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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЧЕРНЮК СЕРГІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК: 616.127-002-037-073+615.22

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.11 – кардіологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ С.В. Чернюк

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

Київ - 2019

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.

Метою дисертаційної роботи було наукове обґрунтування 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 (СН).

Дисертаційна робота базується на аналізі результатів комплексного обстеження 306 хворих, які були розділені на 4 групи:

- 1-шу групу склали 90 хворих з гострим міокардитом: 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 ФВ 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 ФВ ЛШ - <40%;

- 4-ту групи склав 51 хворий з дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП), 35 чоловіків і 16 жінок, середній вік (40,1 ± 3,6) роки, зі зниженою ФВ ЛШ - <40%.

- контрольну групу склали 25 співставних за віком здорових осіб

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 одноразово – через 6 місяців спостереження. Пацієнтів 1-ї групи було розділено на групу 1А – 50 хворих, які протягом періоду спостереження отримували тільки стандартну терапію серцевої недостатності та групу 1Б – 40 пацієнтів які отримували 6-місячний курс лікування глюкокортикоїдами (ГК): метилпреднізолон в дозі 0,25 мг/кг, що еквівалентна дозі преднізолону 0,31 мг/кг протягом 3-х місяців із подальшим поступовим зниженням дози до повної відміни препарату через 6 місяців.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що в дебюті захворювання міокардит характеризується наявністю активних запальних змін міокарду, які виявляються при магнітно-резонансній томографії (МРТ) серця і супроводжуються активацією імунопатологічних реакцій клітинного і гуморального типу, синтезом ефекторних Т-лімфоцитів, антиміокардіальних антитіл та прозапальних цитокінів, що обумовлює дилатацію та систолічну дисфункцію ЛШ. До 12-го місяця від початку захворювання відбувається поступове зниження активності імунопатологічних реакцій клітинного і гуморального імунітету зі зменшенням вмісту активованих Т-лімфоцитів, прозапальних цитокінів та кардіоспецифіних антитіл, результатом чого є зменшення об'єму запального ураження ЛШ і поступове відновлення скоротливої здатності серцевого м'яза.

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., експресія 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 слугували: 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 добовому моніторуванні електрокардіограми, 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 експресія експресія Toll-like рецепторів 4 типу ≥ 12,0 СІФ.

За результатами вивчення ефективності імуномодифікуючої терапії було встановлено, що використання глюкокортикоїдів у хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ через 6 місяців призводить до вираженого ефекту пригнічення активності імунопатологічних реакцій клітинного і гуморального типу та зменшення концентрацій прозапальних цитокінів і кардіоспецифічних антитіл, що супроводжувалося стуттєво меншим запальним ураженням ЛШ (приблизно в 2 рази меншим об'ємом запального ураження) у порівнянні з хворими, які приймали лише стандартну терапію СН; однак застосування глюкокортикоїдів супроводжувалось більш частою наявністю відстроченого контрастування і більшим об'ємом фібротичного ураження ЛШ. Крім цього, доведено, що застосування 6-місячного курсу терапії глюкокортикоїдами додатково до стандартної терапії СН у хворих з гострим міокардитом є доцільним для більш швидкого відновлення скоротливої здатності та зменшення кінцево-діастолічного об'єму ЛШ, однак не впливає на частоту виявлення порушень ритму і провідності у таких хворих, а також на частоту настання серцево-судинних подій за 24 місяці спостереження. Предикторами ефективності призначення 6-місячного курсу імуномодифікуючої терапії глюкокортикоїдами, щодо наявності збереженої ФВ ЛШ через півроку лікування у хворих з гострим міокардитом можуть слугувати наступні показники, визначені в 1-й місяць від початку 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.

За допомогою дискримінантного аналізу розроблено математичні моделі для раннього прогнозування несприятливого перебігу гострого міокардиту: наявності зниженої фракції викиду ЛШ, II або вище функціонального класу СН та персистенції нестійкої шлуночкової тахікардії через 12 місяців від дебюту захворювання, а також математичну модель для прогнозування ефективності призначення 6-місячного курсу імуномодифікуючої терапії ГК, що характеризується високою чутливістю (76,2 %) та специфічністю (79,4 %), 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. На основі ROC-аналізу у хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду ЛШ було 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 захворювання. 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 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.

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. 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.

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 remodeling and clinical course of heart failure (HF).

The dissertation is based on the analysis of a comprehensive examination of 306 patients, which were divided into 4 groups:

- the first group consisted of 90 patients with acute myocarditis: 52 men and 38 women, mean age (37.1 ± 2.7) years, who at the time of inclusion in the study had a reduced ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV) - <40%;

- group 2 included 55 patients with acute myocarditis: 28 men and 27 women, mean age (36.9 ± 2.9) years, who at the time of inclusion in the study had preserved LV EF - ≥40%

- group 3 included 110 patients with chronic myocarditis: 70 men and 40 women, mean age (39.2 ± 2.6) years, who at the time of inclusion had reduced LV EF - <40%;

- group 4 comprised 51 patient with dilated cardiomyopathy (DCM), 35 men and 16 women, mean age (40.1 ± 3.6) years, with reduced LV EF - <40%.

- the control group consisted of 25 age-matched healthy individuals

Patients in group 1 were examined at month 1 from the onset of clinical symptoms and after 6, 12 and 24 months of follow-up, and patients in group 2 were re-examined only once - after 6 months of observation. Group 1 patients were divided into group 1A - 50 patients who received only standard heart failure therapy during the observation period and group 1B - 40 patients who received a 6-month course of glucocorticoids (GC): methylprednisolone at a dose of 0.25 mg/kg, equivalent to a dose of prednisolone 0.31 mg/kg for 3 months, followed by a gradual reduction of the dose until complete withdrawal after 6 months.

A set of diagnostic criteria for acute myocarditis with a reduced LV 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 blastransformation ≥7.0%. Diagnostic criteria for acute myocarditis with preserved LV EF were: the relationship of clinical manifestations with infectious-inflammatory process, the appearance of ventricular extrasystoles ≥1.0% and/or episodes of non-sustained ventricular tachycardia, the appearance of electrocardiogram changes, decrease in the value of LV longitudinal global systolic strain ≤10.0, the presence of inflammatory changes of the myocardium on cardiac MRI in ≥3,0 LV segments, activity of myocardial induced lymphocyte blastransformation ≥6,0%, and the expression of Toll-like receptors 4 type ≥ 12.0 CIF.

Dynamic follow-up within 24 months showed that recovery of contractile cardiac capacity in patients with myocarditis and reduced LV EF begins with an increase in 21.9% ($P < 0.05$) of LV longitudinal global systolic strain, 6 months after the debut of the disease we observed a decrease in the number of segments of the LV affected by the inflammatory process, but statistically significant increase in the value of LV EF and decrease in end-diastolic volume of the LV was observed only after one year of follow-up. Patients with acute myocarditis with preserved LV EF were characterized by the involvement of a relatively small number of LV segments in the inflammatory process (an average of 2.33 ± 0.16), which did not lead to dilatation and reduced contractile capacity of the LV and a significant impairment of exercise tolerance; the most significant clinical manifestations of the disease in these patients are cardiac rhythm and conduction disorders, in particular the presence of episodes of non-sustained ventricular tachycardia.

According to the study of immunomodifying therapy effectiveness, it was found that the use of glucocorticoids in patients with acute myocarditis with decreased LV EV after 6 months leads to a pronounced inhibition of the immunopathological reactions activity and decrease in the concentration of proinflammatory cytokines and cardiospecific auotoantibodies that followed by approximately 2 times less amount of inflammatory lesions on cardiac MRI compared to patients who received only standard treatment of HF; however, the use of glucocorticoids was accompanied by a more frequent presence of delayed contrast and greater volume of LV fibrotic lesions. 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 volume of LV, 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. Predictors of a 6-month course of immunomodulatory glucocorticoid therapy effectiveness for the presence of preserved LV EF after six months of treatment in patients with acute myocarditis may be the following indicators determined in the 1st month from the onset of the disease: expression level Toll-like type 2 receptors ≥8 and Toll like type 4 receptors ≥15 CIFs, LV longitudinal global systolic strain ≥8.0%, LV circumferential global systolic strain ≥7.5%, presence of inflammatory myocardial changes and no delayed enhancement on cardiac MRI.

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%), with the help of which already in the 1st month from the debut of myocarditis one can in the percentage estimate the probability of the presence of reduced or preserved LV EF after 6 months of glucocorticoid therapy. On the basis of ROC-analysis, patients with acute

myocarditis were substantiated with limit values of immunological parameters, determined in the 1st month from the beginning of the disease, which could serve as a predictors of persistent decrease in the contractile capacity of the LV for 12 months (on LV EF value <40%), including: serum tumor necrosis factor-α concentrations ≥ 15.0 pg/ml and interleukin-1β ≥ 6.0 pg/ml, antibodies to β1-adrenoreceptor serum level ≥ 0.35 opt. sq. units and overexpression of TLR4 at ≥ 15.0 CIF within the first month of onset. Predictors of cardiovascular events development in patients with acute myocarditis during the next 24 months from the onset of the disease were identified as: level 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 contrast in ≥5 segments of the LV in the 1st month of the myocarditis onset.

It was established that in patients with chronic myocarditis the lesions of the inflammatory process ≥6 segments of the LV have a direct effect on the reduction of the contractile capacity of the LV, a direct proof of its association with the LV ejection fraction ≤ 30% and LV longitudinal global systolic strain ≤7.0%. Whereas in patients with dilated cardiomyopathy, the major cause of decreased cardiac function is a significant amount of fibrotic lesions of the LV; the presence of delayed contrast in ≥9 segments is a factor leading to a decrease in the LV ejection fraction ≤ 30%, as also LV longitudinal, circumferential and radial global systolic strain to ≤ 6.5%, ≤ 6.0% and ≤ 12.0%, respectively. 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 with the exception of 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.

Список публікацій здобувача

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 С.В. 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 С.В. 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 безпосередню 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 безпосередню 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 міокардиту 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 безпосередню 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 міокардиту 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 А61В5/0402 (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).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ……2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ…..……21
ВСТУП……23
РОЗДІЛ 1. ДІАГНОСТИКА, ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ І ЛІКУВАННЯ МІОКАРДИТУ: СУЧАСНІ ПЕРСПЕКТИВИ ТА ОБГРУНТУВАННЯ НОВИХ МОЖЛИВОСТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)……..36
1.1 Міокардит: актуальність проблеми, епідеміологія, класифікація, діагностичні критерії та можливий алгоритм ведення хворих……36
1.2 Особливості патогенезу міокардиту, як підґрунтя до удосконалення діагностики і прогнозування перебігу захворювання……..44
1.3 Місце електрокардіографії і Холтерівського моніторування ЕКГ в алгоритмі ведення хворого з міокардитом……55
1.4 Роль двовимірної ехокардіографії та спекл-трекінг ехокардіографії в діагностиці і прогнозуванні перебігу міокардиту……58
1.5 Діагностичне і прогностичне значення магнітно-резонансної томографії у хворих з міокардитом……..60
1.6 Лікування міокардиту: сучасна концепція і пошук нових можливостей.....71
1.7 Підсумки огляду літератури і нові напрями досліджень для удосконалення діагностики, прогнозування перебігу та лікування міокардиту……78
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ……80
2.1. Клінічна характеристика досліджуваних пацієнтів……...80
2.2 Методи дослідження……..89
2.2.1 Дослідження показників імунного статусу……..90
2.2.2 Визначення функціонального класу серцевої недостатності……91
2.2.3 Електрокардіографія і добове моніторування електрокардіограми……..91
2.2.4 Вивчення структурно-функціонального стану серця за допомогою ехокардіографії, спекл-трекінг та рентгенографії грудної порожнини……..92
2.2.5 Магнітно-резонансна томографія серця……...97

2.2.6 Методи статистичної обробки результатів……..98
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ДИНАМІЧНИХ ЗМІН ІМУННОГО СТАТУСУ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ МІОКАРДИТОМ……100
3.1 Порівняльний аналіз динамічних змін імунного статусу, структурно-функціонального стану серця та результатів добового моніторування ЕКГ у хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ……100
3.2 Порівняльний аналіз динамічних змін імунного статусу, структурно-функціонального стану серця та результатів добового моніторування ЕКГ у хворих з гострим міокардитом зі збереженою ФВ ЛШ……122
3.3 Вивчення взаємозв'язків показників імунного статусу, структурно-функціонального стану серця та результатів добового моніторування ЕКГ у хворих з гострим міокардитом……132
3.4 Дослідження діагностичної точності клінічних, лабораторних і інструментальних показників у хворих з гострим міокардитом і визначення критеріїв діагностики……145
РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ІМУНОМОДИФІКУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ МІОКАРДИТОМ……151
4.1 Вивчення динамічних змін імунного статусу і структурно-функціонального стану серця у хворих з гострим міокардитом, які отримували терапію глюкокортикоїдами……151
4.2 Порівняльний аналіз імунного статусу, структурно-функціонального стану серця та результатів Холтерівського моніторування ЕКГ у хворих з гострим міокардитом в залежності від прийому імуномодифікуючої терапії……...168
4.3 Порівняльний аналіз віддалених результатів призначення 6-місячного курсу лікування глюкокортикоїдами у хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ……187

РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОГНОСТИЧНОЇ ЦІННОСТІ ІМУНОЛОГІЧНИХ БІОМАРКЕРІВ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ З МІОКАРДИТОМ……193
5.1 Вивчення взаємозв'язків імунологічних біомаркерів та структурно-функціональних показників, що визначались в різні строки від початку захворювання у хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ……193
5.2 Вивчення взаємозв'язків імунологічних біомаркерів та структурно-функціональних показників, що визначались в різні строки від початку захворювання у хворих з гострим міокардитом зі збереженою ФВ ЛШ…….209
5.3. Вивчення впливу активності імунопатологічних реакцій в дебюті захворювання на показники структурно-функціонального стану серця через 6 і більше місяців спостереження у хворих з гострим міокардитом…….213
5.4 Побудова математичних моделей для прогнозування клінічного перебігу міокардиту……..220
5.5 Вивчення прогностичної ролі лабораторних маркерів та інструментальних показників у хворих з гострим міокардитом……...231
5.6 Прогнозування порушень структурно-функціонального стану серця у хворих з гострим міокардитом…….241
РОЗДІЛ 6. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУННОГО СТАТУСУ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ У ХВОРИХ З МІОКАРДИТОМ ТА ДИЛАТАЦІЙНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ……...252
6.1. Порівняльний аналіз показників імунного статусу та структурно-функціонального стану серця у хворих з хронічним міокардитом і ДКМП…252
6.2 Вивчення взаємозв’язків між показниками імунного статусу, структурно-функціонального стану серця та порушеннями серцевого ритму у хворих з міокардитом та ДКМП……..266
6.3 Вивчення ролі показників імунного статусу та структурно-функціонального стану серця в розвитку серцевої недостатності та наявності епізодів НШТ у хворих з міокардитом та ДКМП……...277
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ…….284

ВИСНОВКИ……...324
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ……..…….……329
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ……..332
ДОДАТОК А……..371
ДОДАТОК Б……...376
ДОДАТОК В…….…..379

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ

АВ – атріо-вентрикулярна

АР - адренорецептори

АТм – антитіла до міокарду

БНПГ - блокада ніжок пучка Гіса

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

ЩЦГСД – 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)

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

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Діагностика та лікування запальних уражень серцевого м’яза нині залишається однією з найбільш складних і невирішених проблем сучасної кардіології не тільки в Україні, але й в усьому світі. Актуальність проблеми міокардиту обумовлена насамперед тим, що захворювання частіше спостерігається серед осіб молодого працездатного віку і при важкому перебігу може призводити до стійкої втрати працездатності, інвалідизації і смерті. 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 [116, 158, 287, 296, 327]. Патогенетичні механізми розвитку міокардиту і ДКМП є взаємопов’язаними, на думку багатьох вітчизняних та зарубіжних дослідників ДКМП є кінцевою стадією дифузного міокардиту з важким перебігом [18, 21, 27, 78, 91, 230, 327].

Клінічна симптоматика міокардиту характеризується значним різноманіттям, захворювання відзначається непередбачуваним перебігом, що в багатьох випадках обумовлює необхідність застосування комплексу високовартісних методів діагностики [84, 87, 92, 138, 254, 295, 319]. Не зважаючи на стрімкий розвиток візуалізаційних та лабораторних методів дослідження, жоден з них в сучасних умовах не має абсолютної діагностичної точності і навіть комплексний підхід до діагностики міокардиту не завжди гарантує встановлення вірного діагнозу.

Міокардит і ДКМП залишаються одними з небагатьох кардіологічних нозологій, для якої до нинішнього часу не існує сучасних рекомендацій з діагностики і лікування Європейського товариства кардіологів (ESC). Так само не розроблено відповідних рекомендацій в інших розвинених країнах світу, зокрема США, Японії, Канаді та ін. В 2013 році колективом авторів ESC було опубліковано положення Робочої групи з захворювань міокарда та перикарда, щодо етіології, діагностики та лікування міокардиту із введенням нового

поняття «клінічно підозрюваного міокардиту» на основі виявлення певних клінічних проявів і діагностичних критеріїв захворювання [78]. В тому ж році було видано аналогічні положення Робочої групи щодо сучасних підходів до діагностики кардіоміопатій, в тому числі ДКМП [267]. Тим не менше, верифікація діагнозу міокардит або ДКМП, згідно даних положень, потребує проведення ендоміокардіальної біопсії (ЕМБ), що далеко не завжди можливо в реальній клінічній практиці.

За даними різних авторів розповсюдженість міокардиту варіює в межах 4 – 11% від всіх захворювань серцево-судинної системи і до 20% від всіх некоронарних хвороб серця, а захворюваність становить 22 випадки на 100000 осіб на рік [21, 24, 84, 280, 288]. 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 [99, 127]. Крім того, отримано дані, що до 20% аутопсій після раптової смерті з невстановленою причиною виявляють запальні зміни міокарду [138, 157, 121]. ДКМП хоча і зустрічається відносно нечасто (до 0,04% в популяції), однак є тяжким захворюванням із несприятливим прогнозом та високим показником смертності [26, 127, 142, 169].

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. Однак слід зауважити, що в деяких випадках діагностика цих захворювань потребує динамічного спостереження за хворим протягом тривалого часу.

Необхідно відмітити, що актуальним і до цього часу невирішеним завданням сучасної кардіологічної науки є пошук ранніх діагностичних маркерів тяжкого перебігу міокардиту, а саме: предикторів смерті,

трансформації захворювання в ДКМП, персистенції СН і життєво небезпечних порушень серцевого ритму [39, 40, 54, 79, 85, 110, 136, 219]. В цьому аспекті, на нашу думку, перспективним підходом є створення математичних моделей на основі комплексного обстеження пацієнтів в динаміці захворювання, що може дати можливість раннього прогнозування подальшого перебігу гострого міокардиту.

Одним з найбільш актуальних і складних питань на сучасному етапі є проблема розробки адекватних схем етіотропного та патогенетичного лікування дифузного міокардиту, оскільки до цього часу єдиною рекомендованою стратегією лікування пацієнтів з міокардитом залишається терапія СН згідно сучасних рекомендацій [256]. 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 [37, 38, 89, 124, 125, 154, 188, 191, 210, 222]. Тому провідними вітчизняними і зарубіжними спеціалістами визнається необхідність проведення подальших досліджень ефективності патогенетичної терапії у пацієнтів з міокардитом та ДКМП [21, 42, 92, 126, 220, 223].

На сьогодні не проведений комплексний аналіз кардіоспецифічних імунологічних маркерів з урахуванням структурно-функціонального стану серця та їх змін в динаміці захворювання у пацієнтів з міокардитом і при ДКМП. Тому вивчення особливостей імунозапальних та аутоімунних реакцій при різних формах міокардиту та при ДКМП із урахуванням структурно-функціонального стану серця, можливостей їх використання для діагностики та диференційної діагностики цих захворювань, прогнозування перебігу дифузного міокардиту і розробки ефективних схем патогенетичної терапії лягло в основу дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової наукової роботи відділу

некоронарних хвороб серця та ревматології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України “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 завдання 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 електрокардіограми, дані ехокардіографії і спекл-трекінг ехокардіографії, рентгенографії органів грудної порожнини, магнітно-резонансної томографії у хворих на дифузний міокардит і дилатаційну кардіоміопатію.

Методи дослідження:

1. Імунологічні: вміст в периферичній крові лімфоцитів різних кластерних диференціацій (CD) – $CD4^+$, $CD3^+8^+$, $CD3^+16^+$, $CD3^+19^+$, активність реакції бласттрнсформації лімфоцитів (РБТЛ), індукованих міокардом, імуноглобуліни класів G та M, антитіла до міокарду, β1-адренорецептора, кардіального міозину, інтерлецкін-6 (ІЛ-6), Інтерлейкін-17А (ІЛ-17А), фактор некрозу пухлини-α (ФНП-α), інтерлейкін 1β (ІЛ-1β), інтерлейкін-10 (ІЛ-10), експресія toll-like рецепторів (TLR-2 та TLR-4).

2. Холтерівське моніторування ЕКГ (надшлуночква екстрасистолія, шлуночкова екстрасистолія, нестійка шлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь, АВ-блокада, блокади ніжок пучка Гіса).

3. Ехокардіографія зі спекл-трекінг (ударний об'єм ЛШ, фракція викиду ЛШ, індекс кінцево-діастолічного об'єму ЛШ, поздовжня, радіальна та циркулярна деформація міокарду і їх швидкості)

4. Рентгенографія грудної порожнини (оцінка розмірів серця, кардіоторакальний індекс)

5. Магнітно-резонансна томографія (наявність раннього контрастування на Т1-зображеннях, посилення інтенсивності Т2-сигналу, відстрочене контрастування на Т1-зображеннях, кількість уражених сегментів згідно 17-сегментарної будови серця)

6. Коронарографія (для виключення ішемічної хвороби серця)

7. Статистичні (порівняльний аналіз, кореляційний аналіз, визначення критерію Фішера та критерію X^2 Пірсона, бінарний регресійний і багатофакторний регресійний аналіз, дискримінантний аналіз).

Обладнання, що використовувалось: Спектрофлуометр Hitachi MPF – 4, Фотометр BioSystems BTS – 330, Автоматичний імуноферментний аналізатор IEMS LabSystems, система холтерівського моніторування ЕКГ Philips Digitrack TM-plus 3100A, Ехокардіограф Aplio Artida SSH – 880 CV, Toshiba Medical System Corporation, рентгенівський апарат Shimadzu, апарат магнітно-резонансної томографії Toshiba Vantage Titan HSR 1,5 Тесла.

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 2 патенти України на корисну модель: № 113051 та № 117660, що присвячені диференційній діагностиці хронічного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії і 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.

Результати дисертаційної роботи лягли в основу створення нової технології, що присвячена диференційній діагностиці міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії і була зареєстрована в МОН України (№ держреєстрації 0618U003368).

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 більшості досліджуваних пацієнтів, спостереження за їх станом в динаміці, корекцію терапії, проводив консультативний прийом в поліклініці. Здобувачем самостійно створено бази даних і проведено статистичну обробку матеріалу, визначено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, сформульовано висновки і практичні рекомендації. 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. В рамках виконання наукової теми відділу "Розробити нові підходи до диференційної діагностики та обгрунтування патогенетичного лікування хворих з міокардитом" (№ держреєстрації: 0115U003368, строки виконання 2014 – 2017 рр.) дисертантом разом зі співавторами розроблено і зареєстровано в МОН України карту технології, за допомогою якої пропонується новий підхід до диференційної діагностики міокардиту та дилатаційної кардіоміоптаії. Дисертаційна робота оформлена особисто автором у повному обсязі. Результати дослідження були представлені здобувачем на науково-практичних конференціях і національних конгресах кардіологів і ревматологів України та конгресі Європейського товариства кардіологів в Барселоні (2017 р.). 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 дисертаційної роботи.

Результати досліджень було оприлюднено у вигляді доповідей на наступних медичних форумах і конференціях:

1. Прогностичні маркери дисфункції лівого шлуночка у пацієнтів з міокардитом. С.В. Чернюк. Англомовний конкурс молодих вчених. V Науково-практична конференція Української асоціації фахівців із серцевої недостатності «Серцева недостатність як між фахова проблема: здобутки та перспективи», 23-24 квітня 2015 р., м Київ.
2. Left ventricular dysfunction prognosing in patient with myocarditis. S.V. Cherniuk. Секція молодих вчених, частина I (доповіді англійською мовою). XVI Національний конгрес кардіологів України, 23-25 вересня 2015 р.

