Ми відмічали також збільшення величини RMSSD на 14 та 25,3 % відповідно в підгрупі 1А, та на 10 і 17 % в підгрупі 1Б у порівнянні з такими в перший місяць захворювання. Окрім цього, в підгрупі 1А ми спостерігали збільшення SDANN5 на 12 і 20 % від початку захворювання тоді як у осіб з підгрупи 1Б збільшення цього параметру склало лише 8 і 12 % протягом 6 та 12 міс спостереження [11, 17, 40].

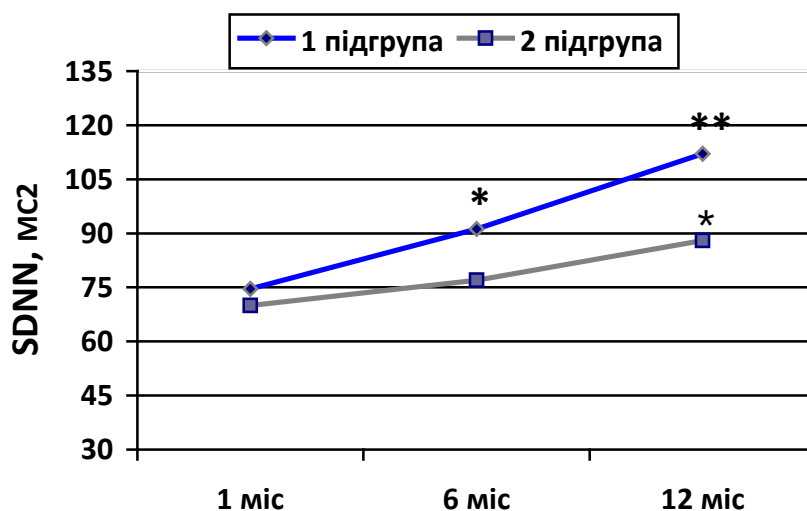


Рисунок 5. 1. Величина SDNN у пацієнтів з ГДМ протягом 12 місяців спостереження.

Примітка: Різниця показників достовірна порівняно із такими у перший місяць від початку захворювання: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$.

При аналізі спектральних параметрів ВСР було виявлено, що величина HF через 12 міс збільшилось на 24,6 % в осіб з 1-А підгрупи порівняно з аналогічним в перший місяць, в осіб 1-Б підгрупи приріст цього показника становив лише 9,2 %, в той же час величина LF протягом 12 міс у першій підгрупі виросла на 20 %, тоді як у другій на 28,9 %. Величина відношення LF/HF у підгрупі 1Б зросла на 14,8 % ($P < 0,05$), а у підгрупі 1А – достовірно не змінилась [11, 17, 40].

Таблиця 5.1

Частотні та спектральні параметри ВСР у пацієнтів з дифузним міокардитом в динаміці захворювання.

Показник	Величина показників в підгрупах					
	1-й місяць		6 місяців		12 місяців	
Підгрупи	1 (n=27)	2 (n=25)	1 (n=27)	2 (n=25)	1 (n=27)	2 (n=25)
SDNN, мс	74,6±7,6	69,3±4,2°	91,2±8,1*	76,3±7,8*	112,1±8,9**	93,4±7,8*°
RMSSD, мс	27,4±3,1	19,6±2,4°°	29,7±3,1	21,2±2,6°	32,1±3,5*	22,5±2,7°°
SDNNi, мс	31,8±5,7	25,6±4,8	39,2±4,9*	31,4±3,8°	52,5±7,7**	44,5±6,9*°
SDANN5, мс	59,8±6,8	57,9±6,5°	88,9±7,2**	68,7±6,9*°	104,8±7,5***	89,1±7,2*°°
LF	1150±112	1130±98	1290±138*	1450±121*	1460±138*	1590±121**
HF	920± 90	890±114	1100±104*	910±110	1220±104**	980±110
LF/HF	1,25±0,06	1,39±0,08°	1,19±0,08*	1,60±0,08**	1,23±0,08	1,63±0,08*°

Примітки: Різниця показників достовірна порівняно із такими в перший місяць від початку захворювання: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,005$. Різниця показників достовірна в порівнянні із такими в 1 групі: ° – $P < 0,05$, °° – $P < 0,01$.

В подальшому було проаналізовано зміни параметрів ВСР у хворих з ДКМП, в цій групі ми спостерігали найбільш тяжке їх зниження в перший місяць захворювання. У цій групі, які також проходили спостереження та

лікування протягом 12 місяців звертає на себе увагу достовірне зниження рівня низькочастотних коливань LF та співвідношення LF / HF, див. рис. 5.2.

Отримане зниження величини цього показника можна пояснити дією бета адреноблокаторів на симпатичну ланку вегетативної нервової регуляції серцевого ритму.

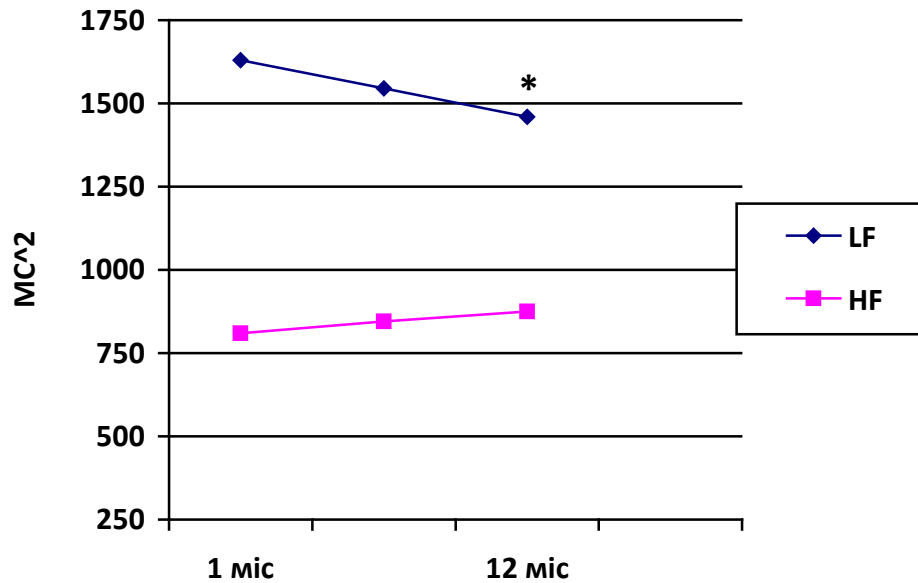


Рисунок 5. 2. Спектральні показники ВСП у хворих з ДКМП протягом 12 міс спостереження.

Примітка: Різниця показників достовірна в порівнянні з такими у перший місяць захворювання: * – $P < 0,05$.

Жоден з частотних параметрів ВСП (SDNN, RMSSD, SDANN5) у цих хворих не демонстрував значимої тенденції до зростання. З таблиці 5.2. помітно невеликий приріст SDNN та RMSSD, проте різниця показників була не значимою ($P > 0,05$) [11, 17, 40].

Таблиця 5.2

Показники ВСР у хворих на ДКМП в динаміці захворювання.

Показник	Величина показника	
	1-й місяць	12 місяців
SDNN, mc	69,1 ±14,8	72,9 ±15,1
RMSSD, mc	16,9 ± 7,1	19,1 ± 7,6
SDANN5, mc	57,4 ± 13,7	62,3 ± 13,9
SDNNi, mc	24,6 ± 7,8	29,6 ± 8,4*
HF/LF	2,33± 0,9	1,91±0,8*

Примітка: Різниця показників достовірна в порівнянні з такими у перший місяць захворювання: : * – $P < 0,05$.

Наступним кроком нашої роботи став динамічний аналіз розподілу порушень ритму та провідності серця у пацієнтів з дифузним міокардитом через 6 та 12 міс спостереження. Було проведено оцінку кількості надшлуночкових і шлуночкових екстрасистол, парних ШЕ та епізодів шлуночкової бігемінії, пароксизмів нестійкої ШТ, АВ блокади та блокад ніжок пучка Гіса в обох досліджуваних підгрупах. Було виявлено, що у хворих 2-ї підгрупи кількість надшлуночкових і шлуночкових порушень ритму через 6 місяців майже в 2 і 2,5 рази відповідно перевищували аналогічні показники 1-ї підгрупи (табл. 5.3). Подібне співвідношення спостерігалось і через 12 місяців спостереження. Підтвердженням більш виражених порушень регуляції серцевого ритму у хворих з міокардитом в дебюті захворювання є представлені вище дані про більшу кількість у них шлуночкових і надшлуночкових екстрасистол, а також частіші епізоди нестійкої ШТ [11, 40]. Продемонстровані дані про більшу кількість шлуночкових та надшлуночкових порушень ритму та частіший розвиток пароксизмів нестійкої ШТ у пацієнтів 2-ї групи в поєднанні з значним зниженням показників ВСР, як в 1-й так і на 6-й та 12 місяці розвитку захворювання, вказує на виражені порушення регуляції

серцевого ритму у даної когорти пацієнтів. Згідно з даними літератури, наявність хронічної інфекції викликає патологічні аферентні сигнали в вищих відділах центральної нервової системи. Вони тягнуть за собою порушення вегетативної регуляції серцевого м'яза, і суттєву зміну балансу нейромедіаторів в міокарді, порушення процесів окисного фосфорилювання і розвиток гіпоксії міокарду, а також розлади енергозабезпечення, перехід на гліколітичний шлях обміну, викликаючи порушення збудливості і провідності в міокарді, що в свою чергу призводить до розладів інотропної функції серцевого м'яза і виникнення аритмій [2, 35, 43, 55, 129,].

Таблиця 5.3

Розподіл порушень ритму і провідності серця у пацієнтів з дифузним міокардитом за даними добового моніторингу ЕКГ.

Показник	Величина показників у підгрупах.					
	1 – й місяць		6 – місяців		12-місяців	
Підгрупи	1 (n=27)	2 (n=25)	1 (n=27)	2 (n=25)	1 (n=27)	2 (n=25)
ЧСС уд/хв.	82,1± 5,9	83,8± 6,1	70,3±4,7	74,1±5,2	65,4± 3,6	68,5± 3,8
НШЕ, %	0,79±0,11	1,54±0,35	0,46±0,08*	1,27±0,32*	0,34±0,08°	1,12±0,29°
ШЕ, %	0,98±0,21	2,48±0,24	0,57±0,09*	2,19±0,23	0,54±0,09°	2,13±0,22
Парні ШЕ,%	0,29±0,11	0,38±0,12	0,24±0,1	0,36±0,12	0,17±0,09	0,33±0,11
Шлуночкова бігемінія, %	0,42±0,13	0,49±0,14	0,42±0,13	0,49±0,14	0,31±0,13	0,4±0,14
Нест. ШТ, %	9,1	18	6,2°°	12	4,6°°	10
АВ-блокада, %	13,6	10	11,1	10	9,1	10
БНПГ, %	18,2	30*	14,6°	30	13,2°	30

Примітки: Різниця показників достовірна порівняно із такими в перший місяць від початку захворювання: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$. Різниця показників достовірна порівняно із такими через 6 місяців від початку захворювання: ° – $P < 0,05$, °° – $P < 0,01$.

У хворих на ДКМП протягом 12 місяців спостереження та лікування відмічалось зменшення лише надшлуночкової екстрасистолії. У цій когорті хворих кількість шлуночкових екстрасистол, в тому числі парних, епізодів шлуночкової бігемінії та пароксизмів нестійкої ШТ у групі пацієнтів з ДКМП не проявляла достовірної тенденції до зниження, (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Розподіл порушень ритму і провідності серця у хворих на ДКМП
протягом 12 міс спостереження**

Показник	Величина показників у групах	
	1 – й місяць	12-місяців
ЧСС, уд/хв.	86 ± 8,5	83 ± 7,9
НШЕ, %	1,28 ± 0,35	1,06 ± 0,33*
ШЕ, %	3,47 ± 1,24	3,09 ± 1,18
Парні ШЕ, %	0,81 ± 0,11	0,74 ± 0,09
Шлуночкова бігемінії, %	1,15 ± 0,15	1,07 ± 0,11
Нест. ШТ, %	27,4	21,6
АВ-блокада, %	16,6	15,1
БНПГ, %	29,2	13,2

Примітка: Різниця показників достовірна порівняно із такими в перший місяць від початку захворювання: * – $P < 0,05$.

5.2. Дослідження структурно-функціонального стану серця у хворих з міокардитом та ДКМП в динаміці 12 місяців спостереження.

Дослідження функціонального стану серця за результатами тесту із 6-хвилинною ходьбою показало, що толерантність до фізичного навантаження

через 6 і 12 місяців від початку захворювання достовірно збільшилась і склала в середньому $(329,8 \pm 18,1)$ і $(382,4 \pm 16,1)$ м відповідно ($P < 0,01$). Розподіл досліджуваних пацієнтів за функціональним класом СН свідчить про більш виражені прояви СН в дебюті міокардиту, що підтверджується результатами тесту із 6-хвилинною ходьбою (див. табл. 5. 5).

Таблиця 5. 5.

Функціональний клас серцевої недостатності у хворих з міокардитом

Показник ФК	Відсоток ФК СН в групах		
	1-й місяць	6 місяців	12 місяців
0 ФК, %	0	8,8	15,6
I ФК, %	0	41,1	43,7
II ФК, %	62,8	35,2	25,0
III ФК, %	35,3	14,7	15,6
IV ФК, %	5,9	2,9	0

При порівняльному аналізі результатів 6-хвилинного тесту в обох підгрупах було виявлено, що величина дистанції, пройденої за 6 хв. у хворих 1 та 2 підгруп в перший місяць захворювання суттєво не відрізнялась, проте через 12 місяців ця величина була на 14,2 % вищою у осіб 1-ї підгрупи (рис. 5. 6.), що свідчить про більш інтенсивне відновлення толерантності до фізичного навантаження в цій підгрупі [10].

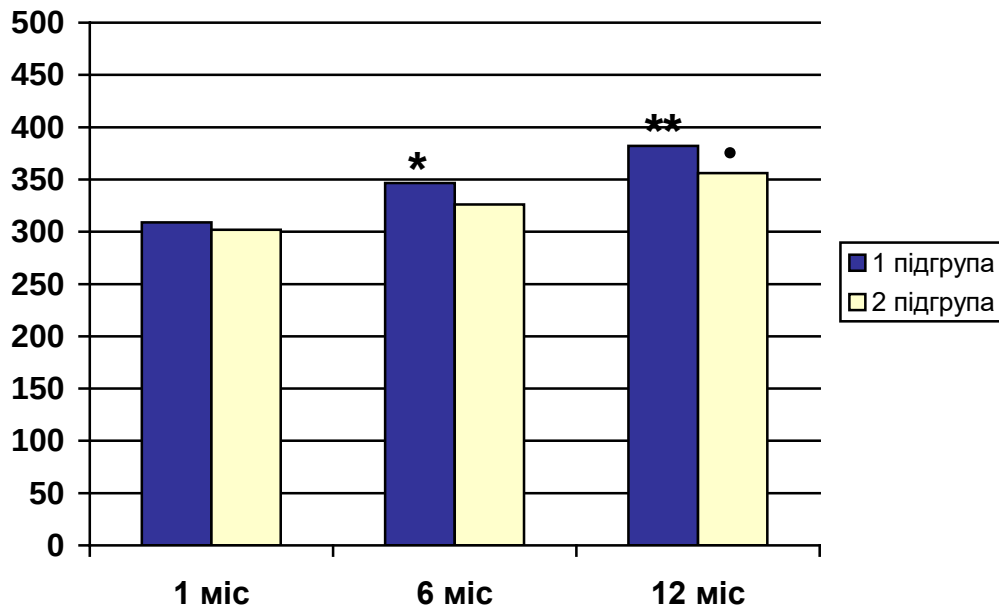


Рисунок 5. 6. Величина пройденої дистанції за даними 6-хвилинного тесту у хворих з гострим дифузним міокардитом протягом 12 міс спостереження.

Примітки: Різниця показників достовірна порівняно із такими в перший місяць від початку захворювання в першій підгрупі: * – $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$.
 *Різниця показників достовірна порівняно із такими в перший місяць від початку захворювання в другій підгрупі: • - $P < 0,05$.

За даними аналізу проведених контрольних рентгенографічних обстежень грудної клітки через 6 та 12 місяців (рис. 5.7), було встановлено, що значення КТІ у досліджуваних хворих поступово зменшувалася і через 12 місяців від початку захворювання достовірно відрізнялося від початкового. Це можна пояснити поступовим зворотнім ремоделюванням серця, мабуть, у зв'язку зі зниженням активності запалення та одужанням. Проте зменшення величини КТІ в підгрупах пацієнтів з ДМ було не рівномірним. В першій підгрупі КТІ знизився вже за перше півріччя на 7,5 % ($P < 0,05$) і за 12 місяців сумарно на 11,5 % ($P < 0,01$). У пацієнтів 2 групи зменшення КТІ проходило набагато повільніше і склало лише 6,8 % ($P < 0,05$) протягом року [10, 11].

