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

ЧЕРНЮК СЕРГІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК: 616.127-002-037-073+615.22

МІОКАРДИТ: РОЗРОБКА І УДОСКОНАЛЕННЯ КРИТЕРІЇВ ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ПІДХОДІВ ДО ЛІКУВАННЯ

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2019

Дисертація на правах рукопису

Робота виконана в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор, академік НАМН України **Коваленко Володимир Миколайович**, Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, директор, завідувач відділу некоронарних хвороб серця та ревматології, м. Київ

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Тащук Віктор Корнійович**, ВДНЗ України «Буковинський держаний медичний університет» МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, м. Чернівці

доктор медичних наук, професор **Лизогуб Віктор Григорович,** Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 4, м. Київ

доктор медичних наук, професор **Ханюков Олексій Олександрович**, Державний заклад «Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України», завідувач кафедри внутрішньої медицини 3, м. Дніпро

Захист відбудеться «23» грудня 2019 р. о 10:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03151, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03151, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

Автореферат розісланий «_____» _____ 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради **Деяк С.І.**

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Діагностика та прогнозування перебігу міокардиту нині залишаються одними з найбільш складних і невирішених проблем сучасної кардіології не тільки в Україні, але й в розвинених країнах світу [Cooper L.T. et al., 2014; Biestroek P.S. et al., 2015; Caforio A.L. et al., 2017; Schultheiss H.P., 2019]. Насьогодні практично немає завершених багатоцентрових рандомізованих досліджень, що були б присвячені комплексному застосуванню тих чи інших методів діагностики і лікування міокардиту, а наявні дані стосуються, як правило, результатів моноцентрових досліджень на відносно невеликій кількості хворих. Дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) є важким кардіологічним захворюванням, що характеризується дилатацією і систолічною дисфункцією серця з розвитком прогресуючої серцевої недостатності (СН) і відзначається високим рівнем смертності [Elliot P. et al., 2008; Hershberger R.E., 2010; Rapezzi C. et al., 2013]. Патофізіологічні механізми розвитку міокардиту і ДКМП вважаються взаємопов'язаними і, на думку багатьох вітчизняних та зарубіжних дослідників, ДКМП є кінцевою стадією міокардиту з важким перебігом [Cooper L.T. et al., 2009; Коваленко В.М. та співавт., 2011; Schultheiss H.P. et al., 2012; Biestroek P.S. et al., 2015; Dominguez F. et al., 2016]. Клінічна симптоматика міокардиту характеризується значним різноманіттям, захворювання відзначається непередбачуваним перебігом, що в багатьох випадках обумовлює необхідність застосування комплексу високовартісних методів діагностики [Kuhl U., 2014; Biestroek P.S. et al, 2015; Fung J. et al., 2016; Huber S.A., 2016; Knowlton K.U., 2017]. Міокардит і ДКМП залишаються одними з небагатьох кардіологічних нозологій, для яких до нинішнього часу не існує сучасних рекомендацій з діагностики і лікування Європейського товариства кардіологів, так само не розроблено відповідних рекомендацій в інших країнах світу.

Згідно останніх даних, захворюваність на міокардит складає 22 випадки на 100000 населення на рік, в 2013 році по всьому світу було зареєстровано близько 1,5 мільйона нових випадків захворювання на міокардит [Global Burden of Disease Study, 2013; Heymans S., 2016]. За даними Американської асоціації серця/Американської колегії кардіологів (AHA/ACC) міокардит знаходиться на 3-му місці серед причин раптової смерті спортсменів під час змагань або інтенсивних тренувань, а внесок міокардиту в загальну структуру випадків тяжкої, резистентної до лікування серцевої недостатності складає від 0,5 до 4,0% [Kuhl U., Schultheiss H.P., 2014; Fung G. et al., 2016]. ДКМП хоча і зустрічається відносно нечасто (до 0,04% в популяції), однак є тяжким захворюванням із несприятливим прогнозом та високим показником смертності [Huber S.A., 2016; Knowlton K.U., 2019].

В нинішній час особливої актуальності набуває пошук нових діагностичних та диференційно-діагностичних маркерів і створення сучасних алгоритмів діагностики міокардиту та ДКМП. Насьогодні очевидним є те, що тільки комплексний аналіз клінічної симптоматики, результатів лабораторних

кардіоспецифічних досліджень та високоточних новітніх візуалізаційних методик в більшості випадків дає можливість встановити вірний діагноз [Friedrich M.G. et al., 2009; Hinojar R. et al., 2015; Gräni C. et al., 2017; Porcari A. et al., 2018, Matshela M.R. et al., 2019; Gannon M.P. et al., 2019]. Слід зауважити, що в деяких випадках діагностика цих захворювань потребує динамічного спостереження за хворим протягом тривалого часу. Актуальною і до цього часу невирішеною проблемою сучасної кардіологічної науки є пошук ранніх прогностичних маркерів тяжкого перебігу міокардиту, а саме: предикторів смерті, трансформації захворювання в ДКМП, персистенції СН і життєвонебезпечних порушень серцевого ритму.

Одним з найбільш актуальних і складних питань на сучасному етапі є також проблема розробки адекватних схем патогенетично обгрунтованого лікування міокардиту, оскільки до цього часу єдиною рекомендованою стратегією лікування пацієнтів з міокардитом залишається терапія СН згідно сучасних рекомендацій [Kindermann I. et al., 2012; Caforio A.L. et al., 2013; Ponikowski P. et al, 2016]. В цьому напрямку проведені дослідження із використанням імуносупресантів, глюкокортикоїдів, препаратів інтерферону, стовбурових клітин, імуноадсорбції та ін., однак результати цих досліджень суперечливі і, на думку більшості експертів, поки що не можуть бути імплементовані в повсякденну клінічну практику [Maisch B. et al., 2007; Frustaci A. et al., 2009; Kuhl U. et al., 2009; Frustaci A., Chimenti C., 2015; Merken J. et al., 2018]. Тому провідними вітчизняними і зарубіжними спеціалістами визнається необхідність проведення подальших досліджень ефективності патогенетичної терапії у пацієнтів з міокардитом і найбільш перспективним її напрямком вважається використання імуносупресивних та імуномодифікуючих агентів, зокрема глюкокортикоїдів [Cooper L.T., 2014; Dec G.W., 2014; Frustaci A., Chimenti C. 2015; Chimenti C. et al., 2017; Merken J. et al., 2018; Schultheiss H.P., Escher F., 2018].

Отже наукове обгрунтування нових підходів до діагностики, прогнозування перебігу і лікування хворих з гострим міокардитом на основі динамічного спостереження із вивченням особливостей розвитку і прогресування запального процесу в міокарді, ремоделювання серця та перебігу серцевої недостатності, а також удосконалення принципів та методів діагностики і диференційної діагностики хронічного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії є актуальною проблемою кардіології, якій присвячена дисертаційна робота.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом планових наукових робіт відділу некоронарних хвороб серця та ревматології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, а саме: “Розробити нові підходи до диференційної діагностики та обгрунтування патогенетичного лікування хворих з міокардитом” (№ держреєстрації: 0115U003368, строки виконання 2014 – 2017 рр.) і “Провести аналіз біомаркерів міокардиту та встановити предиктори його трансформації в дилатаційну кардіоміопатію” (№ держреєстрації: 0118U003026,

строки виконання: 2018 – 2020 рр.). Автор є відповідальним виконавцем обох наукових тем.

Мета і задачі дослідження. Мета дисертаційної роботи: наукове обгрунтування нових підходів до діагностики, прогнозування перебігу і лікування хворих з міокардитом на основі вивчення особливостей розвитку і прогресування запального ураження серця, порушення скоротливої функції і ремоделювання лівого шлуночка та перебігу серцевої недостатності. Для досягнення мети було поставлено наступні завдання:

1. Дослідити показники структурно-функціонального стану серця та імунного статусу у пацієнтів з міокардитом при довготривалому динамічному спостереженні і дати оцінку їх взаємозв'язку з метою уточнення патогенетичних механізмів перебігу цього захворювання.
2. Провести комплексний аналіз і динамічне спостереження порушень ритму і провідності та їх зв'язку з наявністю запальних і фібротичних змін, виявлених при МРТ серця у хворих з міокардитом.
3. Встановити діагностичні критерії гострого міокардиту на основі комплексного аналізу чутливості клінічних, лабораторних та інструментальних показників.
4. Оцінити ефективність 6-ти місячного курсу лікування глюкокортикоїдами, призначеного додатково до стандартного лікування серцевої недостатності, у хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду ЛШ.
5. На основі динамічного спостереження встановити предиктори ефективності призначення курсу імуномодифікуючої терапії глюкокортикоїдами у хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду ЛШ.
6. Визначити предиктори розвитку серцево-судинних подій протягом 24-х місяців спостереження у хворих з гострим міокардитом за допомогою багатофакторного регресійного аналізу.
7. На основі дискримінантного аналізу розробити математичні моделі, що можуть бути використання для раннього прогнозування тривалої персистенції систолічної дисфункції, серцевої недостатності та шлуночкових порушень ритму у хворих з міокардитом.
8. Встановити граничні значення лабораторних і інструментальних показників, що асоціюються з наявністю III або вище функціонального класу серцевої недостатності у хворих з хронічним міокардитом та ДКМП.
9. Виявити найбільш інформативні лабораторні та інструментальні показники, що можуть бути використані для діагностики і диференційної діагностики хронічного міокардиту та ДКМП.

Об'єкт дослідження: міокардит, дилатаційна кардіоміопатія.

Предмет дослідження: показники імунного статусу, результати добового моніторування ЕКГ, в тому числі показники варіабельності серцевого ритму, дані ехокардіографії і спекл-трекінг ехокардіографії, рентгенографії органів грудної порожнини, магнітно-резонансної томографії у хворих на дифузний міокардит і дилатаційну кардіоміопатію.

Методи дослідження: загальноклінічне обстеження хворих, лабораторні (комплексне імунологічне обстеження), інструментальні (добове моніторування електрокардіограми, рентгенографія грудної порожнини, ехокардіографія і спекл-трекінг ехокардіографія, магнітно-резонансна томографія серця), статистичні (порівняльний, кореляційний, регресійний і дискримінантний аналіз).

Наукова новизна отриманих результатів. На основі комплексного аналізу імунного статусу, структурно-функціонального стану серця та порушень серцевого ритму і провідності у хворих з гострим міокардитом з урахуванням динамічних змін протягом 24 місяців спостереження вперше встановлено особливості перебігу захворювання, що лежать в основі дилатації, порушення скоротливої здатності ЛШ і персистенції шлуночкових аритмій та визначено їх предиктори.

Визначено окремі ланки патогенезу, що лежать в основі зниження скоротливої здатності ЛШ, тривалої персистенції серцевої недостатності та порушень серцевого ритму у хворих з гострим і хронічним міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією.

Встановлено комплекс діагностичних ознак, що можуть слугувати додатковими критеріями діагностики гострого міокардиту зі зниженою та зі збереженою фракцією викиду ЛШ.

Вперше здійснено наукове обгрунтування застосування імуномодифікуючої терапії глюкокортикоїдами у хворих з гострим міокардитом та розроблені принципи її застосування на основі визначення предикторів ефективності.

На основі багатофакторного регресійного аналізу та ROC-аналізу встановлено граничні значення лабораторних та інструментальних показників, що можуть слугувати предикторами розвитку серцево-судинних подій у хворих з міокардитом.

Вперше визначено комплекс лабораторних та інструментальних показників, що можуть бути використані для раннього прогнозування перебігу міокардиту зі зниженою фракцією викиду ЛШ.

Здійснено наукове обгрунтування комплексу діагностичних ознак, що можуть бути використані для диференційної діагностики хронічного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії.

Практичне значення отриманих результатів. За результатами дисертаційної роботи розроблено математичні моделі для раннього прогнозування тривалої персистенції систолічної дисфункції серця, серцевої недостатності та наявності епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії у хворих з гострим міокардитом та виявлено предиктори настання серцево-судинних подій в наступні 24 місяці від клінічного дебюту захворювання.

Встановлено додаткові діагностичні критерії гострого міокардиту: зв'язок клінічних проявів з інфекційно-запальним процесом, поява шлуночкової екстрасистолії ≥1,0% і/або епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії, порушення локальної і глобальної скоротливості ЛШ, зниження величини показника поздовжньої систолічної деформації ЛШ ≤7,0% і його швидкості ≤0,70 $с^{-1}$,

присутність запальних змін міокарду в ≥6,0 сегментах ЛШ, вміст антитіл до кардіального міозину ≥ 3,0 од. опт. пл., експресія Toll-like рецепторів 4 типу ≥ 15,0 СІФ та активність реакції бласттрансформації лімфоцитів, індукованих міокардом ≥7,0%.