3. Вивчення імунного статусу та структурно-функціонального стану серця у хворих з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією. С.В. Чернюк. Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених, присвячена 25-річчю від дня заснування НАМН України 23 березня 2018 року, м. Київ.
4. Аналіз структурно-функціонального стану лівих відділів серця на основі спекл-трекінг ехокардіографії при різних серцево-судинних захворюваннях. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Даниленко О.О., Чернюк С.В., Тітов Є.Ю. Науково-практична конференція «Стрес та серцево-судинні захворювання: національна стратегія в сучасних умовах України» 4-5 березня 2015 р., м. Київ.
5. Міокардит під маскою гострого коронарного синдрому. О.Г. Несукай, С.В. Чернюк. Науково-практичне засідання «В допомогу практикуючому лікарю». XVI Національний конгрес кардіологів України, 23-25 вересня 2015 р.
6. Зниження показників варіабельності ритму серця як прогностичний маркер розвитку аритмій у пацієнтів з міокардитом і систолічною дисфункцією ЛШ. С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко. VII Науково-практична конференція Української асоціації фахівців із серцевої недостатності «Імплементація оновлених Європейських стандартів з діагностики та лікування серцевої недостатності в Україні: науково-практичні аспекти» 18-19 квітня 2017 р., м Київ.
7. Можливості МРТ і КТ в діагностиці запальних уражень серця у ревматологічних і кардіологічних пацієнтів. С.В. Чернюк. VII Національний конгрес ревматологів України 18-20 жовтня 2017 р. м. Київ
8. Міокардит: сучасний стан проблеми та пошук нових можливостей для діагностики і лікування. В.М. Коваленко, С.В. Чернюк. Спільне пленарне засідання Всеукраїнської Асоціації кардіологів та Асоціації кардіохірургів України. XIX Національний конгрес кардіологів України 26-28 вересня 2018 року

9. Використання лабораторних досліджень в діагностиці міокардитів. С.В. Чернюк, Т.І. Гавриленко, Л.В. Якушко, Н.О. Рижкова. Секційне засідання «Лабораторна діагностика хворих на серцево-судинні захворювання» XIX Національний конгрес кардіологів України 26-28 вересня 2018 року
10. Диференційна діагностика міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії і обгрунтування патогенетичного лікування хворих з периміокардитом. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Рябенко Д.В., Чернюк С.В. Засідання за результатами наукових робіт Інституту за 2017 рік. Стражесківські читання «Актуальні питання сучасної кардіології» 1-2 березня 2018 року.
11. Роль імунологічних біомаркерів у прогнозуванні клінічного перебігу міокардиту. В. Чернюк, Т.І. Гавриленко, Л.В. Якушко, О.А. Підгайна. Секційне засідання «Науково-діагностичні дослідження в кардіологічній практиці» XX Національний конгрес кардіологів України 25-27 вересня 2019 року.
12. Сучасні можливості діагностики міокардиту в Україні. Чернюк С.В. Пленарне засідання «Хвороби міокарда, ендокарда та клапанів серця». XX Національний конгрес кардіологів України 25-27 вересня 2019 року.
13. Prognostic role of speckle-tracking echocardiography in patients with myocarditis. S. Cherniuk. Конгрес Європейського Товариства кардіологів, Барселона 26-30 серпня 2017.

Основні положення дисертаційної роботи були представлені і обговорені на засіданні Апробаційної ради ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України в 2019 р. (протокол № 8/19), де дисертаційна робота С.В. Чернюка «Міокардит: розробка і удосконалення критеріїв діагностики, прогнозування перебігу та оптимізація підходів до лікування» була рекомендована до офіційного захисту на спеціалізованій вченій раді Д 26.616.01 при Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних

наук України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю «кардіологія - 14.01.11.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 28 наукових праць: з них 23 статті (9 в моноавторстві) в наукових виданнях, що внесені до переліку фахових видань України і входять до міжнародних наукометричних баз, 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 і структура дисертації. Дисертація побудована за класичним типом і викладена українською мовою на 391 сторінці друкованого тексту. Робота складається із анотації українською та англійською мовами, вступу, 6 розділів (огляду літературних джерел, матеріалів та методів дослідження, та 4 розділів результатів власних досліджень), аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 347 бібліографічних посилань, з яких 41 кирилицею та 306 латиницею, і додатків. Роботу проілюстровано 92-ма таблицями і 59-ма рисунками.

РОЗДІЛ 1

ДІАГНОСТИКА, ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ І ЛІКУВАННЯ МІОКАРДИТУ: СУЧАСНІ ПЕРСПЕКТИВИ ТА ОБГРУНТУВАННЯ НОВИХ МОЖЛИВОСТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Міокардит: актуальність проблеми, епідеміологія, класифікація, діагностичні критерії та можливий алгоритм ведення хворих

Актуальність проблеми міокардиту визнана в усьому світі і обумовлена в першу чергу тим, що захворювання частіше спостерігається в осіб молодого працездатного віку і в тяжких випадках може призводити до стійкої втрати працездатності, інвалідизації і смерті. Діагностика та прогнозування перебігу міокардиту нині залишається однією з найбільш складних і невирішених проблем сучасної кардіології не тільки в Україні, але й в розвинених країнах світу. Питання оптимізації діагностики і тактики ведення хворих з міокардитом досі є дискусійними, особливо в складних випадках за наявності швидкопрогресуючої серцевої недостатності та тяжких порушень серцевого ритму і провідності, коли кожний конкретний пацієнт вимагає індивідуалізованого підходу [18, 27, 91, 111, 281, 287]. Насьогодні практично немає завершених багатоцентрових рандомізованих досліджень, що були б присвячені застосуванню тих чи інших методів діагностики і лікування міокардиту, а наявні дані стосуються, як правило, результатів моноцентрових досліджень на відносно невеликій кількості хворих [30, 48, 78, 103].

Труднощі, що постають перед клініцистами, пов'язані насамперед з тим, що захворювання характеризується широким розмаїттям неспецифічних клінічних проявів, а в деяких випадках може перебігати безсимптомно, і в сучасних умовах жодна з діагностичних методик не має абсолютної точності, причому навіть комплексний підхід до діагностики міокардиту не завжди гарантує встановлення вірного діагнозу [23, 27, 63, 66, 69]. Іншою актуальною проблемою, практичне значення якої не підлягає сумнівам, є непередбачуваність перебігу міокардиту, тому розробка наукових основ для його прогнозування в клінічній практиці може забезпечити покращення

діагностики, визначення оптимальної тактики ведення хворих та своєчасне призначення адекватного лікування [50, 75, 86, 102, 104, 342]. Слід зазначити, що міокардит залишається однією 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 розвинених країнах світу, зокрема США, Японії, Канаді та ін.

Відповідно до визначення Американської асоціації серця (AHA) та Європейського товариства кардіологів (ESC) міокардит являє собою запальне захворювання міокарду, що діагностується за допомогою визначених гістологічних, імунологічних та імуногістохімічних критеріїв [106, 112, 127]. Зарубіжні патоморфологи характеризують міокардит як ураження серцевого м’язу будь-якої етіології, при якому в міокарді присутні запальні зміни [106, 113].

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 [78, 133, 158]. 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 – запальні зміни міокарду при аутопсії у цієї категорії хворих виявляються в 5 – 22% випадків [108, 109, 228, 247]. Крім цього, отримано докази, що раптова кардіальна смерть у осіб з міокардитом віком до 40-ка років в 20-22% випадків прямо пов'язана із заняттям фізичними вправами в гострий період захворювання [108, 133, 228]. При гострих вірусних інфекціях запальні зміни міокарду і/або персистенція вірусних частинок в ньому за результатами ендоміокардіальної біопсії із полімеразною ланцюговою реакцією виявляються із частотою до 10% випадків [84, 115, 153, 340]. За даними останніх популяційних досліджень було показано, що міокардит більш часто спостерігається і має тяжчий перебіг у чоловіків та в осіб молодшого віку [117, 196]. Результати метааналізу

декількох американських досліджень свідчать, що внесок міокардиту в загальну структуру випадків тяжкої, резистентної до лікування серцевої недостатності складає від 0,5 до 4,0% [44, 133, 162, 201]. Більшістю вітчизняних і зарубіжних дослідників визнано, що реальну частоту розвитку міокардиту дуже складно встановити, оскільки захворювання нерідко перебігає безсимптомно, зустрічаються випадки спонтанного розрішення, а верифікація діагнозу можлива лише при проведенні ендоміокардіальної біопсії або аутопсії [22, 24, 27, 129, 282, 311].

Іще відносно нещодавно в разі наявності протипоказань або при неможливості проведення ендоміокардіальної біопсії (ЕМБ) діагноз міокардиту нерідко виставлявся без виявлення об'єктивних ознак запальних змін міокарду методом виключення іншої кардіальної патології, що могла б призвести до наявних структурно-функціональних змін серця у певного хворого. Навіть в сучасних умовах за використання новітніх методів візуалізації і характеристики тканини серця, таких як магнітно-резонансна томографія (МРТ) та позитронна емісійна комп'ютерна томографія (ПЕТ) необхідно виключити роль в розвитку клінічної симптоматики та структурних змін міокарду інших більш поширених захворювань серцево-судинної системи: ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, клапанної патології та ін. [93, 127, 159, 198, 241, 283, 285]. Одним з важливих аспектів у вирішенні цього питання є детальний збір анамнезу і аналіз попередніх обстежень хворого: для міокардиту принциповим є саме поява нових клінічних проявів і змін структурно-функціонального стану серця з певного моменту, чому нерідко передують респіраторні вірусні інфекції, пневмонії, загострення хронічних вогнищ інфекції, переохолодження, інтоксикації, алергічні реакції та ін. [78, 111, 116, 168, 215, 325].

Слід зауважити, що наявність іншої кардіальної патології в значній мірі ускладнює діагностику міокардиту, однак це не означає, що наприклад у важкого хворого з ішемічною кардіоміопатією із дилатацією та систолічною дисфункцією серця не може розвинутись супутнє запальне ураження

серцевого м'яза [53, 58, 71, 80, 311]. У випадках, коли запальний процес приєднується до вже наявної незапальної кардіальної патології, відмічається, як правило, більш важкий варіант перебігу захворювання із швидким прогресуванням серцевої недостатності (СН).

В нинішній час основною стратегією діагностики міокардиту є використання комплексного підходу із детальним аналізом скарг хворого, даних анамнезу, зв'язку появи клінічної симптоматики із певними тригерними факторами, застосуванням сучасних лабораторних та інструментальних методів діагностики [140, 144, 176, 182]. Дуже важливим є динамічне спостереження за хворим, що інколи дозволяє уточнити діагноз та допомагає з вибором оптимальної тактики ведення [140, 288, 293].

На сьогоднішній день в Україні використовується класифікація міокардиту розроблена Всеукраїнською Асоціацією кардіологів в 2018 році, що адаптована до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду [6, 7].

I. Варіанти перебігу:

- гострий (до 3 міс. від початку захворювання) — I40;
- підгострий (3–6 міс. від початку захворювання) — I40.10;
- хронічний (більше 6 міс. від початку захворювання) — I51.4;
- міокардіофіброз — I 51.4.

II. Етіологія:

з установленою етіологією — I40, I41 (інфекційний — I40, бактеріальний — I41.0, вірусний — I41.1, паразитарний — I41.2, при інших хворобах — I41.8);

не уточнений — I40.9.

III. Поширеність:

- ізольований — I40.1;
- дифузний — I40.8.

IV. Характер перебігу:

- легкий;
- середньої тяжкості;
- тяжкий.

V. Ускладнення:

- міоперикардит;
- периміокардит;
- порушення серцевого ритму і провідності, тромбоемболії та ін.

VI. СН 0–III стадія, I–IV функціональний клас за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA):

- зі зниженою фракцією викиду ЛШ;
- зі збереженою фракцією викиду ЛШ

В 2013 році Робочою групою із захворювань міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів на чолі з A.L. Caforio було видано положення, що стосуються сучасних уявлень про етіологію, діагностику та лікування хворих з міокардитом [78]. Згідно цих положень при встановлені діагнозу «клінічно підозрюваного міокардиту» необхідно враховувати наявність наведених нижче клінічних проявів та діагностичних критеріїв захворювання. Тим не менше, верифікація діагнозу можлива лише у разі проведення ендоміокардіальної біопсії (ЕМБ).

Клінічні прояви та діагностичні критерії клінічно підозрюваного міокардиту

Клінічні прояви:

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

- Кардіогенний шок неясного ґенезу

Діагностичні критерії:

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

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

2. Маркери лізису КМЦ

- Підвищення рівнів Тропонінів I та T

3. Функціональні та структурні порушення при використанні візуалізаційних методик

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

4. Характеристика міокардіальної тканини за допомогою МРТ

- Набряк або відстрочене накопичення контрастного препарату характерне для міокардиту

Для встановлення діагнозу клінічно підозрюваного міокардиту необхідна наявність як мінімум 1-го клінічного прояву і 1-го діагностичного критерію з різних категорій при відсутності гемодинамічно значимих стенозів коронарних судин (≥50%) та іншої кардіальної патології, яка могла б

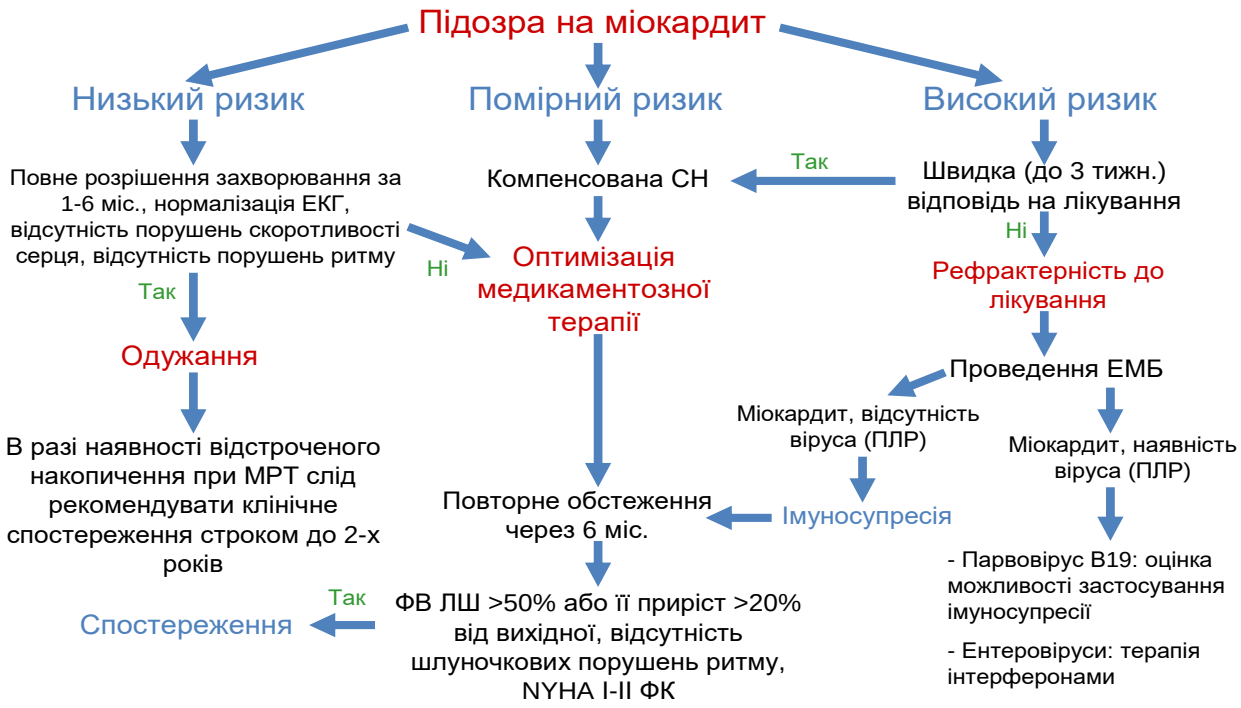
призвести до наявності даної клінічної симптоматики і/або діагностичних критеріїв. Вірогідність клінічно підозрюваного моікардиту тим більша, чим більше клінічних проявив і діагностичних критеріїв є в наявності. У безсимптомних хворих необхідна наявність ≥2 діагностичних критеріїв.

З одного боку, вихід цих положень до певної міри спростив встановлення діагнозу клінічно підозрюваного міокардиту, оскільки авторами досить чітко сформульовано клінічні прояви і діагностичні критерії захворювання, та зроблено акцент на необхідності врахування наявності зв'язку появи клінічної симптоматики із перенесеним інфекційним процесом, алергічною реакцією, інтоксикацією або іншим тригером. З іншої сторони, дані положення практично виключають встановлення діагнозу без проведення ЕМБ, що не завжди доцільно в реальній клінічній практиці, тому багатьма провідними вченими, які займаються вивченням проблеми міокардиту, цей документ було піддано критиці [65, 114, 127, 224, 311, 316]. Хоча, безумовно, вихід даних положень світовою кардіологічною спільнотою було визнано кроком назустріч вирішення актуальної проблеми сучасної кардіології – удосконалення діагностики міокардиту [139, 291, 299, 332].

Навіть більш складним і недостатньо вивченим питанням аніж діагностика і диференційна діагностика міокардиту є прогнозування перебігу цього захворювання і стратифікація ризику. Насьогодні знижена фракція викиду ЛШ в дебюті захворювання розглядається лише як сурогатний маркер наявності в майбутньому так званих MACE (Major Adverse Cardiac Events) - серцево-судинних подій [236, 272, 343, 344]. Набагато більш високу прогностичну цінність щодо розвитку MACE у пацієнтів з міокардитом має наявність відстроченого накопичення контрасту при проведенні МРТ серця, що свідчить про некротичні і/або фібротичні зміни міокарду [88, 101, 105, 238, 290].

Колективом спеціалістів Mayo Clinic (США) в 2016 р. запропоновано клінічну оцінку ризику та алгоритм ведення хворих з підозрою на міокардит в залежності від ступеня ризику (див. рис. 1.1) [299]:

1. *Низький ризик* (наявність болю в грудній клітці, надшлуночкових порушень ритму, можливе порушення провідності зі збереженням систолічної функції серця)
2. *Помірний ризик* – так звана “сіра зона” (персистуюча легка/помірна систолічна дисфункція серця, локальні порушення скоротливості, персистенція змін ЕКГ, наявність відстроченого накопичення контрасту при МРТ серця, часті шлуночкові порушення ритму без синкопальних станів)
3. *Високий ризик* (декомпенсована СН, тяжка дисфункція ЛШ, життєво загрозливі порушення ритму з або без систолічної дисфункції серця, тяжке порушення АВ провідності)



Примітка. ПЛР – полімеразана ланцюгова реакція, ЕМБ – ендоміокардіальна біопсія, СН – серцева недостатність

Рис. 1.1. Алгоритм ведення хворих на міокардит в залежності від ступеня ризику.

Застосування цього алгоритму є принципово новим підходом до ведення хворих з міокардитом. Однак даний алгоритм не враховує всієї різноманітності клінічної симптоматики міокардиту, непередбачуваності його перебігу та розвитку можливих ускладнень і, на нашу думку, потребує розширення в аспекті характеристики тяжкості перебігу захворювання і корекції тактики ведення хворого. Крім цього, донині не накопичено достатнього досвіду щодо його застосування в клінічній практиці і тому ефективність використання даного алгоритму потребує подальших досліджень.

1.2 Особливості патогенезу міокардиту, як підґрунтя до удосконалення діагностики і прогнозування перебігу захворювання

В патогенезі порушення скоротливої функції серця і його дилатації як в гостру, так і в хронічну стадію міокардиту, першочергову роль відіграють імунопатологічні реакції, що проявляються аутоімунізацією і гіперреактивністю по відношенню до структурних елементів серцевого м'яза. Насьогодні доведено, що запальний процес в міокарді не може розвиватися спонтанно, для його запуску необхідним є ініціальний вплив тригерного фактора, основним з яких є віруси [47, 59, 61, 189, 191, 218, 305]. Окрім вірусів тригерами, що запускають імунопатологічні реакції при міокардиті через різні механізми можуть бути бактерії, алергічні реакції різних типів, ушкоджуючий вплив токсичних речовин і лікарських засобів, феномен молекулярної мімікрії та ін. [103, 130, 147, 142, 249, 257, 260].

Дискутабельним і маловивченим теоретичним питанням є думка про те, що самі по собі віруси, особливо ті, що не являються тропними до кардіоміоцитів (найпоширеніші насьогодні етіологічні фактори міокардиту – парвовірус В19 та герпесвірус 6) і за умови відсутності аутоімунної відповіді, не здатні самостійно призводити до суттєвого порушення структурно-функціонального стану серця [47, 61, 73, 131, 193]. Так, в експериментальних моделях на лабораторних тваринах з штучно індукованим імунодефіцитним

станом було доведено, що інфікування згаданими вірусами не здатне призвести до запального ураження серцевого м’яза та суттєвого погіршення структурно-функціонального стану серця [69, 70, 148, 318]. Зовсім інша картина спостерігається при інфікуванні лабораторних тварин з імунодефіцитом кардіотропним ентеровірусом Коксакі групи В3: за відсутності адекватної імунної відповіді відбувається вірус-опосередкований лізис кардіоміоцитів, порушення цитоархітектоніки та лізис скоротливих білків міокарду [51, 59, 64, 81, 207, 208]. На думку декількох провідних вчених, які займаються вивченням імунопатогенезу міокардиту, такий механізм лежить в основі розвитку блискавичних форм міокардиту [43, 128, 132, 145, 165, 225, 243].

Ушкоджуючий вплив імунопатологічних реакцій можна розділити на три взаємопов'язаних складових: а) ушкодження міокарду та інших тканин серця, обумовлене реакціями клітинного імунітету; б) ураження, обумовлене впливом гуморальних факторів, в першу чергу антитіл до скоротливих білків різноманітних структур серця; в) патологічні ефекти прозапальних цитокінів, що активно синтезуються імунними клітинами [226, 227, 306, 310].

В основі патогенетичних механізмів вірусного міокардиту лежить комплекс чинників - пряма цитотоксична дія вірусу на кардіоміоцити (КМЦ), активація процесів апоптозу, а також реакцій первинного і вторинного імунітету, ураження мікросудинного русла, ремоделювання скоротливого апарату серцевого м'яза [226, 328, 329, 333]. Ці процеси, як правило, проходять три послідовні фази з різною клінічною симптоматикою і вимагають різних підходів до терапії [182, 206, 226].

У початковій фазі захворювання відбувається проникнення вірусу в КМЦ, ендотеліальні клітини і фібробласти шляхом ендоцитозу [174, 277]. Пошкодження міокарда на початкових стадіях захворювання може реалізовуватися шляхом прямого вірус-опосередкованого лізису КМЦ або через активацію первинної імунної відповіді [76, 226]. У разі блискавичних форм міокардиту масова загибель КМЦ може призводити до серйозного

порушення скоротливої функції серця і швидкого прогресування серцевої недостатності. Макрофаги і натуральні кілери посилюють пошкодження серцевого м'яза, знищуючи інфіковані вірусом КМЦ за допомогою перфорінов і гранзимів, а також підтримують активне запалення в міокарді, продукуючи прозапальні цитокіни [46, 226, 240, 277]. Початкова фаза міокардиту в разі адекватної імунної відповіді може закінчуватися повною елімінацією вірусу з міокарда з подальшим одужанням, проте може перейти в другу фазу - аутоімунну.

Друга фаза вірусного міокардиту починається, як правило, через 10 - 14 днів після проникнення вірусу в міокард і характеризується активацією реакцій вторинного (специфічного імунітету) з виробленням специфічних антіміокардіальних імуноглобулінів класів G, M і A плазматичними клітинами і проліферацією клонів антигенспеціфічних Т-лімфоцитів [72, 226]. Крім того, відбувається стимуляція хемотаксису лейкоцитів, що супроводжується їх міграцією у вогнище запалення і адгезією до ендотеліоцитів, порушенням мікроциркуляції і вираженим пошкодженням скоротливого апарату серця. Основними прозапальними цитокінами, які виробляються імунними клітинами у вогнищі запалення в цій фазі захворювання, є: γ-інтерферон (γ-ІФ), фактор некрозу пухлини α (ФНП-α), інтерлейкін-1β (ІЛ-1β), ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-17А, ІЛ-23 [1, 91, 98, 100, 119, 313, 317, 323, 324, 330, 346].

У разі тривалого запального процесу в серцевому м'язі відбувається перехід захворювання в третю, хронічну фазу, в якій основним патологічним процесом є ремоделювання серцевого м'яза з прогресуючою дилатацією серця і розвитком хронічної серцевої недостатності [72, 226, 230]. Ознаки запалення в міокарді під час гістологічного дослідження можуть не виявлятися, проте глибокі структурно-функціональні зміни контрактильного апарату серця з розвитком фіброзу, як правило, необоротні. Надалі може відбуватися трансформація захворювання в ДКМП [230, 237, 245, 246].

Спрощена схема сучасних уявлень про патогенез вірусного міокардиту, представлена на рис. 1.2, в тексті це питання буде розібрано набагато більш докладно [68].

Згідно сучасної концепції патогенезу міокардиту в розвитку і персистенції запального процесу в міокарді вагому роль відіграють аутологічні реакції клітинного імунітету. Протягом перших 2-х тижнів від інфікування вірусом, тропним до кардіоміоцитів або ендотеліальних клітин, специфічні Т-лімфоцити інфільтрують міокард і розпізнають копії деградованих фрагментів вірусу в головному комплексі гістосумісності 1-го типу на мембрані інфікованих клітин [70, 77, 226]. Взаємодія специфічних Т-лімфоцитів з інфікованими вірусом клітинами серця здійснюється через молекули міжклітинної адгезії за участі прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини-α та γ-інтерферон [91, 113]. Цей процес завершується не тільки знищенням вірусних частинок, але і ушкодженням структурних елементів міокардіальної тканини – кардіоміоцитів, ендотеліоцитів, компонентів міжклітинного матриксу, білків міолемми і сарколемми та ін. [91, 72, 226] Цей аутоімунний процес, що як буде описано далі, стосується і гуморальної ланки імунітету, та відображає власне сутність поняття «імунопатологічна реакція» призводить до дилатації і систолічної дисфункції серця з розвитком прогресуючої СН [82, 113, 121, 179, 187, 336]. При прогресуванні кардіомегалії внаслідок розвитку незворотних фібротичних змін міокарду та дисинхронії скоротливих елементів серцевого м'яза, наслідком чого є довготривале порушення систолічної функції і дилатація камер серця, що важко піддається медикаментозному впливу, можна судити про трансформацію захворювання в дилатаційну кардіоміопатію.

Рис. 1.2. Особливості патогенезу вірусного міокардиту.

Іншим патогенетичним механізмом ушкодження серця при міокардиті є розвиток імунопатологічних реакцій гуморального типу, що супроводжується синтезом аутологічних антитіл різних класів. Rose N.R. та співавт. в експериментальних моделях на лабораторних тваринах було показано, що синтез аутоантитіл до різних структур серцевого м’яза може обумовлювати тяжке запальне ураження серця [275]. Автором було встановлено, що під дією вірусних частинок відбувається виділення кардіального міозину в кровотік, яке призводить до синтезу аутоантитіл до важкого ланцюга міозину і ураження основного скоротливого білка міокарду, причому цей патологічний процес продовжується навіть після елімінації вірусу з міокарду. Роль антисарколемних і антиміолемних антитіл в розвитку запального процесу в міокарді була доведена колективом німецьких вчених під керівництвом B. Maisch [224, 226].