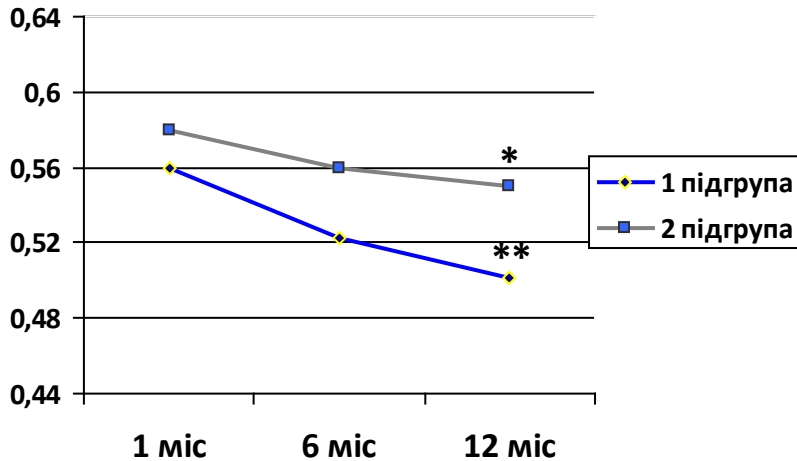


Рисунок 5. 7. Зміна величини КТІ у підгрупах хворих з ГДМ протягом 12 міс спостереження.

Примітка: Різниці показників достовірні в порівнянні з таким в перший місяць від початку захворювання: * - $P < 0,05$. ** - $P < 0,01$.

Наступним кроком нашого дослідження стала оцінка динаміки змін глобальної та сегментарної скоротливої функції міокарду ЛШ у пацієнтів з дифузним міокардитом. Порівняльний аналіз даних Ехо-КГ показує, що у пацієнтів 1-ї підгрупи відбувалося достовірне зниження показників іКДО та іКСО та, відповідно, зростання ФВ вже через 6 місяців від початку захворювання, причому ця тенденція утрималась і до 12 місяця від початку захворювання, (рис. 5. 8). В 2-й підгрупі показники іКДО та іКСО не демонстрували достовірної тенденції до зниження протягом 6 та 12 місяців спостереження. Приріст ФВ у 2 підгрупі був достовірно нижчим за 12 місяців спостереження ніж у пацієнтів 1 підгрупи [11].

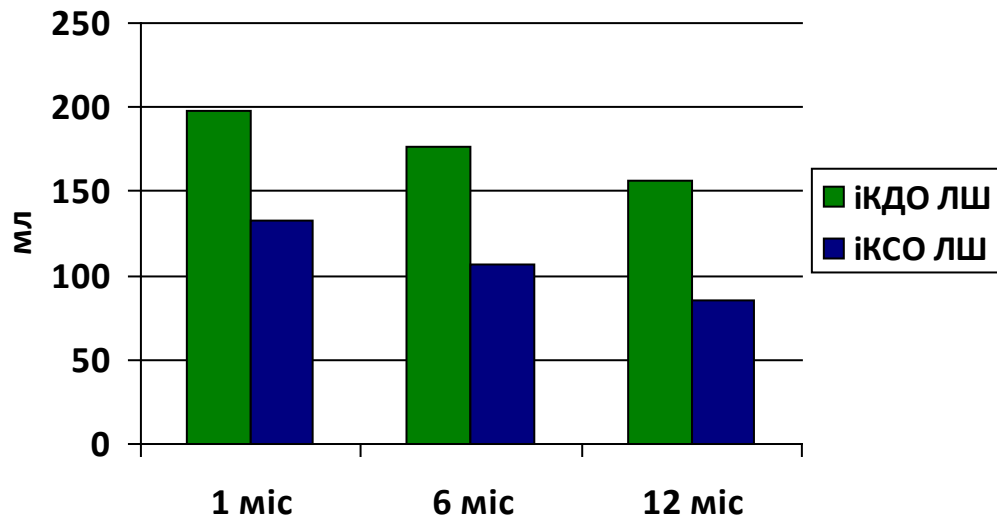


Рисунок 5. 8. Величина iKDO та iKCO ЛШ у пацієнтів з протягом 12 міс спостереження.

Примітка: Різниця показників достовірна порівняно з таким в перший місяць від початку захворювання: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$.

За результатами спекл-трекінг ехокардіографії відмічено більш виражені порушення ПГСД та ЦГСД у пацієнтів 2-ї групи в 1-й місяць захворювання. За даними 12 місячного спостереження ми спостерігали достовірне зростання показників ПГСД на 31,8% ($P < 0,05$), та ЦГСД на 28,9% ($P < 0,05$) у пацієнтів 1-ї групи, в той же час у 2-й групі не було відмічено достовірних змін даних показників. Показник радіальної деформації міокарду ЛШ (РГСД) як в 1-й, так і в 2-й групі хворих протягом 12 міс. спостереження достовірно не змінився [11, 41].

Таблиця 4.6

Динаміка змін глобальної та сегментарної скоротливої функції ЛШ у пацієнтів з дифузним міокардитом за даними ЕХО-кардіографії.

Показник	Величина показників в підгрупах					
	1-й місяць		6 місяців		12 місяців	
Підгрупи	1А (n=27)	1Б (n=25)	1А (n=27)	1Б (n=25)	1А (n=27)	1Б (n=25)
іКДО ЛШ, мл/м ²	105,1±5,5	109,4±5,5	98,4±7,1	104,6±7,1	92,2±6,1°	101,3±7,1
іКСО ЛШ, мл/м ²	68,2±4,5	72,7±4,5	59,0±5,2*	64,2±4,3	49,9± 4,1	60,8±4,3
ФВ ЛШ, %	35,2 ±1,9	33,6±1,9	41,1±2,8*	36,4±2,8°	48,7±2,8°°	38,7±2,8°
ПГСД, %	9,7±1,2	7,3±1,1*	10,7±1,2°	8,1±1,2	12,0±1,3°	9,1±1,2
ЦГСД, %	8,6±1,4	6,7±1,1	9,4±1,4	7,5±1,1	11,4±1,3°	8,3±1,1
РГСД, %	17,5±2,6	14,3±2,1	19,2±2,6	16,9±2,3	21,2±2,6	17,8±2,3

Примітки: Різниця показників достовірна порівняно із такими в перший місяць від початку захворювання: * – $P < 0,05$. Різниця показників достовірна порівняно із такими через 6 місяців від початку захворювання: ° – $P < 0,05$, °° – $P < 0,01$.

Отримані при ЕХО КГ дані підтверджують результати тесту із 6-хвилинною ходьбою і розподілом пацієнтів за ФК СН, що в сукупності свідчить про більш виражені прояви серцевої недостатності у пацієнтів з ДМ в перший місяць від початку захворювання.

5.3. Особливості динамічних змін морфо-функціонального стану міокарду ЛШ за даними МРТ дослідження у пацієнтів з міокардитом через 12 міс спостереження.

За результатами МРТ дослідження через 12 місяців спостереження та лікування у пацієнтів першої групи була виявлена виражена редукція запальних змін. Так співвідношення міокард/скелетні більше 2,0 в режимі T1 і T2 Black Blood FSAT, що свідчить про набряк міокарду, відмічалось лише у 6 (22,2 %) пацієнтів першої підгрупи та 5 (20 %) хворих другої підгрупи. Натомість ми відмічали збільшення кількості випадків пізнього та відстроченого контрастування, які свідчать про розвиток фібротичних змін міокарду. Так загальна кількість випадків пізнього та відстроченого контрастування в загальній групі виросла до 78,8 та 71,5 % випадків, а за даними розподілу по підгрупах в першій 77,8 та 76,2 % і в другій 82,5 та 78,1 % відповідно [11, 17, 41]. В табл. 5.7 наведено поширення запальних та фібротичних змін міокарду в режимі T2 у пацієнтів з міокардитом протягом 12 місячної динаміки.

Таблиця 5.7

Результати МРТ дослідження серця у хворих з міокардитом та ДКМП через 12 міс спостереження.

Зміни, виявлені при МРТ серця	1-й місяць		12 місяців	
	Підгрупа 1А (n=27)	Підгрупа 1Б (n=25)	Підгрупа 1А (n=27)	Підгрупа 1Б (n=25)
Набряк, %	70,1	68,0	22,2	20
Раннє накопичення контрасту, %	74,1	72,0	25,9	24,0
Відстрочене накопичення контрасту (фіброз), %	29,6	44,0	66,6	76,1

Вогнища раннього накопичення контрасту, які відмічались набагато рідше ніж у перший місяць захворювання знаходилися в тих самих зонах як і при першому дослідженні (МШП, задній і латеральній стінках лівого шлуночка та верхівкових сегментах), відкладення контрасту в переважній більшості випадків інтрамурально, як правило залучалось 2 або більше сегменти (середня кількість сегментів у одного хворого складала 2,2).

У 69,5 % пацієнтів (n=36) відмічалась наявність вогнищ пізнього накопичення контрасту, а у 40 пацієнтів 77,5 % були виявлені зони відстроченого контрастування. Зони пізнього та відстроченого контрастування були як поодинокими (в 55%), так і мали мультисегментарний характер (45 %, в середньому 2,3 сегменти на 1 хворого). На діаграмі 4.5 приведений їх розподіл відповідно до локалізації.

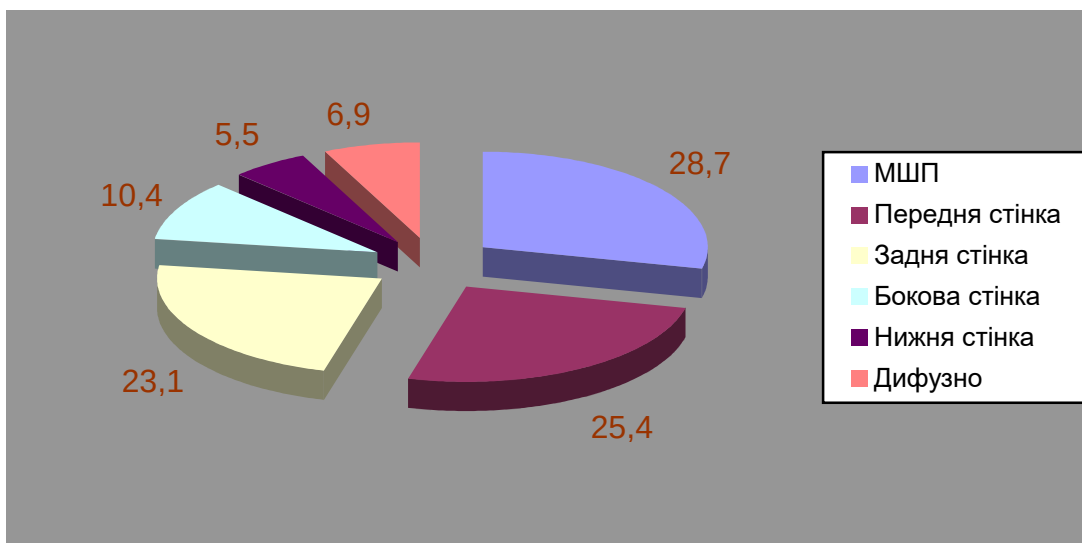


Рисунок 5. 8. Розподіл ділянок пізнього та відстроченого накопичення контрасту у хворих з міокардитом через 12 міс спостереження.

Переважає більшість ділянок відстроченого контрастування розміщувалась в МШП та передній стінці ЛШ, дещо рідше в області задньої стінки ЛШ, накопичення КП відбувалося в основному інтрамурально. У випадку дифузного ураження найчастіше відмічалось ураження МШП та бокової стінки, інколи

були задіяні МШП та передня стінка. Субендокардіальний характер накопичення КП мав місце у 15 % ($n=8$) хворих, в одного пацієнта накопичення КП було трансмуральним.

При порівнянні даних МРТ в обох підгрупах пацієнтів виявлено значимо вищу кількість випадків пізнього та відстроченого контрастування в другій підгрупі. Відмічалася різниця і в поширеності зони накопичення КП, яка у хворих 1-ї підгрупи складала у середньому 2,3, тоді як у 2 підгрупі – 3,1 сегменти. При оцінці скоротливої функції в режимі Cine – відмічався приріст величини фракції викиду лівого шлуночка в середньому на 9,1 % протягом 12 місяців у першій підгрупі та на 4,8 % у другій [11, 40].

5. 4. Оцінка параметрів якості життя досліджуваних пацієнтів в динаміці протягом 6 та 12 міс спостереження за даними MLHFQ.

В дисертаційній роботі було також проведено аналіз БІЯЖ в загальній сумі, а також в емоційній та фізичній сферах в різні терміни від дебюту дифузного міокардиту, результати якого викладені далі. Як видно з діаграми 4.5 у пацієнтів з міокардитом відмічалось зниження загального БІЯЖ на 13 % через 6 міс ($P<0,05$) та на 35 % через 12 місяців спостереження ($P < 0,01$). У пацієнтів з ДКМП статистично значимого зниження БІЯЖ не відбувалось. Слід зазначити, що у пацієнтів з міокардитом в першу чергу відбувалось зниження фізичної складової БІЯЖ, що можна пояснити регресією симптомів серцевої недостатності на фоні проведеної адекватної медикаментозної терапії [10].

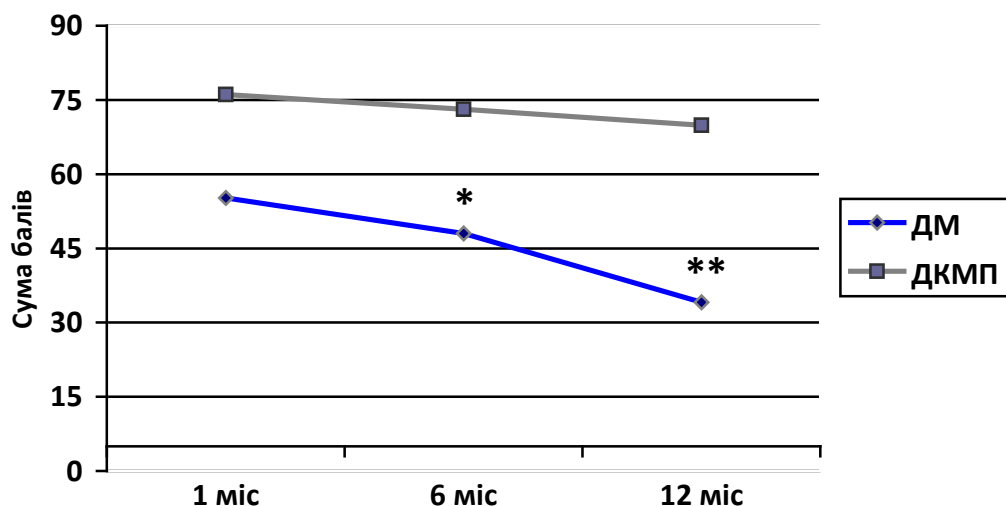


Рисунок 5. 9. Сума балів за шкалою MLHFQ у пацієнтів з міокардитом та ДКМП.

Примітка: Різниця показників достовірна порівняно із такими в перший місяць захворювання: * - $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$.

За даними аналізу загальної суми балів за шкалою MLHFQ, а також її фізичної та емоційної складових БІЯЖ в двох підгрупах, які наведені в таблиці 4.5. було виявлено більш інтенсивне їх зниження: зокрема у підгрупі 1А – було зафіксовано зниження загальної суми балів на 19,7 % ($P < 0,01$) у порівнянні з такими у перший місяць від дебюту захворювання, в той же час величина суми балів у сфері знизилась на 37,5 % ($P < 0,005$) порівняно з першим місяцем від дебюту міокардиту, а у емоційній – відповідно на 18,5 % ($P < 0,05$), у порівнянні з такими у хворих з підгрупи 1Б [10].

Таблиця 5.10

Величина бального індексу ЯЖ у фізичній та емоційній сферах MLHFQ у підгрупах пацієнтів з ГДМ протягом 12 міс спостереження.

Показники	Величина показника (M±m) у підгрупах			
	1 міс		12 міс	
	1A (n=27)	1B (n=25)	1A (n=27)	1B (n=25)
Загальна кількість балів MLHFQ	51,7 ± 8,1	53,8±6,3	40,7±9,2**	46,8±6,3*
Фізична сфера ЯЖ	25,9± 5,8	26,8±6,3	16,3±6,3***	21,4±6,4* ^o
Емоційна сфера ЯЖ	12,3 ± 3,5	12,8±6,3	9,1±3,8*	11,2±6,3*

Примітки: Різниця показників достовірна порівняно із такими при в перший місяць захворювання: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** - $P < 0,005$. Різниця показників достовірна порівняно із такими в першій підгрупі: ^o - $P < 0,05$.