Виявлено предиктори ефективності 6-місячного курсу лікування глюкокортикоїдами у хворих з гострим міокардитом: експресія Toll-like 2-го типу ≥8 СІФ та Toll like рецепторів 4-го типу ≥15 СІФ, величини поздовжньої глобальної систолічної деформації ЛШ ≥8,0% і циркулярної глобальної систолічної деформації ЛШ ≥7,5%, наявність запальних змін міокарду, відсутність відстроченого контрастування при проведенні МРТ серця в 1-й місяць від початку захворювання.

За результатами дисертаційної роботи було отримано Патент України на винахід № 116864, суть якого полягає у створенні прогностичної моделі для раннього прогнозування персистенції серцевої недостатності у хворих з міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ та 2 патенти України на корисну модель: № 113051 та № 117660, що присвячені диференційній діагностиці хронічного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дисертаційної роботи були впроваджені в лікувально-діагностичний процес відділу некоронарних хвороб серця та ревматології і поліклініки ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, кардіо-диспансерного відділення КУ «Обласний медичний консультативно-діагностичний центр» Житомирської обласної ради, терапевтичного відділення Київської міської клінічної лікарні № 7, Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 2 філії «ЦОЗ» акціонерного товариства «Укрзалізниця», Харківської міської клінічної лікарні № 8, Тернопільської комунальної міської лікарні № 2, КП «Криворізька міська лікарня № 2; в педагогічний процес на кафедрі кардіології Національної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, кафедрі внутрішньої медицини № 4 Одеського Національного Медичного Університету, кафедрі внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедрі внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології ім. академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету, кафедрі клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України. Здобувачем самостійно проведено патентно-інформаційний пошук і аналіз сучасної вітчизняної і зарубіжної літератури, сформульовано мету і завдання дослідження. Автор самостійно проводив відбір і курацію досліджуваних пацієнтів, спостереження за їх станом в динаміці, корекцію терапії, проводив консультативний прийом в поліклініці. За матеріалами дисертаційної

роботи автором сформульовано ідею і підготовлено документи для 3-х заявок, за якими було отримано 1 патент України на винахід і 2 патенти України на корисну модель. На основі отриманих даних автором впроваджено нові підходи до діагностики і лікування міокардиту в практику медичних установ України терапевтичного і кардіологічного профілю, про що є 13 відповідних актів впровадження. Дисертаційна робота оформлена особисто автором у повному обсязі. Результати дослідження були представлені здобувачем на науково-практичних конференціях і національних конгресах України та конгресі Європейського товариства кардіологів. Здобувачем не були використані ідеї та розробки співавторів публікацій.

Матеріали, публікації, положення та висновки кандидатської дисертації здобувача не використовувалися при написанні докторської дисертації.

Апробація результатів дисертації відбулася на V Науково-практичній конференції Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (23-24 квітня 2015 р., м Київ); XVI Національному конгресі кардіологів України, (23-25 вересня 2015 р., м Київ); Науково-практичній конференції «Стрес та серцево-судинні захворювання: національна стратегія в сучасних умовах України» (4-5 березня 2015 р., м. Київ); VII Науково-практичній конференції Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (18-19 квітня 2017 р., м Київ); VII Національному конгресі ревматологів України (18-20 жовтня 2017 р., м. Київ); Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю від дня заснування НАМН України (23 березня 2018 року, м. Київ); XIX Національному конгресі кардіологів України (26-28 вересня 2018 р.); Засіданні за результатами наукових робіт ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України за 2017 рік в рамках Стражесківських читань «Актуальні питання сучасної кардіології» (1-2 березня 2018 р.); XX Національному конгресі кардіологів України (25-27 вересня 2019 р.); Конгресі Європейського Товариства кардіологів (Барселона 26-30 серпня 2017 р.). Основні положення дисертаційної роботи були представлені і обговорені на засіданні Апробаційної ради в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (2019 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опублікована 28 наукових праць: з них 23 статті (9 в моноавторстві) в наукових виданнях, що внесені до переліку фахових видань України і індексуються в міжнародних наукометричних базах, в тому числі 4 статті у виданнях, що входять до наукометричної бази Web of Science, 1 патент України на винахід та 4 тез наукових доповідей.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 391 сторінці машинописного тексту і складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел з 347 найменувань, із яких 41 кирилицею та 306 латиницею, додатків. Робота ілюстрована 92-ма таблицями і 59-ма рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. *Клінічна характеристика досліджуваних хворих.* Дисертаційна робота заснована на аналізі результатів досліджень 306 хворих, які були розділені 4 групи: 1-шу групу склали 90 хворих з гострим міокардитом (ГМ): 52 чоловіки та 38 жінок, середній вік (37,1 ± 2,7) роки, які на момент включення в дослідження мали знижену фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) - <40%; до 2-ї групи увійшли 55 хворих з гострим міокардитом: 28 чоловіків та 27 жінок, середній вік (36,9 ± 2,9) роки, які на момент включення в дослідження мали збережену фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) - ≥40%; до 3-ї групи увійшло 110 хворих з хронічним міокардитом: 70 чоловіків та 40 жінок, середній вік (39,2 ± 2,6) роки, які на момент включення в дослідження мали знижену фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) - <40%; 4-ту групи склав 51 хворий з дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП): 35 чоловіків і 16 жінок, середній вік (40,1 ± 3,6) роки, які на момент включення в дослідження мали знижену фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) - <40%. Контрольну групу склали 26 практично здорових осіб – 15 (57,7 %) чоловіків і 11 (42,3 %) жінок, середній вік (38,1 ± 2,7) роки.

Всі хворі в 1-й, 3-й та 4-й групах на момент включення в дослідження мали функціональний клас (ФК) серцевої недостатності (СН) за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA) на рівні II або вище, а хворі 2-ї групи мали або I ФК за NYHA, або взагалі не мали проявів СН. Пацієнти 1-ї групи проходили обстеження в 1-й місяць від початку клінічних симптомів, через 6, 12 і 24 місяці спостереження, а хворі 2-ї групи обстежувались повторно тільки через 6 місяців спостереження. Включені у дослідження хворі перебували на стаціонарному або амбулаторному лікуванні в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України з 2014 по 2019 роки.

В 1-й групі (ГМ зі зниженою ФВ ЛШ) окремо проводилася статистична обробка, аналіз і представлення результатів досліджень 50-ти пацієнтів (1А група, 30 чоловіків і 20 жінок, середній вік 37,4 ± 2,8 роки), які не отримували глюкокортикоїди (ГК) та 40 пацієнтів (1Б група, 22 чоловіки і 18 жінок середній вік 36,9 ± 2,8 роки), які протягом 6-ти місяців від дебюту захворювання отримували терапію ГК: метилпреднізолон в дозі 0,25 мг/кг на добу (еквівалент дози преднізолону 0,31 мг/кг на добу) протягом 3-х місяців із подальшим поступовим зниженням дози до повної відміни препарату.

До початку проведення досліджень пацієнти надали інформовану згоду на обробку персональних даних згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 110 від 14.02.2012 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються в закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування». Обробка інформації проводилась у відповідності до вимог Закону України «Про захист персональних даних». Етичні аспекти дослідження, що проводилось, були розглянуті на засіданні Комісії з питань етики при ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України **(**протокол № 16 від 29

липня 2019 р.) яке засвідчило, що застосування клініко-інструментальних та лабораторних методів обстеження і лікування хворих за тематикою дисертаційної роботи не суперечить етичним та морально-правовим аспектам науково-дослідної роботи.

Діагноз міокардиту встановлювали на основі положень Робочої групи із захворювань міокарда та перикарда Європейського Товариства Кардіологів (2013 рік) і відповідних рекомендацій з діагностики та лікування міокардиту Асоціації кардіологів України. Наявність міокардиту підтверджували за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця – єдиного на сьогоднішній день в Україні методу візуалізації, за допомогою якого є можливість виявити запальні і фібротичні зміни міокарду. Результати МРТ оцінювали за допомогою так званих Lake Louise Критеріїв (2009 р.), які рекомендовані Міжнародною робочою групою експертів з МРТ-діагностики міокардиту. Для встановлення діагнозу дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП) використовували діагностичний алгоритм Робочої групи із захворювань міокарда та перикарда Європейського Товариства Кардіологів за 2013 рік та положення цієї ж Робочої групи від 2016 року. Крім цього, враховували результати МРТ серця, а також відсутність стійкої позитивної клінічної, ехокардіографічної та рентгенологічної динаміки протягом двох і більше років на фоні стабільних показників комплексного імунологічного обстеження.

Методи дослідження. Імунологічні дослідження проводили у відділі імунології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. В периферичній крові визначали: кількість і відсотковий вміст лімфоцитів із антигенними детермінантами $CD4^+$, $CD3^+8^+$, $CD3^+16^+$, $CD3^-19^+$ на проточному цитофлюориметрі Facscalibur (Becton Dickinson, США); інтенсивність проліферативної відповіді лімфоцитів на специфічний антиген міокарду за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛм); рівні прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-1β (ІЛ-1β), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну 17А (ІЛ-17А) та фактору некрозу пухлини-α (ФНП-α) з використанням тест-систем ТОВ «Вектор-Бест Україна» і протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) за допомогою тест-системи ООО «Цитокін» в сироватці крові методом імуноферментного аналізу; частоту виявлення і середній титр антитіл до міокарду (АТм) за допомогою реакції зв'язування комплементу, вміст імуноглобулінів (Ig) класів М та G методом Manchini; кардіоспецифічні антитіла (АТ) до кардіального L-міозину (КМ) та бета-1 адренорецепторів (β_1-АР) за допомогою тест-системи ЕЛІ-Вісцеротест; експресію Toll-like рецепторів 2-го та 4-го типів на поверхні моноцитів методом проточної цитофлюориметрії на основі дослідження середньої інтенсивності флуоресценції (СІФ).

Для оцінки функціонального класу (ФК) СН за критеріями Нью-Йоркської Асоціації Серця (NYHA) проводили аналіз клінічного стану хворого та тест із 6-хвилинною ходьбою.

Добове (Холтерівське) моніторування ЕКГ проводили на апараті Philips Digitrack TM-plus 3100A, оцінювали відсоткову кількість шлуночкових і

надшлуночкових екстрасистол (ШЕ і НШЕ) відносно кількості нормальних шлуночкових комплексів, наявність пароксизмів нестійкої шлуночкової тахікардії (НШТ), фібриляції передсердь (ФП), атріовентрикулярної (АВ) блокади, блокади ніжок пучка Гіса (БНПГ). Критерієм НШТ вважали наявність тахікардії з 6-ма або більше шлуночковими комплексами тривалістю до 30 секунд згідно Стандартів з діагностики та лікування серцево-судинних захворювань Всеукраїнської Асоціації кардіологів.

Для дослідження структурно-функціонального стану серця виконували трансторакальну двомірну ехокардіографію (ЕхоКГ) на ультразвуковому апараті Aplio Artida SSH – 880 CV, Toshiba Medical System Corporation (Японія). У 2D-режимі в період систоли та діастоли обчислювали кінцево-діастолічний об'єм (КДО) і кінцево-систолічний об'єм (КСО) ЛШ, ФВ ЛШ оцінювали біплановим методом дисків по Сімпсону. Виміряні показники КДО і КСО ЛШ співвідносили до площі поверхні тіла і отримували індексовані показники - ІКДО та ІКСО ЛШ. За допомогою спекл-трекінг (СТ) ЕхоКГ вимірювали величини поздовжньої глобальної систолічної деформації (ПГСД), циркулярної глобальної систолічної деформації (ЦГСД), радіальної глобальної систолічної деформації (РГСД) та швидкості ПГСД (ШПГСД), швидкості ЦГСД (ШЦГСД) і швидкості РГСД (ШРГСД). Для визначення ПГСД та ШПГСД проводили запис відеопетель з трьох стандартних апікальних доступів: чотирьохкамерної, трьохкамерної, та двокамерної позиції з використанням шістнадцятисегментарної моделі будови ЛШ по R. Lang et al. Для визначення ЦГСД, РГСД, ШЦГСД та ШРГСД проводили запис відеопетель по короткій осі ЛШ на рівні папілярних м'язів, при підрахунку брали середні показники деформації та швидкості деформації шести сегментів – по одному сегменту кожної стінки ЛШ в середньому відділі. Аналіз показників деформації і швидкості деформації проводили за допомогою пакету програмного забезпечення Wall Motion Tracking. Результати СТ ЕхоКГ і представляли у вигляді абсолютних показників.

Для моніторингу розмірів серця в динаміці додатково до двомірної ЕхоКГ проводили рентгенографію грудної порожнини на рентгенівському апараті Shimadzu (Японія) в прямій передній проекції з вимірюванням поперечного і поздовжнього розміру серця та розрахунком кардіоторакального індексу.