Окремо слід зупинитися на ролі антитіл до β1-адреноцерецептора (β1-АР) в патогенезі аутоімунного ураження серця. Частота виявлення антитіл до β1-АР при ДКМП, якій в більшості випадків передує міокардит, за даними різних авторів складає до 60, а в кінцевих стадіях захворювання до 90% [180, 184, 227, 336]. В декількох дослідженнях було показано, що введення антитіл до β1-АР лабораторним тваринам призводить до розвитку стійкої дилатації і систолічної дисфункції серця через 6-9 місяців [180, 237, 250]. Патологічний вплив антитіл до β1-АР здійснюється через персистуючу патологічну стимуляцію β1-АР шляхом цАМФ опосередкованої активації протеїнкінази А, що в довготривалій перспективі призводить до активації апоптозу, порушення скоротливої функції та гіпертрофії кардіоміоцитів, прогресуючої десинситизації β1-АР [26, 187, 226]. Стимуляція β1-адренорецепторів КМЦ тягне за собою активацію апоптозу КМЦ і підвищення ризику виникнення аритмій внаслідок збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів $Ca2^{+}$ [187, 268]. В декількох клінічних дослідженнях було показано, що тривале застосування β-агоністів, яке супроводжується активацією симпато-адреналової системи, асоціюється з більш високим рівнем смертності пацієнтів з міокардитом [180]. Одним з механізмів, за допомогою яких здійснюється шкідлива дія β-агоністів на міокард, є гіперпродукція прозапальних цитокінів, що спостерігається при активації симпатоадреналової системи. Основною гіпотезою, що пояснює гіперпродукцію антитіл до β1-АР, є феномен «молекулярної мімікрії», сутність якого полягає в схожості антигенної структури вірусів до антигенів макроорганізму, зокрема β1-АР [77, 226]. Таким чином, антитіла до β1-АР насьогодні розглядаються як один із важливих факторів, що обумовлюють запальне ураження серцевого м´язу і суттєве порушення його структурно-функціонального стану та прогресування захворювання з розвитком фенотипу ДКМП.

В сучасній вітчизняній і зарубіжній літературі також описані інші види антитіл, що можуть обумовлювати аутоімунне ураження серця при міокардиті: антитіла до холінергічних рецепторів, антимітохондріальні та

антицитоплазматичні антитіла, антитіла до актину, тропоніну I, ламініну, віментину, фібронектину, колагену, транспортного білка Ca^{2+} АТФ-ази та ін. [72, 90, 91, 226].

Крім цього, описано іще один механізм пошкодження серцевого м'яза при міокардиті, який не пов'язаний з безпосереднім цитотоксичним ефектом вірусів, а реалізується внаслідок гіперпродукції аутоантитіл – так званий «феномен антигенної мімікрії». Даний феномен полягає в тому, що, як уже згадувалось, особливістю деяких вірусів і інших інфекційних агентів є схожість їх антигенної структури з антигенами макроорганізму, зокрема зі структурними елементами серця, це обумовлює перехресну реакцію антитіл з аутологічними тканинами [231]. Феномен антигенної мімікрії лежить в основі вироблення аутоантитіл до різноманітних антигенних структур: кардіоміоцитів та інших структурних елементів серця, зокрема міолеми і сарколеми, елементам міжклітинного простору [161, 231]. Той же механізм відповідає за продукцію цитотоксичних Т-лімфоцитів і активацію аутоімунних реакцій клітинного типу [226, 231].

В експериментальних моделях міокардиту та багатьох одноцентрових клінічних дослідженнях на відносно невеликій кількості пацієнтів було показано, що цитокіни здатні чинити різні впливи на кардіоміоцити однак донині остаточно не з'ясовано чи мають вони беспосередні кардіотоксичні ефекти, або ж їх дія опосередкована активацією імунних клітин, стимуляцією утворення оксиду азоту та симпатоадреналової системи [91, 226, 274]. В декількох дослідженнях на ізольованих кардіоміоцитах було показано що під впливом прозапальних цитокінів підвищується активність NO-синтетази, внаслідок чого накопичується оксид азоту, який пригнічує скоротливу здатність кардіоміоцитів [274].

Одним з найбільш вивчених є прозапальний і кардіодепресивний вплив на міокард фактора некрозу пухлини-α (ФНП-α), так в декількох експериментальних моделях показано, що ФНП-α чинить прямий негативний інотропний ефект як на ізольовані кардіоміоцити, так і на серцевий м´яз в

цілому [91, 274, 306]. Цей ефект пов'язаний зі зменшенням поступлення іонів Ca^{2+} в кардіоміоцити і не може бути усунений блокаторами NO-синтетази. При експериментальному міокардиті рівень ФНП-α в сироватці крові починає підвищуватись вже через 1 тиждень від дебюту захворювання. Введення рекомбінантного людського ФНП-α лабораторним тваринам з міокардитом супроводжується більш вираженою інфільтрацією серцевого м’яза імунними клітинами та більш значними запальними і некротичними змінами [306, 309]. Насьогодні також доведено, що більш активна продукція ФНП-α у вогнищі запалення може бути обумовлена гіперекспресією Toll-like рецепторів 4 типу (TLR4) на поверхні імунокомпетентних клітин [62, 302, 331, 337].

Важливу роль в потенціюванні будь-якого запального процесу, в тому числі і в міокарді, відіграє один із ключових прозапальних цитокінів – інтерлейкін-1β (ІЛ-1β). Як і у випадку із ФНП-α, ІЛ-1β здатен чинити пряму цитотоксичну дію на кардіоміоцити та ендотеліальні клітини шляхом активації цитотоксичних Т-лімфоцитів та матриксних металопротеїназ [91, 119, 274]. До того ж під впливом ІЛ-1β відбувається експресія молекул міжклітинної адгезії на поверхні кардіоміоцитів, що призводить до накопичення сенсибілізованих імунних клітин в міокарді та активізації запального процесу [119]. Також доведена здатність ІЛ-1β пригнічувати активацію фібробластів, що обумовлює ремоделювання серцевого м'яза, крім цього отримано дані про можливості ІЛ-1β спричиняти гіпертрофію кардіоміоцитів через NO-залежний механізм шляхом стимуляції специфічних генів [91, 226].

Слід також згадати про ефекти інших прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-2 (ІЛ-2) та інтерлекін-6 (ІЛ-6). В експериментальних моделях було показано, що одним з основних патологічних ефектів цих цитокінів при міокардиті є зниження скоротливої здатності кардіоміоцитів за рахунок зменшення надходження іонів Ca^{2+} в клітину через цГМФ-залежний механізм. Крім цього доведено, що гіперекспресія ІЛ-6 асоціюється з активацією матриксних металопротеїназ 2-го та 9-го типу і більш тяжким перебігом

запального процесу в міокарді з деструкцією скоротливого апарату серцевого м'яза [127, 226, 274].

В останнє десятиліття почали з'являтися публікації що стосуються важливої ролі інтерлейкіну-17А (ІЛ-17А) та інтерлейкіну-23 в патогенезі запального ураження міокарду. Насьогодні відомо, що експресія ІЛ-17А відбувається під впливом Т-хелперів 17 та обумовлює активний синтез прозапальних цитокінів, таких як ФНП-α, інтерлейкін 1-β, ІЛ-6 та ІЛ-23, що асоціюється із персистенцією запального процесу в міокарді та несприятливим прогнозом щодо одужання лабораторних тварин з експериментальним міокардитом [57, 100, 307]. Крім цього доведено, що гіперекспресія ІЛ-17А є одним із факторів, що обумовлюють прогресування фібротичних змін міокарду, стійке ремоделювання лівого шлуночка, прогресування серцевої недостатності і трансформацію міокардиту в ДКМП [100, 251, 274].

Згідно сучасних уявлень, важливу роль в еволюції запального процесу в міокарді відіграє також і активність протизапальних реакцій, зокрема експресія протизапальних цитокінів – інтерлейкіну 4 та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10). В сучасній літературі накопичено достатньо великий масив даних, що стосуються ефектів інтерлейкіну-10 в експериментальних моделях міокардиту [91, 226, 274]. Основним механізмом дії ІЛ-10 є пригнічення Т-хелперної відповіді 1-го типу шляхом деактивації ендонуклеарного фактора kappa-B, що супроводжується зменшенням активності реакцій клітинного імунітету, зниженням продукції макрофагів і синтезу прозапальних цитокінів [91, 274].

В декількох дослідженнях на лабораторних тваринах було показано, що введення ІЛ-10 супроводжувалося збільшенням частоти виживання лабораторних мишей з міокардитом в першу чергу за рахунок зменшення інфільтрації міокарду імунними клітинами та блокування синтезу прозапальних цитокінів, таких як ФНП-α, інтерлейкін 1-β та інтерлейкін-2 [274]. Крім того в експериментальних моделях доведено, що одночасне введення інтерферону-ɣ та ІЛ-10 супроводжується зменшенням запального ураження міокарду та суттєво кращим прогнозом щодо виживання

лабораторних тварин [91]. В нинішній час більшість дослідників схиляються до думки, що ІЛ-10 є одним із головних факторів, що пригнічують активність імунопатологічних реакцій при міокардиті [100, 226].

Одним з актуальних завдань фундаментальної кардіологічної науки в нинішній час є вивчення ролі Toll-like рецепторів (TLR) в розвитку і прогресуванні широкого спектру серцево-судинних захворювань. Toll-like рецептори експресуються на поверхні різних типів клітин серцевої тканини: кардіоміоцитах, ендотеліальних клітинах, клітинах гладкої мускулатури, причому найбільш активно відбувається експресія TLR2, TLR3 та TLR4. Особливо важливу роль Toll-like рецептори 2-го і 4-го типу відіграють в активації запального ураження серця та розвитку прогресуючої серцевої недостатності [337]. Прозапальні ефекти стимуляції TLR2 та TLR4 здійснюються шляхом активації ендонуклеарного фактора kappa-B, що в свою чергу обумовлює синтез прозапальних цитокінів: ІЛ-1, ІЛ-6, та ФНП-α, а також інтерферону β. В експериментальних моделях було показано, що пригнічення експресії TLR4 у лабораторних тварин, інфікованих кардіотропним вірусом Коксакі В3, зменшує активність імунозапальної реакції та знижує інтенсивність аутоімунного ураження серцевого м'яза. Ще одним важливим механізмом, через який здійснюється патологічний вплив TLR2 та TLR4 при аутоімунному міокардиті, є їх медіаторний вплив на активацію Т-хелперів 17 типу з гіперпродукцією інтерлейкіну-17 та інтерлейкіну 6, роль яких в патогенезі запального ураження міокарду викладена вище [216, 244, 302]. Роль гіперекспресії TLR4, що супроводжується синтезом ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6, як одного з ключових механізмів, які обумовлюють запальне ураження міокарду є настільки значимою, що нині проводяться клінічні дослідження, які відносяться переважного до 2-ї фази, із застосуванням інгібіторів TLR4, таких як, наприклад еріторан, метформін, птеростілбен з метою пригнічення цього патогенетичного шляху [177, 302, 324].

Не можна залишити по за увагою інформацію, яка із прогресивним розвитком молекулярно-біологічних технологій почала з'являтися в зарубіжній

літературі в останні декілька років, щодо ролі експресії різних типів мікро-РНК в патогенезі міокардиту [95, 96, 152]. Наприклад, насьогодні доведено, що одночасна гіперекспресія мікро-РНК 208b та мікро-РНК 499 є високо специфічним маркером мульмінатного міокардиту. Крім цього, встановлено значиму роль мікро-РНК-155, мікроРНК-21 та мікро-РНК-212 як предикторів тяжкого перебігу хронічного міокардиту [96, 209, 301, 315]. Особливо велике значення в патогенезі Коксакі В3-індукованого міокардиту відіграє гіперекспресія мікро-РНК-155, причому її патогенетична роль в аспекті збільшення інфільтрації міокарду імунними тканинами, порушення скоротливої функції серця та навіть збільшення смертності, доведена не тільки в експериментальних моделях, але й в клінічній практиці [190, 301, 335]. Насьогодні більшість дослідників схиляється до думки, що вивчення ролі мікро-РНК в патогенезі міокардиту може відкрити нові можливості для своєчасної оцінки тяжкості міокардиту та раннього прогнозування несприятливого перебігу цього захворювання.

Таким чином, реалізація шкідливої дії різних етіологічних факторів, що викликають розвиток запалення в серцевому м'язі, відбувається в декілька послідовних фаз. На сьогоднішній день отримані незаперечні докази провідної ролі імунопатологічних реакцій як патогенетичної основи формування запального процесу в міокарді. В даний час світовою кардіологічною спільнотою визнана актуальність подальшого вивчення різних механізмів патогенезу міокардиту з метою визначення тих патогенетичних ланок, вплив на які може зменшити патологічний ефект імунозапального ураження серця, зменшити тяжкість перебігу захворювання і поліпшити прогноз для пацієнтів з міокардитом. Особливої уваги заслуговує пошук можливостей до застосування імунологічних маркерів та мікро-РНК для удосконалення діагностики і прогнозування перебігу міокардиту.

1.3 Місце електрокардіографії і Холтерівського моніторування ЕКГ в алгоритмі ведення хворого з міокардитом

Електрокардіографічні (ЕКГ) зміни при міокардиті не мають високої специфічності, однак принциповою є їх поява і прогресування. Можуть спостерігатися різноманітні порушення ритму від поодиноких надшлуночкових екстрасистол до тяжких загрозливих для життя аритмій – стійкої шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків [33, 34, 35, 45, 55, 56, 203, 253, 345]. Характерними є порушення синоатріальної і атріовентрикулярної провідності різних градацій, блокади ніжок пучка Гіса [55, 284]. Нерідко виявляється депресія або елевація сегмента ST, в деяких випадках з'являється патологічний зубець Q [55, 205, 253].

Холтерівське моніторування ЕКГ (ХМЕКГ) є високоінформативним методом не стільки для діагностики міокардиту, скільки для виявлення, прогнозування і моніторингу ефективності лікування його найчастіших ускладнень – порушень ритму і провідності. Як відомо, міокардит, особливо у дітей і осіб молодого віку, внаслідок ураження провідної системи серця запальним або фібротичним процесом може дебютувати з тяжких порушень ритму і провідності, таких як шлуночкова тахікардія з переходом в фібриляцію шлуночків, повної синоатріальної або атріо-вентрикулярної блокади з синдромом Морганьї-Адамся-Стокса та інших складних, нерідко поєднаних порушень ритму і провідності. В цих випадках ХМЕКГ є незамінною методикою, за допомогою якої існує можливість виявлення цих життєво загрозливих порушень ритму і провідності, що дозволить в майбутньому визначити адекватну тактику лікування, в тому числі виявити показання для імплантації штучного водія ритму, кардіовертера-дефібрилятора, проведення електрофізіологічного дослідження серця та ін. Слід відзначити, що у хворих з міокардитом та ДКМП ХМЕКГ певною мірою можна вважати також і методом контролю ефективності не тільки антиаритмічної терапії, але й патогенетичного лікування власне основного захворювання: зменшення кількості та тяжкості порушень ритму і провідності, може свідчити,

наприклад, про застосування ефективних схем патогенетичної терапії імуносупресивними агентами [56, 60, 83, 107, 203, 253, 270, 300].

Інформативність та прогностична цінність ХМЕКГ при ДКМП не ішемічного ґенезу та міокардиті з дилатацією і систолічною дисфункцією серця досліджується досить давно. Відправною точкою стали результати двох масштабних клінічних досліджень – DEFINITE та SCD-HeFT, в яких при динамічному спостереженні вивчалися показники виживання та частота розвитку фатальних і не фатальних порушень ритму у хворих з ДКМП неішемічного ґенезу зі зниженою ФВ ЛШ та визначались показання для імплантації штучного водія ритму [60, 172]. Обидва дослідження показали достатньо високу ефективність використання імплантованих кардіовертерів-дефібриляторів щодо зниження показників раптової кардіальної смерті. Однак в ході проведення цих досліджень було виявлено, що переважна більшість хворих не мала клінічної симптоматики, на основі якої можна було б провести стратифікацію ризику виникнення життєво загрозливих порушень ритму у цієї категорії хворих з метою оптимізації тактики антиаритмічної терапії.

Загальновідомо, що низька фракція викиду ЛШ та високий функціональних клас СН за NYHA є високоінформативними предикторами щодо високого ризику розвитку раптової кардіальної смерті (РКС), однак, якщо мова йде про прогнозування і оцінку ризику розвитку життєво загрозливих порушень ритму і провідності, ці маркери є неспецифічними. В цьому аспекті Iacovello та співавт. запропоновано новий підхід до прогнозування життєвозагрозливих порушень ритму у хворих з ДКМП, що спирається на вивченні електрокардіографічних параметрів при проведенні ХМЕКГ [164]. В дослідження було включено 179 хворих з ДКМП і середньою ФВ ЛШ 34 ± 10%, які спостерігалися в середньому 39 місяців, і за цей час у було зареєстровано 9 кардіальних смертей аритмічного ґенезу. Основним фактором ризику раптової кардіальної смерті у досліджуваної популяції хворих стала наявність епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії (НШТ) при ХМЕКГ, яку виявляли більше ніж у 30% пацієнтів – показник відношення

шансів (OR = 2,96 при p=0,02). В іншому дослідженні на 355 хворих з ДКМП також було показано, що наявність НШТ асоціюється зі зниженням показників виживання (OR = 1.63, p=0.02) хворих з систолічною дисфункцією ЛШ (Baker RL, 2005). Іще одним підтвердженням суттєвої ролі наявності епізодів НШТ при ХМЕКГ слугують результати аналізу, проведеного Zecchin et al., в якому було доведено вплив частих епізодів НШТ (≥3 на добу) на загальний показник смертності (OR = 1.68, p=0.041) та на розвиток життєвозагрозливих порушень ритму (OR = 2.11, p=0,037) у хворих зі зниженою ФВ ЛШ [344]. Наостанок слід зауважити, що в усіх представлених вище дослідженнях значима роль наявності епізодів НШТ на показники виживання і розвиток тяжких порушень ритму була доведена тільки для хворих із систолічною дисфункцією серця.

Нещодавно було опубліковано результати мета-аналізу 45-ти досліджень, що були присвячені пошуку предикторів раптової кардіальної смерті у хворих ДКМП неішемічного ґенезу [135]. Серед основних прогностичних маркерів РКС (поряд із класичними предикторами, такими як ФВ ЛШ, кінцево-діастолічний діаметр ЛШ, ширина комплексу QRS, результати електрофізіологічного дослідження серця) авторами вказано і наявність епізодів НШТ, причому її висока значимість доведена за результатами метаналізу 18 досліджень; OR = 2.92 (95% CI - 2.17–3.93) при (p<0.001). Серед інших електрокардіографічних параметрів прогностичну цінність як фактора ризику РКС доведено для наявності патологічних змін зубця T: OR = 4.66 (95% CI - 2.55–8.53) при (p <0.001).

В останні роки з'явилися результати досліджень, що присвячені вивченню наявності і персистенції порушень ритму і провідності, показників варіабельності серцевого ритму при Холтерівському моніторуванні ЕКГ (ХМЕКГ) в комплексі з даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця для діагностики і прогнозування перебігу міокардиту, однак для встановлення конкретних критеріїв необхідні, очевидно, подальші дослідження із залученням більшої кількості пацієнтів [135, 137, 248, 312, 345]. В одному із таких досліджень, що включало 35 молодих спортсменів, які перехворіли на

міокардит, в ході 3-річного спостереження було показано, що наявність відстроченого контрастування на МРТ серця (фібротичних/рубцевих змін) асоціюється з тривалою персистенцією злоякісних шлуночкових порушень ритму, кардіогенним шоком аритмічного походження та раптовою кардіальною смертю [347]. В іншому подібному дослідженні при довготривалому спостереженні було також показано, що фібротичні зміни міокарду стали на заваді продовження тренувань професійних спортсменів внаслідок наявності протипоказань у вигляді шлуночкових порушень ритму [285]. Слід наголосити, що в обох цих дослідженнях було доведено зв'язок фізичних навантажень зі збільшенням кількості та тяжкості шлуночкових порушень ритму.

1.4 Роль двовимірної ехокардіографії та спекл-трекінг ехокардіаографії в діагностиці і прогнозуванні перебігу міокардиту

Одним з обов'язкових методів візуалізації серця при міокардиті є двомірна ехокардіографія (ЕхоКГ), результати якої з урахуванням клінічної симптоматики, даних анамнезу і появи патологічних змін електрокардіограми допомагають запідозрити міокардит. В даний час двовимірна ЕхоКГ є методом вибору для оцінки ремоделювання серця і зниження його скоротливої здатності при міокардиті, однак цей метод не володіє достатньою інформативністю для виявлення уражених ділянок серцевого м'яза і не має достатньо високої чутливості і специфічності. Двовимірна ЕхоКГ є одним з основних методів дослідження, що допомагають запідозрити міокардит, і виключити деякі незапальні захворювання, такі як, наприклад, клапанна патологія, моніторувати зміни розмірів порожнин серця, товщину стінок, скоротливу функцію шлуночків та наявність перикардіального випоту. При міокардиті можуть виявлятися глобальні або регіональні порушення скоротливості міокарду ЛШ, систолічна і/або діастолічна дисфункція шлуночків, тромби в порожнинах передсердь та шлуночків [20, 78, 185, 232, 292]. Тим не менше, двомірна ЕхоКГ не має достатньої специфічності для

встановлення діагнозу міокардит і є лише методом вибору для оцінки ремоделювання і змін систолічної функції ЛШ.

В даний час в клінічну практику впроваджуються новітні методики ультразвукової діагностики - ЕхоКГ в 3D і 4D реконструкції, а також спекл-трекінг (СТ) ЕхоКГ, перші публікації про експериментальні застосуванні останньої вийшли в 2004 році [20, 35, 54, 134, 232]. Протягом останнього десятиліття в вітчизняній і зарубіжній літературі з'являється все більше даних про застосування спекл-трекінг (СТ) ЕхоКГ для діагностики міокардиту, що заснована на оцінці деформації і швидкості деформації міокарду в поздовжньому, радіальному і циркулярному напрямках [19, 134, 160, 167]. Метод характеризується високою інформативністю: чутливість і специфічність СТ ЕхоКГ у співставленні з МРТ серця для виявлення порушень скоротливості шлуночків в зоні накопичення контрасту при міокардиті складають 78 – 87 і 71 – 93% відповідно [134, 151, 259].

Перспективним і високоінформативним на думку багатьох спеціалістів з візуалізації серця є одночасне застосування СТ ЕхоКГ та МРТ серця, оскільки обидві методики доповнюють одна одну в тому аспекті, що за допомогою МРТ серця виявляють запальні зміни в міокарді, а за допомогою СТ ЕхоКГ можна оцінити тяжкість порушення скоротливої здатності тих сегментів серця, в яких власне виявлено ці запальні зміни [232, 259, 278]. Так, в одному з недавніх досліджень було показано, що в тих сегментах ЛШ, де виявлялося відстрочене субепікардіальне накопичення контрастного препарату, відзначалося достовірне зниження показників циркулярної деформації міокарда [314]. Чутливість СТ ЕхоКГ за результатами цього дослідження склала 87%, специфічність 71%, що доводить високу інформативність методу для характеристики порушення скоротливої здатності міокарду в локальних вогнищах запалення при міокардиті. В одному з досліджень, проведеному G. Di Bella et al. у 26-ти пацієнтів чоловічої статі, було показано, що при міокардиті в уражених сегментах міокарда виявляється значне зменшення поздовжньої глобальної деформації міокардіальних волокон в

субепікардіальній зоні [134]. Всім пацієнтам поряд з СТ ЕхоКГ-дослідженням проводилася МРТ серця з оцінкою відстрочених Т1-зважених зображень, причому результати обох методик були повністю співставними: в ділянках серцевого м'яза, де виявлялося порушення поздовжньої деформації міокарда визначалося відстрочене накопичення гадолінію.

В 2013-му році були отримані результати досліджень прогностичної цінності СТ ЕхоКГ з вимірюванням глобальної поздовжньої і циркулярної деформації міокарда та їх швидкостей у пацієнтів з міокардитом [178]. В одному із них на основі вивчення показників глобальної поздовжньої і циркулярної деформації міокарда у 45 пацієнтів с гострим дифузним міокардитом було встановлено, що позитивна прогностична цінність методу складає 78%, а негативна прогностична цінність - 93%. Крім того, в даному дослідженні було доведено прогностичну цінність результатів СТ ЭхоКГ для оцінки вірогідності виживання хворих з міокардитом як зі зниженою, так і зі збереженою фракцією викиду ЛШ.

1.5 Діагностичне і прогностичне значення магнітно-резонансної томографії у хворих з міокардитом

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця з введенням контрастної речовини є одним з найбільш інформативних і безпечних методів виявлення ознак ураження міокарда при некоронарних захворюваннях серця [20, 28, 30, 183, 197, 320, 322, 339]. Особливу цінність це дослідження має при наявності протипоказань або неможливості проведення ендоміокардіальної біопсії (ЕМБ) в зв'язку з високим ризиком розвитку ускладнень, а також в умовах відсутності відповідного обладнання і фахівців, що актуально в умовах України. МРТ дозволяє візуалізувати анатомію, вивчити структуру і провести характеристику тканини серця, діагностувати структурні зміни клапанів серця, визначити функціональні особливості передсердь і шлуночків.

Інтенсивність сигналу магнітного поля під час проведення МРТ відображає особливості структури речовини і залежить від ряду фізико-

хімічних чинників, що дозволяє диференціювати на зображенні патологічні і здорові ділянки серцевого м'яза. Діагностично значущим є виявлення відмінностей в інтенсивності МР-сигналу, що виходить від ураженої ділянки міокарда, в порівнянні зі здоровою, схожою за структурою і щільністю тканиною, якою є скелетні м'язи. Рутинне МРТ-дослідження включає отримання зображень, зважених за Т1 і Т2 режимами сканування, які характеризують відповідно час поздовжньої і поперечної магнітізації досліджуваної тканини і визначаються вибором відповідних параметрів імпульсної послідовності.