У підгрупі 1Б також відмічалось зменшення цих параметрів, але значно менш інтенсивно ніж у хворих підгрупи 1А, загальний БІЯЖ знизився на 13 % ($P < 0,05$), і на 20 % ($P < 0,01$) та 12,5 % ($P < 0,05$) відповідно в емоційній та фізичній сферах. Слід також звернути увагу, що у хворих підгрупи 1Б фізичний БІЯЖ був на 23,5% ($P < 0,01$) вищим через 12 місяців спостереження, тоді як в емоційній сфері в обох підгрупах не було виявлено суттєвої різниці у значеннях цих показників. У пацієнтів підгрупи 1А головним чином відбувалося зниження кількості балів у фізичній складовій ЯЖ, що можна пояснити регресією симптомів серцевої недостатності на фоні проведеної адекватної медикаментозної терапії.

Пацієнти підгрупи 1Б були менше задоволені лікуванням і нерідко відмічали збереження задишки і втоми а також більш значного обмеження в повсякденній робочій діяльності та відпочинку [10].

Висновки до п'ятого розділу:

1. У пацієнтів з дифузним міокардитом у перший місяць захворювання на фоні гострих запальних змін міокарду та зниження його скоротливої функції відбувається порушення вегетативної нервової регуляції про що свідчить достовірне зниження показників SDNN, SDAN5, RMSSD, HF, LF. Протягом 12 місяців на фоні лікування відбувається часткове відновлення частотних та спектральних параметрів BCP, при чому найбільший приріст продемонстрували параметри парасимпатичної ланки BCP - RMSSD, HF та відношення LF/HF.
2. У перший місяць від початку захворювання відзначалися найбільш виражені ознаки ремоделювання і зниження скоротливої функції серцевого м'язу, про що свідчили максимальні величини іКДО, іКСО та КТІ ЛШ і значне зменшення величини ФВ ЛШ. При повторних обстеженнях через 6 і 12 місяців спостерігалось зворотне ремоделювання серця з поступовим відновленням його скоротливої здатності, що характеризувалося достовірним зменшенням іКДО, іКСО, КТІ та збільшенням ФВ ЛШ.
3. У пацієнтів з дифузним міокардитом результати МРТ дослідження через 12 місяців спостереження була виявлена виражена редукція запальних змін, про що свідчать зниження елементів набряку та запальної гіперемії на 73,5 та 80,1% відповідно натомість відмічалось збільшення фібротичних змін, перш за все елементів відстроченого контрастування на 33,6%.
4. У пацієнтів з дифузним міокардитом найбільше зниження показників ЯЖ за даними Міннесотського опитувальника найвища сума балів спостерігалась в перший місяць захворювання. В подальшому, протягом 12 місяців спостереження відбувалось зниження загального БІЯЖ, при чому в першу чергу відбувалось зниження фізичної складової БІЯЖ, що

можна пояснити регресією симптомів серцевої недостатності на фоні проведеної адекватної медикаментозної терапії.

Матеріали даного розділу висвітлені в публікаціях:

1. Кириченко Р.М. Дослідження параметрів якості життя та толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів з міокардитом протягом 12-місячного спостереження. *Український ревматологічний журнал*. 2018. № 1. С. 41 – 45. (Здобувачем проаналізовані літературні джерела, відібрані тематичні пацієнти, проведено їх обстеження пацієнтів, статистична обробка матеріалу, аналіз отриманих результатів і написання статті та підготовка її до друку).
2. Чернюк С.В., Кириченко Р. М. Вивчення динамічних змін варіабельності ритму серця у хворих з міокардитом. *Львівський медичний часопис*. 2017. №3. Vol XXIII. С. 4 - 9. (Здобувачем проведено обстеження хворих, сформовано базу даних, статистична обробка інформації, сформульовані висновки, написання статті та підготовка її до друку).
3. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В., Кириченко Р.М. Оцінка варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з міокардитом при 12-місячному спостереженні. *Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України (Київ 20-22 вересня 2017 р.)*. *Укр. кардіол. журн.* – 2017. (Додаток №1). – С. 123. (Автор самостійно проводив обстеження пацієнтів, прийняв участь у написанні і підготовці тез до друку).
4. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Федьків С.В., Чернюк С.В., Кириченко Р.М. Динаміка показників структурно-функціонального стану серця та порушень серцевого ритму в пацієнтів з міокардитом протягом 12 місяців спостереження. *Укр. кардіол. журн.* 2018. № 1. С. 73 – 79. (Здобувачем проведено відбір та обстеження тематичних пацієнтів, статистичну отриманих результатів, написання статті, формулювання висновків, написання статті та підготовка її до друку).

РОЗДІЛ 6

КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ ПАРАМЕТРІВ ВСР, ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ, ДАНИХ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІАЛЬНОГО СТАНУ У ПАЦІЄНТІВ З МІОКАРДИТОМ ТА ДКМП (КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ) І ПОБУДОВА МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕПІЗОДІВ НЕСТІЙКОЇ ШЛУНОЧКОВОЇ ТАХІКАРДІЇ У ПАЦІЄНТІВ З МІОКАРДИТОМ ТА ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

З метою комплексного підходу до вирішення основних завдань дисертаційної роботи виникла необхідність оцінки можливості взаємозв'язку між параметрами варіабельності серцевого ритму та даних досліджень морфофункціонального стану серця у досліджуваних групах пацієнтів з міокардитом та ДКМП. При цьому, було проведене дослідження взаємозв'язків отриманих показників як у перший місяць від дебюту дифузного міокардиту так і через 12 місяців від початку захворювання для можливого прогнозування порушень серцевого ритму та збереження структурно-функціональних змін серця внаслідок персистенції запального процесу в міокарді. На першому етапі будуть представлені дані аналізу кореляційних зв'язків між показниками ВСР та виявленими порушеннями серцевого ритму за результатами добового моніторування ЕКГ, в подальшому досліджуватиметься зв'язок цих показників з показниками морфофункціонального стану серця на основі даних ехокардіографії, рентгенографії грудної порожнини та результатами МРТ серця. В першу чергу нами було проведено кореляційний аналіз між ВСР та шлуночковими порушеннями ритму, отриманими в перший місяць від початку захворювання (табл. 6. 1).

Таблиця 6.1

**Кореляційні зв'язки шлуночкових аритмій та показників варіабельності
серцевого ритму у пацієнтів з міокардитом.**

Показники ВСР	ШЕ	Нестійка ШТ
SDNN	$R = -0,46; P < 0,05$	$r = -0,38; P < 0,05$
RMSSD	$R = -0,32; P < 0,05$	$r = -0,27; P > 0,05$
SDAN5	$r = -0,26; P > 0,05$	$r = -0,19; P > 0,05$
SDNNi	$r = -0,36; P < 0,05$	$r = -0,34; P < 0,05$
LF	$R = 0,28; P > 0,05$	$r = 0,29; P > 0,05$
HF	$r = -0,22; P > 0,05$	$r = -0,31; P > 0,05$
LF/HF	$R = -0,18; P > 0,05$	$r = 0,29; P < 0,05$

Як видно з табл. 6.1 кількість шлуночкових екстрасистол та епізодів нестійкої ШТ демонструють негативний кореляційний зв'язок із величинами SDNN, SDAN5 та SDNNi – параметрами, що відображають загальну варіабельність серцевого ритму та величиною RMSSD – показника, який характеризує стан системи парасимпатичної регуляції і характеризується найбільшим зниженням в перший місяць захворювання [11, 16, 17, 40]. Наступним кроком нами був проведений аналіз кореляційних зв'язків між величинами параметрів ВСР у перший місяць від початку захворювання та наявністю порушень ритму серця через 12 місяців (табл. 6. 2).

Таблиця 6.2.

Кореляційні зв'язки показників варіабельності серцевого ритму у пацієнтів в перший місяць від дебюту міокардиту та розвитком шлуночкових аритмій через 12 міс.

Показники ВСР	ШЕ	Нестійка ШТ
SDNN	$R = -0,53; P < 0,05$	$r = -0,72; P < 0,01$
RMSSD	$r = -0,29; P > 0,05$	$R = -0,22; P > 0,5$
SDAN5	$r = -0,32; P < 0,05$	$R = -0,27; P > 0,05$
SDNNi	$r = -0,26; P > 0,05$	$R = -0,19; P > 0,05$
LF	$R = 0,24; P > 0,05$	$R = 0,22; P > 0,05$
HF	$r = -0,26; P < 0,05$	$R = -0,32; P < 0,05$
LF/HF	$r = -0,22; P > 0,05$	$R = -0,33; P < 0,05$

В результаті було встановлено обернену кореляційну залежність між величиною показника SDNN в перший місяць від початку захворювання і наявністю нестійкої шлуночкової тахікардії через 12 місяців спостереження. Крім того, нами було виявлено зворотній кореляційний зв'язок величини HF та відношення LF/HF в дебюті захворювання та наявністю пароксизмів нестійкої ШТ через 12 місяців [11, 16, 17, 40]. Отримані дані підтверджують значимість дослідження варіабельності серцевого ритму у цієї категорії пацієнтів для оцінки можливості виникнення шлуночкових порушень ритму.

В подальшому було проаналізовано кореляційні зв'язки показників ВСР та даних морфо-функціонального стану серця.

Таблиця 6.3.

Кореляційні зв'язки показників ВСР в 1-й місяць, та структурно-функціонального стану серця, визначених через 12 місяців у хворих з міокардитом.

Показник	Пацієнти з міокардитом		
	SDNN	RMSSD	LF/HF
ІКДО ЛШ	$r = -0,44; P < 0,05$	$r = -0,25; P > 0,05$	$r = -0,31; P > 0,05$
ФВ ЛШ	$r = 0,36; P < 0,05$	$r = 0,22; P > 0,05$	$r = -0,23; P > 0,05$
ПГСД	$r = 0,53; P < 0,05$	$r = 0,34; P < 0,05$	$r = -0,32; P < 0,05$
ЦГСД	$r = 0,49; P < 0,05$	$r = 0,28; P > 0,05$	$r = -0,26; P > 0,05$
6-хв тест	$r = 0,54; P < 0,05$	$r = 0,41; P < 0,05$	$r = -0,48; P < 0,05$

Співставлення показників ВСР із результатами тесту 6-хвилинної ходьби показало, що вища толерантність до ФН має місце в пацієнтів із більшими показниками SDNN, RMSSD та нижчим значенням LF/HF (відповідно, $r = 0,54, 0,41$ і $0,48, p < 0,05$). Можна припустити, що помірна активація СНС у пацієнтів із початковими проявами СН сприяє підтримці скорочувальної спроможності міокарда і підвищенню толерантності до фізичного навантаження [10, 11, 16, 17 40].

Наступним кроком було проведено детальний кореляційний аналіз між об'ємом ділянок раннього контрастування міокарду з кількістю шлуночкових порушень ритму серця, зокрема наявністю парних шлуночкових екстрасистол, епізодів шлуночкової бігемії та пароксизмів нестійкої ШТ, в перший місяць захворювання. Було виявлено, що кількість сегментів раннього накопичення контрасту в міокарді достовірно корелює з наявністю шлуночкової ектопічної активності, зокрема епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії [11, 16, 17]. Виявлено також слабкий кореляційний зв'язок між об'ємом пізнього контрастування та наявністю ШЕ, і середньої сили кореляційні зв'язки між наявністю відстроченого контрастування та шлуночковими екстрасистолами і

пароксизмами нестійкої ШТ у пацієнтів з дифузним міокардитом у перший місяць захворювання (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Результати кореляційного аналізу об'єму контрастованого міокарду з кількістю шлуночкових порушень ритму серця у перший місяць захворювання

	ШЕ	Парна ШЕ	Нестійка ШТ
Раннє контрастування	R = 0,46; P<0,02	R = 0,44; P<0,05	R = 0,41; P<0,05
Відстрочене контрастування	R=0,62;P<0,05	r=0,52; P<0,05	R=0,38;P< 0,05

В подальшому було проаналізовано кореляційні зв'язки між інтенсивністю раннього та відстроченого контрастування в перший місяць захворювання та кількістю шлуночкових екстрасистол, епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії, величиною іКДО та ФВ ЛШ у пацієнтів з міокардитом через 12 місяців спостереження [16, 40]. Результати цього аналізу наведені в табл. 6. 5.

Таблиця 6.5

Результати кореляційного аналізу об'єму контрастованого міокарду з кількістю шлуночкових порушень ритму серця через 12 місяців.

Показник	ШЕ	Парна ШЕ	Нестійка ШТ
Раннє контрастування	R = 0,18; P>0,05	r = 0,27; P>0,05	R = 0,12; P>0,05
Відстрочене контрастування	R=0,50;P<0,05	r=0,47; P<0,05	R=0,36; P< 0,05

Згідно з результатами кореляційного аналізу було виявлено помірний прямий зв'язок об'єму відстроченого контрастування – загальна кількість ШЕ ($r = 0,50$, $p < 0,05$), парні ($r = 0,47$, $p < 0,05$) та епізоди нестійкої ШТ ($r = 0,36$, $p < 0,05$). Для підтвердження значимості взаємозв'язку пізнього та відстроченого контрастування з епізодами нестійкої ШТ у пацієнтів з міокардитом та зниженою фракцією викиду ЛШ, було проведено перевірку шансів за допомогою точного критерію Фішера. Отримана величина точного критерію Фішера склала $F = 0,014$ при виявленні вогнищ пізнього та $F = 0,012$, $OR = 6,88$ для випадків виявлення відстроченого контрастування в міокарді у хворих з ДМ. В зв'язку з чим ми можемо зробити висновок про наявність прямого зв'язку виявлення вогнищ пізнього або відстроченого контрастування в міокарді у хворих з ДМ та ймовірності розвитку пароксизмів нестійкої ШТ. Частота виникнення таких пароксизмів є статистично значимо вищою у цій когорті пацієнтів. На підставі отриманих даних можна вважати, що методика виявлення пізнього та відстроченого контрастування за даними МРТ в поєднанні з аналізом змін ВСР у пацієнтів з дифузним міокардитом може застосовуватися для виявлення та моніторингу ризику розвитку шлуночкових порушень ритму серця, зокрема пароксизмів нестійкої шлуночкової тахікардії.

Було проаналізовано кореляційні зв'язки між кількістю сегментів раннього та відстроченого контрастування (відповідно РК, ПК та ВК) в перший місяць захворювання та результатами ехокардіографічного обстеження (величиною іКДО, ФВ ЛШ і даними СТ ЕХО КГ) та імунологічного статусу у пацієнтів з міокардитом в перший місяць та через 12 місяців спостереження [16, 39]. Дані цього аналізу наведені в таблицях 6.7 та 6.8.

Таблиця 6.7.

Кореляційні зв'язки об'єму контрастованого міокарду та структурно-функціонального стану серця у хворих з міокардитом в перший місяць дослідження.

Показник	Пацієнти з міокардитом		
	РК	ПК	ВК
ІКДО ЛШ	$R = 0,62; P < 0,01$	$r = 0,54; P < 0,05$	$R = 0,28; P > 0,05$
ФВ ЛШ	$R = -0,56; P < 0,01$	$R = -0,43; P < 0,02$	$R = -0,19; P > 0,05$
ПГСД	$R = -0,47; P < 0,05$	$R = -0,36; P < 0,01$	$R = -0,27; P > 0,05$
ЦГСД	$R = 0,15; P > 0,05$	$r = 0,24; P > 0,05$	$R = 0,25; P > 0,05$

Наявність достовірного зворотного кореляційного зв'язку між об'ємом ураженого міокарду та величиною ФВ ЛШ і ПГСД ЛШ а також сильного прямого з індексом ІКДО наочно демонструє взаємозв'язок між величиною ремоделювання серця та активністю запального процесу в дебюті міокарду. В роботі не було виявлено кореляції між об'ємом відстроченого контрастування міокарду та показниками величинами ФВ у пацієнтів з міокардитом у перший місяць захворювання ($r = -0,19, p > 0,05$), ІКДО ЛШ ($r = 0,25, p > 0,05$) та величиною ПГСД ($r = -0,27, p > 0,05$) [11, 16].

Таблиця 6.8

Кореляційні зв'язки об'єму контрастованого міокарду та структурно-функціонального стану серця і параметрів імунного статусу у хворих з міокардитом через 12 місяців дослідження.

Показник	Пацієнти з міокардитом		
	РК	ПК	ВК
ІКДО ЛШ	$R = 0,62; P < 0,01$	$r = 0,54; P < 0,05$	$R = 0,31; P < 0,05$
ФВ ЛШ	$R = -0,56; P < 0,01$	$R = -0,43; P < 0,02$	$r = -0,32; P < 0,05$
ПГСД	$R = -0,47; P < 0,05$	$R = -0,36; P < 0,01$	$r = -0,37; P < 0,05$
ЦГСД	$R = 0,15; P > 0,05$	$r = 0,24; P > 0,05$	$R = 0,25; P > 0,05$

Ознаки набряку міокарду, які свідчать на користь активного запального процесу, через 12 місяців спостерігались досить рідко (табл. 6. 7). З іншого боку фібротичні зміни серцевого м'язу, які були виявлені через 12 міс. у більшості пацієнтів [11].