Магнітно-резонансну томографію (МРТ) серця проводили 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). Оцінювали зображення серця по короткій і довгій осі в 3-х режимах: до введення контрастного препарату (режим T2 Black blood FSat) для виявлення області набряку в міокарді, протягом 3–5 хв. після введення (раннє контрастування) та режимі відстроченого контрастування (ВК) через 10–15 хв. після введення контрастного розчину. В якості контрастної речовини використовували гадовіст. В результаті проведеного МРТ дослідження оцінювали вираженість набряку міокарду та проводили кількісний аналіз ділянок накопичення контрасту у ранню та відстрочену фазу, згідно стандартизованої для

методик візуалізації 17-ти сегментарної будови міокарду ЛШ з оцінкою кількості сегментів ЛШ з запальними змінами (СЗЗ) та кількості сегментів з фібротичними змінами (СФЗ).

З метою виконання статистичної обробки даних була створена комп'ютерна база даних за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, USA) та статистичної програми STATISTICA 10.0 Portable (Statsoft, USA). Вираховували середню величину (M), похибку середньої величини (m), критерій достовірності (t) і значення достовірності (p). Для оцінки достовірності відмінностей в різних клінічних групах використовували тест Ст'юдента. При $p<0,05$ відмінності вважали достовірними. Взаємозв'язок між перемінними визначали за допомогою параметричного кореляційного аналізу. Для вивчення впливу факторів ризику на наявність певної клінічної характеристики проводили оцінку критерію X^2 Пірсона для 1-го ступеня свободи та точного критерію Фішера. Граничні значення показників, що слугували предикторами наявності тих чи інших клінічних характеристик, і довірчі інтервали визначали на основі критерію Стьюдента за допомогою бінарної логістичної регресії та багатофакторного регресійного аналізу. Для оцінки якості бінарної класифікації застосовували ROC-аналіз. Математичні моделі були побудовані з використанням дискримінантного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення. В третьому розділі дисертаційної роботи представлено результати динамічного спостереження за хворими з гострим міокардитом. Всі хворі 1А групи, які були включені в дослідження, в 1-й місяць від клінічного дебюту захворювання мали прояви СН на рівні II або вище ФК за класифікацією NYHA, що підтверджувалося середньою величиною пройденої дистанції (268,3 ± 20,2) м. Основною причиною цього була наявність суттєвих порушень структурно-функціонального стану серця: зниження величини ФВ ЛШ, що склала в середньому по групі (34,2 ± 2,3) % та значної дилатації ЛШ зі збільшенням ІКДО до (109,3 ± 6,8) мл/м^2 та КТІ до (0,61 ± 0,03) ум. од. Підтвердженням значного порушення скоротливої здатності ЛШ слугували також дані, отримані при проведенні СТ ЕхоКГ, - хворі 1А групи характеризувались значним зниженням показників поздовжньої і циркулярної деформації ЛШ та їх швидкостей. За допомогою кореляційного аналізу було встановлено прямі асоціативні зв'язки між активністю імунопатологічних реакцій та порушенням структурно-функціонального стану серця в дебюті захворювання. Так, чим вищим був вміст антитіл до міокарду, прозапальних цитокінів і чим вищою була аутологічна активність клітинної ланки імунітету в 1А групі, тим нижчою була величина ФВ ЛШ та показники глобальної систолічної деформації і тим значнішою дилатація порожнини ЛШ.

Запальні зміни міокарду, що характеризувались присутністю раннього контрастування на Т1 МРТ-зображеннях і/або посиленням інтенсивності Т2 сигналу виявлялись в 1-й місяць від клінічного дебюту захворювання у всіх хворих 1А групи, причому середня кількість сегментів ЛШ, залучених в запальний процес, становила – (6,61 ± 0,51). Відстрочене контрастування

виявлялось в 1-й місяць тільки у 22,2 % хворих, а середня кількість уражених фіброзом сегментів була відносно невеликою і становила 2,70 ± 0,31. Таким чином, основною причиною дилатації і систолічної дисфункції серця в дебюті міокардиту у хворих 1А групи стало ураження значного об'єму міокарду запальними змінами.

Очевидно, що активний запальний процес в міокарді і обумовлене ним ураження структурних елементів серцевого м'яза не могло пройти без залучення провідної системи серця і, як наслідок, розвитку порушень провідності, а також утворення патологічних ектопічних вогнищ, що проявлялись шлуночковими і надшлуночковими порушеннями ритму. Тому цілком логічною є виявлена нами максимальна кількість ШЕ та НШЕ і найбільш висока частота епізодів НШТ в дебюті захворювання з огляду на наявність гострого запального процесу в міокарді та відсутність в більшості випадків відрегульованої схеми медикаментозної терапії на початку захворювання.

Першою контрольною точкою повторного обстеження хворих 1А групи став 6-місячний термін спостереження і вже через півроку в цілому по групі було відмічено позитивну динаміку. Через 6 місяців було констатовано достовірне збільшення величини пройденої дистанції при проведенні 6-хвилинного тесту, хоча достовірний приріст величини ФВ ЛШ на 26,7 % в порівнянні з вихідним показником відбувся тільки через 12 місяців, так само і показник ІКДО достовірно зменшився на 15,6 % лише через 12 місяців.

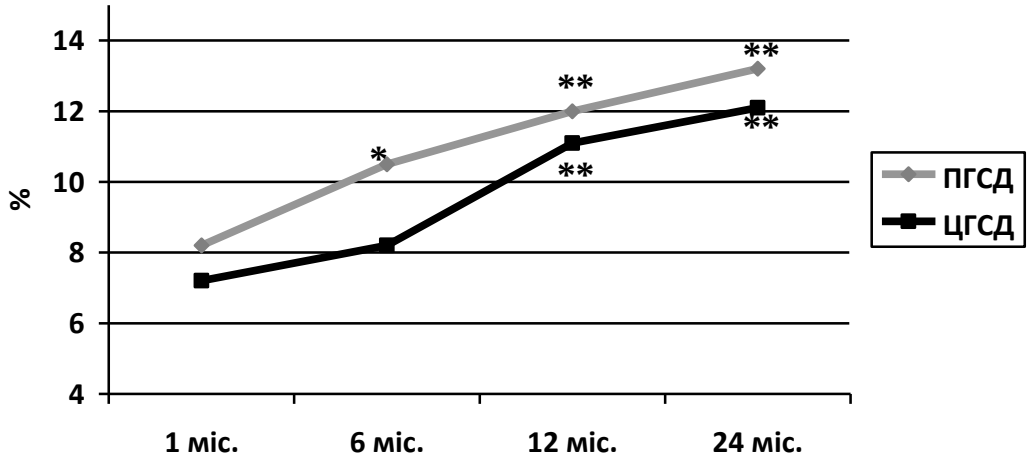

Рис. 1. Динамічні зміни показників поздовжньої і циркулярної систолічної деформації ЛШ у хворих з міокардитом.

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

Тим не менше, можна було стверджувати про наявність чіткої тенденції до покращення скоротливої здатності ЛШ, адже вже через 6 місяців було відмічено достовірне збільшення показника ПГСД ЛШ, приріст якого в порівнянні з

вихідним склав 21,9%, підтвердженням чому стало також і достовірне збільшення ШПГСД. Позитивна динаміка з прогресуючим збільшенням ФВ ЛШ, а також ПГСД і ЦГСД (див. рис.1) і їх швидкостей та одночасним зменшенням ІКДО ЛШ та КТІ утримувалась до 24-го місяця спостереження.

На відміну від дебюту захворювання, коли у всіх пацієнтів на МРТ-зображеннях визначались запальні зміни у вигляді набряку і гіперемії міокарду, через 6 місяців їм на зміну більш ніж у половини хворих (62,5%) були виявлені фібротичні зміни у вигляді відстроченого контрастування, а у 15,5% (7 пацієнтів) патологічні зміни взагалі не виявлялись. У решти хворих спостерігались або запальні зміни у вигляді набряку і гіперемії міокарду, або одночасна присутність запальних і фібротичних змін. Аналогічна тенденція визначалась і при вивченні кількості сегментів ЛШ, уражених патологічними змінами, – так, збільшилась середня кількість сегментів ЛШ, в яких визначалось відстрочене контрастування - з (2,70 ± 0,31) до (4,21 ± 0,34) сегментів ($P < 0,001$).

Отримані дані ЕхоКГ та МРТ можна пояснити поступовим зниженням активності імунопатологічних реакцій через 6 місяців спостереження: було відмічено достовірне зменшення активності РБТЛм, вмісту $CD3^+8^+$ та $CD3^+16^+$, що свідчило про зниження активності клітинної ланки імунітету, так само суттєво знизились рівні прозапальних цитокінів - ІЛ-1β, ФНП-α та ІЛ-17А, а рівень протизапального ІЛ-10 достовірно підвищився. Через 12 і 24 місяці спостерігалось подальше зниження концентрацій прозапальних цитокінів і зменшення активності імунопатологічних реакцій. Закономірною на цьому фоні виглядає висока активність експресії TLR2 та TLR4 в 1-й місяць від початку захворювання, що є одним із факторів, які обумовлюють гіперпродукцію прозапальних цитокінів, достовірне зниження рівня експресії TLR через 6 місяців супроводжувалось і зниженням активності імунопатологічної реакції (рис. 2).

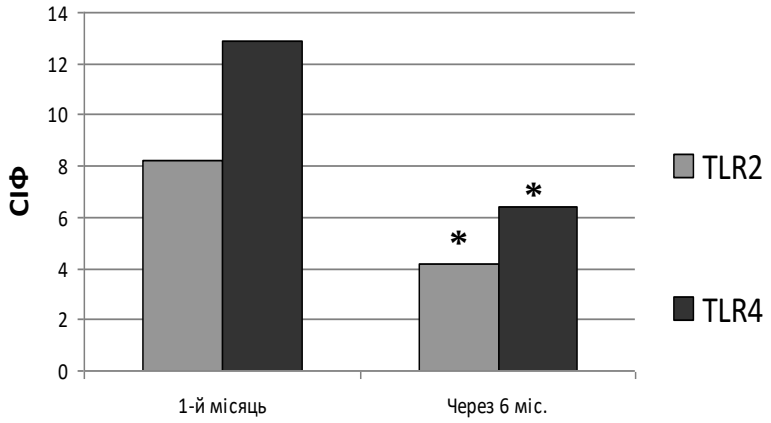

Рис. 2. Динамічні зміни експресії Toll-like рецепторів 2-го та 4-го типу у хворих з гострим міокардитом.

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

Аналіз результатів ХМЕКГ через 6 місяців показав, що в порівнянні з 1-м місяцем відбулося достовірне зменшення відсоткової кількості ШЕ та НШЕ, а також майже двократне зменшення частоти виявлення епізодів НШТ (з 32,0 до 16,6%), при цьому тенденція до подальшого зниження кількості порушень ритму зберігалась до 24-го місяця від початку захворювання.

За допомогою динамічного спостереження в 2-й групі було встановлено, що величина ФВ ЛШ в 1-й місяць від клінічного дебюту захворювання складала в середньому (47,3 ± 2,3) %, а ІКДО ЛШ взагалі не відрізнявся від такого в контрольній групі. Запальні зміни міокарду в 2-й групі виявлялись на початку захворювання в середньому лише в (2,33 ± 0,16) сегментах ЛШ, а через 6 місяців в (1,43 ± 0,11) сегментах ($P < 0,05$), так само досить невелика кількість сегментів як в дебюті захворювання, так і через півроку спостереження, була уражена фібротичними змінами. Відсутністю суттєвих порушень структурно-функціонального стану серця можна пояснити і невелике зниження толерантності до фізичного навантаження за результатами 6-хвилинного тесту – середня величина пройденої дистанції відповідала I функціональному класу СН.

У порівнянні з 1А групою в 2-й групі порушення ритму і провідності все ж зустрічались достовірно рідше, однак частота виявлення НШТ в дебюті захворювання була достатньо високою і склала 18,1 %, а через 6 місяців спостереження зменшилась до 7,2 %. Наявність НШТ як в дебюті захворювання, так і через 6 місяців спостереження, асоціювалась із присутністю відстроченого контрастування на МРТ ($r = 0,62$ та $r = 0,71$ відповідно). Отже, можна зробити заключення, що найбільше клінічне значення у таких хворих мають не результати МРТ серця і ЕхоКГ, які не демонструють суттєвих структурно-функціональних порушень, а саме результати ХМЕКГ, де в першу чергу необхідно звертати увагу на наявність порушень ритму і провідності

На основі вивчення чутливості діагностичних ознак встановлено комплекс критеріїв, що можуть бути використані для діагностики гострого міокардиту зі зниженою ФВ ЛШ: зв’язок клінічних проявів з інфекційно-запальним процесом, поява ШЕ ≥1,0% і/або НШТ, зниження величини ПГСД ЛШ ≤7,0% і ШПГСД ≤0,70 $с^{-1}$, присутність запальних змін міокарду в ≥6,0 сегментах ЛШ, вміст антитіл до кардіального міозину ≥ 3,0 од. опт. пл., експресія TLR4 ≥ 15,0 СІФ та активність РБТЛм ≥7,0%. Діагностичними критеріями гострого міокардиту зі збереженою ФВ ЛШ можуть слугувати: зв’язок клінічних проявів з інфекційно-запальним процесом, ШЕ ≥1,0% і/або НШТ, поява змін сегмента ST і/або зубця Т при ХМЕКГ, зниження величини ПГСД ЛШ ≤10,0, наявність запальних змін міокарду на МРТ в ≥3,0 сегментах ЛШ, активність РБТЛм ≥6,0% та експресія Toll-like рецепторів 4 типу ≥ 12,0 СІФ.