Використання контрастних препаратів (КП) дозволяє значно розширити діагностичні можливості МРТ, більшість КП, що застосовуються при проведенні МРТ, є парамагнетиками, тобто речовинами, які накопичуються вздовж магнітного поля і дещо підсилюють його. В якості контрастного препарату при проведенні МРТ серця, як правило, використовують гадоліній, хелати гадолінію не здатні проникати через мембрану кардіоміоцитів і накопичуються в міжклітинному просторі [20, 25, 31, 163]. Дана властивість контрастного препарату є основою для отримання зображень уражених ділянок міокарда, оскільки рідина накопичується саме в міжклітинному просторі, крім того, набряк міокардіальної тканини в зоні запалення призводить до порушення впорядкованої компактної структури кардіоміоцитів і збільшення розподілу гадолінію. Нині в клінічній практиці для МРТ діагностики широко використовуються наступні контрастні препарати, що містять хелати гадолінію: Магневіст і Омніскан з концентрацією гадолінію 0,5 ммоль/л, а також Гадовіст 1.0 з концентрацією гадолінію 1 ммоль/л, які вводяться внутрішньовенно і мають здебільшого нирковий шлях виведення.

Діагностика міокардиту за допомогою МРТ ґрунтується на комплексному аналізі 3-х різних типів зображень: ранніх Т1-зважених зображень, отриманих через 1 хвилину після введення контрастного препарату, відстрочених Т1-зважених зображень, які отримують через 10-15 хвилин після введення контрасту, а також Т2-зважених зображень [20, 163].

Добре відомо, що для запального пошкодження тканини міокарда характерні наступні патологічні зміни: внутрішньоклітинний і інтерстиційний набряк, підвищення проникності капілярів, гіперемія, і, в більш важких випадках, некроз клітин з наступним формуванням реактивного фіброзу. Відразу після введення контрастного препарату оцінюється інтенсивність сигналу від міокарда на ранніх Т1-зважених зображеннях: вважається, що співвідношення інтенсивності сигналу від міокарда до інтенсивності сигналу від скелетних м'язів ≥ 2,0 є свідченням гіперемії і набряку досліджуваної ділянки серцевого м'яза і характерно для міокардиту.

Застосування контрастного посилення дозволяє підвищити точність діагностики запального ураження міокарда. Механізм, за допомогою якого це реалізується полягає в тому, що контрастний препарат скорочує час Т1-релаксації збуджених ядер атомів сусідніх тканин, таким чином, збільшуючи інтенсивність реєстрованого від них сигналу підвищує контрастність зображення тканини міокарда. Контрастні речовини, в основі яких лежать хелати гадолінію, мають тропність до позаклітинного простору. Якщо міокард здоровий, то тільки незначна частина КП проникає в інтерстиційний простір, а переважна частина залишається в кровоносному руслі, що обумовлено високою щільністю прилягання кардіоміоцитів в здоровому міокарді. Механізм відстроченого контрастування пошкодженого міокарда обумовлений його патофізіологічними особливостями: КП накопичується в зоні некрозу КМЦ або у зоні міокардіального фіброзу, зважаючи на збільшення в цих ділянках відносного обсягу позаклітинного простору і уповільнене виведення контрастної речовини. За допомогою відстрочених Т1-зважених зображень оцінюють наявність фібротичних і/або некротичних змін міокарда, останні можуть бути присутніми при масивному запальному ураженні серцевого м'яза. На Т2-зважених зображеннях добре видно вільну рідину, кількість якої збільшується в осередку активного запалення, а також в місці некротичних змін. Чим більше вміст рідини в міокарді, тим вище інтенсивність сигналу на

томограмах, необхідно відзначити, що диференціювати запальні і некротичні вогнища на основі тільки Т2-зважених зображень практично неможливо [20].

Застосування МРТ серця для оцінки патологічних змін міокарда почалося з 1990-х років, так в 1991 р M.G. Gagliardi et al. метод був успішно використаний для діагностики міокардиту у дітей [123]. Перші клінічні дослідження, які довели високу інформативність МРТ для виявлення запального ураження серцевого м'яза, були проведені в 1998 році [123]. В останнє десятиліття з метою діагностики некротичних і фібротичних змін міокарда будь-якого ґенезу почалося активне застосування відстроченого Т1-зваженого режиму МРТ з використанням гадолінію в якості контрастного препарату [20, 122, 123, 233].

Одним з перших показових досліджень щодо діагностичної цінності різних режимів МРТ і співставності її результатів з даними, отриманими при ЕМБ, є дослідження, проведене M. Gutberlet et al. [141]. У дослідження були включені 83 пацієнта з хронічним міокардитом, яким проводилася МРТ серця в 3-х режимах: Т2-зваженому, Т1-зваженому і відстроченому Т1-зваженому режимі, а також ЕМБ з імуногістохімічним аналізом біоптату і полімеразною ланцюговою реакцією (ПЛР). В результаті було встановлено, що чутливість, специфічність і діагностична точність МРТ склали: для Т1-зваженого режиму - 62, 86 і 72% відповідно, для Т2-зваженого режиму - 67, 69 і 68%, для відстроченого Т1-зваженого режиму - 27, 80 і 49% відповідно. При цьому не було відзначено асоціативних зв'язків між наявністю запальних змін серця при МРТ і персистенцією вірусного генома в міокарді за результатами ПЛР. У висновку автори відзначають, що Т1 і Т2-зважений режими МРТ мають високу діагностичну цінність для неінвазивної верифікації запальних змін серцевого м'яза, проте отримані з їх допомогою дані не дозволяють опосередковано судити про персистенцію вірусу в міокарді.

У 2012-му році були опубліковані результати порівняльного дослідження діагностичної цінності комплексного застосування всіх трьох режимів МРТ при гострому і хронічному міокардиті, яке було проведено в

Німеччині і включало 132 пацієнта [214]. Найбільш високою діагностичною цінністю МРТ-дослідження мало у хворих з гострим міокардитом: чутливість, специфічність і діагностична точність склали 81, 71 і 79% відповідно, в той час як при хронічному міокардиті ці показники склали 63, 40 і 52% відповідно. Отримані результати, на думку авторів, свідчать про необхідність якомога більш раннього проведення МРТ у пацієнтів з підозрою на міокардит.

В даний час отримані дані про високу інформативність використання МРТ для диференційної діагностики гострого інфаркту міокарда і міокардиту. В 2005 році Laissy J.P. та співавт. одними з перших показали, що для гострої стадії інфаркту міокарда характерно раннє субендокардіальне накопичення гадолінію переважно в окремих сегментах передньоперегородової і задньо-нижньої області ЛШ, при цьому контрольне ангіографічне дослідження виявляло стенозування відповідних гілок коронарних судин [198]. З іншого боку, при гострому міокардиті, як правило, фіксується фокальне або дифузне субепікардіальне або інтрамуральне накопичення контрастного препарату на відстрочених Т1-зважених зображеннях переважно в бічній області ЛШ, що не має чітких сегментарних кордонів.

В одному з досліджень, яке включало 79 пацієнтів молодого віку, у яких виникла необхідність диференційної діагностики міокардиту і гострого коронарного синдрому, при проведенні МРТ з гадолінієм ознаки запального ураження міокарда виявлялися у 59-ти (75%) пацієнтів [242]. В подальшому 64-м (81%) пацієнтам було встановлено діагноз гострого міокардиту, 10-ти (13%) - гострого інфаркту міокарда та 5-ти (6%) - кардіоміопатії такоцубо. При цьому у всіх 59 пацієнтів з запальними змінами міокарда на відстрочених Т1-зважених МР-зображеннях діагноз міокардиту був надалі підтверджений клінічно, що свідчило про високу чутливість (92%) даного методу. Крім того, 20 пацієнтів з міокардитом були обстежені повторно через 3 тижні і більше від початку клінічної симптоматики. Авторами було відзначено, що при повторному обстеженні на Т2-зважених зображеннях частота виявлення локального набряку міокарда, характерного для запалення серцевого м'яза,

зменшилася в цій групі пацієнтів з 84 до 39% (p <0,01), а середня кількість уражених сегментів міокарда на відстрочених Т1-зважених зображеннях зменшилася з 5,6 до 3,0 (p <0,005). Отримані результати свідчать про необхідність своєчасного проведення МРТ дослідження у пацієнтів з підозрою на гострий міокардит, особливо в складних клінічних ситуаціях у випадках диференційної діагностики з гострим коронарним синдромом.

В останні десятиліття продовжують проводитись широкомасштабні дослідження, що направлені на пошук нових додаткових критеріїв діагностики міокардиту на основі застосування сучасних неінвазивних методик візуалізації серця, однією з яких є МРТ серця [20, 29, 163, 194]. МРТ є одним із найбільш інформативних і безпечних методів виявлення запальних, некротичних і фібротичних змін серцевого м’яза при некоронарних хворобах серця, зокрема при міокардиті. В 2009 році Міжнародною Робочою групою експертів з МРТ-діагностики міокардиту були опубліковані діагностичні критерії міокардиту, так звані Lake Louise Критерії, що включають: 1) локальне або дифузне посилення інтенсивності Т2-сигналу; 2) збільшення відношення інтенсивності раннього Т1-сигналу від міокарду до сигналу від скелетних м’язів; 3) візуалізацію як мінімум однієї зони з підвищеним накопиченням гадолінію на відстрочених Т1-зважених зображеннях, що може свідчити про наявність некротичних або фібротичних змін міокарду [123]. При одночасному використанні Т1-раннього, Т1-відстроченого та Т2-режиму діагностична точність МРТ щодо наявності міокардиту складає 78%, а специфічність доходить до 100% [123]. Слід наголосити, що для підтвердження діагнозу необхідна одночасна наявність не менше двох вищевказаних критеріїв на фоні відповідної клінічної симптоматики. Необхідно також додати, що наявність дисфункції ЛШ та перикардіального випоту є додатковими ознаками, які свідчать на користь міокардиту. В разі наявності 1-го критерію і клінічних симптомів міокардиту, робоча група рекомендує повторне проведення МРТ в строки між 1-м і 2-м тижнем після ініціального дослідження.

Слід зауважити, що при вирішенні питання про проведення МРТ-дослідження у хворих з підозрою на міокардит, група експертів акцентує увагу на обов'язкову наявність клінічної симптоматики та оцінці ймовірності впливу результатів дослідження на тактику подальшого ведення пацієнта. Основними показаннями є об'єктивні ознаки ураження серця, що виникли de novo після перенесеної вірусної інфекції і супроводжуються клінічними проявами. Проведення МРТ серця також рекомендується пацієнтам з загрудинним болем, підвищенням рівнів тропонінів і відсутністю гемодинамічно значущих стенозів коронарних судин при коронарографії - у таких хворих МРТ-ознаки запалення міокарда виявляються приблизно в 30% випадків.

Необхідно відзначити, що високою прогностичною цінністю відзначається виявлення пізнього контрастування (фібротичних змін міокарду) на Т1-зважених відстрочених зображеннях [30, 49, 123, 262, 263]. Насьогодні отримано докази, що у хворих з міокардитом і ДКМП наявність субепікардіальних та інтрамуральних фібротичних змін міокарду є незалежним предиктором раптової кардіальної смерті (HR - 5,2, p = 0,03), госпіталізації від серцево-судинних ускладнень, і, як вже згадувалось, життєвозагрозливих шлуночкових порушень ритму [262, 297, 304, 322]. Крім цього, авторами було доведено прогностичну цінність відстроченого контрастування для стратифікації ризику у хворих з ДКМП і визначення показань для імплантації кардіовертера-дефібрилятора. В інших дослідженнях, що включали хворих з міокардитом та ДКМП, також було показано, що наявність фібротичних змін міокарду асоціюється із збільшенням ризику смерті від серцево-судинних причин, ургентної госпіталізації та трансплантації серця [259, 263, 266].

В 2017 році було опубліковано результати тривалого масштабного дослідження, в якому вивчався вплив наявності відстроченого контрастування на розвиток тяжких серцево-судинних подій на основі динамічного спостереження 670 хворих з клінічно підозрюваним міокардитом протягом майже 5-ти років [137]. В якості тяжких серцево-судинних подій враховували:

смерть від усіх причин, декомпенсацію серцевої-недостатності, яка потребувала госпіталізації, трансплантацію серця, документовані пароксизми стійкої шлуночкової тахікардії та рецидив міокардиту. За період спостереження серцево-судинні події трапились у 98 хворих, причому у хворих з наявністю відстроченого контрастування (фібротичних змін міокарду) частота кардіальних ускладнень була вдвічі вищою OR = 2.22 (95% CI: 1.47 - 3.35; p < 0.001). Асоціація наявності відстроченого контрастування з розвитком серцево-судинних подій також була підтверджена в мультиваріантній моделі – OR = 1.72 (95% CI: 1.08 - 2.76; p = 0.023). Авторами також було проаналізовано вплив локалізації відстроченого накопичення контрасту на розвиток серцево-судинних подій і встановлено, що найбільший вплив мала присутність відстроченого накопичення гадолінію в міжшлуночковій перетинці – OR = 2.55 (95% CI: 1.77 - 3.8; p < 0.001) та передній стінці ЛШ – OR = 2.39; (95% CI: 1.54 - 3.69; p < 0.001). Таким чином, на сьогоднішній день прогностична цінність виявлення відстроченого контрастування у хворих з міокардитом щодо розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень вважається доведеною.

Особливо високою інформативністю щодо виявлення запальних змін міокарду відзначаються новітні методики МРТ діагностики – Т1- і Т2-картування, яке деякі автори називають «неінвазивною ендоміокардіальною біопсією». Існує думка, що Т1 і Т2 картування, діагностична точність яких при міокардиті, за різними даними, сягає 90% і більше, в майбутньому зможуть стати альтернативою ендоміокардіальній біопсії. Сьогодні в зарубіжній літературі з'являється все більше публікацій, що присвячені вивченню кількісних МРТ-показників, основним з яких є фракція екстрацелюлярного об'єму (ФЕО), яка підраховується при проведенні Т1-картування і дозволяє кількісно оцінити вираженість фібротичних змін [67, 76, 171, 173]. Величина ФЕО має високу прогностичну цінність щодо довготривалого збереження систолічної дисфункції ЛШ та прогресування серцевої недостатності у хворих на міокардит [248, 252]. Запальні зміни міокарду, такі як набряк, гіперемія і

некроз також можуть бути оцінені за допомогою Т1-картування із використанням контрасту [120]. Особливо високу цінність Т1- та Т2-картування мають для диференційної діагностики міокардиту з кардіоміопатіями, амілоїдозом серця, хворобами накопичення.

Суттєвою перевагою Т1- та Т2-картування у порівнянні зі стандартною оцінкою МР-зображень за Lake Louise критеріями є наявність кількісних параметрів: окрім вже згаданої величини фракції позаклітинного об'єму, це власний час релаксації в режимі Т1, відносна інтенсивність короткого тау-сигналу, коефіцієнт раннього посилення з годолінієм. В одному з порівняльних досліджень інформативності різних режимів МРТ щодо виявлення запальних змін міокарду було показано, що у хворих з гострим міокардитом значно збільшується власний час релаксації в режимі Т1 у порівнянні зі здоровими особами, що дозволило дослідникам встановити специфічність Т1-картування для виявлення запальних змін міокарду на рівні 92% і збільшило діагностичну точність методу до 91%. Для порівняння, при оцінці стандартних 3-х режимів МРТ за Lake Louise критеріями у цих же хворих специфічність склала 80%, а діагностична точність 85% [211].

Результати одного з найбільш відомих порівняльних досліджень діагностичної точності Lake Louise критеріїв та Т1- і Т2 картування, що включало 129 хворих з гострим і хронічним міокардитом під назвою MyoRacer Trial, були оприлюднені в 2016 році [213]. Досить високу діагностичну точність у хворих з гострим міокардитом продемонстрували всі досліджувані методики МРТ діагностики, однак у хворих з хронічним міокардитом інформативність Т2 картування виявилась суттєво вищою порівняно із Lake Louise критеріями. В одному із субаналізів дослідження MyoRacer на 39-ти хворих з інфарктоподібним перебігом міокардиту було показано, що Т2 картування є більш інформативним для виявлення запальних змін міокарду у таких хворих в порівнянні зі стандартною оцінкою МР-зображень за Lake Louise критеріями: діагностична точність Т2 картування склала – OR = 0.88

(95% CI: 0.73 - 1.00) при (P < 0,001), чутливість і специфічність - 89% (95% CI: 81 - 93%) та 92% (95% CI: 77 - 93%), відповідно [53].

Колективом німецьких науковців на чолі з Radunski U.K. проведено ще одне дослідження інформативності різних МРТ методик для діагностики підгострого міокардиту, яке включило 104 пацієнта [265]. Авторами встановлено, що діагностична точність стандартної МРТ методики склала: 70% для Т2 режиму (95% CI: 61 - 77%), 59% для раннього Т1-режиму (95% CI: 56 - 73%), та 67% для відстроченого Т1-режиму (95% CI: 59 - 75%) (Radunski U.K., 2014). Діагностична точність картування була дещо вищою і склала 63% для Т2-картування (95% CI: 53 - 73%), 69% для визначення власного часу релаксації при Т1-картуванні (95% CI: 60 - 76%) та 76% для визначення ФЕО (95% CI: 68 - 82%). Одночасне застосування всіх трьох стандартних режимів підвищило інформативність МРТ для виявлення запальних змін серця до 79% (95% CI: 71 - 85%; p = 0.0043), а поєднання стандартного режиму з визначенням відстроченого контрастування з технологіями Т1- і Т2-картування дозволило значно збільшити діагностичну точність, що склала 90% (95% CI: 84 - 95%).

В іншому дослідженні, яке включило 50 хворих з клінічно підозрюваним гострим міокардитом та 45 здорових осіб, було показано, що визначення власного часу релаксації при Т1-картуванні та відстроченого накопичення відзначаються найбільш високою інформативністю для діагностики міокардиту (показник відношення шансів OR склав 0,95 та 0,96 відповідно). Дослідниками встановлено, що подовження власного часу релаксації при Т1-картуванні ≥990 мс свідчить про наявність гострих запальних змін міокарду (набряку і гіперемії) із чутливістю, специфічністю та діагностичною точністю 90, 91 та 91% відповідно [120].

В 2018 році в журналі Американської Колегії кардіологів вийшла оглядова стаття, присвячена дослідженню діагностичної точності МРТ у хворих з гострим міокардитом, результати яких публікувалися в науко метричних базах MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, SCOPUS, та Web of

Science [186]. За результатами мета-аналізу 22-х досліджень, відібраних за багатьма критеріями (актуальність, достовірність результатів, об'єм вибірки, дизайн дослідження та ін.), інформативність для діагностики гострого міокардиту склала: для визначення власного часу релаксації за допомогою Т1-картування – OR = 0.95 (95% CI: 0.93 - 0.97), для Т2-картування – OR = 0.88 (95% CI: 0.85 - 0.91), для визначення ФЕО OR = 0.81 (95% CI: 0.78 - 0.85), для наявності відстроченого контрастування OR = 0.87 (95% CI: 0.84 - 0.90), для наявності раннього контрастування OR = 0.78 (95% CI: 0.74 - 0.81) і для стандартної методики з оцінкою МР-зображень за Lake Louise критеріями OR = 0.81 (95% CI: 0.77 - 0.84). Таким чином, найвищу діагностичну точність щодо виявлення запальних змін міокарду за результатами мета-аналізу найбільш авторитетних на сьогоднішній день досліджень продемонструвало Т1-картування.

Отже, МРТ серця на сьогоднішній день є основним методом діагностики міокардиту, що широко застосовується в клінічній практиці в розвинених країнах світу і в останні роки все більш активно почав використовуватися в Україні. Не дивлячись на те, що в нашій країні новітні методики Т1- і Т2-картування є поки що недоступними з причини відсутності відповідного обладнання і програмного забезпечення, стандартна методика оцінки МР-зображень за Lake Louise критеріями є також достатньо інформативною для встановлення діагнозу. В останні роки вже важко уявити діагноз міокардиту, або ДКМП, встановлений без залучення до діагностичного процесу МРТ серця, що дозволяє в більшості випадків не тільки встановити вірний діагноз і проводити динамічне спостереження за хворим, але й визначити показання до призначення патогенетичної терапії. Хоча, звичайно, самі по собі результати МРТ серця без урахування анамнезу захворювання, клінічної симптоматики, показників імунного статусу, даних лабораторних та інших інструментальних досліджень не повинні розглядатися як беззаперечний критерій міокардиту. В цьому аспекті слід зауважити, що нажаль, в повсякденній клінічній практиці доводиться стикатися з випадками гіпердіагностики міокардиту саме в

результаті проведення МРТ серця, коли окрім наявності описаних лікарем-спеціалістом з візуалізації серця МР-ознак запальних змін міокарду немає абсолютно ніяких інших проявів захворювання. Тому, на нашу думку, лікарю-кардіологу при встановленні діагнозу слід спиратися в першу чергу не на дані МРТ, а на представлені вище клінічні прояви, діагностичні критерії та алгоритми діагностики міокардиту, при цьому результати МРТ розглядати як важливу складову діагностичного процесу, що дозволяє підтвердити діагноз. Хотілось би також додати, що жодна з МРТ методик, навіть новітні Т1- і Т2 картування, не має абсолютної чутливості і специфічності, тому відсутність характерних запальних і/або фібротичних змін повністю не виключає наявності у хворого міокардиту або ДКМП.

1.6 Лікування міокардиту: сучасна концепція і пошук нових можливостей

Вибір адекватної тактики лікування міокардиту є насьогодні особливо актуальним, причому найбільш дискусійними серед сучасних науковців і практикуючих лікарів є питання щодо призначення етіотропного і патогенетичного лікування хворим з міокардитом, зокрема доцільності призначення глюкокортикоїдів (ГК). Одним з найбільш актуальних і складних питань на сучасному етапі є проблема розробки адекватних схем етіотропного та патогенетичного лікування дифузного міокардиту, оскільки до цього часу єдиною рекомендованою стратегією лікування пацієнтів з міокардитом залишається терапія серцевої недостатності згідно сучасних рекомендацій [114, 192, 195]. 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 [114, 124, 126, 146, 149, 166, 191, 220, 221, 270].

Стандартна терапія серцевої недостатності, яка включає призначення інгібіторів ангіотензин-перетворюючого (АПФ) ферменту, а при їх непереносимості блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА), та бета-блокаторів із титрацією доз до цільових, або максимально переносимих, є основною базисною терапією хворих з міокардитом та ДКМП із проявами серцевої недостатності, а при недостатній ефективності і збереженні симптомів СН на фоні максимально переносимих або цільових доз цих препаратів до лікування додають спіронолактон або еплеренон [256]. Крім цього, для лікування застійної серцевої недостатності активно застосовують петльові та тіазидні діуретики, рідше калійзберігаючі діуретики. В разі непереносимості бета-блокаторів або неадекватному контролі ЧСС при синусовому ритмі можливим є використання івабрадину, а при постійній формі фібриляції передсердь – дигоксину, хоча з приводу останнього деякими дослідниками висловлюються сумніви щодо безпечності його застосування саме при наявності запального процесу в міокарді [91, 256]. Перспективним, однак таким, що потребує подальших досліджень вважається застосування комбінації сакубітрилу і валсартану, яка може стати альтернативою інгібіторам АПФ у хворих з СН.

В клінічній практиці вважається, що найбільш ефективним серед бета-блокаторів для лікування міокардиту і ДКМП є карведілол за рахунок його антиоксидантних властивостей, пригнічення продукції металопротеїназ та прозапальних цитокінів, а також позитивних гемодинамічних ефектів, що було доведено здебільшого в експериментальних моделях на лабораторних тваринах та в декількох клінічних дослідженнях, зокрема в дослідженні COMET [204, 258, 326, 341]. В будь-якому випадку, насьогодні не вистачає рандомізованих багатоцентрових клінічних досліджень, на основі яких було б отримано наукове обгрунтування для призначення конкретних препаратів із широкого списку включених в Рекомендації Європейського товариства кардіологів з діагностики і лікування гострої та хронічної СН, для застосування саме при міокардиті та ДКМП. Слід наголосити, що більшістю експертів вважається, що принциповим є призначення саме рекомендованих

препаратів із вищевказаних груп і поступове збільшення доз. В дослідженні IMAC-2, що являє собою метаналіз ефективності застосування терапії СН у хворих з міокардитом та включало 373 хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ і дилатацією ЛШ (авторами використано термін «гостра дилатаційна кардіоміопатія», що досить часто зустрічається в зарубіжній літературі) було показано, що прихильність до лікування і титрація доз інгібіторів АПФ та бета-блокаторів до цільових або максимально переносимих значно покращує прогноз у пацієнтів з міокардитом [102]. Показник виживання таких хворих, при тому що їм не проводилась трансплантація серця, на 1-й, 2-й та 4-й рік від початку захворювання становив 94, 92 та 86% відповідно.

Антиаритмічні препарати, антикоагулянти, інотропні засоби у хворих з міокардитом призначаються за наявності відповідних показань. В деяких випадках може бути розглянуте питання про тимчасове встановлення кардіовертера-дефібрилятора або штучного водія ритму. При наявності тяжкої, резистентної до лікування серцевої недостатності розглядають питання про проведення кардіоресинхронізуючої терапії у пацієнтів із ФВ ЛШ <35% з блокадою лівої ніжки п. Гіса або шириною комплексу QRS ≥150 мс, а також застосування апаратів гемодинамічної підтримки в якості, як описано в сучасній зарубіжній літературі, своєрідного «мосту» до трансплантації серця [113, 121, 321].