І нарешті, були проаналізовані кореляційні зв'язки між індексом якості життя як загального так і в фізичній та емоційній сферах та основними показниками морфо-функціонального стану серця і порушеннями серцевого ритму, результати якого наведені в таблиці 6. 9.

Таблиця 6.9

Кореляційні зв'язки між показниками якості життя та і морфо-функціонального стану серця у хворих на міокардит у перший місяць та через 12 міс спостереження.

Показник	1 міс.			12 міс.		
	Загальний БІЯЖ	Фізичний БІЯЖ	Емоційний БІЯЖ	Загальний БІЯЖ	Фізичний БІЯЖ	Емоційний БІЯЖ
іКДО	$r = 0,54;$ $P < 0,01$	$R = 0,41;$ $P < 0,05$	$r = 0,23;$ $P > 0,05$	$R = 0,23;$ $P > 0,05$	$R = 0,34;$ $P < 0,05$	$R = 0,19;$ $P > 0,05$
ФВ	$r = -0,40;$ $P < 0,01$	$R = -0,43;$ $P < 0,01$	$r = -0,29;$ $P > 0,05$	$R = -0,31;$ $P < 0,05$	$r = -0,37;$ $P < 0,05$	$r = -0,13;$ $P > 0,05$

Показник	1 міс.			12 міс.		
	Загальний БІАЖ	Фізичний БІАЖ	Емоційний БІАЖ	Загальний БІАЖ	Фізичний БІАЖ	Емоційний БІАЖ
КТІ	$r = 0,38;$ $P < 0,05$	$R = 0,41;$ $P < 0,05$	$r = 0,33;$ $P < 0,05$	$R = 0,29;$ $P > 0,05$	$R = 0,27;$ $P > 0,05$	$R = 0,23;$ $P > 0,05$
6-хв. Тест	$r = -0,44;$ $P < 0,01$	$R = -0,65;$ $P < 0,01$	$r = -0,39;$ $P < 0,05$	$R = -0,41;$ $P < 0,05$	$r = -0,52$ $P < 0,05$	$r = -0,21;$ $P > 0,05$
ШЕ	$r = 0,36;$ $P < 0,05$	$R = 0,26;$ $P > 0,05$	$r = 0,32;$ $P < 0,05$	$R = 0,26;$ $P > 0,05$	$r = -0,25;$ $P > 0,05$	$r = 0,30;$ $P < 0,05$
Нестійка ШТ	$r = 0,39;$ $P < 0,05$	$R = 0,22;$ $P > 0,05$	$r = 0,71;$ $P < 0,01$	$R = 0,34;$ $P < 0,05$	$r = 0,26;$ $P > 0,05$	$r = 0,44;$ $P < 0,05$

За результатами цього аналізу виявлено, що найбільш сильні зворотні кореляційні зв'язки мали місце між фізичним БІАЖ та величиною дистанції 6-хвилинного тесту ($r = -0,44$; $P < 0,01$), фракцією викиду ЛШ ($r = -0,43$; $P < 0,01$), прямий зв'язок з іКДО та КТІ ($r = 0,41$; $P < 0,05$). Емоційна складова БІАЖ найбільше залежала від вираженості порушень ритму серця, зокрема кількості ШЕ ($r = 0,32$; $P < 0,05$) та епізодів нестійкої ШТ ($r = 0,71$; $P < 0,01$) як у перший місяць так і через 12 місяців спостереження [10].

Оскільки група пацієнтів з гострим міокардитом та зниженою фракцією викиду ЛШ проходила повторні обстеження у перший місяць та через 6 і 12 місяців від початку захворювання, на основі результатів дискримінантного аналізу нами була проведена спроба побудови прогностичної моделі, використання якої на ранніх стадіях захворювання з високою вірогідністю

дасть змогу прогнозувати розвиток епізодів шлуночкової у пацієнтів з гострим міокардитом та зниженою фракцією викиду ЛШ.

З метою побудови математичної моделі для прогнозування наявності пароксизмів шлуночкової тахікардії у хворих з міокардитом через 12 місяців спостереження нами було використано показники ВСР, дані Ехо-КГ та результати МРТ серця, отримані в 1-й місяць від дебюту міокардиту, і найбільш значущу роль в наявності пароксизмів НШТ було встановлено для SDNN, відношення LF/HF, ФВ ЛШ, ІКДО ЛШ, ФВ ЛШ, а також для наявності вогнищ пізнього та відстроченого контрастування за даними МРТ міокарду з в/в контрастуванням (табл. 6. 10).

Таблиця 6. 10

Роль показників ВСР та структурно-функціонального стану серця, визначених в перший місяць після початку міокардиту, щодо наявності пароксизмів НШТ через 12 місяців спостереження.

Показник в перший місяць від дебюту міокардиту	Відношення шансів (OR)
SDNN	2,19 (CI 1,46 – 3,02; p<0,05)
LF/HF	1,63 (CI 1,12 – 2,13; p<0,05)
ІКДО ЛШ	3,22 (CI 2,85 – 3,91; p<0,02)
ФВ ЛШ	2,32 (CI 2,01 – 2,61; p<0,01)
ПГСД	4,10 (CI 3,55 – 4,72; p<0,02)
ВК на МРТ	8,62 (CI 7,46 – 9,51; p<0,01)

Наступним етапом стала побудова прогностичної моделі за допомогою дискримінантного аналізу, до складу моделі увійшли показники з найбільшими значеннями OR для наявності пароксизмів НШТ через 12 місяців

та Wilks' Lambda і найменшими значеннями p , що були отримані в 1-й місяць від початку захворювання. Достовірність моделі складає: $F = 2,93$; $P = 0,025$ [16].

В подальшому було побудовано два рівняння з коефіцієнтами та вільними членами, за допомогою яких уже в перший місяць від дебюту дифузного міокардиту після отримання результатів ХМ ЕКГ із вивченням ВСР, ЕхоКГ та МРТ серця можна оцінити вірогідність того чи іншого варіанту перебігу захворювання: Y_1 - для наявності персистуючої ШТ через 12 місяців спостереження, Y_0 - для відсутності ШТ через 12 місяців спостереження.

$$Y_1 = -25 + 0,68 \times \text{SDNN} + 12,1 \times \text{LF/HF} + 7,4 \times \text{RMSSD} + 1,6 \times \text{ФВ ЛШ} + 2,21 \times \text{іКДО ЛШ} + 5,83 \times \text{ПГСД} + 74,8 \times \text{ВК на МРТ}$$

$$Y_0 = -32 + 0,64 \times \text{SDNN} + 10,4 \times \text{LF/HF} + 4,8 \times \text{RMSSD} + 6,8 \times \text{ФВ ЛШ} + 3,06 \times \text{іКДО ЛШ} + 5,21 \times \text{ПГСД} + 69,4 \times \text{ВК на МРТ}$$

Вірогідність наявності пароксизмів НШТ через 12 місяців спостереження та лікування оцінюється за формулою:

$$Y_1 / (Y_1 + Y_0) \times 100\%;$$

Вірогідність відсутності пароксизмів НШТ через 12 місяців спостереження та лікування оцінюється за формулою:

$$Y_0 / (Y_1 + Y_0) \times 100\%.$$

Де: ПГСД – повздовжня глобальна систолічна деформація ЛШ;

ВК – відстрочене контрастування на МРТ.

Модель характеризується помірно високою чутливістю, яка складає 77,5 % та специфічністю, яка складає - 69,4 %. Позитивна прогностична цінність моделі - 80,1 %, негативна прогностична цінність - 74,2 %. Практична значущість даної моделі очевидна, оскільки з її допомогою в перший місяць від дебюту дифузного міокардиту, з високою долею вірогідності, можна прогнозувати наявність або відсутність епізодів шлуночкової тахікардії через 12 місяців лікування у конкретного пацієнта та приймати рішення на користь жорсткого моніторингу ЕКГ, зокрема щодо необхідності проведення

додатково 48 годинного або 7 денного подієвого моніторингу ЕКГ, а також корекції лікування, призначення антиаритмічної терапії [16].

Висновки до шостого розділу:

1. За результатами кореляційного аналізу встановлено зворотній взаємозв'язок між величинами SDNN, SDAN5 та RMSSD – з кількістю шлуночкових екстрасистол та пароксизмів нестійкої ШТ у хворих з ДМ у перший місяць захворювання.
2. При гострому дифузному запаленні ремоделювання серцевого м'язу та зниження його скоротливої функції пов'язано з активністю вегетативної нервової системи про що свідчать тісні кореляційні зв'язки, виявлені в групі хворих з ГДМ між величиною ФВ, іКДО, КТІ та величиною SDNN, відношенням LF/HF. Толерантність до фізичного навантаження за результатами тесту з 6 хвилинною ходьбою проявляє кореляційні зв'язки з SDNN, RMSSD та відношенням LF/HF.
3. Наявність елементів пізнього та відстроченого контрастування у пацієнтів з дифузним міокардитом у перший місяць від дебюту захворювання корелює зі зниженням параметрів ВСР та є незалежним фактором ризику шлуночкових порушень ритму (зокрема пароксизмів нестійкої ШТ) через 12 місяців спостереження у цієї групи пацієнтів.
4. На основі результатів динамічного спостереження побудована математична модель для розвитку пароксизмів нестійкої ШТ у пацієнтів з дифузним міокардитом. Чутливість моделі склала 77,5%, специфічність 69,4%, позитивна прогностична цінність 80,1%, негативна прогностична цінність 74,2 %.

Матеріали даного розділу висвітлені в публікаціях:

1. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В., Кириченко Р.М. Прогнозування перебігу міокардиту на основі комплексного аналізу імунного статусу та структурно-функціонального стану серця. *Український кардіологічний журнал*. 2017. № 5. С. 68 – 74. (Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку матеріалу, аналіз отриманих результатів, разом із науковим керівником сформульовані висновки, написанні статті та підготовка її до друку).
2. Кириченко Р.М. Дослідження параметрів якості життя і толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів з міокардитом протягом 12 міс спостереження. *Укр. ревматол. журн*. 2018. № 1. С. 41 - 45. (Здобувачем проаналізовані літературні джерела, відібрані тематичні пацієнти, проведено їх обстеження пацієнтів, статистична обробка матеріалу, аналіз отриманих результатів і написання статті та підготовка її до друку).
3. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Федьків С. В., Чернюк С.В, Кириченко Р.М. Динаміка показників структурно-функціонального стану серця та порушень серцевого ритму у пацієнтів з міокардитом протягом 12 місяців спостереження. *Український кардіологічний журнал*. 2018. № 1. С. 73 – 79. (Здобувачем проведено відбір та обстеження тематичних пацієнтів, статистичну отриманих результатів, написання статті, формулювання висновків, написання статті та підготовка її до друку).
4. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В., Кириченко Р.М. Оцінка варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з міокардитом при 12 місячному спостереженні. *Укр. кардіол. журн*. 2017. Дод. № 1: *Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України*. Київ. С. 123. (Автор самостійно проводив обстеження пацієнтів, прийняв участь у написанні і підготовці тез до друку).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Діагностика та лікування запальних уражень серцевого м'яза нині залишається однією з найбільш складних і невирішених проблем сучасної кардіології не тільки в Україні, але й в усьому світі. Актуальність проблеми міокардиту обумовлена насамперед тим, що захворювання частіше спостерігається серед осіб молодого працездатного віку і при важкому перебігу може призводити до стійкої втрати працездатності, інвалідизації і смерті. Клінічні прояви міокардиту характеризуються значною гетерогенністю, захворювання відзначається непередбачуваним перебігом, що в багатьох випадках обумовлює необхідність застосування комплексу високовартісних методів діагностики [17, 30, 45]. Тим не менше, в сучасних умовах жодна з діагностичних методик не має абсолютної діагностичної точності і навіть комплексний підхід до діагностики міокардиту не завжди гарантує встановлення діагнозу. Диференційна діагностика дифузного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП) часто являє собою серйозні труднощі для клініциста, внаслідок схожості їх клінічних проявів. Ця проблема останнім часом набуває все більшої актуальності, що пов'язано зі швидким розвитком можливостей інструментальних методів діагностики функціонального стану серця, зокрема новітніх методик ультразвукової візуалізації та магнітно-резонансної томографії (МРТ). Проблема діагностики та прогнозування перебігу міокардиту є актуальним завданням вітчизняної медичної науки, якому приділяється недостатньо уваги. Частково це пояснюється значним обмеженням використання сучасних методів візуалізації серця – магнітно-резонансної і комп'ютерної томографії, сцинтиграфії міокарду, ендоміокардіальної біопсії та інших сучасних методик верифікації діагнозу, що, очевидно, пов'язано із відсутністю відповідних спеціалістів та команд експертів, а також недостатнім забезпеченням діагностичним обладнанням. На сьогоднішній день «золотим стандартом» діагностики активності запального процесу в міокарді залишається проведення ендоміокардіальної біопсії із

залученням гістологічних, імуногістохімічних і молекулярних технологій для ідентифікації вірусного генома в міокарді. Проте, як вже було зазначено, застосування в клінічній практиці даного методу з огляду на його інвазивність обмежена. У зв'язку, з чим на сучасному етапі діагностики в усьому світі ведеться пошук найбільш безпечного методу візуалізації запальних змін в міокарді при міокардиті та ДКМП. Тому головною перевагою методу МРТ серця є можливість комплексно оцінити як структуру камер серця та гемодинамічні показники, так і тканинні зміни в міокарді, завдяки застосуванню контрастних препаратів на основі хелатів гадолінію. МРТ дозволяє точно характеризувати запальні зміни в міокарді шляхом вимірювання часу релаксації T1 і T2 і протонної щільності. Важливою перевагою МРТ є можливість диференціювати гострий та хронічний запальні процесі в міокарді, що практично неможливо зробити за допомогою інших методів візуалізації.

В останні роки у хворих з міокардитом та ДКМП активно вивчається за допомогою методики відстроченого контрастування роль локального фіброзу в прогнозуванні подальшого перебігу захворювання та виявлення субстрату для розвитку раптової серцевої смерті. Є дані про те, що МРТ з відстроченим контрастуванням може застосовуватися не тільки для діагностики, але і для оцінки прогнозу у хворих з гострим та хронічним міокардитами і ДКМП. За результатами Assomull R.G. et al, у 30 % хворих з хронічним міокардитом зі зниженою фракцією викиду ЛШ та ДКМП, в яких було виявлено ділянки інтраміокардіального фіброзу за даними МРТ серця з відстроченим контрастуванням, мали підвищений ризик раптової серцевої смерті або шлуночкової тахікардії (OR=5,2, p=0,03) [49].

Слід наголосити, що в сучасній вітчизняній і зарубіжній науковій літературі все ще недостатньо висвітленими залишаються питання, які стосуються вивчення порушень ритму і провідності серця, варіабельності серцевого ритму та їх зв'язку з активністю зі змінами, виявленими при МРТ серця у хворих з міокардитом в динаміці захворювання [2, 9, 16]. Недостатньо

вивченим і цікавим з наукової і практичної точки зору є питання частоти виявлення порушень ритму і провідності на різних етапах розвитку запального процесу в міокарді. Особливо актуальним у хворих з міокардитом та ДКМП є дослідження шлуночкових порушень ритму, в тому числі життєзагрозливих, таких як епізоди нестійкої та стійкої шлуночкової тахікардії та виявлення предикторів їх розвитку на ранніх стадіях захворювання.

Підсумовуючи все вище сказане, поставленою метою нашої роботи було на основі комплексного вивчення параметрів варіабельності серцевого ритму, структурно-функціонального стану серця та якості життя удосконалити прогнозування та виявити прогностичні маркери тяжкого перебігу дифузного міокардиту та ДКМП.

У відповідності з поставленою метою завданнями нашого дослідження стали:

1. Провести порівняльний аналіз показників варіабельності серцевого ритму у хворих із міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією.
2. Вивчити розповсюдженість і характер порушень ритму і провідності серця та проаналізувати їх взаємозв'язок із параметрами варіабельності серцевого ритму, результатами дослідження структурно-функціонального стану серця у хворих з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією.
3. Провести оцінку психоемоційного стану та параметрів якості життя у пацієнтів з міокардитом за Міннесотським опитувальником у перший місяць від початку захворювання та через 12 місяців спостереження.
4. Провести оцінку динаміки змін варіабельності серцевого ритму та морфо-функціонального стану серця у пацієнтів з міокардитом протягом 12 місяців спостереження та виявити ранні маркери тяжкого перебігу міокардиту.
5. За даними 12 місячного спостереження розробити прогностичну модель розвитку шлуночкових порушень ритму, в тому числі епізодів нестійкої ШТ у пацієнтів з міокардитом.