Наступним етапом дослідження, результати якого викладені в 4-му розділі дисертаційної роботи, став аналіз ефективності 6-місячного курсу імуномодифікуючої терапії ГК у хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ (1Б група), що призначався додатково до стандартної терапії СН. Слід зазначити, що до застосування різних схем терапії 1А та 1Б групи були

співставними не тільки за показниками структурно-функціонального стану серця: величинами ФВ ЛШ і КДО ЛШ, ПГСД та ЦГСД, але і за частотою виявлення запальних змін на МРТ серця і середньою кількістю сегментів ЛШ, уражених запальними змінами – в 1А групі їх кількість становила (6,61 ± 0,51), а в 1Б групі – (6,74 ± 0,55) сегментів (P > 0,05). Обидві групи були співставними також і за вихідними показниками імунного статусу: активністю РБТЛм, вмістом лімфоцитів різних популяцій, середнім титром АТм, концентраціями прозапальних цитокінів та кардіоспецифічних аутоантитіл.

В 1Б групі, на відміну від 1А групи, вже через 6 місяців спостереження було відмічено достовірне збільшення не тільки ПГСД на 23,7 %, але і ЦГСД на 25,9 % та ФВ ЛШ на 23,6 %, величина останньої зросла з (35,3 ± 2,4) до (46,5 ± 2,6) % (P < 0,01), також вже через 6 місяців було констатовано зменшення ІКДО ЛШ на 18,6 % (P < 0,05). При проведенні порівняльного аналізу між показниками структурно-функціонального стану серця в 1А та 1Б групі величина ФВ ЛШ в 1Б групі пацієнтів, які отримували ГК, була достовірно вищою у порівнянні з такою в 1А групі – показники склали (46,5 ± 2,6) та (40,1 ± 2,5) % відповідно (P < 0,05). На фоні достовірного збільшення ФВ ЛШ закономірною виглядала наявність статистично значимої різниці ІКДО ЛШ, що склав через 6 місяців лікування в 1А групі (98,7 ± 5,6) мл/м^2, а в 1Б групі 86,1 ± 5,2 мл/м^2 (див. табл. 1). Підтвердженням кращої скоротливої функції ЛШ у хворих, які отримували 6-місячний курс лікування ГК, стали результати СТ ЕхоКГ: так в 1Б групі через півроку спостереження було відмічено на 17,4 % більшу величину ПГСД та на 26,8 % більшу величину ЦГСД у порівнянні із такими в 1А групі (P< 0,05-0,01).

Таблиця 1

Результати ехокардіографічного дослідження у хворих 1А та 1Б груп через 6 місяців лікування

Показники	Величина показника (M±m) через 6 місяців	
	1А група	1Б група
ІКДО ЛШ, мл/м²	98,7 ± 5,6	86,1 ± 5,2*
ФВ ЛШ, %	40,1 ± 2,5	46,5 ± 2,6*
ПГСД, %	10,52 ± 0,67	12,71 ± 0,86*
ЦГСД, %	9,22 ± 0,52	11,83 ± 0,75*
ШПГСД, с$^{-1}$	0,67 ± 0,05	0,82 ± 0,05**
ШЦГСД, с$^{-1}$	0,59 ± 0,04	0,72 ± 0,05*

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

За допомогою порівняльного аналізу було встановлено, що через 6 місяців лікування в 1Б групі виявлялась на 18,1 % менша активність РБТЛм, менший вміст $CD4^+$ на 17,4 %, $CD3^+8^+$ на 15,9 % та $CD3^+19^+$ лімфоцитів на 23,8 % у порівнянні з аналогічними показниками в 1А групі ($P < 0,01$-$0,05$). Крім цього, 1Б група в порівнянні з 1А групою через 6 місяців спостереження характеризувалась майже вдвічі меншим вмістом всіх досліджуваних прозапальних цитокінів: ІЛ-1β, ФНП-α, ІЛ-17А та ІЛ-6. Поясненням значного зниження концентрацій прозапальних цитокінів і показників клітинної ланки імунітету в 1Б групі є виражений вплив терапії ГК на експресію TLR2 та TLR4 на поверхні моноцитів – відповідні показники в 1Б та 1А групах склали (2,21 ± 0,20) і (4,26 ± 0,34) СІФ ($P < 0,001$) та (6,41 ± 0,43) і (3,90 ± 0,31) СІФ ($P < 0,001$). Так само дуже важливим, на нашу думку, став вплив імуномодифікуючої терапії на гуморальну ланку імунітету, адже у хворих 1А групи, які не отримували терапію ГК, на відміну від 1Б групи, через 6 місяців спостереження позитивних зрушень в сторону зниження активності аутоімунних реакцій гуморального типу констатовано не було. Натомість у хворих 1Б групи було встановлено достовірне зниження вмісту ЦІК та IgG, а також зменшення середнього титру АТм, а концентрації кардіоспецифічних антитіл до β_1-АР та кардіального міозину були в декілька разів нижчими від вихідних. При безпосередньому співставленні активності гуморальних біомаркерів в обох групах через 6 місяців спостереження було виявлено суттєві відмінності: так у хворих 1Б групи відмічалася менша частота виявлення антитіл до міокарду, достовірно менший вміст ЦІК та IgG, і, що найголовніше, майже втричі менші концентрації кардіоспецифічних антитіл до β_1-АР та кардіального міозину у порівнянні з такими в 1А групі (рис. 3).

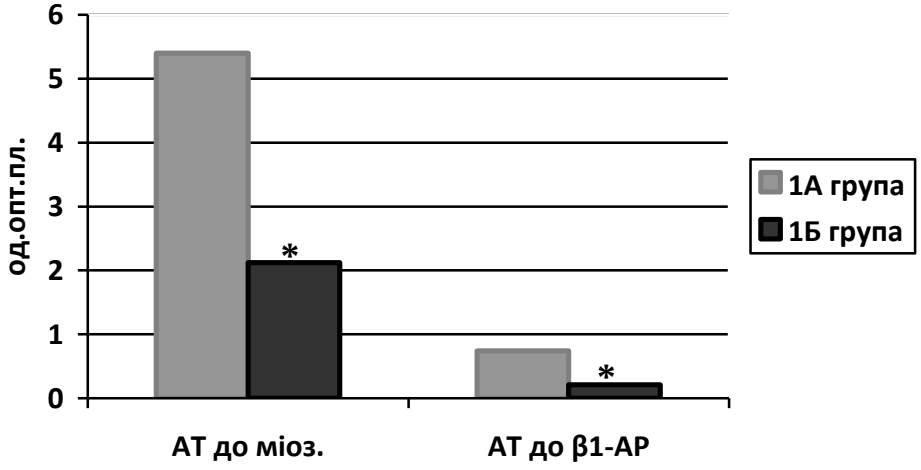

Рис. 3. Вміст кардіоспецифічних антитіл у хворих 1А та 1Б груп через 6 місяців лікування.

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно із такими в 1А групі: * – $P < 0,001$.

Аналіз частоти порушень ритму і провідності показав, що в дебюті захворювання їх частота в 1А і 1Б групі була приблизно однаковою, через 6 місяців спостереження порівняльний аналіз суттєвої різниці в обох групах також не виявив. Очевидно, що відсутність суттєвої різниці частоти виявлення порушень ритму і провідності, в тому числі епізодів НШТ, на фоні кращих показників структурно-функціонального стану серця та меншої середньої кількості сегментів ЛШ, уражених запальними змінами, в 1Б групі був обумовлений більшою середньою кількістю сегментів, в яких визначалося відстрочене контрастування.

Для оцінки віддалених наслідків застосування імуномодифікуючої терапії ГК у хворих 1А та 1Б групи проводились повторні обстеження через 24 місяці після дебюту гострого міокардиту зі зниженою ФВ ЛШ. Частота смерті від усіх причин, була приблизно однаковою: в 1А групі за 2-річний період спостереження померло 4 хворих (8,0%), а в 1Б групі – 3 хворих (7,5%). Частота виявлення інших подій, що входять до класичного переліку MACE (Major Adverse Cardiac Events), також фактично була однаковою - ішемічний інсульт спостерігався у 1 хворого як в 1А групі так і в 1Б групі. Отже, призначення 6-місячного курсу імуномодифікуючої терапії ГК не виявило статистично значимого впливу на частоту розвитку MACE протягом 2-річного періоду спостереження, що було також підтверджено за допомогою ROC-аналізу (AUC = 0,18; $p > 0,05$). Однак, важливим, на нашу думку є той факт, що у хворих 1Б групи середня величина ІКДО ЛШ через 24 місяці спостереження була достовірно меншою у порівнянні з такою в 1А групі – відповідні показники склали (75,1 ± 4,8) та (87,2 ± 5,2) мл/м^2, а величина показника ПГСД в 1Б групі у порівнянні з такою в групі 1А була достовірно більшою. При цьому середні показники величин ФВ ЛШ і ЦГСД в 1Б групі хоча і були більшими ніж в 1А групі, однак достовірної їх різниці встановлено не було, так само не було виявлено достовірних відмінностей величини пройденої дистанції за результатми 6-хвилинного тесту, результати якого в обох групах відповідали І-му ФК СН. Частота виявлення порушень ритму і провідності не мала достовірної різниці, було навіть відмічено тенденцію до більшої частоти їх виявлення в 1Б групі. Також проведено порівняльний аналіз частоти розвитку коморбідних захворювань і станів, що можуть супроводжувати тривалий прийом ГК, - в 1Б групі за 24-місячний період спостереження частіше виявлялась артеріальна гіпертензія, і цукровий діабет, ожиріння, у 2-х хворих (5,4%) спостерігались шлунково-кишкові кровотечі, у 3-х пацієнтів (8,1%) ерозивне ураження шлунка і більше ніж у третини хворих – функціональний гіперкортицизм.

П'ятий розділ дисертаційної роботи присвячено прогнозуванню клінічного перебігу міокардиту і пошуку ранніх прогностичних маркерів тривалої персистенції зниженої ФВ ЛШ, серцевої недостатності, шлуночкових порушень ритму та серцево-судинних подій, а також предикторів ефективності глюкокортикоїдної терапії у хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ.

Для прогнозування несприятливого перебігу гострого міокардиту із наявністю II або вище ФК СН через 12 місяців спостереження за допомогою дискримінантного аналізу була розроблена спеціальна математична модель. Її основу склали два рівняння, за допомогою яких вже в перший місяць від клінічного дебюту міокардиту можна оцінити вірогідність того чи іншого варіанту перебігу захворювання: Y_1 - для наявності другого або вище ФК СН через 12 місяців, Y_0 - для наявності першого функціонального класу СН або її відсутності через 12 місяців.

Y_1 = -66,5 + 1,12×титр АТм + 9,24×АТ до КМ + 15,4×АТ до β_1-АР + 2,88×РБТЛм + 3,10 × TLR2 + 4,65 × TLR4 - 0,42×ФВ ЛШ - 1,48×ПГСД - 1,41×ЦГСД + 0,17×ІКДО ЛШ +17,3 при ≥6 СЗЗ + 14,9 при ≥5 СФЗ

Y_0 = -53,2 + 1,22×титр АТм + 9,44×АТ до КМ + 16,0×АТ до β_1-АР + 2,99×РБТЛм + 3,03 × TLR2 + 4,55 × TLR4 - 0,51×ФВ ЛШ - 1,52×ПГСД - 1,32×ЦГСД + 0,16×ІКДО ЛШ +16,5 при ≥6 СЗЗ + 15,9 при ≥5 СФЗ

Вірогідність наявності другого або вище ФК СН через 12 місяців оцінюється за формулою:

$Y_1/(Y_1 + Y_0)×100\%$

Вірогідність наявності першого ФК СН або її відсутності через 12 місяців оцінюється за формулою:

$Y_0/(Y_1 + Y_0)×100\%$

Чутливість моделі прогнозування персистенції СН склала 84,2%, специфічність - 78,9%, позитивна прогностична цінність – 82,4%, негативна прогностична цінність - 75,9%.