Патогенетично обґрунтоване лікування міокардиту на сьогодні є одним з найскладніших завдань у кардіології. Дослідження, присвячені пошуку нових підходів до вирішення цієї актуальної проблеми, проводяться протягом останніх 30-ти років у багатьох кардіологічних центрах [125, 220, 221, 222, 229, 230, 289, 338]. Однак, дотепер немає єдиної думки щодо необхідності призначення імуномодифікуючої та імуносупресивної терапії пацієнтам з міокардитом навіть за наявності результатів ендоміокардіальної біопсії. З одного боку, використання імуномодифікуючої терапії глюкокортикоїдами (ГК) в комбінації з цитостатиками призводить до зменшення проявів

запалення в серцевому м'язі і зниження активності імунопатологіних реакцій, з іншого боку довготривале лікування ГК супроводжується затримкою рідини в організмі і посиленням проявів серцевої недостатності (СН), активацією фібротичних змін міокарду з порушенням процесів релаксації серцевого м'язу і подальшим ремоделюванням серця [91, 288]

Питання про доцільність призначання імуномодифікуючої та імуносупресивної терапії пацієнтам з міокардитом до нинішнього часу залишається контраверсійним і недостатньо вивченим. Іще донедавна було прийнято вважати, що призначення імуномодифікуючої терапії ГК при міокардиті не можна рекомендувати в рутинній клінічній практиці, з огляду на недостатню ефективність та досить великий спектр побічних дій при тривалому використанні цієї групи препаратів [288]. Вважалося, що застосування ГК в високих дозах може бути доцільним в разі наявності аутоімунного або алергічного міокардиту, гігантоклітинного міокардиту, наявності міоперикардиту, при тяжких ураженнях провідної системи серця та в разі доведеної ефективності при попередньому використанні у конкретного хворого [94, 103]. Однак в останніх декілька років провідними вченими-кардіологами було переглянуто погляд на це питання і на сьогоднішній з'являється все більше інформації, щодо ефективності використання ГК в рутинній клінічній практиці в аспекті зменшення інтенсивності запального процесу в міокарді та більш швидкого відновлення скоротливої здатності серцевого м'яза у пацієнтів з міокардитом [124, 126, 168, 175]. Більше того, головний аргумент противників використання ГК при міокардиті, що імуносупресивна терапія, пригнічуючи імунну відповідь, може стати причиною активації реплікації вірусів в міокарді і потенціювати прямий цитотоксичний їх вплив нині все більше піддається сумнівам, оскільки прямий цитотоксичний вплив на кардіоміоцити доведено лише для вірусу Коксакі групи В3, що в останні десятиліття досить рідко являється етіологічним чинником міокардиту [189, 192, 234].

Першим подвійним сліпим рандомізованим дослідженням, на результати якого донині спираються провідні в світі спеціалісти з проблем лікування міокардиту при обговоренні питання про доцільність призначення імуномодифікуючої та імуносупресивної терапії, став Myocarditis Treatment Trial, що включив 111 пацієнтів з гістологічно підтвердженим міокардитом і зниженою фракцією викиду ЛШ [229]. Авторами було встановлено, що додавання до стандартної терапії преднізолону і циклоспорину не призводило до достовірного збільшення ФВ ЛШ та показника виживання хворих з міокардитом і в результаті було зроблено висновок, що застосування імуносупресивної терапії у хворих з міокардитом не слід рекомендувати в рутинній клінічній практиці.

Натомість в іншому відомому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному колективом італійських науковців на чолі з A. Frustaci (TIMIC study) із залученням 85 хворих з вірус-негативним гістологічно підтвердженим міокардитом, було отримано протилежні результати [126]. Авторами було встановлено, що призначення комбінації преднізолону і азатіоприну призводить до суттєвого збільшення ФВ ЛШ та зменшення його кінцево-діастолічного об'єму у 88% хворих, в той час як у хворих, які отримували плацебо, навпаки – у близько 80% суттєвого покращення ехокардіографічних показників не відбулося. Попереднє дослідження, проведене під керівництвом того ж автора в 2003 році на меншій когорті хворих з міокардитом, також довело ефективність застосування імуносупресивної терапії [78]. Позитивний або нейтральний ефект від призначення імуномодифікуючої та імуносупресивної терапії був продемонстрований в декількох інших одноцентрових дослідженнях на невеликій кількості хворих [175, 176, 264].

Іще одним аргументом на користь ефективності імуномодифікуючої та імуносупресивної терапії у хворих з міокардитом слугують результати аналізу даних Інсбрукського і Маастрихтського регістрів, що були оприлюднені в 2018 році і присвячені динамічному спостереженню за 209-ти хворих з запальною

кардіоміопатією, середній термін якого склав 31 місяць [235]. Показник виживання без трансплантації серця і величина фракції викиду ЛШ у 110 хворих, яким додатково до стандартної терапії СН призначали імуносупресивні агенти, були достовірно вищими у порівнянні з тими 99 пацієнтами, котрі отримували тільки стандартну терапію СН.

Нещодавно були опубліковані результати метаналізу найбільш авторитетних медичних баз Medline, Embase, Cochrane та Chinese Biomedical Literature Database, з яких було обрано 9 статей, де було висвітлено результати застосування імуномодифікуючої та імуносупресивної терапії у хворих з міокардитом [210]. Загальна кількість хворих, які отримували імуносупресивну терапію становила 342 особи, і за даними мета-аналізу у цих хворих встановлено достовірно краще відновлення ФВ та кінцево-діастолічних розмірів ЛШ, однак цей ефект не був достатньо стійким і не мав достовірного впливу на частоту трансплантації серця і показник виживання у цих хворих – OR = 1.33, (95% CI: 0.77 - 2.31; p = 0.0741). В заключенні автори констатують, що імуномодифікуюча та імуносупресивна терапія у хворих з міокардитом може застосовуватись для відновлення фракції викиду ЛШ та зменшення його порожнини, особливо в разі недостатньої ефективності стандартної терапії СН, однак необхідним є проведення подальших досліджень в цьому напрямку.

Нині ведеться активний пошук предикторів позитивної відповіді на призначення імуномодифікуючої та імуносупресивної терапії і в цьому аспекті не можна залишити поза увагою результати, отримані групою італійських дослідників під керівництвом C. Chimenti і опубліковані в 2017 році в Європейському журналі із серцевої недостатності [89]. Авторами було проаналізовано результати ЕМБ 237 хворих з вірус-негативним міокардитом: 193-х відповідачів на імуносупресивну терапію та 44 хворих, у яких на фоні імуносупресивної терапії значимого покращення клінічного стану та результатів об'єктивних обстежень не відбулося. Головним здобутком проведеного аналізу стало встановлення одного дуже важливого з практичної точки зору факту: хворі з активною експресією TLR 4-го типу в 98% випадків

мали позитивну відповідь на призначення імуносупресивної терапії, чутливість аналізу склала 100%, а специфічність 90,9%. Отримані результати було підтверджено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції та імуноблотингу – рівень експресії TLR 4-го типу у відповідачів на імуносупресивну терапію був більш ніж в 4 рази вищим ніж у невідповідачів. Таким чином, можна зробити висновок, що високий рівень експресії TLR 4-го типу на імунних клітинах може стати предиктором ефективності призначення імуносупресивної терапії у хворих з міокардитом, що також буде проаналізовано в даній дисертаційній роботі.

Серед інших препаратів для етіотропного і патогенетичного лікування міокардиту, які застосовувались в клінічній практиці, необхідно згадати Інтерферон-β (зокрема дослідження BICC), та внутрішньовенний імуноглобулін, однак їх ефективність не має достатньої доказової бази оскільки ці дослідження проводились на невеликій кількості пацієнтів [191, 286, 289]. Ефективність і безпечність застосування блокаторів ендотеліну-1, мезенхімальних стовбурових клітин, колхіцину, біологічної терапії із використанням антитіл до прозапальних цитокінів потребують подальших досліджень.

Одним з перспективних методів лікування аутоімунного міокардиту є імуносорбція, основним принципом якої є механічне видалення із кровообігу аутоантитіл до міокарду шляхом застосування спеціальних колонок, що може забезпечувати селективне, або неселективне видалення антитіл до певних структур міокарду. Так, в декількох дослідженнях було показано, що застосування селективної імуноадсорбції у хворих з міокардитом і ДКМП призводило до зниження активності запального процесу в міокарді, зменшення об'єму ЛШ і збільшення його ФВ, покращення функціонального класу СН та навіть збільшення показника виживання [155, 156, 166, 303]. В даний час в Німеччині проводиться багатоцентрове рандомізоване дослідження, розпочате в 2007 році, що присвячене вивченню ефектів

імуноадсорбції у хворих з ДКМП і включило 200 пацієнтів, перші результати очікуються в 2020 році. (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00558584).

Провідними вітчизняними і зарубіжними спеціалістами визнається необхідність проведення подальших досліджень направлених на оцінку ефективності патогенетичної терапії у пацієнтів з міокардитом, зокрема імуносупресивної терапії глюкокортикоїдами [21, 78, 92, 126, 158, 168, 184, 187]. На сьогодні існує думка, що призначення імуномодифікуючої та імуносупресивної терапії хворим з міокардитом доцільне лише при наявності незаперечних доказів активного запального процесу з превалюванням аутоімунних механізмів [78, 125, 222, 223]. Оскільки донині не існує загальноприйнятих рекомендацій з діагностики і лікування міокардиту, питання призначення або не призначення глюкокортикоїдів (ГК) залишається дискутабельним, тому в дисертаційній роботі буде зроблена спроба виявлення діагностичних ознак, що можуть слугувати маркерами ефективного використання ГК у хворих з гострим міокардитом.

1.7 Підсумки огляду літератури і перспективні напрями досліджень для удосконалення діагностики, прогнозування перебігу та лікування міокардиту

Таким чином, не дивлячись на швидкий розвиток і удосконалення технологій діагностики і лікування, міокардит все ж донині залишається однією з найбільш складних і актуальних проблем кардіології, як з наукової, так і з практичної точки зору. Відсутність загальноприйнятих рекомендацій та визнаних світовою кардіологічною спільнотою критеріїв і алгоритмів діагностики міокардиту, створених на основі сучасних принципів доказової медицини, обумовлюють актуальність проведення подальших досліджень, присвячених удосконаленню діагностики і розробці алгоритмів ведення хворих з міокардитом. В цьому контексті в результаті проведеного огляду літератури можна зробити заключення, що найбільш авторитетними вченими

після представлення результатів досліджень або навіть мета аналізів, присвячених вивченню міокардиту, констатується факт необхідності подальших досліджень в певному напрямку і досліджуване питання залишається дискутабельним, або, в кращому випадку, не є повністю вирішеним.

З огляду на непередбачуваність перебігу і досить високу вірогідність розвитку життєвозагрозливих станів, особливо актуальним є удосконалення прогнозування міокардиту, тому проведення динамічного спостереження за хворими, в результаті якого можливим є виявлення предикторів несприятливого перебігу цього захворювання та побудова прогностичних моделей, є однією із основних задач дисертаційної роботи.

І, нарешті, недостатня кількість і контраверсійність результатів досліджень, присвячених розробці ефективних схем патогенетичного лікування міокардиту, обумовлює актуальність і необхідність подальших досліджень в цьому напрямку. Суттєве практичне значення може мати виявлення лабораторних предикторів ефективності призначення терапії глюкокортикоїдами хворим з міокардитом, що в клінічній практиці дозволить застосовувати диференційований підхід до призначення імуномодифікуючої та імуносупресивної терапії у пацієнтів з запальним ураженням серцевого м'яза.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика досліджуваних пацієнтів

Дисертаційна робота виконувалась на базі відділу некоронарних хвороб серця та ревматології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України. Свідоцтво про атестацію за № ПТ – 267/13 від 25.07.2013 року, засвідчує, що відділ некоронарних хвороб серця та ревматології, атестований на підставі Закону України „Про метрологію та метрологічну діяльність”, відповідає критеріям атестації вимірювальних лабораторій відповідно до Правил уповноваження та атестації в державній метрологічній системі. Відділ некоронарних хвороб серця та ревматології атестований на проведення вимірювання показників об’єктів згідно з галуззю, що зазначена в додатку до свідоцтва, і є невід'ємною його складовою частиною.

Результати дисертаційної роботи засновані на аналізі результатів дослідження 306 хворих, які були розділені 4 групи:

- 1-шу групу склали 90 хворих з гострим міокардитом 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, 2-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 [256]. 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 одноразово – 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 обстежень 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 № 8 від 20 лютого 2017 р. та № 16 від 29 липня 2019 р.) та проблемної комісії (протокол № 03/02 від 20 лютого 2017 року) про те, 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.

Критеріями включення у дослідження слугували:

1) Наявність гострого міокардиту
2) Наявність хронічного міокардиту або дилатаційної кардіоміопатії зі зниженою ФВ ЛШ (≤40%) та ФК СН за критеріями NYHA на рівні II або вище
3) Підписана інформована згода на участь у дослідженні
4) Вік пацієнта більше 18 років і ≤ 55 років.

Критеріями невключення у дослідження слугували наступні захворювання і клінічні стани:

1) гіпертонічна хвороба II-III стадії і гіпертензивне серце, що могло призводити до ремоделювання серця і зниження його скоротливої здатності;
2) ішемічна хвороба серця з гемодинамічно значимими стенозами коронарних судин (≥50%), підтвердженими при коронароангіографії або комьютерній томографії коронарних судин;
3) наявність в анамнезі значимої будь-якої клапанної патології, що здатна призвести до ремоделювання серця і зниження його скоротливої здатності;
4) кардіоміопатії (окрім дилатаційної): гіпертрофічної, рестриктивної, некомпактної, аритмогенної правошлуночкової, кардіоміопатії такоцубо;
5) наявність системного амілоїдозу, хвороби Фабрі;

6) системні захворювання сполучної тканини: системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, вузликовий поліартеріїт, аортоартеріїт Такаясу та ін.
7) наявність констриктивного перикардиту, а також міоперикардиту – захворювання, що характеризується переважним залученням перикарду в патологічний процес і розвитком порушень структурно-функціонального стану серця внаслідок цього; хворі з наявністю периміокардиту включались в дослідження;
8) онкологічні захворювання будь-якої етіології і локалізації;
9) гострі або хронічні інфекційні захворювання будь-якої етіології і локалізації, за виключенням тих, що могли б стати можливою причиною запального ураження міокарду;
10) наявність цукрового діабету I-го або II-типу із неконтрольованим рівнем глікемії та глікозильованого гемоглобіну;
11) наявність клінічно маніфестної патології ендокринних органів (щитовидної залози, наднирників та ін.) та захворювань, які характеризуються порушенням обміну речовин і клінічно значимим ураженням серцевого м'яза;
12) тяжкі захворювання печінки, що супроводжуються підвищенням рівня АСТ і АЛТ більше ніж 3 рази від верхньої границі норми та нирок із ШКФ менше 40 мл/хв. за формулою MDRD
13) імунодефіцитні стани
14) вагітність або лактація
15) вік більше 55 років
16) наявність клінічно маніфестної патології ендокринних органів (щитовидної залози, наднирників та ін.) та захворювань, які характеризуються порушенням обміну речовин і клінічно значимим ураженням серцевого м'яза
17) також в дослідження не включалися хворі, які попередньо отримували імуносупресивну або імуномодулюючу терапію.

Діагноз міокардиту встановлювали на основі положень Робочої групи із захворювань міокарда та перикарда Європейського Товариства Кардіологів (2013 рік) і відповідного проекту рекомендацій з діагностики та лікування міокардиту Асоціації кардіологів України [8, 78]. Згідно цих положень існує поняття «клінічно підозрюваного міокардиту», що базується на наявності у пацієнта сукупності клінічних проявів та діагностичних критеріїв (див. табл. 2.1.1 та 2.1.2). Для встановлення діагнозу клінічно підозрюваного міокардиту, необхідна наявність ≥ 1 клінічного прояву та ≥1 діагностичного критерію з різних категорій. При цьому обов'язковою умовою була відсутність:

- значущого стенозу вінцевих артерій (≥ 50% при коронарографії),
- відомої серцево-судинної або екстракардіальної патології, що може обумовити наявність вказаних клінічних ознак та діагностичних критеріїв (клапанна патологія, артеріальна гіпертензія, вроджені вади серця, тиреотоксикоз тощо).

Таблиця 2.1.1

Клінічні прояви, наявність яких повинна враховуватись при підозрі на міокардит згідно положень Робочої групи із захворювань міокарда та перикарда Європейського Товариства Кардіологів (2013 рік).

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

Далі оцінювали наявність діагностичних критеріїв клінічно підозрюваного міокардиту (табл. 2.1.2). При цьому враховували, що чим більша кількість виявлених діагностичних критеріїв, тим більш вірогідна наявність клінічно підозрюваного міокардиту. В разі, якщо у пацієнта не спостерігалося симптомів, необхідною була наявність ≥ 2 діагностичних критеріїв. Також згідно положень Робочої групи враховували залучення в патологічний процес перикарду, що на думку експертів є додатковим критерієм, який свідчить на користь наявності міокардиту.

Таблиця 2.1.2

Діагностичні критерії клінічно підозрюваного міокардиту згідно положень Робочої групи із захворювань міокарда та перикарда Європейського Товариства Кардіологів (2013 рік)
Діагностичні критерії:
1. Дані ЕКГ, тесту із фізичним навантаженням, холтерівського моніторування (ХМ)
- Поява нових змін на ЕКГ в 12-ти відведеннях і/або при тесті із фізичним навантаженням і/або при ХМ: атріовентрикулярна блокада I-III ст., блокада ніжок п. Гіса, зміни сегменту ST і зубця T, арешт синусового вузла, шлуночкова тахікардія або фібриляція шлуночків, асистолія, фібриляція передсердь, зниження вольтажу зубця R, уповільнення внутрішньошлуночкової провідності (розширення комплексу QRS), патологічні зубці Q, низький вольтаж ЕКГ, часта екстрасистолія, суправентрикулярна тахікардія.
2. Маркери лізису КМЦ
- Підвищення рівнів Тропонінів I та T
3. Функціональні та структурні порушення при використанні візуалізаціних методик
- Поява структурних і функціональних порушень лівого або правого шлуночка нез’ясованого ґенезу (включаючи випадкове виявлення таких порушень у безсимптомних пацієнтів), регіональні або глобальні порушення скоротливості стінок, систолічної або діастолічної функції з або без дилатації шлуночків
4. Характеристика міокардіальної тканини за допомогою МРТ
- Набряк або відстрочене накопичення контрастного препарату, характерне для міокардиту

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, і являють собою наявність наступних проявів запального ураження серця [123]:

1. Локальне або дифузне посилення інтенсивності Т2-сигналу
2. Збільшення відношення інтенсивності раннього Т1-сигналу від міокарду до сигналу від скелетних м'язів
3. Візуалізація як мінімум однієї зони з підвищеним накопиченням гадолінію на відстрочених Т1-зважених зображеннях, що може свідчити про наявність некротичних або фібротичних змін міокарду.

Необхідною була одночасна наявність не менше 2-х вищевказаних критеріїв на фоні відповідної клінічної симптоматики. Наявність дисфункції ЛШ та перикардіального випоту були додатковими ознаками, що свідчили на користь 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 [255, 267]. 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 [3, 4, 6, 10, 78, 91]. Даний підхід враховує думку більшості визначних вітчизняних і зарубіжних вчених, які розглядають ДКМП як кінцеву стадію дифузного міокардиту [11, 13, 17, 143, 150, 212, 237, 269].

Пацієнти, включені в дослідження, отримували стандартну терапію СН у відповідності до останніх Рекомендацій Європейського товариства кардіологів

з діагностики і лікування серцевої недостатності (за 2012 і 2016 рік), включаючи інгібітори ангіотензин-перевторюючого (АПФ) ферменту, бета-блокатори в співставних дозах, сечогінні, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів [256]. При поганій переносимості або непереносимості інгібіторів АПФ їх заміняли на блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) в співставних дозах. При наявності відповідних показань призначалися антикоагулянти і антиаритмічні препарати, дигоксин, івабрадин. В 2-й групі пацієнтів без наявності клінічних проявів СН стандартна терапія СН не використовувалась, а інша медикаментозна терапія призначалась за наявності відповідних показань.

В дослідження не включались хворі, які попередньо отримували глюкокортикоїди, нестероїдні протизапальні засоби, цитостатики, препарати біологічної терапії, препарати інтерферону, колхіцин, інші імуносупресивні та імуномоделюючі засоби, що мають прямий або опосередкований вплив на показники імунного статусу і не мають доказової бази для їх застосування при лікуванні міокардиту.

За функціональним класом СН на момент включення в дослідження хворі розподілялись наступним чином (табл. 2.1.3).

Найбільш виражені прояви СН визначались у хворих з ДКМП (4-та група) – серед цих пацієнтів зустрічався переважно III функціональний клас серцевої недостатності, причому найтяжчий IV функціональний клас СН зустрічався у 13,7% хворих, тобто вдвічі частіше ніж у хворих гострим і хронічним міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ. У хворих з ГМ і збереженою ФВ ЛШ в 54,5% випадках спостерігався I ФК СН, а 45,5% випадків захворювання не призводило до розвитку серцевої недостатності.

Таблиця 2.1.3

Розподіл пацієнтів в досліджуваних групах за функціональним класом серцевої недостатності

Пацієнти	I ФК	II ФК	III ФК	IV ФК
1-ша група ГМ зі зниженою ФВ ЛШ (n = 90)	0	50 (55,6%)	35 (38,9%)	5 (5,5%)
2-га група, ГМ зі збереженою ФВ ЛШ (n = 55)	30 (54,5%)	0	0	0
3 група, ХМ (n = 110)	0	70 (62,6%)	34 (30,9%)	6 (5,4%)
4 група, ДКМП (n = 51)	0	9 (17,5%)	35 (68,6%)	7 (13,7%)

В таблиці 2.1.4 наведено зміни ФК СН у хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ протягом 24 місяців спостереження. Слід відзначити, що в цій групі 3 хворих померло протягом перших 6-ти місяців спостереження і ще 4 хворих протягом наступного періоду спостереження до 24 місяця.

Таблиця 2.1.4

Динамічні зміни функціонального класу серцевої недостатності у хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду ЛШ в ході 24 місяців спостереження

Час від початку захворювання	0 ФК	I ФК	II ФК	III ФК	IV ФК
1 міс. (n=90)	0	0	50	35	5
6 міс. (n=87)	4	24	42	14	3
12 міс. (n=84)	14	32	25	10	3
24 міс. (n=83)	18	35	17	10	2

Як видно із представлених в таблиці даних в 1–й місяць від початку захворювання у всіх хворих з ГМ зі зниженою ФВ ЛШ визначався як мінімум II ФК СН за критеріями NYHA (що було одним із критеріїв включення в дослідження). З кожним наступним етапом спостереження кількість хворих з II та III функціональним класом СН зменшувалася, натомість зростала кількість осіб, що одужали і не мали серцевої недостатності, або мали СН на рівні I-го функціонального класу. Слід зауважити, що у 14-ти хворих середнім віком (34,1 ± 3,5) роки з гострим міокардитом було зареєстровано інфарктоподібний перебіг захворювання з характерними ангінозним болями за грудиною і в області серця та ішемічними змінами електрокардіограми. Ці хворі були госпіталізовані в відділ реанімації і інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України з попереднім діагнозом гострого коронарного синдрому, а після проведення коронарографії і МРТ серця, за допомогою яких виключалась наявність ішемічної хвороби серця і натомість виявлялися запальні зміни міокарду, пацієнти переводилися в відділ некоронарних хвороб серця та ревматології і потрапляли під наш нагляд.

2.2 Методи дослідження

Методи дослідження включали детальний збір скарг, анамнезу захворювання та анамнезу життя. Особливу увагу приділяли встановленню зв'язку появи скарг та клінічних симптомів у хворого з перенесеною інфекцією, інтоксикацією, алергічними реакціями, наявністю хронічних запальних захворювань. У хворих 1-ї групи також обов'язково звертали увагу на характер симптомів, з яких дебютував гострий міокардит: появи задишки, серцебиття, перебоїв в роботі серця, болів та інших дискомфортних відчуттів в ділянці серця, субфебрилітету, втомлюваності, зниження працездатності.

2.2.1 Дослідження показників імунного статусу

Імунологічні дослідження проводили у відділі імунології ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН, який атестований на підставі Закону України „Про метрологію та метрологічну діяльність”, відповідає критеріям атестації вимірювальних лабораторій відповідно до Правил уповноваження та атестації в державній метрологічній системі. Відділ імунології атестований на проведення вимірювання показників об’єктів згідно з галуззю, що зазначена в додатку до свідоцтва, і є невід’ємною його складовою частиною (свідоцтво про атестацію за № ПТ 265/13, видане 25.07.2013 року і чинне до 24.07.2017 р. та свідоцтво про атестацію за № ПТ – 35/18, видане 06.03.2018 р. та чинне до 05.03.2020 р.). В периферичній крові, взятій натще, визначали:

а) кількість і відсотковий вміст лімфоцитів із антигенними детермінантами $CD4^+$, $CD3^+8^+$, $CD3^+16^+$, $CD3^-19^+$ на проточному цитофлюориметрі Facscalibur (Becton Dickinson, США);

б) інтенсивність проліферативної відповіді лімфоцитів на специфічний антиген міокарду за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛм);

в) рівні прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-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;

г) частоту виявлення і середній титр антитіл до міокарду (АТм) за допомогою реакції зв’язування комплементу, вміст імуноглобулінів (Ig) класів M та G методом Manchini;

д) кардіоспецифічні антитіла (АТ) до кардіального L-міозину (КМ) та бета1-адренорецепторів (β_1-АР) за допомогою тест-системи ЕЛІ-Вісцеротест;

е) експресію Toll-like рецепторів 2-го та 4-го типів на поверхні моноцитів методом проточної цитофлюориметрії на основі дослідження середньої інтенсивності флуоресценції (СІФ).

2.2.2 Визначення функціонального класу серцевої недостатності

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

- ФК I виставлявся пацієнтам із захворюваннями серця, у яких виконання звичайних фізичних навантажень не викликало задишки, втоми чи серцебиття, а величина пройденої дистанції за результатами 6-хвилинного тесту становила 426 – 550 м.

- ФК II відповідав помірному обмеженню фізичної активності, коли задишка, втома і серцебиття спостерігалися при виконанні звичайних фізичних навантажень, а величина пройденої дистанції становила 301 – 425 м.

- ФК III характеризувався вираженим обмеженням фізичної активності із появою задишки втоми і серцебиття при незначних фізичних навантаженнях, величина пройденої дистанції становила 151 – 300 м.