Відповідно до поставленої мети та завдань, у дисертаційній роботі були проведені комплексні порівняльні дослідження параметрів варіабельності, серцевого ритму, морфофункціонального стану серця у групах пацієнтів з гострим та хронічним міокардитом зі зниженою фракцією викиду ЛШ і ДКМП. При вивченні ВСР у всіх групах хворих були виявлені істотні відмінності як частотних, так і спектральних параметрів у порівнянні з контрольною групою здорових осіб. Так у групі пацієнтів з ГМ було виявлено зниження всіх параметрів ВСР в порівнянні з віковою нормою, яке супроводжувалося активацією симпатичної нервової системи, на що вказує отримане в нашому дослідженні достовірне зниження частотних величин - SDNN, RMSSD, SDANNi та спектральних – загальної потужності спектру ВСР та його високо і низькочастотної складових а також відношення LF/HF, яке відображає симпато-вагусний баланс. Отримані дані свідчать про зниження активності як симпатичної та парасимпатичної систем з переважанням активності симпатичної ланки регуляції серцевого ритму у пацієнтів з гострим дифузним міокардитом.

У групі пацієнтів з ХМ не відмічалось достовірно значимої відмінності в частотних і спектральних показниках ВСР в порівнянні з першою групою, за винятком RMSSD і величини високочастотних коливань серцевого ритму, які була на 10,3 та 23,9 % вищими ніж у групі гострого міокардиту. Таке посилення активності високочастотних коливань серцевого ритму спричиняється компенсаторною активацією парасимпатичної нервової системи у відповідь на хронічний запальний процес в міокарді.

У хворих на ДКМП відмічалось найбільш виражене зниження параметрів SDNN, SDANN5, SDNNi, RMSSD, TP, HF та незначне – величини LF, що показує найбільш тяжке зниження парасимпатичної активності та максимальний зсув вегетативного балансу регуляторних впливів у бік симпатичного тону. Очевидно, що посилення симпатичних впливів знижує поріг збудливості кардіоміоцитів та може сприяти розвитку електричної

нестабільності міокарду і виникненню життєзагрозливих порушень серцевого ритму.

Дані порушення вегетативної регуляції серцевого ритму мали підтвердження і на основі даних аналізу добового моніторингу ЕКГ. Так у групі хворих з гострим міокардитом зареєстровано достовірну вищу загальна кількість ШЕ, у порівнянні з такими у осіб з хронічним міокардитом; проте відсоток парних ШЕ та епізодів шлуночкової бігемінії були співставними в обох групах. Натомість у випадку гострого запального процесу кількість епізодів нестійкої ШТ була статистично значимо вищою. У пацієнтів з ДКМП в порівнянні з ГМ та ХМ частіше відмічалась шлуночкова та надшлуночкова екстрасистолія, блокади ніжок пучка Гіса та епізоди нестійкої шлуночкової тахікардії, що свідчить про тяжкість порушення хронотропної функції серця та посилення його електричної негомogeneousності.

Наступним кроком нашої роботи стала оцінка структурно-функціонального стану серця. За результатами тесту із 6-хвилинною ходьбою у хворих на ДКМП пройдена за 6 хвилин відстань була найнижчою і становила $248,3 \pm 17,2$ м., тоді як у пацієнтів з гострим та хронічним міокардитом ці показники були достовірно вищими і склали в середньому $(359,8 \pm 18,1)$ і $(391,4 \pm 16,1)$ м відповідно ($P < 0,01$), у порівнянні з такими у хворих на ДКМП. Порівняльний аналіз глобальної та сегментарної скоротливої функції міокарду ЛШ за даними ЕхоКГ у пацієнтів з ГМ та ХМ показує, що величини іКДО ЛШ не демонстрували достовірної різниці, проте величина ФВ при ХМ була вищою на 8,3 % за рахунок вищого ударного об'єму і, відповідно, нижчого показника іКСО у порівнянні з групою хворих ГМ, а розміри лівого та правого передсердь, систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА) були співставними в обох групах. У групі хворих на ДКМП відмічались достовірно вищі значення величин іКДО та іКСО ЛШ і достовірним зниженням ФВ ЛШ в порівнянні з такими у осіб з ГМ і ХМ, а також більш виражені збільшення лівого та правого передсердь, достовірно вищий індекс СТЛА, на відміну від осіб з ГМ та ХМ, що може розцінюватися як прояв ремоделювання та декомпенсації в малому

колі кровообігу і перехід процесу на наступну стадію патогенезу СН. За результатами спекл-трекінг ЕхоКГ, виявлено, що найбільшою мірою у хворих на ДКМП знижений показник ПГСД: на 28,9 % ($P < 0,05$) у порівнянні з пацієнтами з гострим та на 31,8 % з хронічним міокардитом ($P < 0,05$), що характеризується більш вираженим порушенням динаміки зменшення порожнини ЛШ в систолу та свідчить про більш глибоке ушкодження скорочувального апарату міокарду. За результатами МРТ серця з контрастуванням пацієнтів з ГМ переважали елементи набряку та гіперемії міокарду, та у (80,8 %) відмічались вогнища накопичення КП в ранній фазі, та у (29,8 %) у відстроченій фазі. При оцінці скоротливої функції в режимі Cine – відзначався помірний глобальний гіпокінез та значне зниження показників фракції викиду лівого шлуночка, яка склала 37 ± 12 %. У групі пацієнтів з ХМ ознаки набряку міокарду було виявлено лише у 21,4% пацієнтів, значно менша інтенсивність відмічається при накопичення контрасту в ранню фазу (30 %). Проте у даній групі пацієнтів реєструється відкладення контрасту у пізній та відстроченій фазі - 86,7 % . За даними оцінки скоротливої функції в режимі Cine у цій групі хворих відзначався легкий глобальний гіпокінез та помірне зниження показників фракції викиду лівого шлуночка в межах 40 ± 15 %. У хворих на ДКМП даних за наявність набряку, запальної гіперемії міокарду та раннього накопичення КП не відмічалось у жодного пацієнта. У даній групі реєструвалося накопичення контрасту в пізній та відстроченій фазі – 75 % при чому майже у всіх пацієнтів - 67,9 %, відмічено ураження МШП а в половині випадків процес носив дифузний характер. В режимі Cine у цій когорті хворих відзначався виражений глобальний гіпокінез, дилатація порожнини ЛШ та закономірне зниження його ФВ, яка у середньому склала 31,5 %.

За даними Міннесотського опитувальника у пацієнтів з ГМ, ХМ та ДКМП виявлено зниження параметрів ЯЖ як у фізичній так і в емоційній сферах. Найбільш тяжке пригнічення ЯЖ спостерігається у хворих на ДКМП і було пов'язане в першу чергу з вираженістю симптомів ХСН, розвитку порушень серцевого ритму та тривалістю захворювання.

Суттєвого значення для досягнення мети дисертаційної роботи надавалося динамічному спостереженню за хворими з міокардитом. Протягом 12 місяців від початку захворювання ми спостерігали часткове відновлення частотних та спектральних параметрів ВСР, причому найбільший приріст продемонстрували параметри парасимпатичної ланки ВСР - RMSSD, HF та відношення LF/HF. При повторних обстеженнях через 6 і 12 місяців виявлено зворотне ремоделювання серця з поступовим відновленням його скоротливої здатності, що характеризувалося достовірним зменшенням іКДО, іКСО, КТІ та збільшенням ФВ ЛШ. У пацієнтів з міокардитом за результатами МРТ дослідження в динаміці через 12 місяців спостереження була виявлена виражена редукція запальних змін, про що свідчать зниження елементів набряку та запальної гіперемії на 73,5 та на 80,1 % відповідно натомість відмічалось збільшення фібротичних змін, перш за все елементів відстроченого контрастування на 33,6 %. При порівнянні даних МРТ в обох підгрупах пацієнтів виявлено значимо вищу кількість виявлення вогнищ пізнього та відстроченого контрастування в другій підгрупі. При оцінці скоротливої функції в режимі Cine – відмічався приріст величини фракції викиду лівого шлуночка у порівнянні з такими у перший місяць від дебюту захворювання у першій підгрупі в середньому на 9,1 % у другій підгрупі на 4,8 % відповідно. За даними Міннесотського опитувальника у хворих з міокардитом найвища сума балів спостерігалась в перший місяць захворювання, а протягом 12 місяців спостереження відбувалося зниження загального БІЯЖ, при чому в першу чергу відбувалось зниження фізичної складової БІЯЖ, що можна пояснити регресією симптомів серцевої недостатності на фоні проведеної адекватної медикаментозної терапії.

За допомогою кореляційного аналізу, проведеного між параметрами ВСР отриманими у перший місяць від дебюту міокардиту та шлуночковими порушеннями серцевого ритму, було виявлено, що кількість шлуночкових екстрасистол та епізодів нестійкої ШТ показали сильний зворотній кореляційний зв'язок з основними частотними параметрами ВСР: SDNN,

SDNNi та RMSSD а також прямий з величиною показника відношення HF/LF. Слід також звернути увагу на сильний обернений кореляційний зв'язок ($r = -0,72$; $P < 0,01$) між величиною показника SDNN в перший місяць від початку захворювання і наявністю епізодів НШТ через 12 місяців спостереження а також прямий кореляційний зв'язок між відношенням LF/HF у дебюті захворювання та наявністю пароксизмів нестійкої ШТ через 12 місяців від дебюту міокардиту ($r = -0,33$; $P < 0,05$). Отримані дані підтверджують значимість дослідження варіабельності серцевого ритму у хворих з ГМ, ХМ та ДКМП для оцінки можливості виникнення шлуночкових порушень ритму. На основі нашого дослідження був запатентований спосіб прогнозування розвитку шлуночкових порушень ритму у хворих з ГМ та зниженою ФВ ЛШі на основі проведення холтерівського моніторингу ЕКГ з визначенням частотних та спектральних параметрів ВСР, при величинах $SDNN < 80$ мс та $RMSSD < 30$ мс, доцільно провести додатковий 48 годинний або 7 денний подієвий моніторингу ЕКГ (патент України на корисну модель № 117660).

При порівнянні показників ВСР та даних морфо-функціонального стану серця за даними кореляційного аналізу було виявлено, що вища толерантність до фізичного навантаження має місце в пацієнтів із більшими показниками SDNN, RMSSD та LF/HF (відповідно, $r = 0,54$, $0,41$ і $0,48$, $p < 0,05$). Також ми можемо відмітити зв'язок параметрів ВСР із величиною ремоделювання ЛШі, на що демонструють зворотній зв'язок з величиною іКДО ЛШі ($r = -0,44$; $P < 0,05$), величиною КТІ ($-0,39$; $P < 0,05$) та прямий з ФВ ЛШі ($r = 0,36$; $P < 0,05$), швидкістю повздовжньої ($r = 0,53$; $P < 0,05$) та циркулярної глобальної систолічної деформації ЛШі ($r = 0,49$; $P < 0,05$).

У нашому дослідженні був проведений порівняльний аналіз структурно-функціональних показників та наявності порушень серцевого ритму у хворих з міокардитом з наявністю та відсутністю набряку і гіперемії а також зон раннього, пізнього та відстроченого контрастування в міокарді. За даними порівняльного кореляційного аналізу між показниками структурно-функціонального стану серця та результатами МРТ дослідження було

виявлено, що у перший місяць захворювання величина фракції викиду ЛШ, дистанції 6 хвилинної ходьби а також ПГСД проявляли зворотній кореляційний зв'язок з об'ємом набряку та раннього контрастування на МРТ.

Кількість шлуночкових екстрасистол корелювала з інтенсивністю раннього контрастування в перший місяць захворювання, проте через 12 місяців нам не вдалося прослідкувати значимого зв'язку. В останні роки у хворих на міокардит та ДКМП активно вивчається роль локального фіброзу в прогнозуванні подальшого перебігу захворювання та виявлення субстрату для розвитку раптової серцевої смерті. Існує багато робіт де наголошується, що виявлення відстроченого контрастування на МРТ може застосовуватися не тільки для діагностики, але і для прогнозування перебігу міокардиту, стратифікації ризику та оцінки можливості його трансформації в ДКМП [48, 123]. У нашому дослідженні при порівнянні гемодинамічних параметрів ЛШ в осіб з наявністю та відсутністю відстроченого контрастування у перший місяць дослідження хворих статистично значущих відмінностей не було виявлено, що узгоджується з даними літератури [48, 57. 130]. Однак, пацієнти в яких було виявлено зони відстроченого контрастування проявляли значно гірші результати в динаміці захворювання. Були виявлені зворотні кореляційні зв'язки між наявністю фібротичних змін міокарду та величиною ФВ ЛШ ($r = -0,32$, $p < 0,05$), ПГСД ЛШ ($r = -0,37$, $p < 0,05$), прямий з величиною іКДО ЛШ ($r = 0,31$, $p = 0,05$). Щодо показників ВСР, було виявлено, що в групі пацієнтів з міокардитом та виявленими зонами відстроченого контрастування через 12-місяців спостереження, відзначається подальше зниження параметру HF та зростання співвідношення LF/HF на фоні вираженого зменшення всіх частотних параметрів ВСР.

Згідно з результатами кореляційного аналізу між результатами МРТ дослідження серця у перший місяць від дебюту міокардиту та шлуночковими порушеннями серцевого ритму через 12 місяців спостереження, було виявлено помірний прямий зв'язок обсягу відстроченого контрастування міокарду із загальною кількістю ШЕ ($r = 0,50$, $p < 0,05$) та парними ШЕ ($r = 0,47$, $p < 0,05$).

Проте найбільше для нашої роботи значення мало виявлення кореляції фібротичних змін з кількістю пароксизмів нестійкої ШТ, де має місце прямий ($r = 0,36$, $p < 0,01$) кореляційний зв'язок. Ймовірність розвитку епізодів нестійкої ШТ при наявності ділянок відстроченого контрастування у хворих з міокардитом була статистично значимо вищою для точного методу Фішера, $p = 0,007$. $OR = 6,88$ (95%). Таким чином, у хворих з міокардитом при наявності зон пізнього та відстроченого контрастування вірогідність розвитку пробіжок нестійкої ШТ є в 6,88 разів вищою, ніж за їх відсутності. На підставі отриманих даних можна вважати, що методика виявлення відстроченого контрастування за даними МРТ в поєднанні з аналізом змін ВСР у пацієнтів з дифузним міокардитом може застосовуватися для виявлення та моніторингу ризику розвитку шлуночкових порушень ритму серця, зокрема епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії.

Таким чином, було встановлено ранні предиктори, які були пов'язані з важким перебігом дифузного міокардиту: зниження величини показників SDNN, SDNNi, RMSSD та HF, підвищення величини LF та симпато-вагусного балансу LF/HF, наявність та інтенсивність зон пізнього та відстроченого контрастування на МРТ які були виявлені у перший місяць від дебюту дифузного міокардиту.

На підставі результатів динамічного спостереження була побудована математична модель для раннього прогнозування розвитку епізодів нестійкої ШТ у пацієнтів з дифузним міокардитом. Чутливість запропонованої моделі склала 77,5 %, специфічність 69,4 %, позитивна прогностична цінність 80,1 %, а негативна прогностична цінність 74,2 %.

Аналіз та узагальнення результатів проведених досліджень дозволили сформулювати представлені далі висновки.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі запропоновано вирішення актуальної задачі кардіології - вдосконалення прогнозування перебігу міокардиту зі зниженою фракцією викиду ЛШ на основі комплексного дослідження параметрів варіабельності серцевого ритму та структурно-функціонального стану серця і виявлення прогностичних маркерів тяжкого перебігу міокардиту.

1. У пацієнтів з гострим міокардитом виявлено виражене зниження частотних параметрів варіабельності серцевого ритму (середньоквадратичного відхилення інтервалів між шлуночковими комплексами, його індексу та кореня квадратного із середньої суми квадратів різниці інтервалів між шлуночковими комплексами на 24,9 %, 28,9 %, та 27,8 % відповідно) спектральних параметрів варіабельності серцевого ритму (потужності спектру високочастотних коливань на 30,2 %, та потужності спектру низькочастотних коливань на 19,5 %) у порівнянні з такими в контрольній групі. У пацієнтів з хронічним міокардитом зафіксовано на 10,3 % вищу величину середнього значення кореня квадратного із середньої суми квадратів різниці інтервалів між шлуночковими комплексами та на 23,9 % величину потужності спектру високочастотних коливань в порівнянні такими при гострому міокардиті.

2. У пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією у порівнянні з гострим міокардитом виявлено більш частий розвиток порушень ритму і провідності (шлуночкової екстрасистолії та епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії на 57,1 та 51,6 % відповідно, блокад ніжок пучка Гіса на 55,1 %) та нижчий рівень частотних та спектральних показників варіабельності серцевого ритму (середньоквадратичного відхилення інтервалів між шлуночковими комплексами, середнього значення кореня квадратного із середньої суми квадратів різниці інтервалів між шлуночковими комплексами, і потужності

спектру високочастотних коливань на 24,3, 28,5 та 37,5 % відповідно), що асоціюється з виявленням дифузних фібротичних змін міокарду за даними магнітно-резонансної томографії серця з відстроченим контрастуванням.