Для прогнозування наявності нестійкої шлуночкової тахікардії у хворих на гострий міокардит може бути використана математична модель, що складається з двох рівнянь, за допомогою яких вже в перший місяць від клінічного дебюту міокардиту зі зниженою ФВ ЛШ після отримання результатів ХМЕКГ, ЕхоКГ та МРТ серця можна оцінити вірогідність того чи іншого варіанту перебігу захворювання: Y_1 - для наявності персистуючих пароксизмів НШТ через 12 місяців спостереження, Y_0 - для відсутності НШТ через 12 місяців спостереження.

Y_1 = -36,2 + 8,92 × ШЕ ≥1% + 0,54×ФВ ЛШ + 0,20×ІКДО ЛШ + 3,70×ПГСД + 3,55×ЦГСД + 23,1×ВК + 15,5 при ≥6 СЗЗ + 35,9 при ≥5 СФЗ

Y_0 = -45,2 + 7,38 × ШЕ ≥1% + 0,47×ФВ ЛШ + 0,19×ІКДО ЛШ + 3,44×ПГСД + 3,59×ЦГСД + 20,1×ВК + 17,1 при ≥6 СЗЗ + 34,2 при ≥5 СФЗ

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

$Y_1/(Y_1 + Y_0)×100\%$

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

$Y_0/(Y_1 + Y_0)×100\%$

Чутливість моделі склала 88,1%, специфічність - 72,9%, позитивна прогностична цінність - 84,6%, негативна прогностична цінність - 78,4%.

На основі ROC-аналізу у хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ обгрунтовано граничні значення імунологічних показників, визначених в 1-й місяць від початку захворювання, що є предикторами персистуючого протягом 12-ти місяців зниження скоротливої здатності ЛШ (на основі показника ФВ ЛШ <40%), до них відносяться: концентрації фактора некрозу пухлини-α в сироватці крові ≥ 15,0 пг/мл та інтерлейкіну-1β ≥ 6,0 пг/мл, вміст антитіл до β_1-адренорецептора ≥ 0,35 од. опт. пл. та гіперекспресія Toll-like рецепторів 4 типу на рівні ≥ 15,0 СІФ в перший місяць від початку. Так само за допомогою ROC-аналізу у хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду ЛШ встановлено, що присутність відстроченого контрастування в клінічному дебюті захворювання в ≥5 сегментах ЛШ є незалежним предиктором персистенції епізодів НШТ, а зниження показника ПГСД ЛШ ≤ 7,0% в 1-й місяць від клінічного дебюту захворювання є предиктором персистенції СН на рівні II або вище ФК через 12 місяців спостереження.

За допомогою багатофакторного регресійного аналізу у хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ було встановлено предиктори ефективності призначення 6-місячного курсу терапії ГК, щодо наявності збереженої ФВ ЛШ через півроку лікування – показники структурно-функціонального стану серця та імунного статусу, визначені в 1-й місяць від початку клінічних симптомів захворювання: рівень експресії TLR2 ≥8 СІФ та TLR4 ≥15 СІФ, показники ПГСД ЛШ ≥8,0% і ЦГСД ЛШ ≥7,5%, наявність запальних змін міокарду і відсутність відстроченого контрастування при проведенні МРТ серця.

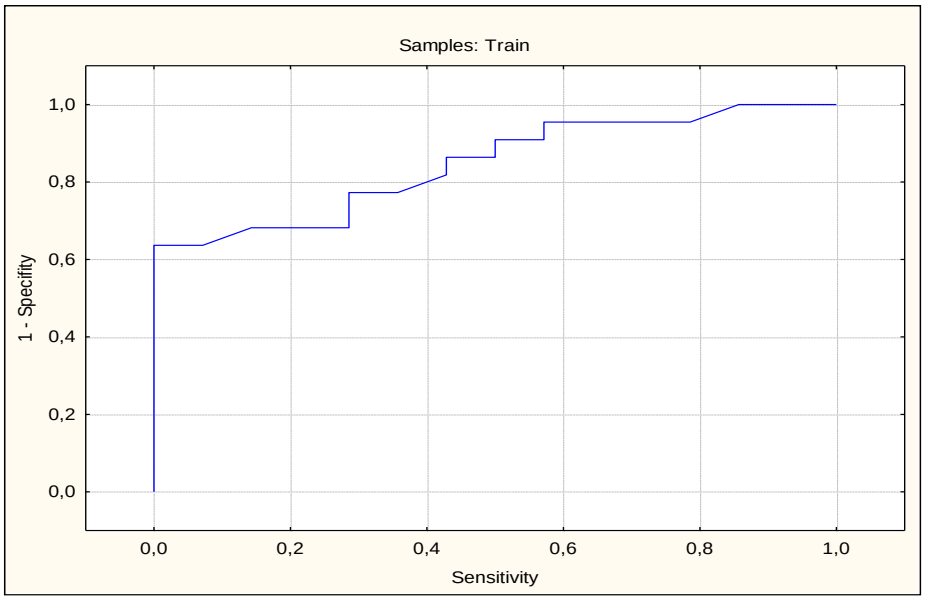

Рис. 4. ROC-крива, що відображає достовірну залежність між комплексом патологічних змін*, виявлених в 1-й місяць від клінічного дебюту міокардиту та частотою виникнення серцево-судинних подій у хворих з міокардитом

Примітка. AUC = 0,84; ДІ – 0,75-0,95; p = 0,022.

Використання ROC-аналізу дозволило виявити предиктори розвитку серцево-судинних подій у хворих з гострим міокардитом протягом наступних 24 місяців від початку захворювання, до яких відносяться наступні патологічні зміни*, виявленні в 1-й місяць від клінічного дебюту захворювання: величина ФВ ЛШ ≤ 30%; зниження ПГСД ЛШ ≤ 7,0%; наявність епізодів НШТ, присутність запальних змін в ≥6 сегментах ЛШ, присутність відстроченого контрастування в ≥5 сегментах ЛШ (рис. 4).

Отримані при проведенні ROC-аналізу граничні значення показників, що слугували предикторами MACE, були підтверджені за допомогою багатофакторного регресійного аналізу, при цьому було виявлено два додаткових фактора, що мали достовірно значиму прогностичну цінність для розвитку серцево-судинних подій у хворих з міокардитом: експресія TLR4 ≥15 СІФ та величина ІКДО ЛШ ≥95 мл/м^2 в 1-й місяць від клінічного дебюту захворювання (табл. 2).

Таблиця 2

Параметри багатофакторної регресійної моделі, яка характеризує вплив показників імунного статусу та структурно-функціонального стану серця на розвиток MACE за 24 місяці спостереження у хворих з міокардитом

Фактори (показники в 1-й місяць)	Параметри моделі					
	β	S_β	a	S_a	t_a	p_a
Експресія TLR4 ≥15 СІФ	0,342	0,122	0,430	0,519	1,513	0,032
ФВ ЛШ ≤30%	0,946	0,143	4,299	0,438	2,789	0,003
ІКДО ЛШ ≥95 мл/м^2	0,587	0,149	2,130	0,414	1,801	0,016
ПГСД ≤7,0%	0,372	0,145	1,014	0,401	1,229	0,033
Наявність НШТ	0,351	0,149	0,815	0,399	1,017	0,046
Запальні зміни в ≥6,0 сегментах ЛШ	0,699	0,139	1,270	0,403	1,591	0,013
Відстрочене контрастування в ≥5,0 сегментах ЛШ	1,072	0,159	3,701	0,430	2,909	<0,001

Модель характеризувалася високою адекватністю (F= 5,96), була точною (R = 0,87) і достовірною (P = 0,032). Згідно значень β коефіцієнтів, найбільший внесок в розвиток MACE за 24 місяці спостереження мала величина ФВ ЛШ ≤30 % та присутність відстроченого контрастування в ≥5,0 сегментах ЛШ в 1-й місяць від початку захворювання – їх внески становили 26,5 та 32,1% відповідно

(p<0,001), а найменший достовірний внесок мала експресія TLR4 ≥15 СІФ.

Шостий розділ дисертації присвячено порівняльній характеристиці імунного статусу та структурно-функціонального стану серця у хворих з хронічним міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ (3-тя група) та ДКМП (4-та група).

За результатами порівняльного дослідження структурно-функціонального стану серця було встановлено що ДКМП характеризується більш вираженою дилатацією ЛШ і більш значним порушенням його скоротливої здатності, свідченням чому став достовірно більший показник ІКДО ЛШ в 4-й групі у порівнянні з таким в 3-й групі – (115,6 ± 7,1) і (90,5 ± 6,3) мл/м^2 (P < 0,01) та достовірно менша величина ФВ ЛШ (27,3 ± 2,1) і (34,6 ± 2,2) % відповідно (P < 0,05). Підтвердженням гіршої скоротливої здатності ЛШ у хворих з ДКМП стали результати СТ ЕхоКГ, що дозволили встановити більші на 25,0 та 28,5 % відповідно значення показників ПГСД і ЦГСД (P < 0,05-0,01), а також достовірно вищий показник ШЦГСД у хворих 3-ї групи в порівнянні з такими в 4-й групі. У хворих 4-ї групи звернуло на себе увагу суттєве зниження показника РГСД, значення якого було достовірно меншим в порівнянні з аналогічним показником 3-ї групи, що також підтверджувалося достовірно нижчим показником ШРГСД ЛШ в 4-й групі.

При аналізі МРТ зображень у хворих 3-ї групи в 53,6 та 55,4 % випадків відповідно визначалося раннє контрастування на Т1-зображеннях та посилення інтенсивності Т2-сигналу, які свідчили про наявність запальних змін, при цьому у 77,2 % хворих на МРТ-зображеннях візуалізувалося відстрочене контрастування, яке свідчило про фібротичні зміни міокарду, натомість у хворих 4-ї групи запальні зміни міокарду на МРТ-зображеннях не визначались. Важливою диференційно-діагностичною знахідкою стало виявлення вдвічі більшої кількості сегментів ЛШ, в яких визначалося відстрочене контрастування, у хворих 4-ї групи у порівнянні з 3-ю - (8,60 ± 0,49) та (4,22 ± 0,27) сегм. відповідно (рис. 5).

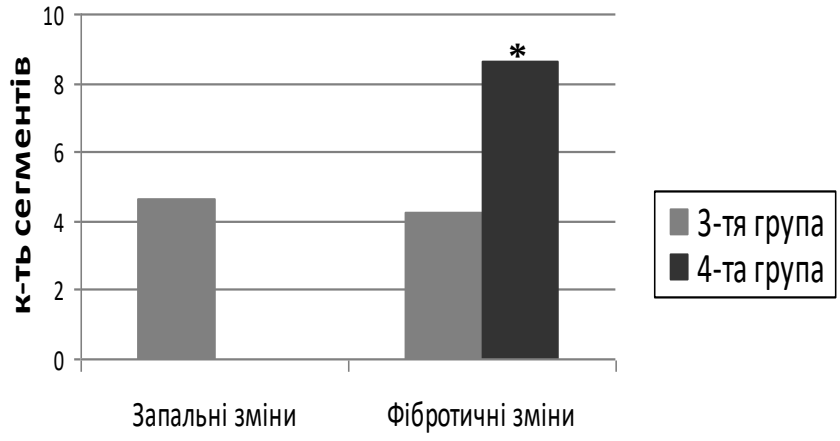

Рис. 5. Кількість сегментів ЛШ, уражених запальними і фібротичними змінами у хворих 3-ї і 4-ї груп.

Примітка. Різниця достовірна порівняно із 3-ю групою: * – P < 0,001.

При проведенні порівняльного аналізу результатів ХМЕКГ, не зважаючи на присутність запальних змін міокарду, у хворих 3-ї групи у порівнянні з 4-ю виявлялась менша відсоткова кількість ШЕ і майже вдвічі рідше реєструвалась НШТ, БНПГ та ФП. Виявлення епізодів НШТ у 41,1 % хворих з ДКМП свідчить про тяжкість захворювання і є прогностично несприятливим фактором, вагоме значення якого в розвитку серцево-судинних подій, зокрема раптової кардіальної смерті, було доведене не в одному проспективному клінічному дослідженні.