- ФК IV виставлявся хворим, у яких будь-яке найменше фізичне навантаження призводило до появи симптомів, також задишка серцебиття і втомлюваність могли спостерігатися в спокої при цьому дистанція за результатами 6-хвилинного тесту становила 150 м і менше.

2.2.3 Електрокардіографія і добове моніторування електрокардіограми

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

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 епізодів 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 [6, 7].

2.2.4 Вивчення структурно-функціонального стану серця за допомогою ехокардіографії, спекл-трекінг та рентгенографії грудної порожнини

Для дослідження структурно-функціонального стану серця всім пацієнтам проводили трансторакальну двомірну ехокардіографію (ЕхоКГ) на ультразвуковому діагностичному апараті Aplio Artida SSH – 880 CV, Toshiba Medical System Corporation (Японія). Перед дослідженням визначали зріст і масу тіла пацієнтів, по таблицях обчислювали площу поверхні (S) тіла. 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 [199]. 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 всім пацієнтам без наявності дуже частої екстрасистолічної аритмії вимірювали величини повздовжньої 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 шістнадцяти сегментарної моделі будови ЛШ по R. Lang et al. [199]. 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 представляли у вигляді абсолютних показників глобальної деформації та її швидкості.

Основний принцип СТ ЕхоКГ полягає в тому, що кожний сегмент тканини міокарда кодується індивідуальним відтінком сірого кольору. При оцінці в цілому просторового розподілу відтінків формується особливий рисунок, який називають speckle pattern, (в перекладі з англійської «рисунок цяток»), який характеризує акустичні властивості тканини кожного сегмента серця. При зміні положення сегмента під час серцевого циклу змінюється й просторове розміщення акустичних цяток, а сучасне програмне забезпечення апаратів ультразвукової діагностики дає можливість відстежувати кадр за кадром зміщення цих цяток - так званих «спеклів» (див. рис. 2.2.1).

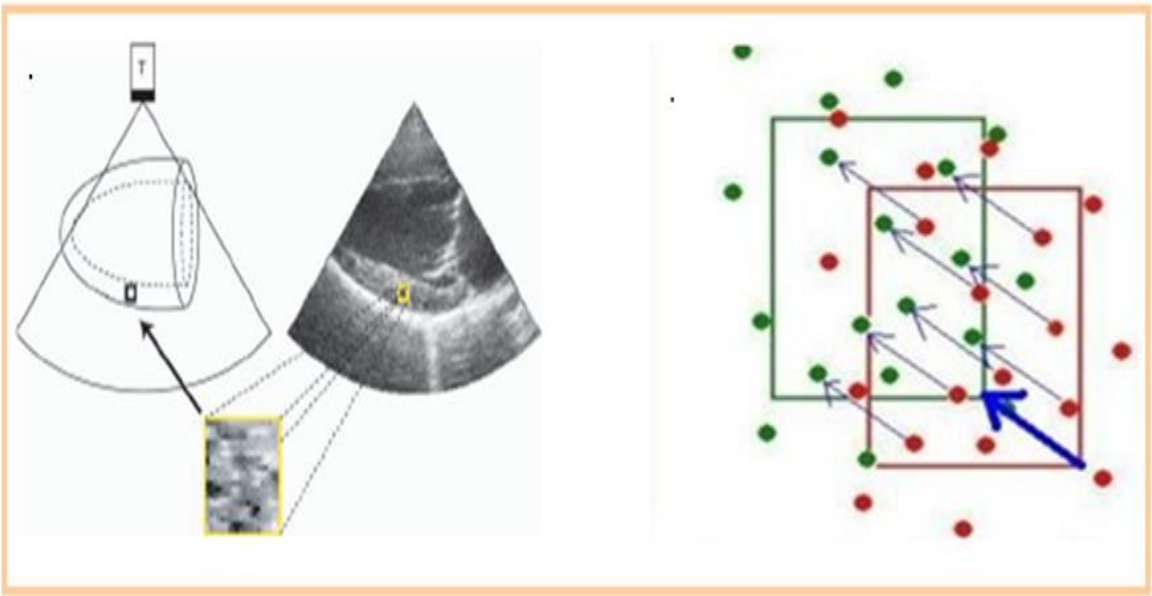


Рис. 2.2.1. Принцип спекл-трекінг ехокардіографії.

Під стрейном (strain, деформація) розуміють зміну довжини волокна відносно її вихідного значення, що схематично зображено на рис. 2.2.2. Стрейн виражається у відсотках і математично вираховується за формулою:

St = (L – L0)/L0 = ΔL/L0 (2.2.1)

де St – стрейн, L – миттєве значення довжини волокна, L0 – вихідне значення довжини волокна, Δl – зміна довжини волокна.

Стрейн рейт (strain rate, швидкість деформації) – величина, що характеризує швидкість деформації волокна та вираховується за формулою:

SR = (Δl/L0)/Δt = St/Δt (2.2.2)

де SR – стрейн рейт, St – стрейн, L0 – вихідне значення довжини волокна, L – зміна довжини значення довжини волокна, t – час, за який відбулася деформація волокна.

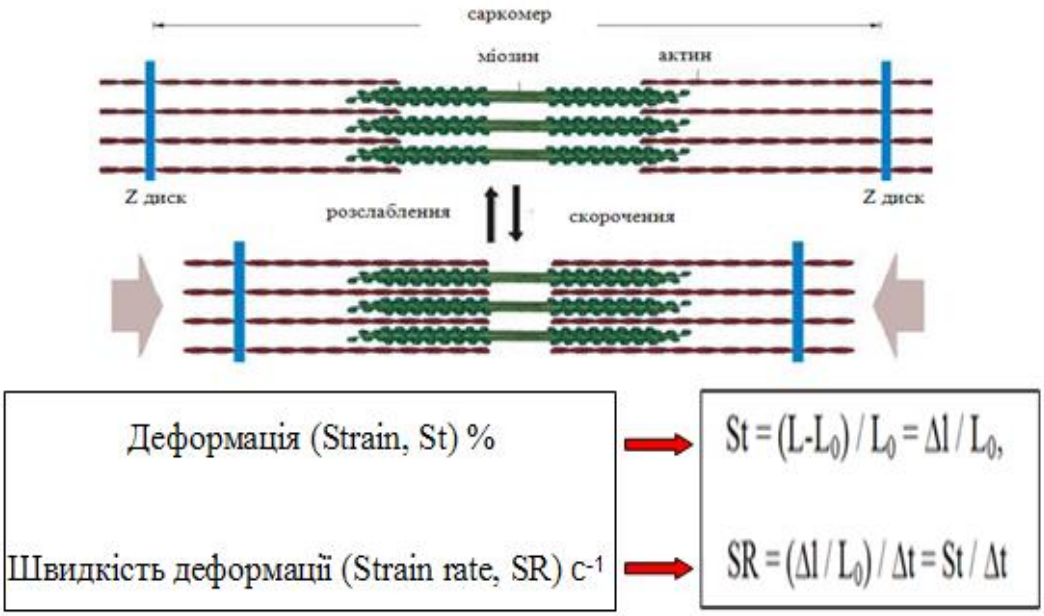


Рис. 2.2.2. Фізіологічні основи вимірювання деформації та швидкості деформації за допомогою спекл-трекінг ехокардіографії.

На рис. 2.2.3 представлено приклад вимірювання поздовжньої деформації та її швидкості на здоровому серці в стані спокою.

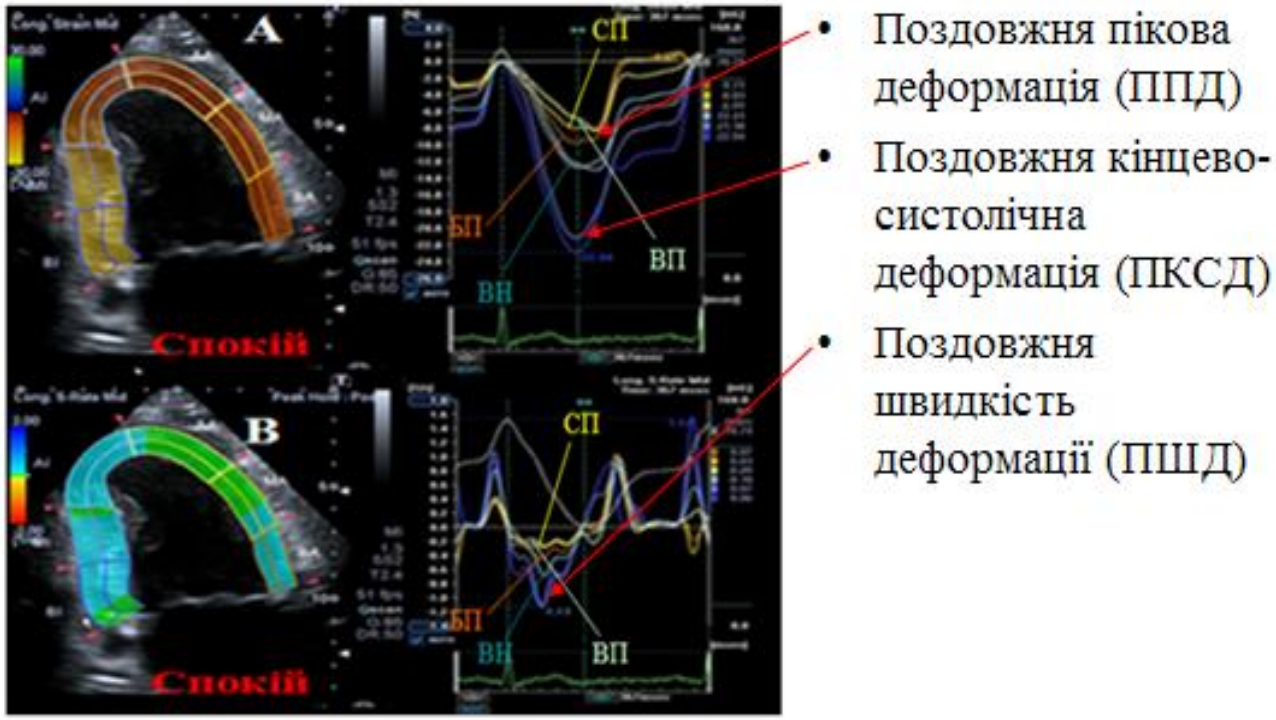


Рис. 2.2.3. Вимірювання показників поздовжньої деформації міокарда у здорових осіб.

Одним з основних механізмів, що лежать в основі порушення деформації міокарду і зниження показників спекл-трекінг є диссинхронія скорочень міокардіальних волокон. В нормі при синхронній роботі скоротливого апарату серцевого м'яза відбувається скорочення м'язових волокон із приблизно однаковою зміною їх довжини, що при проведенні СТ ЕхоКГ характеризується наявністю однонаправлених ліній з приблизно однаковою амплітудою, як показано на рис. 2.2.4

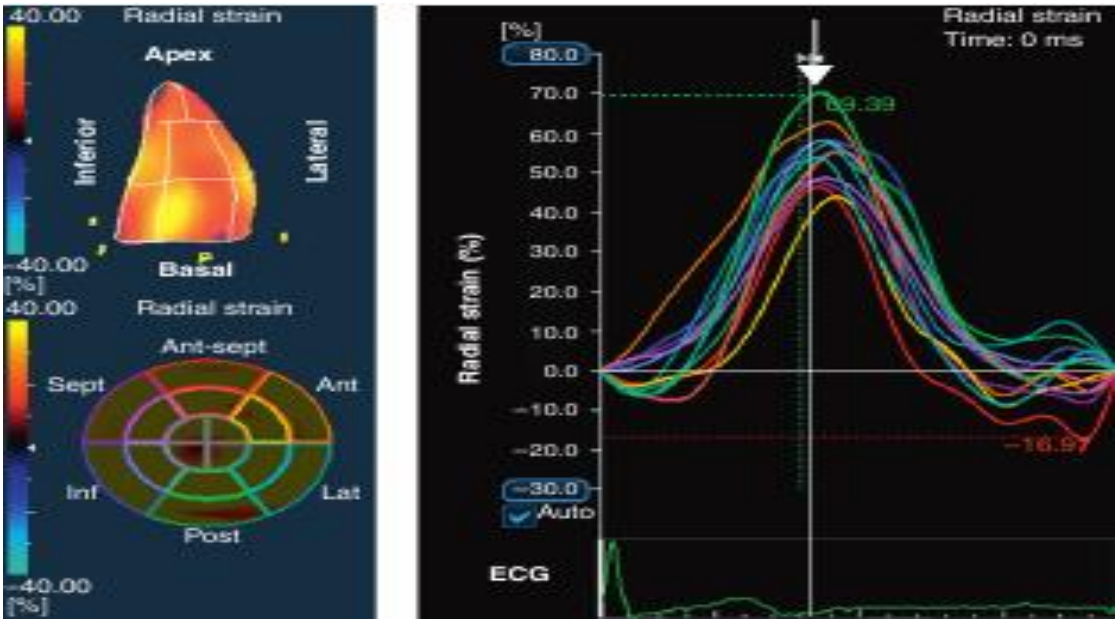


Рис. 2.2.4 Синхронне скорочення здорового міокарду при записі радіального стрейну.

В разі наявності дифузних запальних, або фібротичних змін міокарду відбувається тяжке ураження скоротливого апарату серцевого м'яза, що характеризується наявністю диссинхронії (рис. 2.2.5).

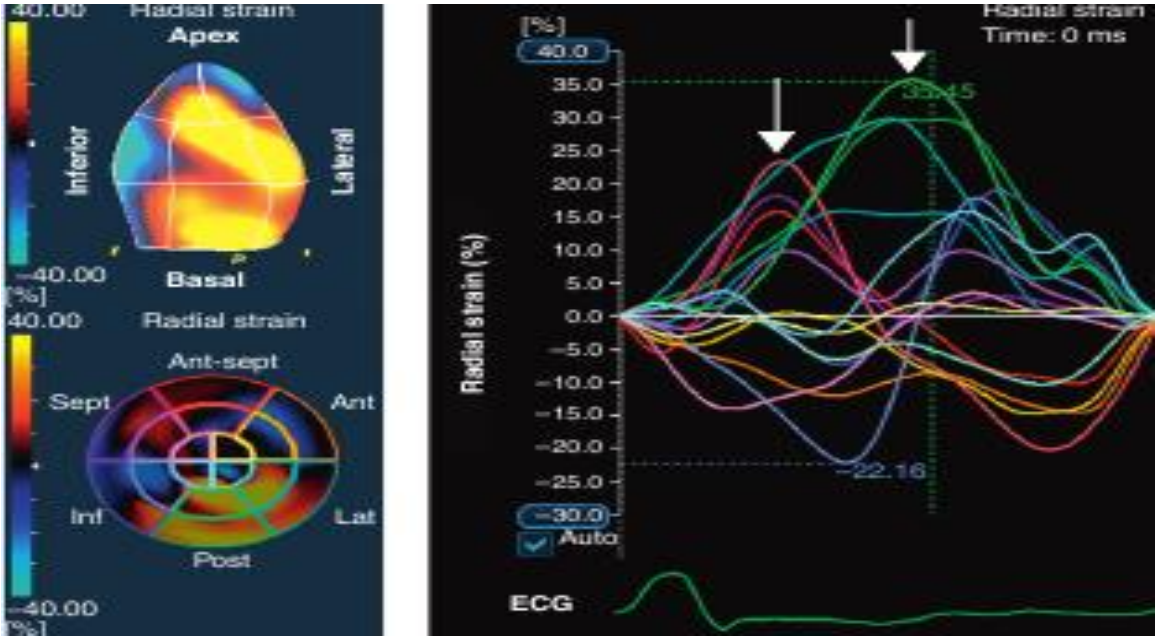
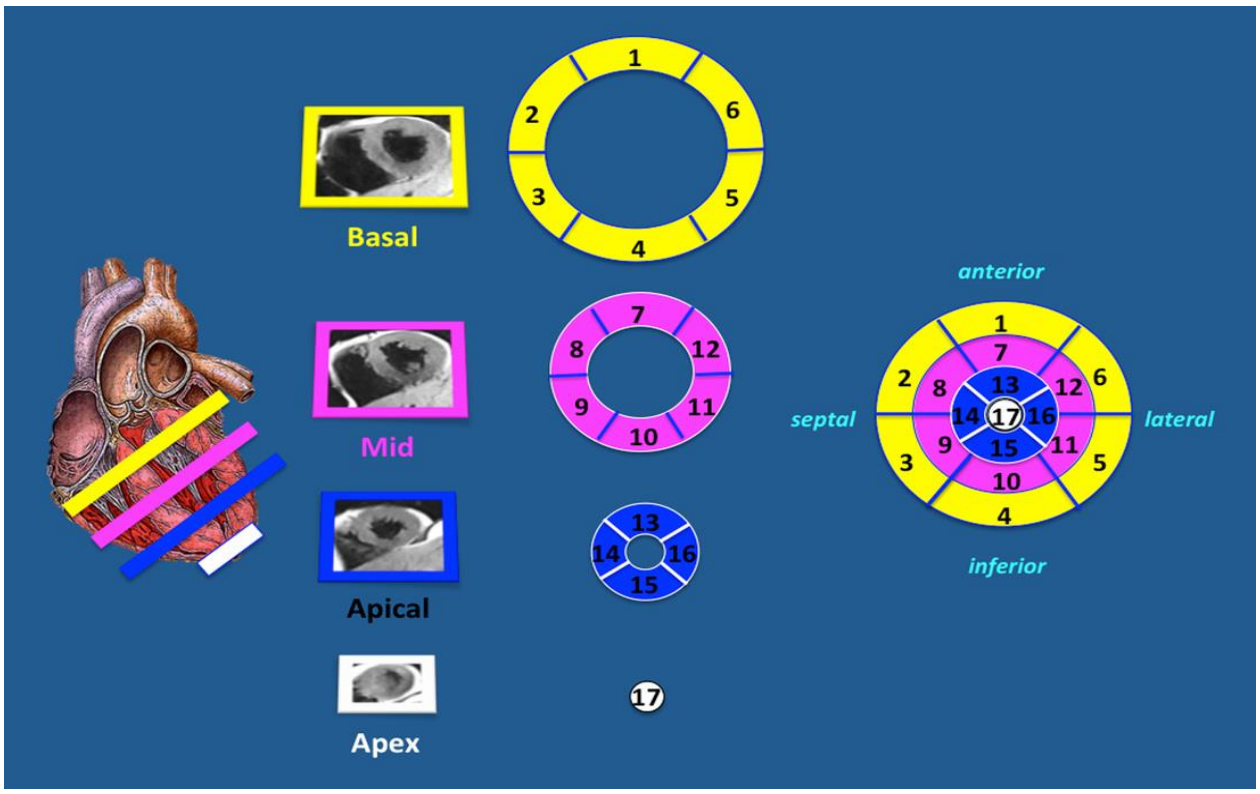


Рис. 2.2.5. Диссинхронія скорочень міокардіальних волокон в радіальному напрямку у хворого з дилатаційною кардіоміопатією.

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

2.2.5 Магнітно-резонансна томографія серця

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 через 10–15 хв. після введення контрастного розчину. В якості контрастної речовини використовували гадовіст або томовіст. 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 (рис. 2.2.6).



Примітка. Basal – базальні сегменти (1- 6), Mid – середні сегменти (7-12), Apical – апікальні сегменти (13-16), Apex – верхівковий сегмент (17).

Рис. 2.2.6. Сучасна концепція 17-сегментарної будови ЛШ, що використовується при аналізі МРТ зображень.

2.2.6 Методи статистичної обробки результатів

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.

Основні положення цього розділу викладено в наступних роботах здобувача:

1. 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.
2. 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 - 75.
3. Чернюк СВ, Козлюк АС, Кириченко РМ. Інструментальна діагностика міокардиту: сучасні можливості. Лікарська справа. 2018; 3-4(1147): 63 – 67.

РОЗДІЛ 3
АНАЛІЗ ДИНАМІЧНИХ ЗМІН ІМУННОГО СТАТУСУ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ МІОКАРДИТОМ

В даному розділі представлено результати аналізу динамічних змін показників імунного статусу та структурно-функціонального стану серця в групах пацієнтів з гострим міокардитом (50 хворих 1А групи, які не отримували лікування ГКС, та 2-га групи), що стало основою для удосконалення діагностики та прогнозування перебігу захворювання. Хворі 1-ї групи з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ були обстежені в 1-й місяць, через 6, 12 і 24 місяців від дебюту захворювання, а пацієнти 2-ї групи зі збереженою ФВ ЛШ обстежувалися в 1-й місяць та через 6 міс. від ініціального обстеження. Протягом 24-місячного періоду спостереження в 1А групі померло 4 хворих (8%).

3.1 Порівняльний аналіз динамічних змін імунного статусу, структурно-фнкціонального стану серця та результатів добового моніторування ЕКГ у хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ (50 хворих 1А групи, які не отримували лікування ГКС)

В результаті динамічного спостереження встановлено, що частота виявлення АТм в 1А групі в перший місяць від початку захворювання склала 40,0 %, через 6 місяців - 58,0 %, через 12 місяців спостереження - 30,0 %, а через 24 місяці – в 14,0 % випадків, при цьому в контрольній групі здорових осіб АТм не виявлялись (рис. 3.1.1).

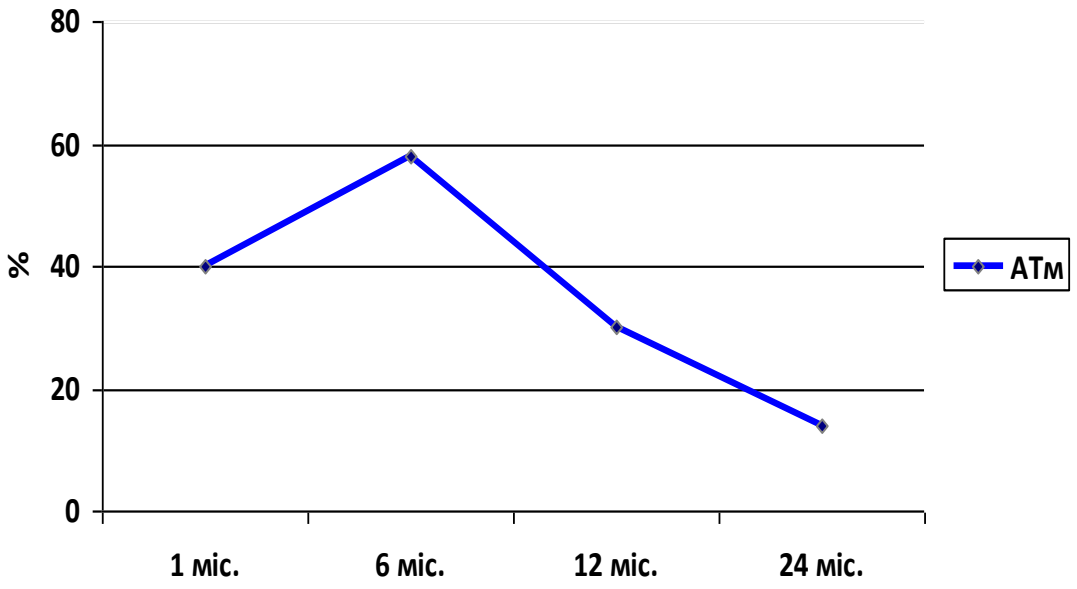


Рис. 3.1.1. Частота виявлення антитіл до міокарду у пацієнтів з міокардитом при динамічному спостереженні

Слід наголосити, що середній титр АТм був максимальним не в дебюті захворювання, а через 6 місяців від початку міокардиту, через 12 міс. відмічалося його зниження на 36,0 % (P<0,01), а через 24 місяці на 54,2%, що є свідченням зменшення активності аутоімунних реакцій гуморального типу (табл. 3.1.1). В дебюті захворювання вміст імуноглобулінів G класу та ЦІК був вищим на 24,3 та 33,5 % відповідно порівняно із таким через 12 місяців (P<0,01-0,05), концентрація гострофазового імуноглобуліну М була найвищою в дебюті захворювання, а через 6, 12 і 24 міс. відмічалося її достовірне зниження (P<0,01). Ці дані можна пояснити більш високим вмістом $CD3^{+}19^{+}$ протягом перших шістьох місяців від початку захворювання, як відомо $CD3^{+}19^{+}$ відносяться до В-лімфоцитів, які при трансформації в плазматичну клітину відповідають за синтез антитіл, в тому числі антиміокардіальних [1, 2].

Таблиця 3.1.1

Динамічні зміни показників імунного статусу у пацієнтів з міокардитом в 1А групі

Показники	Величина показника (M±m) в групі з ГМ				Реф. значення
	1-й місяць	6 місяців	12 місяців	24 місяці	
Титр АТм, умов. од.	16,8 ± 1,6	17,8 ± 1,5	11,4 ± 1,4*°°	9,4 ± 1,1**°°	0 – 10
Вміст IgG, г/л	16,3 ± 0,8	18,8 ± 0,8	12,5 ± 0,7*°°	11,2 ± 0,7*°°	7,0 – 14,0
Вміст IgM, г/л	2,03 ± 0,16	1,60 ± 0,14**	1,19 ± 0,11*°	1,11 ± 0,10*°	0,7 – 1,5
Вміст ЦІК, од.опт.пл.	70,7 ± 5,9	86,7 ± 6,6*	39,7 ± 3,5**°°	34,2 ± 3,1**°°	20 – 40
Активність РБТЛм, %	8,07 ± 0,61	5,32 ± 0,40**	3,71 ± 0,30**	2,24 ± 0,21**°	1,0 – 4,0
Вміст $CD4^+$, $\times 10^9$/л	0,92±0,06	0,98±0,06	0,81±0,06°	0,74±0,06*°°	0,6 - 0,8
Вміст $CD3^+8^+$, $\times 10^9$/л	0,68± 0,05	0,44 ± 0,03*	0,40 ± 0,03**	0,42 ± 0,03**	0,4 – 0,6
Вміст $CD3^+16^+$, $\times 10^9$/л	0,46 ± 0,04	0,35 ± 0,03*	0,31 ± 0,03**	0,30 ± 0,03**	0,2 – 0,4
Вміст $CD3^+19^+$, $\times 10^9$/л	0,37 ± 0,04	0,42 ± 0,03	0,28 ± 0,02*°	0,26 ± 0,02*°°	0,2 – 0,4

Примітка 1. Різниця показників достовірна порівняно із такими в перший місяць від початку захворювання: * – P < 0,05, ** – P < 0,01.