3. Пацієнти з міокардитом, в яких через 12 міс спостереження фракція викиду лівого шлуночка залишалась ≤ 40 %, характеризувалися вищою сумою балів за Міннесотським опитувальником якості життя у фізичній на 23,9 % та на 18,8 % в емоційній сферах у порівнянні з такими, де величина фракції викиду лівого шлуночка становила > 40 %. За даними кореляційного аналізу найбільший вплив на фізичний бальний індекс якості життя мали величина фракції лівого шлуночка ($r = -0,37$; $p < 0,05$), індекс кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка ($R = 0,34$; $p < 0,05$) та дистанція 6-хвилинного тесту ($r = -0,52$; $p < 0,05$), на емоційний бальний індекс якості життя — лише величина дистанції 6-хвилинного тесту ($r = -0,39$; $p < 0,05$).

4. Встановлено ранні маркери тяжкого перебігу гострого міокардиту: зниження величини показників середньоквадратичного відхилення інтервалів між шлуночковими комплексами, його індексу, кореня квадратного із середньої суми квадратів різниці інтервалів між шлуночковими комплексами та потужності спектру низькочастотних коливань, зростання потужності спектру низькочастотних коливань та відношення потужності низькочастотних до високочастотних коливань, наявність вогнищ відстроченого контрастування за даними магнітно-резонансної томографії, виявлені у перший місяць від дебюту міокардиту. За даними точного критерію Фішера, пацієнти з міокардитом, в яких були виявлені вогнища відстроченого накопичення контрасту у перший місяць захворювання мають достовірно вищий ризик розвитку пароксизмів нестійкої шлуночкової тахікардії та збереження ознак серцевої недостатності протягом 12 міс спостереження, ($F = 0,012$, $OR = 6,88$).

5. Для прогнозування розвитку епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії у

хворих з гострим міокардитом розроблено математичну модель, чутливість моделі складає 77,5 %, специфічність 69,4 %, позитивна прогностична цінність 80,1 %, негативна прогностична цінність 74,2 %, за її допомогою в перший місяць від дебюту міокардиту, з високою долею вірогідності, можна прогнозувати наявність або відсутність епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії через 12 місяців лікування у конкретного пацієнта.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих з гострим міокардитом рекомендовано дослідження параметрів ВСР у комплексі з проведенням МРТ міокарду з внутрішньовенним контрастуванням для оцінки морфологічних та функціональних змін ЛШ, прогнозування перебігу та стратифікації ризику.

2. У хворих з гострим міокардитом рекомендовано проведення холтерівського моніторингу ЕКГ з визначенням частотних та спектральних параметрів варіабельності серцевого ритму, при величинах $SDNN < 80$ мс та $RMSSD < 30$ мс, доцільно проведення додатково 48 годинного або 7 денного подієвого моніторингу ЕКГ (патент України на корисну модель № 117660).

3. Для раннього прогнозування розвитку епізодів нестійкої шлуночкової у хворих з гострим міокардитом створено математичну модель: Y_1 – для наявності персистуючої ШТ через 12 місяців спостереження, Y_0 – для відсутності нестійкої ШТ через 12 місяців спостереження:

$$Y_1 = -25 + 0,68 \times SDNN + 12,1 \times LF/HF + 7,4 \times RMSSD + 1,6 \times \text{ФВ ЛШ} + 2,21 \times \text{ІКДО ЛШ} + 5,83 \times \text{ПГСД} + 74,8 \times \text{ВК};$$

$$Y_0 = -32 + 0,64 \times SDNN + 10,4 \times LF/HF + 4,8 \times RMSSD + 6,8 \times \text{ФВ ЛШ} + 3,06 \times \text{ІКДО ЛШ} + 5,21 \times \text{ПГСД} + 69,4 \times \text{ВК}.$$

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Алиева А.М., Голухова Е.З., Пинчук Т.В. Вариабельность сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности. *Архив внутренней медицины*. №6 (14). 2013. С. 47 – 52 .
2. Арболишвили Г.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Беленков Ю.Н. Вариабельность ритма сердца при хронической сердечной недостаточности и ее роль в прогнозе заболевания. *Кардиология*. 2006. № 12. С. 4–11.
3. Баевский Р.М. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии*. 2001. № 24. – С. 65 – 87.
4. Божокин С.В. Самойлов В.О., Щенкова И.М. Вариабельность сердечного ритма в условиях экспериментальной гипоксии. *Материалы. IV Всероссийской конференции “Механизмы функционирования висцеральных систем”*. Санкт-Петербург. 2005. С. 42 – 43.
5. Воробьев К.П., Паламарчук Е.А. Результаты независимого тестирования трех программ вычисления показателей вариабельности сердечного ритма. *Український медичний часопис*. 2007. №3 (59). – С.45 – 51.
6. Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Бенделиана Н.Г. и др. Изучение качества жизни с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2002. - №3. С. 58—72.
7. Головина А.С., Филлиппова Е.Б., Лесова Е.М. О показателях вариабельности сердечного ритма при гипоксии. *Материалы V Всероссийской конференции “Механизмы функционирования висцеральных систем”*. Санкт-Петербург. – 2007. – С. 88 – 89.
8. Ершова Е.Б., Ялынская Т.А., Таммо Раад, Рокицкая Н.В., Дыкан И.Н., Руденко Н.Н. Магнитно-резонансная томография в диагностике миокардитов.— *Український кардіологічний журнал*. 2012. - № 2. - С. 74 – 78.

9. Зарубин Ф.Е. Вариабельность сердечного ритма: стандарты измерения, показатели, особенности метода. *Вестник аритмологии*. 1998. № 10. – С. 25 – 30.

10. Кириченко Р.М. Дослідження параметрів якості життя та толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів з міокардитом протягом 12-місячного спостереження. *Український ревматологічний журнал*. 2018. № 1. С. 41 – 45. (Здобувачем проаналізовані літературні джерела, відібрані тематичні пацієнти, проведено їх обстеження пацієнтів, статистична обробка матеріалу, аналіз отриманих результатів і написання статті та підготовка її до друку).

11. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Федьків С. В., Чернюк С.В, Кириченко Р.М. Динаміка показників структурно-функціонального стану серця та порушень серцевого ритму у пацієнтів з міокардитом протягом 12 місяців спостереження. *Український кардіологічний журнал*. - 2018. № 1. С. 73. (Здобувачем проведено відбір та обстеження тематичних пацієнтів, статистичну отриманих результатів, написання статті, формулювання висновків, написання статті та підготовка її до друку).

12. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Ватутін М.Т., Воронков Л.Г., Книшов Г.В., Ілляш М.Г., Рябенко Д.В., Целуйко В.Й., Чернюк С.В. Діагностика та лікування міокардиту: рекомендації робочої групи з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України (проект). *Український кардіологічний журнал*. 2014. № 3. С. 15 – 21.

13. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Федьків С.В., Чернюк С.В., Кириченко Р.М., Дмитриченко О.В. Дослідження варіабельності серцевого ритму та структурно-функціонального стану серця у пацієнтів з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 2. С. 48 – 53. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір та обстеження тематичних хворих, статистичну обробку і аналіз матеріалу, прийняв участь у написанні статті).

14. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В., Даниленко О.О., Кириченко Р.М., Гіresh Й.Й., Тітов Є.Ю., Поленова Н.С. Міокардит: сучасний

стан проблеми і пошук нових підходів до діагностики. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 6. С. 15 – 24. (Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку матеріалу, аналіз отриманих результатів, разом із науковим керівником сформульовані висновки, написанні статті та підготовка її до друку).

15. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Гавриленко Т.І., Федьків С.В., Чернюк С.В., Кириченко Р.М., Даниленко О.О. Особливості імунного статусу та структурних змін серця в пацієнтів з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 4. С. 74 – 79. (Здобувач проводив аналіз літературних джерел, сформулював мету дослідженням проводив обстеження частини хворих та прийняв участь у написанні статті та підготовці її до друку).

16. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В., Кириченко Р.М. Прогнозування перебігу міокардиту на основі комплексного аналізу імунного статусу та структурно-функціонального стану серця. *Український кардіологічний журнал*. 2017. № 5. С. 68 – 74. (Здобувач приймав участь у обстеженні хворих, проводив статистичну обробку, інтерпретацію результатів дослідження, приймав участь у написанні і підготовці статті до друку).

17. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В., Кириченко Р.М. Оцінка варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з міокардитом при 12-місячному спостереженні. *Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України (Київ 20-22 вересня 2017 р.)*. *Укр. кардіол. журн.* – 2017. (Додаток №1). – С. 123. (Автор самостійно проводив обстеження пацієнтів, прийняв участь у написанні і підготовці тез до друку).

18. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. «Миокардит» в книге Руководство по кардиологии под редакцией В.Н. Коваленко. – Киев. Морион, 2008. – 971 с.

19. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Чернюк С.В. Роль современных неинвазивных методик визуализации сердца в диагностике миокардита. *Український кардіологічний журнал*. 2013. № 3. С. 101 – 108.

20. Коваленко С.О., Кудій Л.І. Варіабельність серцевого ритму. Методичні аспекти. Черкаський національний університет ім. Б. Хмельницького. 2016. Черкаси. – 298 с.

21. Коваленко С.О. Аналіз варіабельності серцевого ритму за допомогою методу медіанної спектрограми. *Фізіологічний журнал*. 2005. Т. 51, №3. С. 92 – 95.

22. Коваленко С.О. Варіабельність серцевого ритму у осіб різних типів гемодинаміки. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2006. № 3. С. 104 – 108.

23. Коваленко С.О. Зв'язок показників центральної гемодинаміки з хвильовою структурою серцевого ритму у людей. *Перспективи медицини та біології*. 2012. Т. IV, №1 (додаток). С. 143 – 146.

24. Луцак Е.А., Паращенко Л.П., Бабич П.Н., Воронков Л.Г. Прогностична значущість показника суми балів Міннесотської анкети якості життя та його змін під час лікування хворих на хронічну серцеву недостатність щодо їх 6- та 12-місячного виживання. *Вісник ХНУ імені В.Н. Каразіна*. 2012. № 8. С. 39—45.

25. Марусина М.Я., Казначеева А.О. Современные виды томографии: учебное пособие. *СПбГУ ИТМО*. 2006. Санкт-Петербург. – 132 с.

26. Масенко В.П., Терещенко С.Н., Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Зыков К.А., Белявский Е.А., Щедрина А.Ю. Воспалительная кардиомиопатия: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2010. № 8. С. 62 – 71.

27. Машин В.А. Зависимость вариабельности сердечного ритма от средней величины R-R интервалов. *Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова*. 2002. Т. 88, № 7. С. 851 – 855.

28. Митьков В.В., Сандрикова В.А. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. – Москва. Видар., 2008. – Т. 5. – 360 с.

29. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Ивановская государственная медицинская академия. 2003. Иваново. – 290 с.
30. Панкова Н.Б. Надоров С.А., Карганов М.Ю. Анализ variability сердечного ритма и артериального давления при разных функциональных пробах у женщин и мужчин. *Физиология человека*. 2008. – Т. 34. № 4. С. 64 – 72.
31. Поляков В.П. Николаевский Е.Н., Пичко А.Г. Некоронарогенные и инфекционные заболевания сердца. Самара. 2010. – 355 с.
32. Рагозин А.Н. Информативность спектральных показателей variability сердечного ритма. *Вестник аритмологии*. 2001. № 22. С. 37 – 40.
33. Силин А.Ю., Лесняк В.Н. Магнитно-резонансная томография сердца в клинической практике. *Клиническая практика*. 2013. № 1. С. 67 – 76.
34. Синицын В.Е., Мершина Е.А., Ларина О.М. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике кардиомиопатии. *Клинический и экспериментальный хирургический журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2014. № 1. С. 54 – 63.
35. Соколов С.Ф., Малкина Т.А. Клиническое значение оценки variability ритма сердца. *Сердце*. 2002. Т. 1. №2. С. 72 – 75.
36. Сторожаков Г.И., Гендлин Г. Е., Тренина О. А. Миокардиты. *Сердечная недостаточность*. 2009. № 10 (1). С. 46 – 52.
37. Стукалова О.В. Магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием – новый метод диагностики заболеваний сердца. *REJR*. 2013. Т. 3. № 1. С. 7 – 17.
38. Федьків С.В. Магнітно-резонансна томографія як сучасний метод візуалізації в кардіології. *Серцева недостатність*. 2013. № 2. С. 5–13.
39. Худякова Л.О., Багатенкова А.І., Гончарова Д.М. Дослідження variability серцевого ритму за допомогою статистичних і геометричних

методів. *Вісник НТУУ “КПІ”. Серія приладобудування*. 2017. № 53 (1). С. 95 – 103.

40. Чернюк С.В., Кириченко Р. М. Вивчення динамічних змін варіабельності ритму серця у хворих з міокардитом. *Львівський медичний часопис*. 2017. №3. Vol. XXIII. С. 4 – 9. (Здобувачем проведено обстеження хворих, сформовано базу даних, статистична обробка інформації, сформульовані висновки, написання статті та підготовка її до друку).

41. Чернюк С.В., Козлюк А.С., Кириченко Р.М. Інструментальна діагностика міокардиту: сучасні можливості. *Лікарська справа*. 2018. № 3 – 4. С. 63 – 67. (Здобувач проводив первинне та повторне обстеження тематичних хворих, статичну обробку отриманих даних, приймав участь у формуванні висновків написанні статті та підготовці її до друку).

42. Шейх-Заде Ю.Р., Мухамбеталиев Г.Х., Чередник И.Л. Функциональный смысл вариабельности сердечного ритма. *Материалы V Всероссийской конференции «Механизмы функционирования висцеральных систем»*. 2007. Санкт-Петербург. С. 355 – 356.

43. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу. Харьков. 2010. – 131 с.

44. Abdel-Aty H, et al. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging reveals typical patterns of myocardial injury in patients with various forms of non-ischemic heart disease. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2008. P. 295 – 304.

45. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010. Vol. 55 (23). P. 2614 – 2662.

46. Amitai M.E., Schnittger I., Popp R.L., Chow J., Brown P., Liang D.H. Comparison of three-dimensional echocardiography to two-dimensional echocardiography and fluoroscopy for monitoring of endomyocardial biopsy. *Am. J. Cardiol*. 2007. № 99. P. 864–866.

47. Angelow A., Weitmann K., Schmidt M., et al. The German Transregional Collaborative Research Centre «Inflammatory Cardiomyopathy – Molecular Pathogenesis and Therapy». *Cardiology*. 2009. № 113. P. 222 – 230.

48. Assomull R.G., Prasad S.K., Lyne J., et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. № 48. P. 1977 – 1985.

49. Biestroek P.S., Beek A.M., Germans T., Niessen H., Van Rossum A. Diagnosis of myocarditis: current state and future perspectives. *Int. J. Cardiol.* 2015. Vol. 15. P. 191 – 211.

50. Bock C.T., Klingel K., Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 2010. № 362. P. 1248 – 1249.

51. Bohl S., Wassmuth R., Abdel-Aty H., et al. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging reveals typical patterns of myocardial injury in patients with various forms of non-ischemic heart disease. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2008. № 24. P. 597 – 607.

52. Breinholt J.P., Dreyer W.J., Moulik M., Denfield S.W., Kim J.J., Jefferies J.L., Rossano J.L., Gates C.M., Clunie S.K. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of cardiac transplant patients. *J. Heart Lung Transp.* 2010. Vol. 29. P. 739 – 746.

53. Brown S.J., Brown J.A. Heart rate variability and ventilatory efficiency. *Int. J. Sports. Med.* 2009. V. 30. № 7. P. 496 – 502.

54. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E., et al. Current state of knowledge on etiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. P. 2422 – 2436.

55. Caetano J., Delgado Alves J., Heart rate and cardiovascular protection. *Eur. J. Intern. Med.* 2015. V. 26 (4). P. 217 – 222.

56. Cerqueira M.D., Dilsizian V., et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical

Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002. Vol. 105. № 4. P. 539 – 542.

57. Chan P., Xie Y., Shen E., Li G., Yu Y., Zhang C., Zou Y., Ge J., Chen R., Chen H. Astragaloside IV exerts attenuates myocardial fibrosis by inhibiting TGF B1 signaling in coxsackievirus-induced myocarditis. *Eur. J. Pharmacol.* 2011. Vol. 47. P. 190 – 195.

58. Chan P., Baldeviano G.C., Ligons D.L., et al. Susceptibility to autoimmune myocarditis is associated with intrinsic differences in CD4 (+) cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2012. Vol. 169 (2). P. 79 – 88.

59. Charron P., Arad M., Arbustini E., et al. Genetic counseling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart. J.* 2010. Vol. 31. P. 2715 – 2728.

60. Chaswal M., Das S., Prasad J., Katyal A., Fahim M. Chemical sympathectomy restores baroreceptor-heart rate reflex and heart rate variability in rats with chronic nitric oxide deficiency. *Physiol. Res.* 2015. V. 64. P. 459 – 466.