Аналіз кореляційних зв'язків між імунологічними маркерами та структурно-функціональними показниками виявив наявність чіткої асоціації між активацією аутоімунних реакцій клітинного імунітету, вмістом прозапальних цитокінів та дилатацією і зниженням систолічної функції ЛШ у хворих з ХМ. Так у пацієнтів 3-ї групи виявлялись достовірні кореляційні зв'язки між активністю РБТЛм, що характеризує аутосенсибілізацію Т-лімфоцитів до тканин міокарду, і ІКДО та ФВ ЛШ ($r = 0,64$ та $r = -0,70$ відповідно; $P < 0,01$), а також ЦГСД ($r = -0,76$; $P<0,01$). Так само, тільки в 3-й групі виявлялись достовірні зворотні кореляційні зв'язки між концентраціями прозапальних цитокінів ІЛ-1β та ФНП-α і ехокардіографічними показниками, що характеризують скоротливу здатність ЛШ, - ФВ ЛШ, ПГСД та ЦГСД. У хворих з ДКМП подібних асоціативних зв'язків виявлено майже не було, тим не менше, як і при ХМ, простежувалась чітка асоціація між аутологічною гіперреактивністю гуморальної ланки імунітету і всіма ехокардіографічними показниками. У хворих з ХМ імунологічні показники, що характеризують активність клітинної ланки та прозапальних цитокінів (РБТЛм, ІЛ-1β, ФНП-α) мали прямий кореляційний зв'язок із кількістю сегментів ЛШ, уражених запальними змінами, в той час як у пацієнтів з ДКМП чітку асоціацію з кількістю сегментів, в яких визначалось відстрочене контрастування мав тільки вміст кардіоспецифічних антитіл.

Застосування статистичного аналізу з визначенням точного критерію Фішера та критерію X^2 Пірсона дозволило встановити граничні значення показників, що слугували маркерами наявності тих чи інших структурно-функціональних порушень у хворих з ХМ і ДКМП. Так, у пацієнтів з ХМ концентрації ФНП-α ≥ 10,0 пг/мл і ІЛ-1β ≥ 5,0 пг/мл, активність РБТЛм ≥ 6,0 %, а також вміст АТ до КМ ≥ 3,0 од. опт. пл. та АТ до до β1-АР ≥ 0,35 од. опт. пл. асоціювалися з наявністю запальних змін в 6 або більше сегментах ЛШ при проведенні МРТ серця, тобто значним об'ємом запального ураження ЛШ. Натомість у хворих з ДКМП серед імунологічних показників тільки вищенаведений вміст кардіоспецифічних антитіл мав прямий зв'язок із структурно-функціональними порушеннями - зниженням ФВ ЛШ ≤ 30% та ПГСД ≤ 6,5 %.

Велика кількість сегментів ЛШ, уражених запальними змінами (≥ 6), у хворих з ХМ мала чітку асоціацію зі зниженням ФВ ЛШ та ПГСД. У хворих з ДКМП порушення скоротливої здатності ЛШ асоціювалось в першу чергу із великою кількістю сегментів ЛШ, в яких визначалось відстрочене

контрастування: наявність фібротичних змін в ≥ 9 сегментах мала чіткий асоціативний зв'язок зі зниженням ФВ ЛШ ≤ 30%, ПГСД ≤ 6,5 %, ЦГСД ≤ 6,0 % та РГСД ≤ 12,0 %. Прямий зв'язок об'єму фібротичного ураження з показником РГСД донині не був описаний в доступних літературних джерелах і є свідченням глибокого ураження скоротливого апарату серцевого м'яза у хворих з ДКМП.

Застосування багатофакторного регресійного аналізу дозволило встановити, що у хворих 3-ї групи основну роль в наявності СН III або вище ФК за класифікацією NYHA мали наступні фактори: концентрація ФНП-α ≥10,0 пг/мл, вміст АТ до КМ ≥3,0 од. опт. пл., величини ФВ ЛШ ≤ 30% та ПГСД ≤ 7,0%, а також наявність запальних зміни в ≥6,0 сегментах ЛШ, причому найбільш вагомий внесок мали ФВ ЛШ та ПГСД. Стосовно присутності епізодів НШТ у хворих з ХМ, то тут основну роль відігравали такі фактори: величини ІКДО ЛШ ≥95 мл/м^2, ФВ ЛШ ≤ 30% та ПГСД ≤ 7,0% і присутність запальних змін в ≥6,0 сегментах ЛШ та відстроченого контрастування в ≥5,0 сегментах ЛШ, найбільш значущими з них були ІКДО ЛШ та велика кількість сегментів ЛШ, в яких реєструвалось відстрочене контрастування на МРТ. У хворих з ДКМП спостерігалась інша картина - основну роль в наявності СН III або вище ФК мали наступні фактори: вміст АТ до КМ ≥3,0 од. опт. пл. та АТ до β_1-АР ≥0,35 од. опт. пл., величини ІКДО ЛШ ≥110 мл/м^2, ФВ ЛШ ≤ 30%, ЦГСД ≤ 6,0% та РГСД ≤12,0 %, а також наявність відстроченого контрастування в ≥9,0 сегментах ЛШ. Факторами, від яких в основному залежала присутність епізодів НШТ у хворих 4-ї групи стали: величини ІКДО ЛШ ≥110 мл/м^2, ФВ ЛШ ≤ 30%, ЦГСД ≤ 6,0% та РГСД ≤12,0 %, а також наявність відстроченого контрастування в ≥9,0 сегментах ЛШ. Найбільшу роль як в наявності III або вище ФК СН, так і в присутності епізодів НШТ, у хворих з ДКМП відігравали ІКДО ЛШ та присутність відстроченого контрастування в ≥9,0 сегментах ЛШ.

На основі проведених досліджень було виділено комплекс діагностичних ознак, що можуть слугувати додатковими критеріями при проведенні диференційної діагностики хронічного міокардиту та ДКМП: для дилатаційної кардіоміопатії, на відміну від хронічного міокардиту, характерною є відсутність активації імунопатологічних реакцій за виключенням наявності кардіоспецифічних антитіл до β_1-адренорецептора та кардіального міозину, ІКДО ЛШ ≥110 мл/м^2, показники циркулярної і радіальної глобальної систолічної деформації міокарду ≤6,0 % і ≤12,0 % відповідно та відсутність запального ураження серцевого м'яза на фоні наявності відстроченого контрастування в ≥ 9,0 сегментах ЛШ при проведенні МРТ серця.

Отже, підсумовуючи вищевикладене, за результатами дисертаційної роботи було удосконалено сучасні підходи до діагностики, прогнозування перебігу і лікування хворих з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією. Основним науковим і практичним результатом проведеного дослідження стало виявлення діагностичних маркерів міокардиту та ДКМП, встановлення предикторів і розробка прогностичних моделей для раннього прогнозування персистенції порушення скоротливої здатності ЛШ, серцевої недостатності, порушень ритму

серця і серцево-судинних подій у хворих з гострим міокардитом, а також оцінка доцільності призначення імуномодифікуючої терапії ГК і визначення предикторів її ефективності.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі здійснено теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення актуальної проблеми кардіології - проведено наукове обгрунтування нових підходів до діагностики, прогнозування перебігу і лікування хворих з гострим міокардитом на основі динамічного спостереження із вивченням особливостей розвитку і прогресування запального процесу в міокарді, ремоделювання серця та перебігу серцевої недостатності; удосконалено принципи та методи діагностики і диференційної діагностики хронічного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії.

1. Встановлено комплекс діагностичних критеріїв гострого міокардиту зі зниженою фракцією викиду ЛШ: зв'язок клінічних проявів з інфекційно-запальним процесом, поява шлуночкової екстрасистолії ≥1,0% і/або епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії, зниження величини показника поздовжньої систолічної деформації ЛШ ≤7,0% і його швидкості ≤0,70 $с^{-1}$, присутність запальних змін міокарду в ≥6,0 сегментах ЛШ, вміст антитіл до кардіального міозину ≥ 3,0 од. опт. пл., екпресія Toll-like рецепторів 4 типу ≥ 15,0 СІФ та активність реакції бласттрансформації лімфоцитів, індукованих міокардом ≥7,0%. Діагностичними критеріями гострого міокардиту зі збереженою фракцією викиду ЛШ можуть слугувати: зв'язок клінічних проявів з інфекційно-запальним процесом, поява шлуночкової екстрасистолії ≥1,0% і або епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії, поява змін сегмента ST і/або зубця Т при ХМЕКГ, зниження величини показника поздовжньої систолічної деформації ЛШ ≤10,0, наявність запальних змін міокарду на МРТ в ≥3,0 сегментах ЛШ, активність реакції бласттрансформації лімфоцитів, індукованих міокардом ≥6,0% та екпресія Toll-like рецепторів 4 типу ≥ 12,0 СІФ.

2. За результатами динамічного спостереження протягом 24-х місяців було встановлено, що відновлення скоротливої здатності серця у хворих з міокардитом зі зниженою фракцією викиду ЛШ розпочинається зі збільшення показника поздовжньої глобальної систолічної деформації ЛШ на 21,9% ($P < 0,05$), що спостерігається вже через 6 місяців від клінічного дебюту захворювання на фоні зменшення кількості сегментів ЛШ, уражених запальним процесом, а достовірне збільшення величини фракції викиду на 26,7 % ($P < 0,01$) та зменшення кінцево-діастолічного об'єму ЛШ на 15,6 % ($P < 0,05$) спостерігалось лише через 1 рік від дебюту захворювання.

3. У хворих з гострим міокардитом зі збереженою фракцією викиду ЛШ виявлено залучення відносно невеликої кількості сегментів ЛШ в запальний процес (в середньому 2,33 ± 0,16), що не призводило до дилатації та зниження скоротливої здатності ЛШ і суттєвого порушення толерантності до фізичного

навантаження; найбільш значущими клінічними проявами захворювання у цих хворих виступають порушення серцевого ритму і провідності, зокрема наявність епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії, що виявлялась в 1-й місяць та через 6 місяців від початку захворювання в 18,1 та 7,2 % випадків відповідно і асоціювалась з присутністю відстроченого контрастування при проведенні МРТ серця (r = 0,62 та r = 0,71 відповідно).

4. Використання глюкокортикоїдів у хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду ЛШ через 6 місяців призводить до вираженого ефекту зниження активності імунопатологічних реакцій клітинного і гуморального типу та зменшення концентрацій прозапальних цитокінів і кардіоспецифічних антитіл, що супроводжується суттєво меншим запальним ураженням ЛШ (приблизно в 2 рази меншим об'ємом запального ураження) у порівнянні з хворими, які приймали лише стандартну терапію серцевої недостатності; однак застосування глюкокортикоїдів супроводжувалось більш частою наявністю відстроченого контрастування і більшим на 29,5% об'ємом фібротичного ураження ЛШ.

5. Доведено, що застосування 6-місячного курсу терапії глюкокортикоїдами додатково до стандартної терапії серцевої недостатності у хворих з гострим міокардитом є доцільним для більш швидкого відновлення скоротливої здатності (на основі достовірного збільшення величини ФВ ЛШ на 23,6 %, показників поздовжньої і циркулярної глобальної деформації ЛШ на 23,7 % та 25,9 % відповідно через 6 місяців спостереження) і зменшення кінцево-діастолічного об'єму ЛШ (на основі достовірного зниження величини ІКДО ЛШ на 18,6 % через 6 місяців), однак призначення глюкокортикоїдів не впливало на наявність порушень ритму і провідності у таких хворих, а також на частоту настання серцево-судинних подій за 24 місяці спостереження.

6. Предикторами ефективності призначення 6-місячного курсу терапії глюкокортикоїдами, щодо наявності збереженої фракції викиду ЛШ через півроку лікування, у хворих з гострим міокардитом можуть слугувати наступні показники, визначені в 1-й місяць від початку клінічних симптомів захворювання: рівень експресії Toll-like 2-го ≥8 СІФ та Toll like рецепторів 4-го типу ≥15 СІФ, поздовжня глобальна систолічна деформація ЛШ ≥8,0%, циркулярна глобальна систолічна деформація ЛШ ≥7,5%, наявність запальних змін міокарду і відсутність відстроченого контрастування при проведенні МРТ серця.

7. За допомогою дискримінантного аналізу розроблено математичні моделі для раннього прогнозування несприятливого перебігу гострого міокардиту: наявності зниженої фракції викиду ЛШ, другого або вище функціонального класу СН та персистенції нестійкої шлуночкової тахікардії (≥1 епізоду за добу) через 12 місяців від клінічного дебюту захворювання, а також математичну модель для прогнозування ефективності призначення 6-місячного курсу імуномодифікуючої терапії глюкокортикоїдами, що характеризується високою чутливістю (76,2 %) та специфічністю (79,4 %), і за допомогою якої вже в 1-й місяць від дебюту

захворювання можна в відсотковому відношенні оцінити вірогідність наявності зниженої або збереженої фракції викиду ЛШ через 6 місяців прийому терапії глюкокортикоїдами.

8. На основі ROC-аналізу у хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду ЛШ обгрунтовано граничні значення імунологічних показників, визначених в 1-й місяць від початку захворювання, що є предикторами персистуючого протягом 12-ти місяців зниження скоротливої здатності ЛШ (на основі показника фракції викиду ЛШ <40%), до них відносяться: концентрації фактора некрозу пухлини-α в сироватці крові ≥ 15,0 пг/мл та інтерлейкіну-1β ≥ 6,0 пг/мл, вміст антитіл до β_1-адренорецептора ≥ 0,35 од. опт. пл. та гіперекспресія Toll-like рецепторів 4 типу на рівні ≥ 15,0 СІФ в перший місяць від початку.