Примітка 2. Різниця показників достовірна порівняно із такими через 6 місяців від початку захворювання: ° – P < 0,05, °° – P < 0,01.

Стосовно показників клітинної ланки імунітету порівняльний аналіз встановив достовірні відмінності вмісту $CD3^+8^+$, $CD3^+16^+$ та активності РБТЛм, що були більшими на 35,3, 23,9 і 34,1 % відповідно в 1-й місяць у порівнні з такими через 6 міс. (P<0,01-0,05). Звертає також на себе увагу

високий вміст $CD4^+$ лімфоцитів в перші 6 місяців від дебюту захворювання, як відомо, вони є потужним стимулятором гуморальної ланки імунітету. Встановлені відмінності свідчать про більш активну аутосенсибілізацію Т-лімфоцитів до тканин міокарду та їх більшу цитотоксичну активність в перший місяць від початку захворювання і є доказом високої активності клітинної ланки імунітету [1, 17]. Слід відмітити, що через 12 і 24 міс. від початку захворювання відмічалося значне зниження активності імунопатологічних реакцій, як клітинного так і гуморального типу, про що свідчило достовірне зменшення досліджуваних імунологічних показників (табл. 3.1.1).

В порівнянні з контрольною групою здорових осіб всі імунологічні показники, визначені в 1-й місяць від початку захворювання і через 6 місяців, були достовірно вищими ($P<0,01$).

Через 12 і 24 міс. від початку захворювання більшість імунологічних показників достовірно не відрізнялась від таких в контрольній групі за виключенням вмісту IgG та ЦІК, які через 12 міс. були вищими на 22,4 і 26,5% відповідно ($P<0,05$), що свідчить про більш високу активність гуморальної ланки імунітету, а також концентрації $CD3^+19^+$. Необхідно констатувати той факт, що через 24 місяці від дебюту захворювання всі імунологічні маркери, представлені в табл. 3.1.1, в середньому по групі знаходились в межах норми, що, очевидно, свідчило про розрішення запального процесу, або його перехід в хронічну малоактивну фазу у певної кількості хворих.

Для наочності наведемо результати порівняльного аналізу імунологічних показників в дебюті захворювання і через 12 місяців спостереження та в контрольній групі (табл. 3.1.2).

Таблиця 3.1.2

Динамічні зміни показників імунного статусу у пацієнтів з міокардитом в 1А групі в порівнянні із контрольною групою здорових осіб

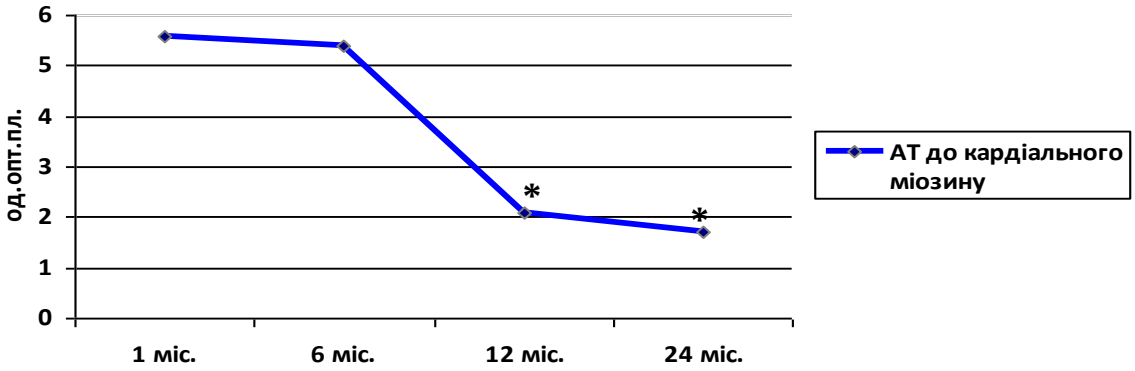
Показники	Величина показника (M±m) в групі з ГДМ		
	1-й місяць	12 місяців	Контрольна група
Титр АТм, умов. од.	15,5 ± 1,6	11,4 ± 1,4	АТм не виявлялись
Вміст IgG, г/л	16,3 ± 0,8	12,5 ± 0,7	9,7 ± 0,9*°
Вміст IgM, г/л	2,03 ± 0,16	1,19 ± 0,11	1,17 ± 0,12*
Вміст ЦІК, од.опт.пл.	70,7 ± 5,9	39,7 ± 3,5	26,2 ± 3,8**°
Активність РБТЛм, %	8,07 ± 0,61	3,71 ± 0,30	3,21 ± 0,26**
Вміст $CD4^+$, $\times 10^9$/л	0,92±0,06	0,81±0,06	0,67±0,06*
Вміст $CD3^+8^+$, $\times 10^9$/л	0,68± 0,05	0,40 ± 0,03	0,43 ± 0,03**
Вміст $CD3^+16^+$, $\times 10^9$/л	0,46 ± 0,04	0,31 ± 0,03	0,29 ± 0,03**
Вміст $CD3^+19^+$, $\times 10^9$/л	0,35 ± 0,04	0,28 ± 0,02	0,19 ± 0,02**°

Примітка 1. Різниця показників достовірна порівняно із такими в перший місяць від початку захворювання: * – P < 0,05, ** – P < 0,01.

Примітка 2. Різниця показників достовірна порівняно із такими через 12 місяців від початку захворювання: ° – P < 0,05, °° – P < 0,01.

Крім цього, було досліджено концентрації кардіоспецифічних антитіл і встановлено, що в 1-й місяць від початку міокардиту спостерігався більший в 2,4 рази (P < 0,001) вміст антитіл до L-міозину та антитіл до β_1-адренорецептора в 2,6 разів (P < 0,001) в порівнянні з референтними значеннями, який утримувався до 6-го місяця від дебюту захворювання, що

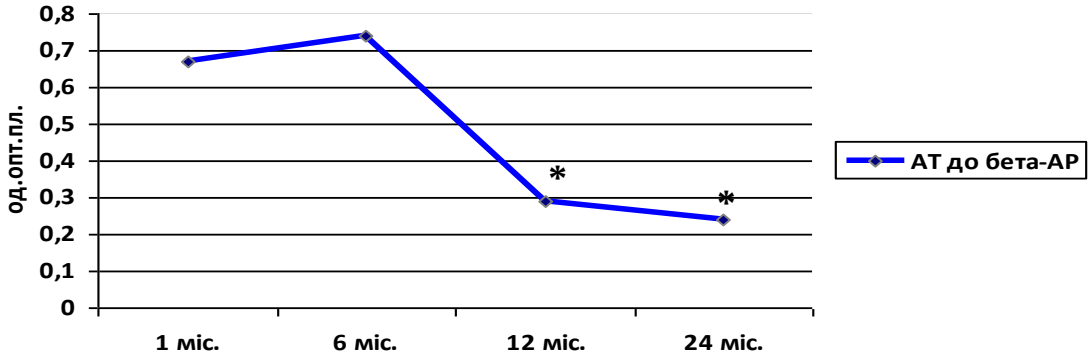
свідчить про поліклональну імунореактивацію, яка спостерігається при таких інфекційних процесах, як гострий міокардит (рис. 3.1.2–3.1.3). Слід відмітити, що в контрольній групі здорових осіб антитіла до L-міозину та до β_1-адренорецептора не виявлялись [2, 18].



Примітка. Різниця показників достовірна порівняно із такими в перший місяць від початку захворювання: * – P < 0,001.

Рис. 3.1.2. Вміст антиміозинових антитіл у хворих з міокардитом в ході 24-місячного спостереження.

Через 12 місяців спостереження відмічалося подальше зниження вмісту антитіл до L-міозину та β_1-адренорецептора: вже в 2,6 та 2,3 рази відповідно в порівнянні з вихідним рівнем (рис. 3.1.2 – 3.1.3).



Примітка. Різниця показників достовірна порівняно із такими в перший місяць від початку захворювання: * – P < 0,001.

Рис. 3.1.3. Вміст антитіл до β_1-адренорецептора у хворих з міокардитом в ході 24-місячного спостереження.

На наступному етапі дослідження імунологічних біомаркерів нами було вивчено концентрації прозапальних і протизапальних цитокінів у хворих з міокардитом (табл. 3.1.3).

Таблиця 3.1.3

Порівняльна характеристика вмісту цитокінів в сироватці крові у хворих з міокардитом в 1А групі

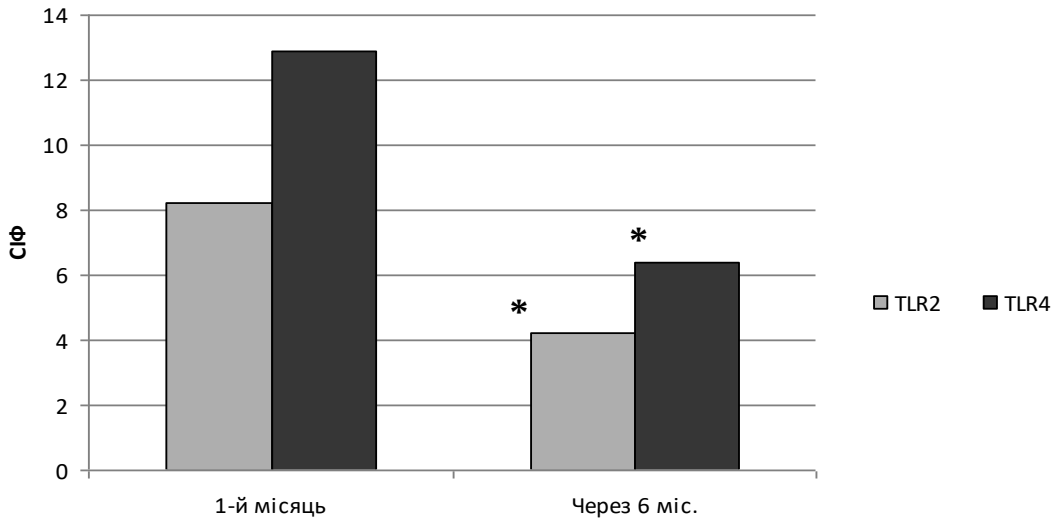
Показники	Величина показника (M±m) в групах			
	1-й місяць	через 6 міс.	через 12 міс.	Референтні значення
ІЛ-1β, пг/мл	6,21 ± 0,43	4,20 ± 0,40**	3,12 ± 0,41*	0 – 3
ІЛ-6, пг/мл	14,2 ± 1,3	9,2 ± 0,9	7,11 ± 0,87*	0 – 10
ІЛ-17А, пг/мл	13,20 ± 0,92	7,12 ± 0,52**	7,05 ± 0,63**	0 – 5
ФНП-α, пг/мл	17,2 ± 1,1	9,2 ± 0,8*	7,14 ± 0,84*	0 – 6
ІЛ-10, пг/мл	12,1 ± 1,1	24,1 ± 2,2**	34,2 ± 3,0**	0 – 31

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

За результатами порівняльного аналізу було встановлено, що в дебюті міокардит характеризувався найбільшим вмістом прозапальних цитокінів в сироватці крові. Так, в 1-й місяць від початку захворювання було виявлено на 32,3% більший вміст ІЛ-1β (P < 0,01), на 46,1% (P< 0,01) більший вміст ІЛ-17А та на 46,6% (P< 0,05) більшу концентрацію ФНП-α у порівнянні з такими через 12 місяців, а концентрація протизапального ІЛ-10 була вдвічі нижчою (P< 0,01). У порівнянні із контрольною групою здорових осіб в дебюті міокардиту

відмічалося майже чотирикратне збільшення концентрації ІЛ-1β, ФНП-α та ІЛ-17А, натомість вміст протизапального ІЛ-10 був більшим на 66,7 % (P < 0,001).

Наостанок було проаналізовано активність експресії Toll-like рецепторів 2-го (TLR2) та 4-го типу (TLR4) на поверхні моноцитів в дебюті захворювання та через 6 міс. спостереження, що представлено на рис. 3.1.4. Слід зазначити, що в 1-й місяць від дебюту міокардиту відмічалась майже вдвічі більша активність експресії TLR2 та TLR4, порівняно із такою через 6 місяців, чим і пояснюється високий вміст прозапальних цитокінів (зокрема ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-17А, ФНП-α) в дебюті захворювання. Як уже згадувалось, експресія TLR2 та TLR4 є потужним прозапальним фактором, що призводить до активації імунопатологічних реакцій яка супроводжується аутоімунним ураженням серця і розвитком прогресуючої серцевої недостатності.



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

Рис. 3.1.4 Динамічні зміни експресії Toll-like рецпторів 2-го та 4-го типу у хворих з гострим міокардитом.

В контрольній групі експресія TLR2 та TLR4 була 3,5 та 3,8 рази відповідно нижчою порівнянні із такою у хворих 1А групи в дебюті

захворювання та на 31,5 і 34,9 % нижчою у порівнянні з аналогічними показниками через 6 місяців.

Таким чином, у пацієнтів з міокардитом було встановлено найбільш виражену активацію аутоімунізації як клітинного, так і гуморального типу в 1-й місяць від дебюту захворювання, що проявлялося високим вмістом антиміокардіальних антитіл, вираженою активацією сенсибілізованих Т-лімфоцитів та високою концентрацією прозапальних цитокінів. На 6-й місяць від початку захворювання спостерігалося поступове зниження активності реакцій клітинного, а на 12-й і 24-й місяць і гуморального імунітету, зменшення концентрацій прозапальних цитокінів і збільшення вмісту притизапального ІЛ-10.

Дослідження функціонального стану серця за результатами тесту із 6-хвилинною ходьбою показало, що толерантність до фізичного навантаження в перший місяць від початку захворювання була найнижчою і становила (268,3 ± 20,2) м, через 6 і 12 місяців спостереження ці показники достовірно збільшилися і склали в середньому (339,8 ± 23,2) і (411,4 ± 16,1) м відповідно ($P < 0,01$). Через 24 місяці середня величина пройденої дистанції за результатами 6-хвилинного тесту збільшилась майже в 1,7 рази порівняно із вихідною і становила вже (452,4 ± 25,2; $P < 0,01$). Розподіл досліджуваних пацієнтів за функціональним класом СН свідчить про більш виражені прояви СН в дебюті ГМ, що підтверджується результатами тесту із 6-хвилинною ходьбою (табл. 3.1.4).

Порівняльний аналіз даних ЕхоКГ, що проводилася в різні строки від початку міокардиту, встановив що в 1-й місяць від початку захворювання величина ІКДО була достовірно більшою в порівнянні із такою через 12 і 24 міс. спостереження – відповідно на 15,6 та 20,2 % (табл. 3.1.5). Величина ФВ ЛШ достовірно зросла тільки через 12 місяців від дебюту захворювання (на 26,7 %, $P < 0,01$) із тенденцією до подальшого зростання через 24 місяці [31, 33]. При цьому через 6 місяців спостереження достовірних змін ехокардіографічних показників виявлено не було.

Таблиця 3.1.4

Динамічні зміни функціонального класу серцевої недостатності у хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду ЛШ в ході 24 місяців спостереження

Час від початку захворювання	0 ФК	I ФК	II ФК	III ФК	IV ФК
1 міс. (n=50)	0	0	54,0%	38,0%	8,0%
6 міс. (n=48)	8,3%	41,6%	33,3%	12,5%	4,1%
12 міс. (n=47)	14,9%	51,0%	29,7%	8,5%	4,2%
24 міс. (n=46)	30,4%	47,8%	12,7%	4,3%	4,3%

Таблиця 3.1.5

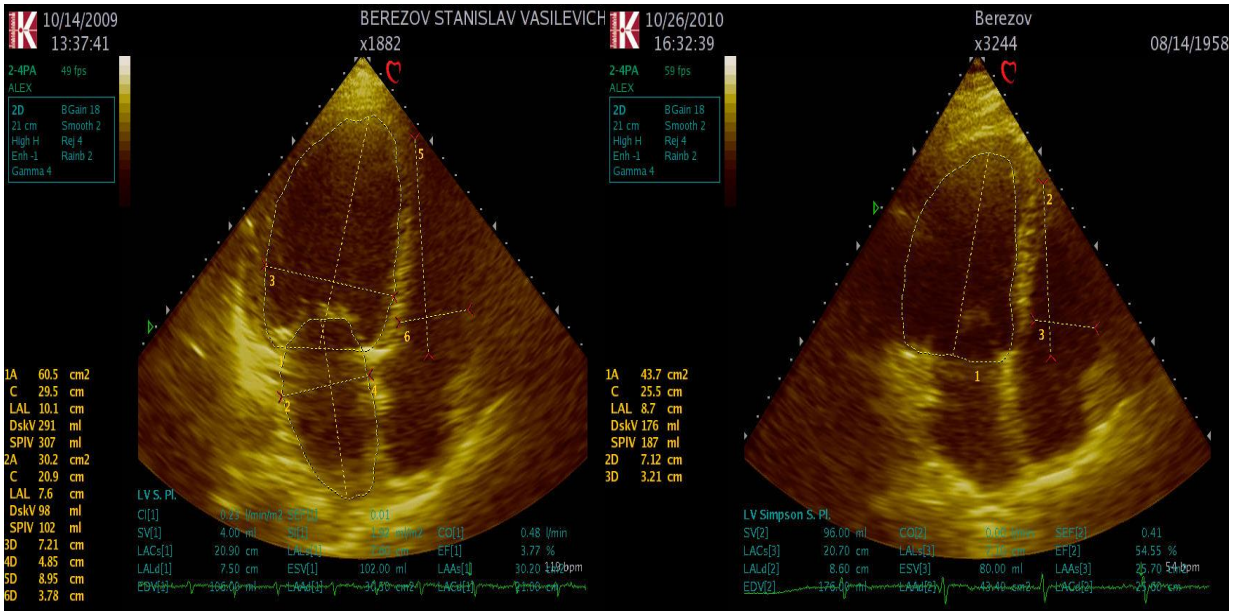
Ехокардіографічні показники у пацієнтів з міокардитом в 1А групі при динамічному спостереженні протягом 24 місяців

Показники	Величина показника (M±m) в групі з ГДМ			
	1-й місяць	6 місяців	12 місяців	24 місяці
ІКДО ЛШ, мл/м²	109,3 ± 6,8	98,7 ± 5,6	92,2 ± 6,1*	87,2 ± 5,2**
ІКСО ЛШ, мл/м²	71,9 ± 5,3	59,0 ± 4,8	49,1 ± 4,0**	44,2 ± 3,9**
ФВ ЛШ, %	34,2 ± 2,3	40,1 ± 2,5	46,7 ± 2,8**	49,3 ± 2,8**°°

Примітка 1. Різниця показників достовірна порівняно із такими в перший місяць від початку захворювання: * – P < 0,05, ** – P < 0,01.

Примітка 2. Різниця показників достовірна порівняно із такими через 6 місяців від початку захворювання: ° – P < 0,05. °° – P < 0,05.

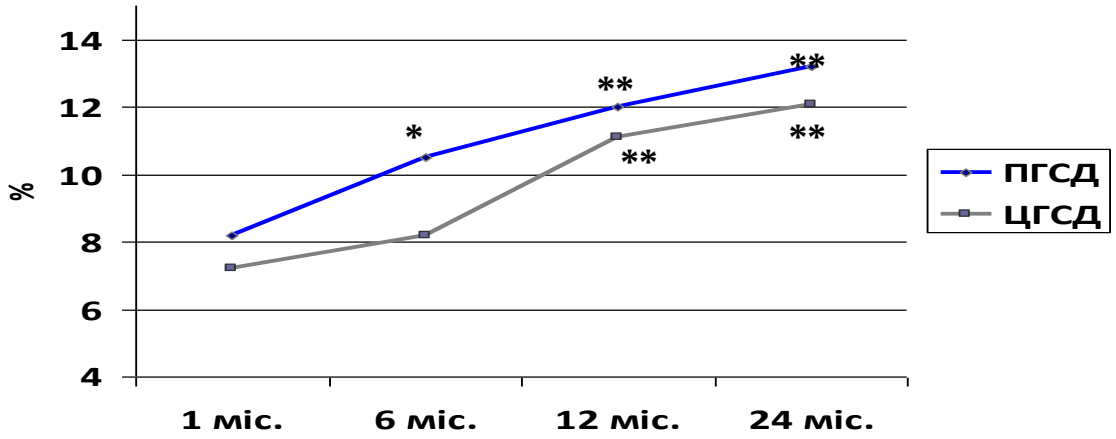
На рис. 3.1.5 представлено приклад зменшення розмірів порожнини ЛШ у хворого з гострим міокардитом через 12 місяців лікування: в перший місяць КДО ЛШ становив 291 мл, а через 1 рік цей показник зменшився до 176 мл, що наочно демонструють результати ЕхоКГ [7].



А (1-й місяць) Б (через 12 місяців)

Рис. 3.1.5. Динамічні зміни розмірів ЛШ у хворого з гострим міокардитом

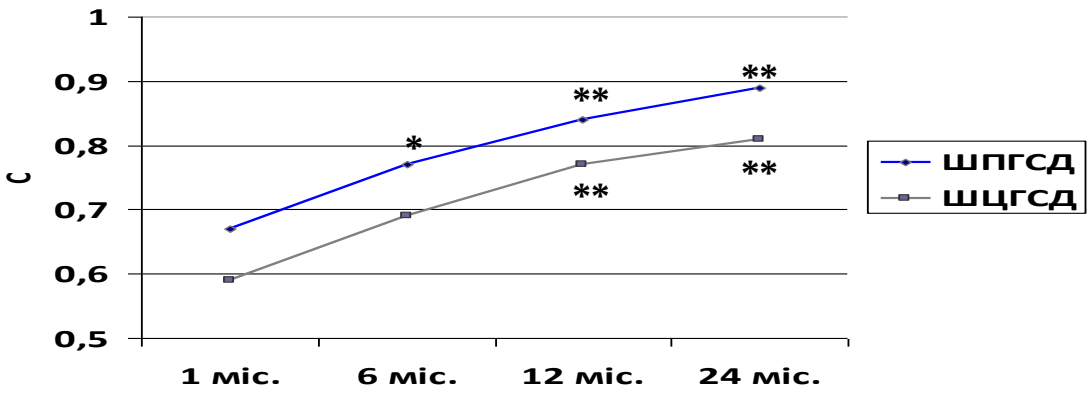
За результатами спекл-трекінг ехокардіографії в 1-й місяць від початку захворювання показники поздовжньої і циркулярної деформації міокарду ЛШ були найнижчими (рис 3.1.6). Збільшення ПГСД на 21,9% від вихідного значення спостерігалося вже через 6 місяців від початку захворювання ($P < 0,05$), а через 12 місяців достовірно збільшився і показник ЦГСД на 36,8 % ($P < 0,01$) від вихідного значення. Показник радіальної деформації міокарду ЛШ протягом 24 місяців спостереження достовірно не змінився.



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

Рис. 3.1.6 Динамічні зміни показників поздовжньої і циркулярної систолічної деформації ЛШ у хворих з міокардитом.

При вивченні показників швидкості деформації міокарду за допомогою спекл-трекінг методики були виявлені подібні до вищенаведених результатів закономірності: ШПГСД достовірно збільшилася вже через 6 місяців спостереження і дана тенденція продовжилась до 24 місяця із поступовим збільшенням рівня достовірності (рис. 3.1.7). Достовірне ж збільшення показника ШЦГСД було констатовано тільки через 12 місяців від дебюту міокардиту [7].

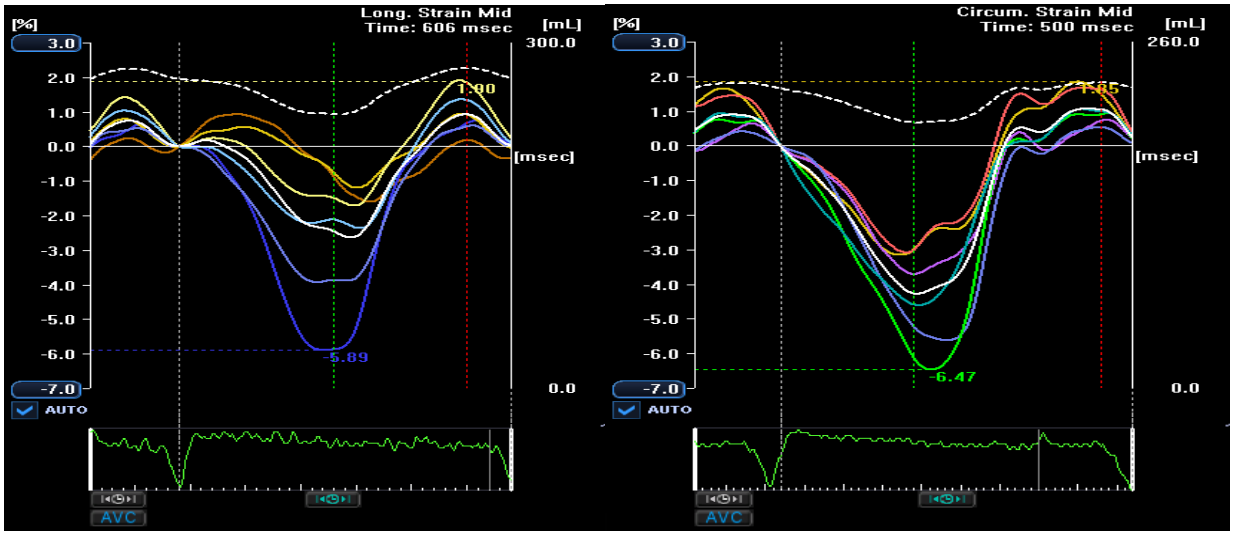


Примітка. Різниця показників достовірна порівняно із такими в перший місяць від початку захворювання: * – P < 0,05, ** – P < 0,01.