61. Cocker M.S., Abdel-Aty H., Strohm O., Friedrich M.G. Age and gender effects on the extent of myocardial involvement in acute myocarditis: a cardiovascular magnetic resonance study. *Heart*. 2009. № 95 (23). P. 1925 – 1930.

62. Cooper L.T. Myocarditis from bench to bedside. *Humana Press Totowa. New Jersey*. 2003. P. 256 – 267; 354 – 358.

63. Corsten M.F., Dennert R., Jochems S., Kuznetsova T., Devaux Y., Hofstra L., Wagner D.R., Staessen J.A., Heymans S., Schroen B. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2010. Vol. 3. P. 499 – 506.

64. Corsten M.F., Heymans S., Verhsen W. Macrophage microRNA-155 promotes cardiac hypertrophy and failure. *Circulation*. 2013. Vol. 128. P. 1420 – 1432.

65. D'Ambrosio A., Patti G., Sinagra G., Di Lenarda A., Silvestri F., Di Sciascio G. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart*. 2001. № 85. P. 499 – 504.

66. De Cobelli F., Pieroni M., Esposito A., et al. Delayed gadolinium enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. № 47. P. 1649 – 1654.

67. Dennert R., Crijns H.L., Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur. Heart. J.* 2008. № 29. P. 2073 – 2082.

68. Dominguez F., Kuhl U., Pieske B., Garcia-Pavia P., Tschope C. Update on Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: reemergence of endomyocardial biopsy. *Rev. Cardiol.* 2016. Vol. 69 (2). P. 178 – 187.

69. Durani Y., Egan M., Baffa J., Selbst S., Nager A. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am. J. Emerg. Med.* 2008. P. 32 – 34.

70. Elamm C., Fairweather D.L., Cooper L.T. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Heart*. 2012. Vol. 98. P. 835 – 840.

71. Elliott P., Andersson B., Arbustini E., et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2008. P. 256 – 276.

72. Ellis C.R., Di Salvo T. Myocarditis: basic and clinical aspects. *Cardiol. Rev.* 2007. № 15. P. 170 – 177.

73. Esfandiarei M., McManus B.M. Molecular biology and pathogenesis of viral myocarditis. *Annu. Rev. Pathol.* 2008. Vol. 3. P. 127 – 155.

74. Esher F., Tschoepe C., Lassner D., Schultheiss H. P. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: from diagnosis to treatment. *Turc. Cardiol. Dem. Ars.* 2015. Vol. 43. P. 739 – 748.

75. Fairweather D., Cooper L.T., Blauwet L.A. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Curr. Probl. Cardiol.* 2013. P. 37 – 46.

76. Fairweather D., Yusung S., Frischach S., Barret M., Gatewood S., Steele R., Rose N.R. IL-12 receptor beta 1 and Toll-like receptor 4 increase IL-1 beta- and IL - 18 associated myocarditis and coxsackievirus replication. *J. Immunol.* 2008. Vol. 170. P. 731 – 737.
77. Felker G.M., Boehmer G. P., Hruban R., Hutkins G., Kasper E., Baughman K. L., Hare J.M. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. P. 227 – 232.
78. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J., et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a Journal of the American College of Cardiology White Paper. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 53 (17). P. 1475 – 1487.
79. Gaaloul A., et al. Sudden unexpected death related to enterovirus myocarditis: histopathology, immunohistochemistry and molecular pathology diagnosis at post-mortem. *BMC Infectious Diseases.* 2012. № 12. P. 212.
80. Ganame J., Messalli G., Masci P.G. Time course of infarct healing and left ventricular remodeling in patients with reperfused ST segment elevation myocardial infarction using comprehensive magnetic resonance imaging. *Eur. Radiol. .J.* 2011. Vol. 21. P. 693 – 701.
81. Goitein O., Matetzky S., Beinart R., et al. Acute myocarditis: noninvasive evaluation with cardiac MRI and transthoracic echocardiography. *Am. J. Rentgenology.* 2009. Vol. 192. P. 254 – 258.
82. Gonzalez J. A., Kramer C.M. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2015. Vol. 12. № 4. P. 276 – 283.
83. Gutberlet M., Spors B., Thoma T., et al. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology.* 2008. № 246. P. 401 – 409.
84. Han L.N., Wang Y.T., Liu J.W., Ding G.L. The protective role of interleukin-6 monoclonal antibody on experimental autoimmune myocarditis and its mechanism. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* 2014. Vol. 30. P. 119 – 123.

85. Harvala H., Broberg E., Benschop K., et al. Recommendations for enterovirus diagnostics and characterisation within and beyond Europe. *Journal of Clinical Virology*. 2018. Vol. 101. P. 11 – 17.
86. Heidecker B.B., Kittleson M.M., Kasper E.K., Wittstein I.S., Champion H.C., Russell S.D., Hruban R.H. Transcriptomic biomarkers for the accurate diagnosis of myocarditis. *Circulation*. 2011. P. 1174 – 1184.
87. Hendry R.G., Bilawchuk L.M., Marchant D.J. Targeting matrix metalloproteinase activity and expression for the treatment of viral myocarditis. *J. Cardiovasc. Transl. Res*. 2014. Vol. 7 (2). P. 212 – 215.
88. Heymans S. Myocarditis and heart failure: need for better diagnostic, predictive and therapeutic tools. *Eur. Heart J*. 2007. Vol. 28. P. 1279 – 1280.
89. Hinojar R., Nagel E., Puntmann V.O. T1 mapping in myocarditis – headway to a new era for cardiovascular magnetic resonance. *Expert Rev. Cardiovasc. Therap*. 2015. Vol. 13 (8). P. 871 – 874.
90. Holzmann M., Nicko A., Kuhl U., et al. Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach a retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period. *Circulation*. 2008. № 118. P. 1722 – 1728.
91. Hsiao J. F., Koshino Y., Bonninchen C.R., Yu Y., Miller F.A., Pellica P.A., Cooper L.T. Speckle tracking echocardiography in acute myocarditis. *Int. J. Cardiovasc. Imagin*. 2013. Vol. 29. P. 275 – 284.
92. Huber S.A. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: etiology and pathogenesis. *Curr. Pharm. Des*. 2016. Vol. 22. P. 408 – 426.
93. Huber S.A: Autoimmunity in coxsackievirus B3 induced myocarditis. *Autoimmunity*. 2006. № 39. P. 55 – 61.
94. Hübschen, J.M., et al. Phylogenetic analysis of human parvovirus B19 sequences from eleven different countries confirms the predominance of genotype 1 and suggests the spread of genotype 3b. *J. Clin. Microbiol*. 2009. V. 47. P. 3735 – 3738.

95. Hundley W.G., Bluemke D.A., Finn J.P., et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American college of cardiology foundation task force on the expert consensus documents. *Circulation*. 2010. Vol. 121. P. 2462 – 2508.

96. Ingle L., Rigby A.S., Nabb S., et al. Clinical determinants of poor six-minute walk test performance in patients with left ventricular systolic dysfunction and no major structural heart disease. *Eur J Heart Fail*. 2006. Vol. 8 (3). P. 321 – 325.

97. Jeuthe S., Wassilew K., O H-Ici D., Da Silva T.F., Munch F., Berger F., Kuehne T., Pieske B., Messroghli D.R. Myocardial T1 maps reflect histological findings in acute and chronic stages of myocarditis in a rat model. *J. Cardiovasc. Magn. Reson*. 2016. Vol. 18. P. 306 – 312.

98. Kadkhodayan A., Chareonthaitawee P., Raman S.V., Cooper L.T. Imaging of inflammation in unexplained cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2016. Vol. 9 (5). P. 603 – 617.

99. Kandolf R., Klingel K., Mertsing H., Canu A., Hohenadl C., Zell R., Reimann B.Y., Heim A., McManus B.M., Folius A.K. Molecular studies on enteroviral heart disease: patterns of acute and persistent infections. *Eur. Heart J*. 2012. P. 779 – 792.

100. Kim R.J., Judd R.M. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy: in vivo imaging of the pathologic substrate for premature cardiac death? *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003. Vol. 41 № 9. P. 1568 – 1572.

101. Kim R.J., Wu E., Rafael A., Parker M.A. The use of contrast enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N. Engl. J. Med*. 2000. Vol. 343. P. 1445 – 1453.

102. Kuchynka P., Palecek T., Cerny V., Masek M., Lambert L., Vitkova I., Linhart A. Current diagnostic and therapeutic aspects of eosinophilic myocarditis. *Biomed. Res. Int*. 2016. Vol. 10. P. 28 – 29.

103. Kueth F, Lindner J, Matschke K, et al. Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis. *Clin. Infect. Dis*. 2009. № 49. P. 1660 – 1666.

104. Kuhl U., Paushinger M., Seeberg B., Lassner D., Noutsias M., Poller W. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation*. 2005. Vol. 112. P. 1965 – 1970.
105. Kuhl U., Schultheiss H.P. Viral myocarditis. *Swiss Med. Wkly*. 2014. Vol. 144. P. 30 – 42.
106. Kyto V., Sipila J., Rautava P. Gender differences in myocarditis: a nation wide study in Finland. *Eur. Heart J*. 2013. P. 34.
107. Laissy J.P., Messin B., Varenne O., et al. MRI of acute myocarditis: a comprehensive approach based on various imaging sequences. *Chest*. 2002. № 122. P. 1638 – 1648.
108. Lakusic N., Mahovic D., Sonicki Z., et al. Outcome of patients with Normal and decreased heart rate variability after coronary artery bypass grafting surgery. *Int. J. Cardiol*. 2012. May 4. [Epub ahead of print].
109. Lewek J., Kaczmarek K., Cygankiewicz I., Wranicz J.K., Plaszyński P. Inflammation and arrhythmias: potential mechanisms and clinical implications. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther*. 2014. Vol. 129. P. 1077 – 1085.
110. Libby P. Fanning the flames: inflammation in cardiovascular diseases. *Cardiovasc. Res*. 2015. Vol. 107. № 3. P. 307 – 309.
111. Linder D., Li J., Savvatis K., Klingel K., Blankenberg S., Tschöpe C., Westermann D. Cardiac fibroblasts aggravate viral myocarditis: cell specific coxsackievirus B3 replication. *Mediators Inflamm*. 2014. Vol. 10. P. 519 – 528.
112. Lindner J., Noutsias M., Lassner D., et al. Adaptive immune responses against parvovirus B19 in patients with myocardial disease. *J Clin Virol*. 2009. Vol. 44. № 25. P. 27 – 32.
113. Lisewski U., Shi Y., Wrackmeyer U., Fisher R., Chen C., Schirdewan A., Jüttner R., Raythier F. The tight junction protein CAR regulates cardiac conduction and cell-cell communications. *J. Exp. Med*. 2008. Vol. 205. P. 2369 – 2379.

114. Liu Y.L., Wu W., Xue Y., Gao M., Yan Y., Kong Q., Pang Y., Yang F. MicroRNA-21 and -146b in the pathogenesis of viral myocarditis by regulating TH-17 differentiation. *Arch. Virol.* 2013. Vol. 158. P. 1953 – 1963.
115. Lombardi M., Bartolozzi C. MRI of the Heart and Vessels. Milan. 2004.
116. Luo H., Wong G., Wong B. Protein degradation systems in viral myocarditis leading to dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res.* 2010. Vol. 85. P. 347 – 356.
117. Lurz P., Luecke C., Eitel I., Fahrenbach F., Frank C., Grothoff M., De Waha S., Rommel K.P., Lurz J.A., Klingel K., Schuler G., Thiele H., Gutberlet M. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis: the myoRacer-Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. Vol. 15. P. 1800 – 1811.
118. Magnani J.W., Danic H.J., Di Salvo T.G. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical and hemodynamic predictors. *Am. Heart J.* 2006. № 63. P. 463 – 470.
119. Magnani J.W., Dec G.W. Myocarditis: Current Trends in Diagnosis and Treatment. *Circulation.* 2006. № 113. P. 876—890.
120. Mahrholdt H., Goedecke C., Wagner A., et al. Multimedia article. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation.* 2004. Vol. 109. № 11. P. 1250 – 1258.
121. Mahrholdt H., Wagner A., Judd R.M. et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 26. № 15. P. 1461 – 1474.
122. Mahrholdt H., Wagner A., Deluigi C.C., et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation.* 2006. Vol. 114. № 15. P. 1581 – 1590.

123. Maisch B., Ruppert V., Pankweit S. Management of fulminant myocarditis: a diagnosis in search of its etiology but with therapeutic options. *Curr. Heart. Fail. Rep.* 2014. Vol. 112. P. 166 – 167.
124. Maisch B., Richter A., Koelsch K., et al. Management of Patients with Suspected (Peri-) Myocarditis and Inflammatory Dilated Cardiomyopathy. *Herz.* 2006. № 31. P. 881 – 890.
125. Marchant D.J., Boyd J.H., Lin D.C., et al. Inflammation in myocardial diseases. *Circ. Res.* 2012. Vol. 110. P. 126 – 144.
126. Mc Crohon J.A., Moon J.C., Prasad S.K., et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 54 – 59.
127. Mestroni L., Maisch B., McKenna W.J., et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur. Heart J.* 1999. Vol. 20. P. 93 – 102.
128. Mewton N., Dernis A., Bresson D., Zougani O., Croisille P., Flocard E., Douek P., Bonnefoy-Cudraz E. Myocardial biomarkers and delayed enhanced cardiac magnetic resonance relationship in clinically suspected myocarditis and insight on clinical outcome. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2015. Vol. 161. P. 696 – 703.
129. Murad K., Brubaker P., Fitzgerald D., et al. Exercise Training Improves Heart Rate Variability in Older Patients With Heart Failure: A Randomized, Controlled, Single-Blinded Trial. *Congest Heart Fail.* 2012. Vol. 10. P. 1751–7133.
130. Norja P., Eis-Hübinger A.M., Söderlund-Venermo M, et al. Rapid sequence change and geographical spread of human parvovirus B19: comparison of B19 virus evolution in acute and persistent infections. *J Virol.* 2008. № 82. P. 64 – 27.
131. Noutsias M., Pauschinger M., Kuhl U., et al. Myocarditis and dilated cardiomyopathy. New methods in diagnosis and therapy. *MMW Fortscher Med.* 2002. № 144. P. 36 – 40.

132. Nowak J., Wasilewski J., Reichman-Warmusz E., Spinczyk B., Glowacki J., Mishzalski-Jamka K., Segiet O., Szygula –Jurkiewicz B., Tajstra M., Badzinski A., Wojnicz R., Polonski L. The relationship between late gadolinium enhancement imaging and myocardial biopsy in the evaluation of chronic heart failure patients with suspected myocarditis. *Kardiochir. Torakochirurgia Pol.* 2014. Vol. 11. P. 404 – 408.
133. Opasich C., Pinna G.D., Mazza A., et al. Six-minute walking performance in patients with moderate in severe heart failure. *Eur.Heart J.* 2001. № 22. P. 488 – 496.
134. Pankuweit S., Luers C., Richter A., Ruppert V., Gelbrich G., Maisch B. Influence of different aetiologies on clinical course and outcome in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur. J. Clin. Invest.* 2015. Vol. 45. P. 906 – 917.
135. Pocock S. J., Wang S.D., Pfeffer M.A., et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. № 1. P. 65–75.
136. Qin F., Vulapalli R.S., Stevens S.Y., Liang C.S. Loss of cardiac sympathetic neurotransmitters in heart failure and NE infusion is associated with reduced NGF. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2002. № 282. P. 363 – 371.
137. Rapezzi C., Arbustini E., Caforio A.L., et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. P. 1448 – 1458.
138. Mei R., Raschi E., Forcesi E., Diemberger I., De Ponti F, Poluzzi E. Myocarditis and pericarditis after immunization: Gaining insights through the Vaccine Adverse Event Reporting System. *International journal of cardyology.* 2018. Vol. 273. P. 183 – 186.
139. Roberts B.J., Moussawi M., Huber S.A. Sex difference in TLR2 and TLR4 expression and their effect on coxsakievirus-induced autoimmune myocarditis. *Exp. Mol. Pathol.* 2013. Vol. 94. P. 58 – 64.