9. У хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду ЛШ встановлено, що присутність відстроченого контрастування (фібротичних/некротичних змін міокарду) в клінічному дебюті захворювання в ≥5 сегментах ЛШ є незалежним предиктором персистенції епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії, а зниження показника поздовжньої глобальної деформації ЛШ ≤ 7,0% в перший місяць від клінічного дебюту захворювання є предиктором персистенції серцевої недостатності на рівні другого або вище функціонального класу через 12 місяців спостереження.

10. Виявлено предиктори розвитку серцево-судинних подій у хворих з гострим міокардитом протягом наступних 24 місяців від початку захворювання, до яких відносяться наступні патологічні зміни, виявленні в 1-й місяць від клінічного дебюту захворювання: величина фракції викиду ЛШ ≤ 30%; зниження поздовжньої глобальної систолічної деформації ЛШ ≤ 7,0%; наявність епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії, присутність запальних змін в ≥6 сегментах ЛШ, присутність відстроченого контрастування в ≥5 сегментах ЛШ.

11. Встановлено, що у хворих з хронічним міокардитом ураження запальним процесом ≥6 сегментів ЛШ має прямий вплив на зниження скоротливої здатності ЛШ, безпосереднім доказом чому є його асоціація із показниками фракції викиду ЛШ ≤ 30% і поздовжньої глобальної систолічної деформації ЛШ ≤ 7,0%, тоді як у хворих з дилатаційною кардіоміопатією основною причиною зниження скоротливої функції серця є значний об'єм фібротичного ураження ЛШ - присутність відстроченого контрастування в ≥9 сегментах є фактором, що обумовлює зниження фракції викиду ЛШ ≤ 30%, поздовжньої, циркулярної та радіальної глобальної систолічної деформації ЛШ до ≤ 6,5 %, ≤ 6,0 % та ≤ 12,0 % відповідно.

12. На основі багатофакторного регресійного аналізу у хворих з хронічним міокардитом було встановлено граничні значення показників, що асоціювались з наявністю III або вище функціонального класу СН: концентрація фактора некрозу пухлини-α ≥10,0 пг/мл, вміст антитіл до кардіального міозину ≥3,0 од. опт. пл., величини фракції викиду ЛШ ≤ 30% та поздовжньої глобальної систолічної деформації ЛШ ≤ 7,0%, наявність запальних зміни в ≥6,0 сегментах ЛШ, а також

граничні значення показників, асоційовані із присутністю епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії: величини індексу кінцево-діастолічного об'єму ЛШ ≥95 мл/м^2, фракції викиду ЛШ ≤ 30%, поздовжньої глобальної систолічної деформації ≤ 7,0%, присутність запальних змін в ≥6,0 сегментах ЛШ і відстроченого контрастування в ≥5,0 сегментах ЛШ.

13. У хворих з дилатаційною кардіоміопатією граничними значеннями показників, що асоціювались з наявністю III або вище функціонального класу СН та присутністю епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії, слугували: величини індексу кінцево-діастолічного об'єму ЛШ ≥110 мл/м^2, фракції викиду ЛШ ≤ 30%, циркулярної глобальної систолічної деформації ≤ 6,0% та радіальної глобальної систолічної деформації ≤12,0 %, а також наявність відстроченого контрастування в ≥9,0 сегментах ЛШ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворі з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду ЛШ потребують комплексного діагностичного підходу із застосуванням сучасних методів діагностики, основними з яких є ехокардіографія зі спекл-трекінг, рентгенографія грудної порожнини, Холтерівське моніторування ЕКГ, магнітно-резонансна томографія серця та імунологічні дослідження із визначенням кардіоспецифічних маркерів запального ураження серця з обов'язковими повторними обстеженнями для аналізу динамічних змін структурно-функціонального стану серця та імунного статусу і контролю ефективності терапії, що застосовується.

2. При проведенні диференційної діагностики хронічного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії необхідно враховувати комплекс наступних діагностичних ознак: для дилатаційної кардіоміопатії, на відміну від хронічного міокардиту, характерною є відсутність активації імунопатологічних реакцій за виключенням наявності кардіоспецифічних антитіл до β_1-адренорецептора та кардіального міозину, індекс кінцево-діастолічного об'єму ЛШ ≥110 мл/м^2, показники циркулярної і радіальної глобальної систолічної деформації міокарду ≤6,0 % і ≤12,0 % відповідно та відсутність запального ураження серцевого м'яза на фоні наявності відстроченого контрастування в ≥ 9,0 сегментах ЛШ при проведенні МРТ серця.

3. Для клінічного моніторингу хворих з гострим міокардитом зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, незважаючи на стабільні показники структурно-функціонального стану серця і відсутність проявів тяжкої серцевої недостатності, принципово обов'язковим є динамічне спостереження із проведенням повторного добового моніторування електрокардіограми на предмет виявлення шлуночкових порушень ритму, зокрема епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії.

4. Призначення 6-місячного курсу імуномодифікуючої терапії

глюкокортикоїдами в дозі еквівалентній метилпреднізолону 0,25 мг/кг (0,31 мг/кг в перерахунку на преднізолон) маси тіла з метою більш швидкого відновлення скоротливої здатності та зменшення кінцево-діастолічного об'єму ЛШ може бути рекомендовано хворим з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду ЛШ з наявністю наступних діагностичних маркерів: рівня експресії Toll-like 2-го типу ≥8 СІФ та Toll like рецепторів 4-го типу ≥15 СІФ, величиною поздовжньої глобальної систолічної деформації ЛШ ≥8,0%, циркулярної глобальної систолічної деформації ЛШ ≥7,5%, наявністю запальних змін міокарду і відсутністю відстроченого контрастування при проведенні МРТ серця.

5. Для прогнозування несприятливого перебігу гострого міокардиту із наявністю II або вище функціонального класу серцевої недостатності через 12 місяців спостереження може бути використана спеціальна математична модель. Її основу складають два рівняння, за допомогою яких вже в перший місяць від клінічного дебюту міокардиту можна оцінити вірогідність того чи іншого варіанту перебігу захворювання: Y_1 - для наявності другого або вище ФК СН через 12 місяців, Y_0 - для наявності першого функціонального класу СН або її відсутності через 12 місяців.

Y_1 = -66,5 + 1,12×титр АТм + 9,24×АТ до КМ + 15,4×АТ до β_1-АР + 2,88×РБТЛм + 3,10 × TLR2 + 4,65 × TLR4 - 0,42×ФВ ЛШ - 1,48×ПГСД - 1,41×ЦГСД + 0,17×ІКДО ЛШ +17,3 при ≥6 СЗЗ + 14,9 при ≥5 СФЗ

Y_0 = -53,2 + 1,22×титр АТм + 9,44×АТ до КМ + 16,0×АТ до β_1-АР + 2,99×РБТЛм + 3,03 × TLR2 + 4,55 × TLR4 - 0,51×ФВ ЛШ - 1,52×ПГСД - 1,32×ЦГСД + 0,16×ІКДО ЛШ +16,5 при ≥6 СЗЗ + 15,9 при ≥5 СФЗ

Вірогідність наявності другого або вище ФК СН через 12 місяців оцінюється за формулою:

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

Вірогідність наявності першого ФК СН або її відсутності через 12 місяців оцінюється за формулою:

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

Чутливість моделі прогнозування склала 84,2%, специфічність - 78,9%. Позитивна прогностична цінність – 82,4%, негативна прогностична цінність - 75,9%. (Патент України на винахід № 116864 МПК A61B5/0402 (2006.01).

6. Для прогнозування наявності епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії у хворих на гострий міокардит може бути використана математична модель, що складається з двох рівнянь, за допомогою яких вже в перший місяць від клінічного дебюту міокардиту зі зниженою фракцією викиду ЛШ після отримання результатів Холтерівського моніторування ЕКГ, ехокардіографії та магнітно-резонансної томографії серця можна оцінити вірогідність того чи іншого варіанту перебігу захворювання: Y_1 - для наявності персистуючих епізодів НШТ через 12 місяців спостереження, Y_0 - для відсутності НШТ через 12 місяців спостереження.

Y_1 = -36,2 + 8,92 × ШЕ ≥1% + 0,54×ФВ ЛШ + 0,20×ІКДО ЛШ + 3,70×ПГСД + 3,55×ЦГСД + 23,1×ВК + 15,5 при ≥6 СЗЗ + 35,9 при ≥5 СФЗ

Y_0 = -45,2 + 7,38 × ШЕ ≥1% + 0,47×ФВ ЛШ + 0,19×ІКДО ЛШ + 3,44×ПГСД + 3,59×ЦГСД + 20,1×ВК + 17,1 при ≥6 СЗЗ + 34,2 при ≥5 СФЗ

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

$Y_1/(Y_1 + Y_0)×100\%$

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

$Y_0/(Y_1 + Y_0)×100\%$

Модель характеризується високою чутливістю - 88,1%, специфічністю 72,9%. Позитивна прогностична цінність моделі - 84,6%, негативна прогностична цінність - 78,4%.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Чернюк СВ. Оцінка взаємозв'язку структурних змін серця із порушеннями серцевого ритму у хворих з дифузним міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2016; 1(1): 57–62.

2. Чернюк СВ. Оцінка ефективності застосування глюкокортикостероїдів у пацієнтів з міокардитом. Експериментальна і клінічна медицина. 2017; 4(77): 83-88.

3. Чернюк СВ. Пошук нових можливостей для прогнозування клінічного перебігу міокардиту. Світ медицини та біології. 2018; 2(64): 93–97. DOI 10.26724/2079-8334-2018-2-64-93-97.

4. Чернюк СВ. Обгрунтування використання імуносупресивної терапії у пацієнтів з гострим міокардитом. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018; 1:185-189.

5. Чернюк СВ. Прогнозування ефективності імуносупресивної терапії у хворих із гострим міокардитом. Експериментальна і клінічна фізіологія та біохімія. 2019; 2(86):59-65.

6. Чернюк СВ. Предиктори несприятливого перебігу міокардиту зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019; 2:251-257.

7. Cherniuk S. Speckle-tracking parameters as predictors of left ventricular systolic dysfunction in patients with myocarditis. Запорізький медичний журнал. 2018; 20(4): 471–474. DOI: 10.14739/2310-1210. 2018.4.1355436.

8. Cherniuk SV. Search for prognostic markers of heart failure in patients with clinically suspected myocarditis. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2016; 2(20): 396–399.

9. Чернюк СВ. Динамічні зміни структурно-функціонального стану серця у хворих на гострий міокардит. Запорізький медичний журнал. 2019; 21(5): 576 – 581. DOI: 10.14739/2310-1210.2019.5.179404.

10. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ, Даниленко ОО, Кириченко

РМ, Гіреш ЙЙ, Тітов ЄЮ, Полєнова НС. Міокардит: сучасний стан проблеми і пошук нових підходів до діагностики. Український кардіологічний журнал. 2016; 6:15–24. (Автором сформульовано ідею дослідження, проведено статистичну обробку і аналіз результатів, прийнято безпосередню участь в написанні тексту статті і формулюванні висновків та підготовці статті до друку).

11. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Гавриленко ТІ, Федьків СВ, Чернюк СВ, Кириченко РМ, Даниленко ОО. Особливості імунного статусу та структурних змін серця в пацієнтів з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією. Укр. кардіол. журн. 2016; 4:74–79. (Автор самостійно проводив статистичну обробку і аналіз результатів дослідження, прийняв безпосередню участь в написанні тексту статті і формулюванні висновків та підготовці статті до друку).

12. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Федьків СВ, Чернюк СВ, Кириченко РМ, Дмитриченко ОВ. Дослідження варіабельності серцевого ритму та структурно-функціонального стану серця в пацієнтів з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією. Укр. кардіол. журн. 2016; 2:48-53. (Автором сформульовано ідею дослідження, проведено статистичну обробку і аналіз результатів, прийнято безпосередню участь в написанні тексту статті і формулюванні висновків та підготовці статті до друку).

13. Воронков ЛГ, Чернюк СВ. Характеристика иммунного статуса и структурно-функционального состояния сердца у пациентов с диффузным миокардитом в динамике заболевания. Укр. ревм. журн. 2014; 56(2):40-44. (Автором створено базу даних, проведено статистичну обробку і аналіз результатів дослідження, прийнято участь в написанні тексту статті і формулюванні висновків та підготовці статті до друку).

14. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ, Кириченко РМ. Прогнозування перебігу міокардиту на основі комплексного аналізу імунного статусу та структурно-функціонального стану серця. Укр. кардіол. журн. 2017; 5: 68-74. (Автор самостійно проводив статистичну обробку і аналіз результатів дослідження, прийняв безпосередню участь в написанні тексту статті і формулюванні висновків та підготовці статті до друку).