140. Roller F.C., Harth S., Schneider C., Krombach G.A. T1, T2 mapping and extracellular volume fraction (ECV): application, value and further perspectives in myocardial inflammation and cardiomyopathies. *ROFO*. 2015. Vol. 187. P. 760 – 770.
141. Rose N. R. Learning from myocarditis: mimicry, chaos and black holes. *F 1000 Prime. Rep*. 2014. Vol. 6. P. 6 – 25.
142. Röttgen R., Christiani R., Freyhardt P., et al. Magnetic resonance imaging findings in acute myocarditis and correlation with immunohistological parameters. *Eur Radiol*. 2011. № 21(6). P. 1259 – 1266.
143. Rutschow S., Leshka S., Westermann D., Puhl K., Weitz F., Jaeger S., Zeichardt H., Noutsias M. Left ventricular enlargement in coxsakievirus-B3 induced myocarditis ongoing inflammation and an imbalance of the matrix degrading system. *Eur. Pharmacol*. 2010. Vol. 630. P. 145 – 151.
144. Rydlewska A., Jankowska E., Ponikowska B., et al. Changes in autonomic balance in patients with decompensated chronic heart failure. *Clin. Auton. Res*. 2011. Vol. 21. № 1. P. 47 – 54.
145. Sachedeva S., Song X., Dham N., Heath D.M., De Biasi R. L. Analysis of clinical parameters and cardiac magnetic resonance imaging as predictors of outcome in pediatric myocarditis. *Am. J. Cardiol*. 2015. Vol. 115. P. 499 – 504.
146. Saji T., Matsuura H., Hasegawa K., Nishikawa T., Yamamoto E., Ohki H., Yasukochi S., Arakaki Y., Joo K., Nakazawa M. Comparison of the clinical presentations, treatment and outcome of fulminant and acute myocarditis. *Circ. J*. 2012. № 4. P. 1222 – 1228.
147. Shanes J.G., Ghali J., Billingham M.E., et al. Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. *Circulation Journal*. 1987. № 75. P. 401 – 405.
148. Shauer F., Gotsman I., Keren A., et al. Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment. *Isr. Med. Assoc*. 2013. Vol. 15. P. 180 – 185.

149. Shi Y., Chen C., Lisewski U., et al. Cardiac deletion of the coxsackievirus–adenovirus receptor abolishes coxsackievirus B3 infection and prevents myocarditis in vivo. *J Mol Cell Cardiol.* 2009. № 53 (14). P. 1219 – 1226.
150. Schenk T., Enders M., Pollak S., Hahn R., Huzly D. High prevalence of human parvovirus B19 DNA in myocardial autopsy samples from subjects without myocarditis or dilative cardiomyopathy. *J Clin Microbiol.* 2009. № 47. P. 106 – 110.
151. Schneider G., Fries P., Ahlhelm F. et al. Contrast-enhanced cardiac MR imaging. *Eur. Radiol.* 2003. Vol. 13 (Suppl. 3). № 11. P. 11 – 18.
152. Siepen F., Buss S.J., Messroghli D., et al. T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy. *Eur. Heart. J.* 2015. Vol. 16. P. 210 – 216.
153. Stensaeth K.Y., Hoffmann P., Fossum E., et al. Cardiac magnetic resonance visualizes acute and chronic myocardial injuries in myocarditis. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2011. № 28. P. 327 – 337.
154. Stewart G.C., Lopez-Molina J., Gottumukkala R.V., et al. Myocardial parvovirus b19 persistence: lack of association with clinicopathologic phenotype in adults with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011. № 4. P. 71 – 78.
155. Subahi A., Akintoye E., Ahmed S Yassin, Abubakar H., Adegbala O., Mishra T., Abdelrahman M., Shokr M., Afonso L. Impact of Atrial Fibrillation on patients hospitalized for Acute Myocarditis: Insights from a nationally-representative United States cohort. *Clinical Cardiology.* 2018. Vol. 21. P. 201 – 216.
156. Tada Y., Suzuki J. Oxidative Stress and myocarditis. *Curr. Pharm. Des.* 2016. Vol. 22 (4). P. 450 – 471.
157. Takamura C., Suzuki J., Ogawa M., Watanabe R., Tada Y., Maejima Y., Akazava H., Komura I., Isobe M. Supposition of murine autoimmune myocarditis achieved with direct renin inhibition. *J. Cardiol.* 2015. P. 295 – 296.

158. Thomson L.E., Kim R.J., Judd R.M. Magnetic resonance imaging for the assessment of myocardial viability. *J Magn Reson Imaging*. 2004. № 19. P. 771 – 788.
159. Ukena C., Kinderman M., Mahford F., Geisel J., Lepper P.M., Kandolf R., Bohm M., Kinderman I. Diagnostic and prognostic validity of different biomarkers in patients with suspected myocarditis. *Clin. Res. Cardiol*. 2014. Vol. 103. P. 743 – 751.
160. Ukena C., Mahford F., Kinderman I., Kandolf R., Bohm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur. Heart Fail*. 2011. Vol. 13. P. 398 – 405.
161. Botero V., Garcia V., Aristizabal A., et al. Hepatitis A, cardiomyopathy, aplastic anemia, and acute liver failure: a devastating scenario. *Transplant Infectious Disease*. 2018. Vol. 20. № 2. P. 128 – 142.
162. Van Den Hoogen P., Van Den Akker F., Deddens J.C., Sluijter J.P. Heart failure in chronic myocarditis: a role for micro RNAs ? *Curr. Genomics*. 2015. Vol. 16. P. 88 – 94.
163. Van Tassell B.W., Raleigh J.M., Abbate A. Targeting interleukin – 1 in heart failure and inflammatory heart disease. *Curr. Heart. Fail. Rep*. 2015. P 33 – 41.
164. Voigt A., Elgeti T., Durmus T., et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Dilated Cardiomyopathy in Adults — Towards Identification of Myocardial Inflammation. *Eur. Radiol. J*. 2011. № 21(5). P. 925 – 935.
165. Wagner A., Schulz-Menger J., Dietz R., et al. Long-term follow-up of patients paragraph sign with acute myocarditis by magnetic resonance imaging. *MAGMA*. 2003. № 16 (1). P. 17–20.
166. Wang B., Xi X., Lei X., Zhang X., Cui S., Wang J., Jin Q., Zhao Z. Enterovirus 71 protease 2Apro targets MAVS to inhibit anti-viral type I interferon responses. *Plo.S. Pathog*. 2013. Vol. 9. P. 31 – 32.

167. Wrigley B.J. Lip G.Y., Shantsilla E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure. *Eur. J. Heart. Fail.* 2011. Vol. 13 (11). P. 1161 – 1171.

ДОДАТКИ

Додаток А.

Список публікацій за темою дисертації.

1. Кириченко Р.М. Дослідження параметрів якості життя та толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів з міокардитом протягом 12-місячного спостереження. *Український ревматологічний журнал*. 2018. № 1. С. 41 – 45. (Здобувачем проаналізовані літературні джерела, відібрані тематичні пацієнти, проведено їх обстеження пацієнтів, статистична обробка матеріалу, аналіз отриманих результатів і написання статті та підготовка її до друку).

2. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Федьків С.В., Чернюк С.В., Кириченко Р.М., Дмитриченко О.В. Дослідження варіабельності серцевого ритму та структурно-функціонального стану серця у пацієнтів з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 2. С. 48 – 53. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір та обстеження тематичних хворих, статистичну обробку і аналіз матеріалу, прийняв участь у написанні статті).

3. Коваленко В.М. Несукай О.Г., Гавриленко Т.І., Федьків С.В., Чернюк С.В., Кириченко Р.М., Даниленко О.О. Особливості імунного статусу та структурних змін серця в пацієнтів з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 4. С. 74 – 79. (Здобувач приймав участь у обстеженні хворих, проводив статистичну обробку, інтерпретацію результатів дослідження, приймав участь у написанні і підготовці статті до друку).

4. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В., Даниленко О.О., Кириченко Р.М., Гіresh Й.Й., Тітов Є.Ю., Поленова Н.С. Міокардит: сучасний стан проблеми і пошук нових підходів до діагностики. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 6. С. 15 – 24. (Здобувач проводив аналіз

літературних джерел, сформулював мету дослідження, обстежував частину хворих та прийняв участь у написанні статті та підготовці її до друку).

5. Чернюк С.В., Кириченко Р. М. Вивчення динамічних змін варіабельності ритму серця у хворих з міокардитом. *Львівський медичний часопис*. 2017. №3. Vol XXIII. С. 4 - 9. (Здобувачем проведено обстеження хворих, сформовано базу даних, статистична обробка інформації, сформульовані висновки, написання статті та підготовка її до друку).

6. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В., Кириченко Р.М. Прогнозування перебігу міокардиту на основі комплексного аналізу імунного статусу та структурно-функціонального стану серця. *Український кардіологічний журнал*. 2017. № 5. С. 68 – 74. (Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку матеріалу, аналіз отриманих результатів, разом із науковим керівником сформульовані висновки, написання статті та підготовка її до друку).

7. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Федьків С. В., Чернюк С.В., Кириченко Р.М. Динаміка показників структурно-функціонального стану серця та порушень серцевого ритму у пацієнтів з міокардитом протягом 12 місяців спостереження. *Український кардіологічний журнал*. 2018. № 1. С. 73 – 79. (Здобувачем проведено відбір та обстеження тематичних пацієнтів, статистичну отриманих результатів, написання статті, формулювання висновків, написання статті та підготовка її до друку).

8. Чернюк С.В., Козлюк А.С., Кириченко Р.М. Інструментальна діагностика міокардиту: сучасні можливості. *Лікарська справа*. 2018. №3-4. С. 63 – 67. (Здобувач проводив первинне та повторне обстеження тематичних хворих, статичну обробку отриманих даних, приймав участь у формуванні висновків написання статті та підготовці її до друку).

9. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В., Кириченко Р.М. Оцінка варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з міокардитом при 12 місячному спостереженні. *Укр. кардіол. журн.* 2017. Дод. № 1: Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України. Київ. С. 123. (Автор самостійно

проводив обстеження пацієнтів, прийняв участь у написанні і підготовці тез до друку).

10. Коваленко В.М. Несукай О.Г., Чернюк С.В., Козлюк А.С., Кириченко Р.М., Гіреш Й.Й., Дмитриченко О.В. Визначення імунного статусу та функціонального стану серця у хворих з хронічним міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією. *Укр. кардіол. журн.* 2018. Дод. № 1: *Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України*. Київ. С. 126. (Автор приймав участь в обстеженні пацієнтів, статистичний аналіз отриманих результатів, прийняв участь у написанні і підготовці тез до друку).

Додаток Б.

Відомості про апробацію.

Матеріали дисертаційної роботи були представлені та обговорені на: XVIII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2017 р.), підсумкових наукових конференціях, присвячених пам'яті М.Д. Стражеска «Актуальні питання сучасної кардіології» (м. Київ, 2017, 2018 р.), на конкурсі молодих вчених у рамках VII науково-практичної конференції асоціації аритмологів України (Київ, травень 2017 р.), VII науково-практичній конференції Української асоціації фахівців з серцевої недостатності (Київ, квітень 2017 р.), міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю від дня заснування НАМН України (Київ, березень 2018 р.).

Основні положення дисертаційної роботи були заслухані на апробаційній раді ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України 2017 р.

Додаток В.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник директора зі стаціонарної
допомоги ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім.
акад. М.Д. Стражеска» НАМН України,
проф. Корнацький В.М.



« 18 » грудня 2017 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:

Спосіб прогнозування перебігу серцевої недостатності при гострому дифузному міокардиті

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Відділ некоронарних хвороб серця ревматології (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5), В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Т.В. Беляєва, О.В. Циж, Р.М. Кириченко

3. Джерело інформації.

Матеріали проміжного звіту по науково-дослідній роботі відділу некоронарних хвороб серця та ревматології за темою: «Розробити нові підходи до диференційної діагностики та обґрунтування патогенетичного лікування хворих з міокардитом» (строки виконання 2015 – 2017 рр., № держресстрації 0115U003368)

4. Де впроваджено: поліклініка ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

5. Строки впровадження:

жовтень 2016 р. – грудень 2016 р.

6. Загальна кількість спостережень: 45 випадків

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: покращення якості прогнозування перебігу дифузного міокардиту

Показники	За даними	
Покращення прогнозування перебігу серцевої недостатності при міокардиті	Розробників	Організації, що впроваджує
	32%	34%

Відповідальний за впровадження, заступник
Головного лікаря по поліклінічній роботі
ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад.
М.Д. Стражеска» НАМН України

к.м.н. Циж О.В.

« 18 » грудня 2017 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.О. головного лікаря КМКЛ №7 м. Києва

Коткіна І.В.

2018 р.

« 14 »

Акт впровадження**1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:**

Спосіб лікування хворих з гострим міокардитом призначенням 6-місячного курсу глюкокортикоїдів

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Відділ некоронарних хвороб серця та ревматології (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5), В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, А.С. Козлюк, Р.М. Кириченко.

3. Джерело інформації.

Матеріали остаточного звіту по науково-дослідній роботі відділу некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України за темою: «Розробити нові підходи до диференційної діагностики та обґрунтування патогенетичного лікування хворих з міокардитом»

(строки виконання 2015-2017 рр. № держреєстрації 0115U003368

4. Де впроваджено: Терапевтичне відділення КМКЛ №7, м. Київ.**5. Строки впровадження:**

Січень 2018 р. – червень 2018 р.

6. Загальна кількість впроваджень: 24 випадки**7. Ефективність впровадження відповідно критеріям:** покращення якості лікування хворих з гострим міокардитом.

Показники	За даними	
	Розробників	Організації, що впроваджує
Покращення якості лікування хворих з гострим міокардитом	33%	35%

Відповідальні за впровадження:д.м.н. проф. кафедри терапії та ревматології
НМАПО ім. П.Л. Шупика

Н.М. Шуба

Зав. відділення терапії КМКЛ №7 м. Києва

Т.Д. Воронова

« 14 »

вересня

2018 р.



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ДУ ННЦ «Інститут
кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН
України, акад. НАМН України,
проф. Коваленко В.М.

« 14 » червня 2017 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:

Спосіб прогнозування збереження серцевої недостатності у хворих з гострим дифузним міокардитом.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Відділ некоронарних хвороб серця ревматології (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5), В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чершук, Р.М. Кириченко, В.В. Адарічев

3. Джерело інформації.

Матеріали проміжного звіту по науково-дослідній роботі відділу некоронарних хвороб серця та ревматології за темою: «Розробити нові підходи до диференційної діагностики та обґрунтування патогенетичного лікування хворих з міокардитом» (строки виконання 2015 – 2017 рр., № держреєстрації 0115U003368)

4. **Де впроваджено:** клінічне відділення некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

5. Строки впровадження:

квітень 2017 р. – червень 2017 р.

6. **Загальна кількість спостережень:** 49 випадків

7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям:** покращення якості прогнозування збереження серцевої недостатності у хворих з гострим дифузним міокардитом

Показники	За даними	
Покращення якості прогнозування серцевої недостатності у хворих з гострим дифузним міокардитом	Розробників	організації, що впроваджує
	38%	38%

Відповідальний за впровадження, в/о завідуючого відділенням некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

 Адарічев В.В.
« 14 » червня 2017 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КУ «Обласний
медичний консультативно-
діагностичний центр»
Житомирської обласної ради,
Заслужений лікар України



В.Ф. Дімова
2018 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:

Спосіб прогнозування розвитку шлуночкових порушень серцевого ритму у хворих з гострим дифузним міокардитом.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Відділ некоронарних хвороб серця та ревматології (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5), В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко.

3. Джерело інформації.

Матеріали статті В.М.Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко Прогнозування перебігу міокардиту на основі комплексного аналізу імунного статусу та структурно-функціонального стану серця.

Український кардіологічний журнал. 2017. № 5. С. 68 – 73.

4. Де впроваджено: Кардіо-диспансерне відділення КУ «Обласний медичний консультативно-діагностичний центр» Житомирської обласної ради.

5. Строки впровадження:

лютий 2018 р. – червень 2018 р.

6. Загальна кількість впроваджень: 46 випадків

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: покращення якості прогнозування розвитку шлуночкових порушень ритму серця у хворих з гострим дифузним міокардитом.

Показники	За даними	
Покращення якості прогнозування розвитку шлуночкових порушень ритму у хворих з гострим дифузним міокардитом	Розробників	Організації, що впроваджує
	43%	48%

8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кардіо-диспансерного відділення

«09» вересня 2018 р.

 О.В. Ільчишина

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Перший проректор Національної
медичної академії післядипломної освіти ім.
П.Л. Шупика, член-кор. НАМН України,
д.м.н., проф. Вдовиченко Ю.П.

«16» жовтня 2018 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:

Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності при гострому міокардиті зі зниженою фракцією викиду ЛШ.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

відділ некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5), В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко.

3. Джерело інформації.

Патент України на винахід № 116864. «Спосіб прогнозування серцевої недостатності у хворих з міокардитом» / В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Р. М. Кириченко; заявник і власник патенту ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска», опубліковано 26.12.2017, Бюл. №24.

4. **Де впроваджено:** кафедра кардіології НМАПО ім. П.Л. Шупика.

5. Строки впровадження:

січень 2018 р. – квітень 2018 р.

6. **Загальна кількість спостережень:** 28 випадків

7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям:** покращення якості прогнозування розвитку серцевої недостатності при гострому міокардиті зі зниженою фракцією викиду ЛШ.

Показники	За даними	
	Розробників	Організації, що впроваджує
Покращення якості прогнозування розвитку серцевої недостатності при гострому міокардиті зі зниженою фракцією викиду ЛШ.	38 %	26 %

Відповідальна за впровадження, завідувач
кафедри кардіології НМАПО ім. П.Л. Шупика,
д.м.н., проф.

«16» жовтня 2018 р.

Долженко М.М.