15. Чернюк СВ, Кириченко РМ. Вивчення динамічних змін варіабельності ритму серця у хворих з міокардитом. Львівський медичний часопис. 2017; 3(23): 4–9. (Автором сформульовано ідею дослідження, проведено статистичну обробку і аналіз результатів, прийнято участь в написанні тексту статті і формулюванні висновків та підготовці статті до друку).

16. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Федьків СВ, Чернюк СВ, Кириченко РМ. Динаміка показників структурно-функціонального стану серця та порушень серцевого ритму в пацієнтів з міокардитом протягом 12 місяців спостереження. Укр. кардіол. журн. 2018; 1:73-79. (Автор самостійно проводив статистичну обробку і аналіз результатів дослідження, прийняв безпосередню участь в написанні тексту статті і формулюванні висновків та підготовці статті до друку).

17. Чернюк СВ, Козлюк АС, Кириченко РМ. Інструментальна діагностика міокардиту: сучасні можливості. Лікарська справа. 2018; 3-4(1147): 63–67.

(Автор самостійно проводив статистичну обробку і аналіз результатів дослідження, прийняв безпосередню участь в написанні тексту статті і формулюванні висновків та підготовці статті до друку).

18. Чернюк СВ, Козлюк АС. Опрацювання нових підходів до діагностики дифузного міокардіту та дилатаційної кардіоміопатії. Львівський медичний часопис. 2018; 3: 10-16. (Автор самостійно проводив статистичну обробку і аналіз результатів дослідження, прийняв безпосередню участь в написанні тексту статті і формулюванні висновків та підготовці статті до друку).

19. Чернюк СВ, Козлюк АС. Вивчення ефективності застосування глюкокортикоїдів у хворих з хронічним міокардитом. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018; 4:686-690. (Автором розроблено дизайн дослідження, проведено статистичний аналіз результатів, прийнято безпосередню участь в написанні тексту статті і формулюванні висновків та підготовці статті до друку).

20. Гавриленко ТІ, Чернюк СВ, Підгайна ОА, Рижкова НО, Якушко ЛВ. Визначення діагностичної і прогностичної ролі імунологічних біомаркерів у пацієнтів з міокардитом. Світ медицини та біології. 2019; 2(68): 34–39. DOI 10.26724/2079-8334-2019-2-68-34-39. (Автор самостійно проводив статистичну обробку і аналіз результатів дослідження, прийняв безпосередню участь в написанні тексту статті і формулюванні висновків та підготовці статті до друку).

21. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ, Тітова НС, Гіреш ЙЙ, Кириченко РМ, Дмитриченко ОВ, Тітов ЄЮ. Порівняльний аналіз структурно-функціонального стану серця у хворих з хронічним міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією. Український кардіологічний журнал. 2019; 1: 72–78. (Автор самостійно проводив статистичну обробку і аналіз результатів дослідження, прийняв участь в написанні тексту статті і формулюванні висновків та підготовці статті до друку).

22. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ, Кириченко РМ, Тітова НС, Гіреш ЙЙ, Дмитриченко ОВ. Клінічний перебіг гострого міокардіту зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Український кардіологічний журнал. 2019; 3(26): 62-68. (Автор самостійно проводив статистичну обробку і аналіз результатів дослідження, прийняв безпосередню участь в написанні тексту статті і формулюванні висновків та підготовці статті до друку).

23. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ, Кириченко РМ, Тітов ЄЮ Гіреш ЙЙ. Імуносупресивна терапія у хворих на міокардит: обгрунтування для використання в клінічній практиці. Український кардіологічний журнал. 2019; 4: 80–91. (Автор самостійно проводив статистичну обробку і аналіз результатів дослідження, прийняв безпосередню участь в написанні тексту статті і формулюванні висновків та підготовці статті до друку).

24. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ, Кириченко РМ. Патент України на винахід № 116864 МПК A61B5/0402 (2006.01). Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих з міокардитом. Заявник і власник патенту ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка

М.Д. Стражеска» НАМН України. – Заявл. 18.08.2017; опубл. 10.05.2018, Бюл. № 9. – С. 14. (Автор самостійно сформулював ідею даного способу, провів статистичну обробку і аналіз результатів дослідження, прийняв безпосередню участь в підготовці і поданні заявки на патент).

25. Cherniuk S. Prognostic role of speckle-tracking echocardiography in patients with myocarditis. Eur Heart J. 2017; 38 (Suppl.): 741 – 42.

26. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ, Кириченко РМ. Оцінка варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з міокардитом при 12-ти місячному спостереженні. Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України (Київ 20-22 вересня 2017 р.). Укр. кардіол. журн. 2017; додаток 1: 123. (Автор самостійно проводив статистичну обробку і аналіз результатів дослідження, прийняв безпосередню участь в написанні тексту тез та їх підготовці до друку).

27. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ, Козлюк АС, Кириченко РМ, Гіреш ЙЙ, Дмитриченко ОВ. Визначення імунного статусу та функціонального стану серця у хворих з хронічним міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією. Укр. кардіол. журн. 2018; додаток 1: 126. (Автор самостійно проводив статистичну обробку і аналіз результатів дослідження, прийняв безпосередню участь в написанні тексту тез та їх підготовці до друку).

28. Kovalenko V, Nesukay E, Cherniuk S, Kirichenko R, Titova N, Titov E, Giresh J, Dmitrichenko E, Kozliuk A. Assessment of cardiac arrythmias and heart rate variability in patients with myocarditis. Укр. кардіол. журн. 2019; додаток 1: 135. (Автор самостійно проводив статистичну обробку і аналіз результатів дослідження, прийняв безпосередню участь в написанні тексту тез та їх підготовці до друку).

АНОТАЦІЯ

Чернюк С.В. – Міокардит: розробка і удосконалення критеріїв діагностики, прогнозування перебігу та оптимізація підходів до лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 «Кардіологія». – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ, 2019 р.

В дисертаційній роботі здійснено теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення актуальної проблеми кардіології - проведено наукове обгрунтування нових підходів до діагностики, прогнозування перебігу і лікування хворих з гострим міокардитом на основі динамічного спостереження із вивченням особливостей розвитку і прогресування запального процесу в міокарді, ремоделювання серця та перебігу серцевої недостатності; удосконалено принципи та методи діагностики і диференційної діагностики хронічного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії.

Ключові слова: міокардит, дилатаційна кардіоміопатія, діагностика,

імунний статус, структурно-функціональний стан серця, глюкокортикоїди, предиктори, серцева недостатність, серцево-судинні події.

SUMMARY

Cherniuk S.V. - Myocarditis: development and improvement of diagnostic criteria, clinical course prognosis and optimization of treatment approaches. - Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.11 "Cardiology". - State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after Academician M.D. Strazhesko" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2019.

The aim of the study was the scientific substantiation of new approaches to diagnostics, prognosis and treatment of patients with myocarditis on the basis of studying the peculiarities of development and progression of inflammatory heart damage, contractile function impairment, left ventricular (LV) remodeling and clinical course of heart failure (HF).

A set of diagnostic criteria for acute myocarditis with a reduced LV ejection fraction (EF) was established as: the relationship of clinical manifestations with infectious-inflammatory process, the appearance of ventricular extrasystole ≥1.0% and/or episodes of non-sustained ventricular tachycardia, decrease in the value of LV longitudinal global systolic strain ≤7,0% and its velocity ≤0,70 s^{-1}, the presence of inflammatory changes of the myocardium in ≥6,0 segments of the LV, the content of antibodies to cardial myosin ≥3.0 opt. sq. units, Toll-like receptor type 4 expression ≥ 15.0 CIF and activity of myocardial induced lymphocyte blasttransformation ≥7.0%.

It was determined that the use of 6-month course of glucocorticoid therapy in addition to standard therapy of HF in patients with acute myocarditis is expedient for faster recovery of contractile capacity and reduction of end-diastolic LV volume, but does not affect the frequency of rhythm and conduction disorders in such patients, as well as the frequency of cardiovascular events during 24 months of follow-up.

Using discriminant analysis, mathematical models have been developed for the early prediction of the adverse course of acute myocarditis: the presence of a reduced LV EF, II or higher HF functional class and persistence of non-sustained ventricular tachycardia after 12 months from the disease onset, as well as predicting mathematical model for the use of immunomodifying therapy, characterized by high sensitivity (76.2%) and specificity (79.4%). Predictors of cardiovascular events development in patients with acute myocarditis during the next 24 months from the clinical onset of the disease were identified as: level of LV EF ≤30%; reduction of LV longitudinal global systolic strain ≤7.0%; the presence of non-sustained ventricular tachycardia episodes, the presence of inflammatory changes in ≥6 segments of the LV, the presence of delayed enhancement in ≥5 LV segments in the 1st month from myocarditis onset.

When conducting differential diagnosis of chronic myocarditis and dilated cardiomyopathy, the complex of the following diagnostic features should be taken into account: dilated cardiomyopathy, unlike chronic myocarditis, is characterized by the

absence of immunopathological reactions activation except the presence of cardiospecific antibodies to β1-adrenoreceptor and cardiac myosin, LV end-diastolic volume index ≥110 ml/m^2, decrease in LV circumferential and radial global systolic strain ≤6.0 % and ≤12.0 % respectively on the background of diffuse fibrotic changes in ≥9.0 LV segments detected on cardiac MRI.

Key words: myocarditis, dilated cardiomyopathy, diagnostics, immune status, structural and functional state of the heart, glucocorticoids, predictors, heart failure, cardiovascular events.

АННОТАЦИЯ

Чернюк С.В. - Миокардит: разработка и усовершенствование критериев диагностики, прогнозирование течения и оптимизация подходов к лечению. - Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 «Кардиология». - Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук Украины, г. Киев, 2019 г.

В диссертационной работе осуществлено теоретическое обобщение и предложено новое решение актуальной проблемы кардиологии - проведено научное обоснование новых подходов к диагностике, прогнозированию течения и лечению больных с острым миокардитом на основе динамического наблюдения с изучением особенностей развития и прогрессирования воспалительного процесса в миокарде, ремоделирования сердца и течения сердечной недостаточности, усовершенствованы принципы и методы диагностики и дифференциальной диагностики хронического миокардита и дилатационной кардиомиопатии.

Ключевые слова: миокардит, дилатационная кардиомиопатия, диагностика, иммунный статус, структурно-функциональное состояние сердца, глюкокортикоиды, предикторы, сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые события.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АВ – атріо-вентрикулярна
АР - адренорецептори
АТм – антитіла до міокарду
БНПГ - блокада ніжок пучка Гіса
ВК – відстрочене контрастування
ГМ – гострий міокардит
ГК - глюкокортикоїди
ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія
ЕКГ – електрокардіограма
ЕМБ – ендоміокардіальна біопсія
ЕхоКГ – ехокардіографія

ІКДО – індекс кінцево-діастолічного об’єму
ІКСО – індекс кінцево-систолічного об’єму
ІЛ - інтерлейкін
КМ – кардіальний міозин
КМЦ - кардіоміоцити
КТІ – кардіо-торакальний індекс
ЛШ – лівий шлуночок
МРТ – магнітно-резонансна томографія
НШЕ – надшлуночкова екстрасистолія
НШТ – нестійка шлуночкова тахікардія
ПГСД – поздовжня глобальна систолічна деформація
РБТЛм – реакція бласттрансформації лімфоцитів, індукованих міокардом
РГСД – радіальна глобальна систолічна деформація
РКС – раптова кардіальна смерть
СЗЗ – кількість сегментів з запальними змінами
СН – серцева недостатність
СТ – спекл-трекінг
СФЗ – кількість сегментів з фібротичними змінами
ХМ – хронічний міокардит
ХМЕКГ – холтерівський моніторинг електрокардіограми
ФВ – фракція викиду
ФК – функціональний клас
ФП – фібриляція передсердь
ЦГСД – циркулярна глобальна систолічна деформація
ЦІК – циркулюючі імунні комплекси
ШЕ – шлуночкова екстрасистолія
ШПГСД – швидкість поздовжньої глобальної систолічної деформації
ШРГСД – швидкість радіальної глобальної систолічної деформації
ШЦГСД – швидкість циркулярної глобальної систолічної деформації
AUC – area ender curve (площа під кривою)
CD – claster differentiation (кластерна диференціація)
CI – confidence interval (довірчий інтервал)
EF – ejection fraction (фракція викиду)
GC – glucocorticoids (глюкокортикоїди)
LV – left ventricle (лівий шлуночок)
MACE – major adverse cardiac events (серцево-судинні події)
MRI – magnetic resonance imaging (магнітно-резонансна томографія)
NYHA – New Yourk Heart Association (Нью-Йоркська Асоціація Серця)
ROC – receiver operative curve (крива, що відображає робочу характеристику приймача)
TLR – toll-like рецептори