Рис. 3.1.7 Динамічні зміни показників швидкості поздовжньої і циркулярної систолічної деформації ЛШ у хворих з міокардитом.

Слід зауважити, що ПГСД та ШПГСД на сьогоднішній день багатьма дослідниками розглядаються як чутливі маркери, що характеризують скоротливу здатність міокарду у хворих з міокардитом. Звертає на себе увагу, що в нашому дослідженні їх достовірне збільшення відбулося вже через 6 місяців від дебюту міокардиту, тобто раніше ніж достовірно збільшилась ФВ ЛШ, при тому, що вже через 12 місяців достовірно збільшилась як ФВ ЛШ, так і зменшився його ІКДО (табл. 3.1.3). Отже, раннє збільшення показників поздовжньої деформації міокарду може розглядатись як предиктор покращення скоротливої функції ЛШ, зменшення його дилатації та відновлення ФВ. Отримані при ЕхоКГ дані підтверджують результати тесту із 6-хвилинною ходьбою і розподіл пацієнтів за ФК СН, що в сукупності свідчить про більш виражені прояви серцевої недостатності у пацієнтів з гострим міокардитом в перший місяць від початку захворювання.

На рис. 3.1.8 представлено клінічний приклад зниження показників поздовжньої і циркулярної глобальної систолічної деформації в дебюті міокардиту.

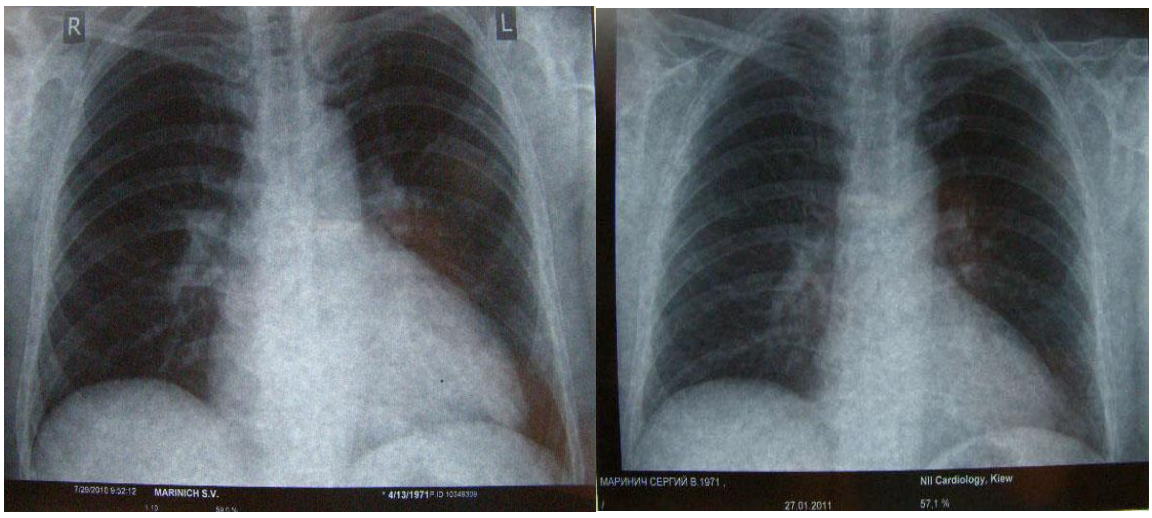


А **Б**

Рис. 3.1.8. Зниження поздовжньої (А) і циркулярної (Б) глобальної систолічної деформації ЛШ у хворого з міокардитом в дебюті захворювання.

Таким чином, більш виражені ознаки ремоделювання ЛШ зі збільшенням його об’єму і зниженням скоротливої здатності виявлялися в перший місяць від дебюту ГМ, що, очевидно, можна пов'язати із високою активністю імунопатологічних реакцій клітинного і гуморального імунітету. На фоні зниження активності аутологічних реакцій клітинного типу через 6 місяців від дебюту ГМ відбувалося часткове відновлення систолічної функції ЛШ, а через 12 міс. і 24 міс., коли спостерігалося значне зменшення активності обох ланок імунітету, вдивлялося достовірне зменшення розміру ЛШ.

Доволі простим, однак достатньо інформативним методом контролю змін розмірів серця при динамічному спостереженні є рентгенографія грудної порожнини в прямій проекції. В нашому дослідженні було встановлено, що достовірне зменшення кардіо-торакального індексу (КТІ) відбувалося тільки через 12 міс. від дебюту захворювання: в перший місяць середній показник КТІ в групі становив (0,61 ± 0,03) ум. од., через 6 міс. - (0,57 ± 0,02), а через 12 міс. - (0,52 ± 0,02), що було достовірним порівняно із вихідним значенням ($P < 0,05$). На рис. 3.1.9 наведено рентгенограми хворого з міокардитом в прямій проекції, які наочно демонструють інформативність методу для контролю розмірів серця при динамічному спостереженні хворих з міокардитом.



А (1-й місяць, КТІ – 0,62) Б (через 12 міс, КТІ - 0,51)

Рис. 3.1.9 Рентгенограми хворого з гострим міокардитом: А – в дебюті захворювання, Б – через 12 місяців спостереження.

Слід відмітити, що результати рентгенографії грудної порожнини були співставними з даними ЕхоКГ, що було підтверджено не тільки тим, що достовірне зменшення КТІ та ІКДО ЛШ відбувалося тільки через 12 міс., а і результатами кореляційного аналізу. Як в 1-й місяць від дебюту захворювання, так і через 12 місяців спостереження, було встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між значенням КТІ та величиною ІКДО – ($r = 0,81$; $P < 0,01$) та ($r = 0,78$; $P < 0,02$) відповідно [7, 37].

При проведенні МРТ серця з контрастуванням у пацієнтів з ГМ в 1-й місяць від початку захворювання раннє контрастування, яке свідчить про гіперемію в зоні запального процесу, на Т1-зважених зображеннях виявлялася в 72,2 % випадках; посилення інтенсивності сигналу на Т2 зображеннях, що характеризує набряк стінок серцевого м’яза - в 62,2 % випадках; відстрочене накопичення контрасту, що свідчить про некротичні і/або фібротичні зміни міокарду спостерігалося в 22,2 % випадків (рис. 3.1.10). Через 6 місяців гіперемія і набряк спостерігались значно рідше – в 20,8 і 22,9 % випадків відповідно, натомість відстрочене контрастування, що свідчить про фібротичні зміни міокарду, виявлялось в 62,5 % випадків [7, 31]. Слід відзначити, що у 7 хворих (15,5%) через 6 місяців патологічні зміни міокарду на МРТ серця взагалі не виявлялись.

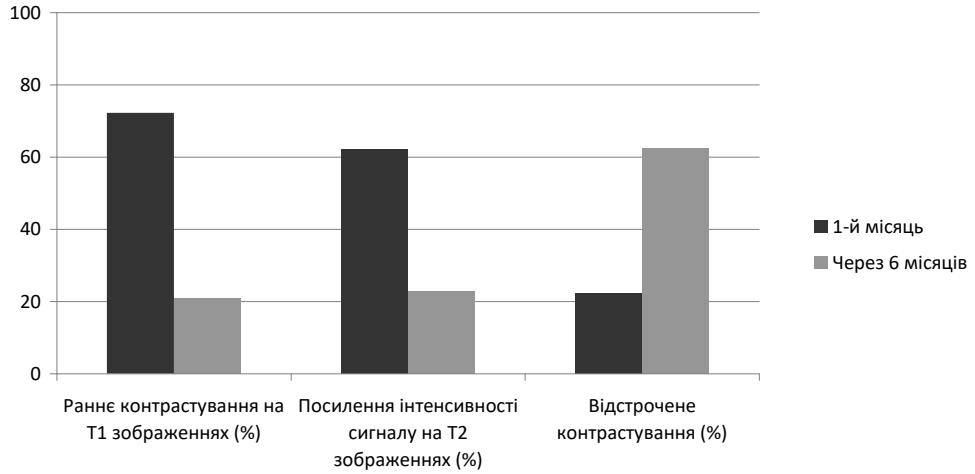
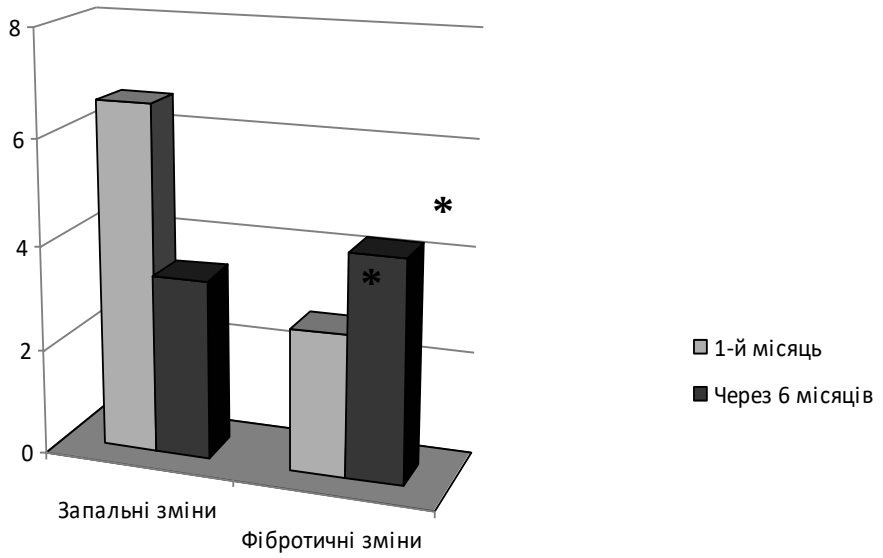


Рис. 3.1.10. Еволюція змін при МРТ серця у хворих з міокардитом протягом 6-ти місячного спостереження.

Окрім цього, було проаналізовано об'єм запального ураження міокарду згідно стандартної 17-сегментарної моделі серця. Середня кількість сегментів, в яких визначалося раннє контрастування і або/посилення інтенсивності Т2 сигналу через 6 місяців була майже вдвічі меншою і складала (3,42 ± 0,31) сегменти, порівняно із такою в 1-й місяць (рис. 3.1.11), коли кількість залучених сегментів в середньому становила (6,61 ± 0,51). Ці дані свідчать про поступове зменшення активності і поширеності запального процесу в міокарді через 6 місяців.



Примітка. Різниця показників достовірна порівняно із такими в перший місяць від початку захворювання: * – P < 0,001.

Рис. 3.1.11. Кількість сегментів, уражених запальними і фібротичними змінами в різні строки від дебюту міокардиту.

Натомість субепікардіальне, інтрамуральне або трансмуральне відстрочене накопичення контрасту, що свідчить про фібротичні зміни, через 6 місяців спостереження виявлялося в середньому (4,21 ± 0,34) сегментах, в той час як в 1-й місяць поширеність фібротичних і/або некротичних змін була суттєво меншою і становила в середньому (2,70 ± 0,31) сегменти (P < 0,001). Таким чином, частота виявлення і поширеність запальних змін міокарду

(набряку і гіперемії) до 6 місяця від дебюту міокардиту значно зменшується, натомість зі значно більшою частотою і поширеністю виявляються фібротичні зміни міокарду, їх наявність, очевидно, є результатом розрішення вогнищ запалення в міокарді [7].

На рис. 3.1.12 та 3.1.13 представлено відстрочені Т1-зважені МРТ-зображення, які демонструють відстрочене накопичення гадоліній-вмісного контрастного препарату в боковій стінці ЛШ у хворого з міокардитом через 6 місяців після дебюту захворювання, що характерно для хронізації запального процесу в міокарді.

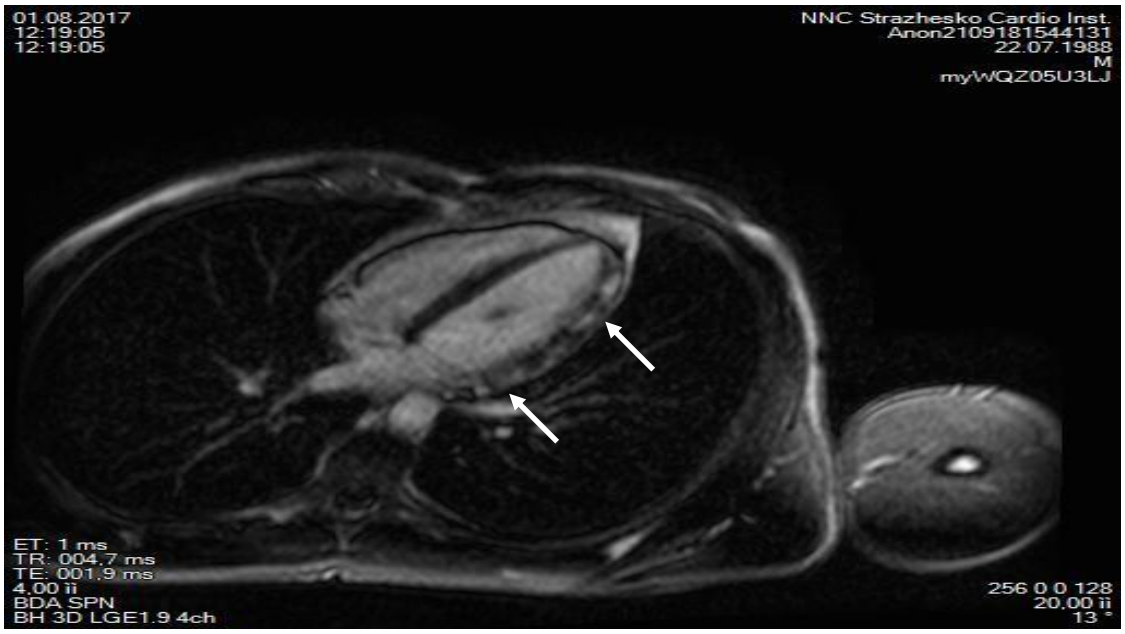


Рис. 3.1.12. Відстрочене накопичення контрасту (стрілки) субепікардіально і трансмурально у хворого з міокардитом в боковій стінці ЛШ (чотирикамерна позиція)

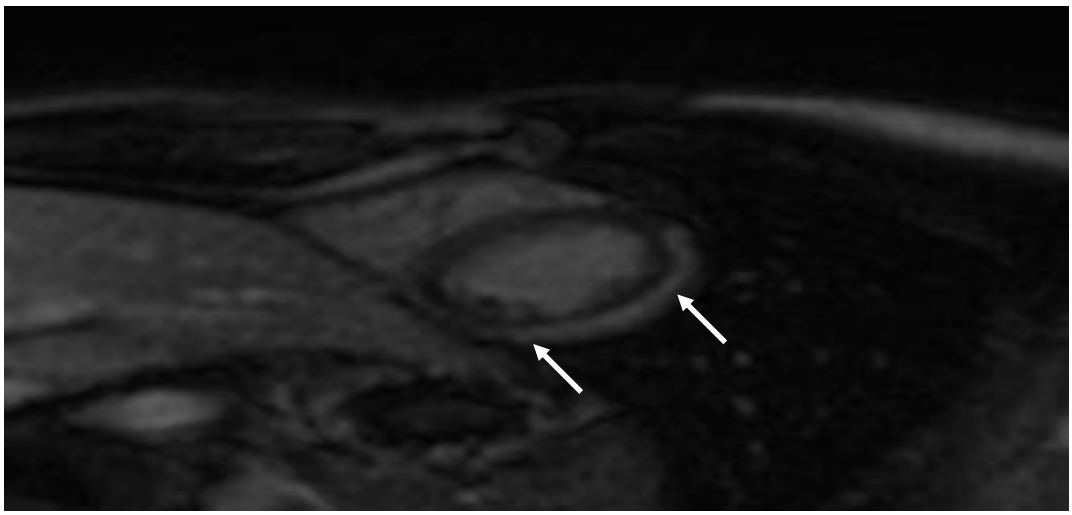


Рис. 3.1.13. Відстрочене накопичення контрасту (стрілки) субепікардіально і трансмурально у хворого з міокардитом в боковій стінці ЛШ (двокамерна позиція).

При вивченні локалізації запальних вогнищ нами було виявлено наступні закономірності: в передній стінці запальні зміни виявлялись найрідше (24%), а в боковій стінці і МШП найчастіше – в 46 і 44 % випадків відповідно, в задньо-нижній стінці набряк і гіперемія міокарду спостерігались в 28 % випадків (рис. 3.1.14).

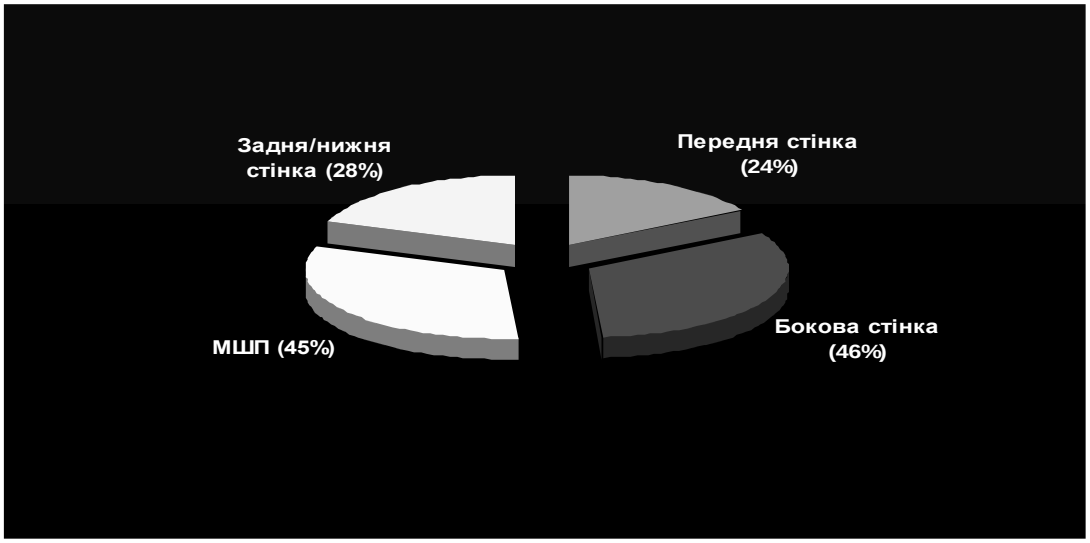


Рис. 3.1.14. Локалізація запальних змін міокарду у хворих з ГМ в 1-й місяць від дебюту міокардиту за даними МРТ серця.

Аналіз частоти залучення перикарду в патологічний процес за допомогою МРТ показав, що частота периміокардиту – запального процесу, що характеризується переважним ураженням міокарду із помірним залученням перикарду становила 38,0 % в перший місяць від дебюту захворювання, а через 6 місяців спостереження частота виявлення характерних для перикардиту МРТ-змін складала лише 16,6 %. Наявність міоперикардиту – захворювання, при якому в патологічний процес залучений переважно перикард, слугувала критерієм виключення із дослідження.

Набряк і гіперемія міокарду, що виявлялися у пацієнтів з ГМ в перший місяць від дебюту захворювання, є діагностичним критерієм активного запального процесу в серцевому м’язі і пояснюють виражену активацію імунопатологічних реакцій із значним підвищенням титру АТм, активності РБТЛм, збільшенням вмісту $CD3^{+}8^{+}$, $CD3^{+}16^{+}$, IgM та прозапальних цитокінів. З іншого боку, через 12 місяців при проведенні МРТ серця ознаки активного запалення серцевого м’язу виявлялися значно рідше, що пояснюється значним зниженням активності імунопатологічних реакцій. Таким чином, результати дослідження імунного статусу у пацієнтів з ГМ в динаміці захворювання підтверджуються даними, отриманими при МРТ серця.

Далі переходимо до аналізу динамічних змін результатів Холтерівського моніторування ЕКГ у хворих 1А групи, які не отримували лікування ГК [7, 15]. Розпочнемо з клінічного прикладу результатів добового моніторування ЕКГ, що свідчить про політопність і поліморфність ШЕ у хворого з гострим міокардитом в дебюті захворювання (рис. 3.1.15)

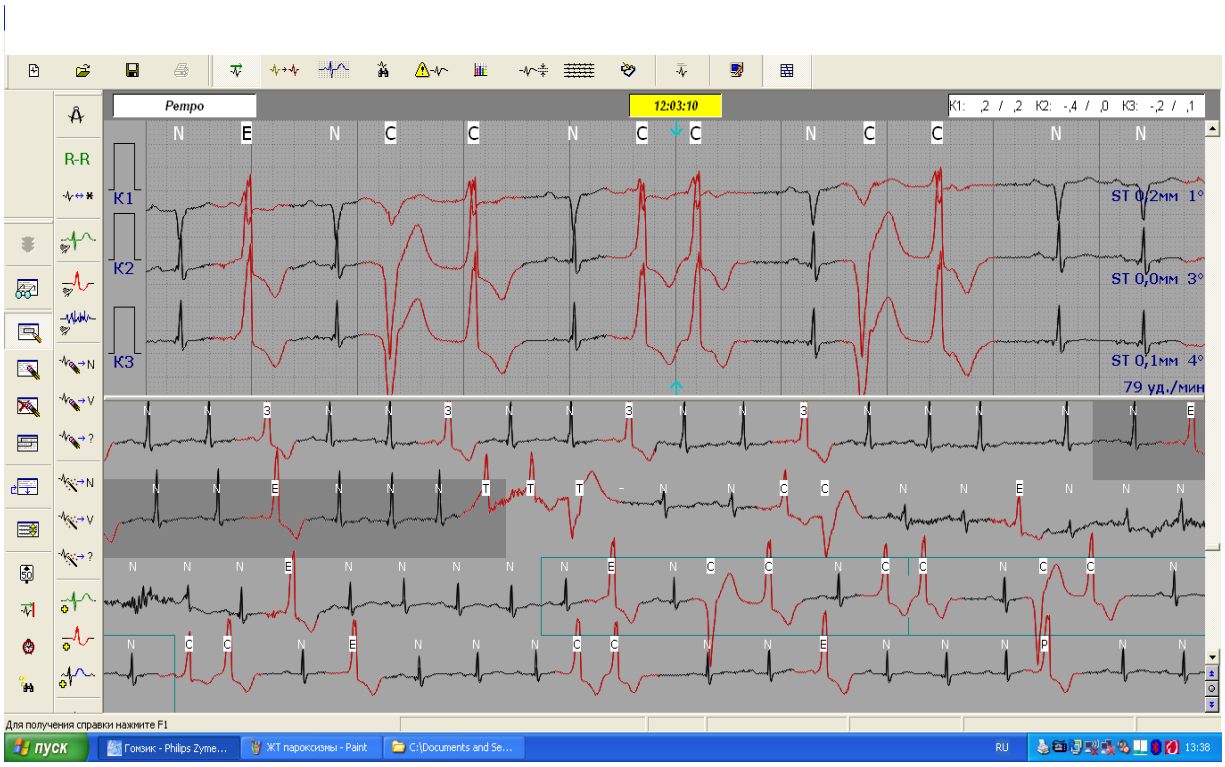


Рис. 3.1.15 Політопна і поліморфна часта шлуночкова екстраситолічна аритмія у хворого з міокрдитом, виявлена при добовому моніторуванні ЕКГ.

Найбільшу кількість шлуночкових і надлуночкових екстрасистол було виявлено при гострому запальному процесі в міокарді в перший місяць від дебюту ГМ, однак вже через 6 міс. ми спостерігали трикратне зменшення їх кількості (табл. 3.1.6). Тенденція до зниження кількості НШЕ та ШЕ зберігалася і надалі - до 24-го місяця від початку захворювання [7, 9, 37].

Також було встановлено, що до 24-го місяця спостереження зменшилась кількість хворих з фібриляцією передсердь. Що стосується порушень провідності, то значимих змін їх кількості встановлено не було – невелике зменшення відсотку хворих з АВ-блокадою і блокадами ніжок пучка Гіса, що спостерігали, було пов'язано із летальними випадками (табл. 3.1.6).

Таблиця 3.1.6

Порівняльний аналіз динамічних змін даних холтерівського моніторування ЕКГ у пацієнтів з міокардитом

Показник	Величина показника (M±m) в групі з ГМ			
	1-й місяць	6 місяців	12 місяців	24 місяці
НШЕ, %	2,04 ± 0,20	0,66 ± 0,08*	0,52 ± 0,07*	0,41 ± 0,05*°
ШЕ, %	3,54 ± 0,27	1,23 ± 0,12*	0,86 ± 0,11*	0,72 ± 0,09*°
ФП, % хворих	12,0	8,3	6,6	4,4
АВ-блокада, % хворих	8,0	6,25	6,5	4,4
БНПГ, % хворих	16,0	16,6	15,2	13,0

Примітка 1. Різниця показників достовірна порівняно із такими в перший місяць від початку захворювання: * – P < 0,01.

Примітка 2. Різниця показників достовірна порівняно із такими через 6 місяців від початку захворювання: ° – P < 0,05.

Одним з серйозних ускладнень міокардиту як в гостру, так і в хронічну стадію є наявність пароксизмів НШТ, які можуть стати причиною розвитку стійкої шлуночкової тахікардії з переходом в фібриляцію шлуночків, на рис. 3.1.16 представлено приклад епізоду НШТ, виявленої при ХМЕКГ, у хворої з гострим міокардитом.

Рис.3.1.16 Епізод НШТ у хворої з гострим міокардитом, виявлений при добовому моніторуванні ЕКГ.

Що стосується частоти виявлення такого потенційно небезпечного порушення ритму як епізоди НШТ в нашому дослідженні, то в дебюті захворювання воно спостерігалося у 32,0 % хворих (рис. 3.1.12). Через 6 місяців лікування, частота виявлення НШТ зменшилась майже вдвічі до 16,6 %, через 12 місяців до 10,5 %, а через 24 місяці до 6,6 % що, очевидно, можна пов'язати зі зменшенням активності запального процесу в міокарді і одужанням частини хворих, прийомом антиаритмічної терапії та летальними випадками [9, 32]. Так, з 7 хворих, які померли протягом 24 місяців спостереження, у 5-ти (71,4%) в дебюті захворювання при ХМЕКГ виявлялися епізоди НШТ.

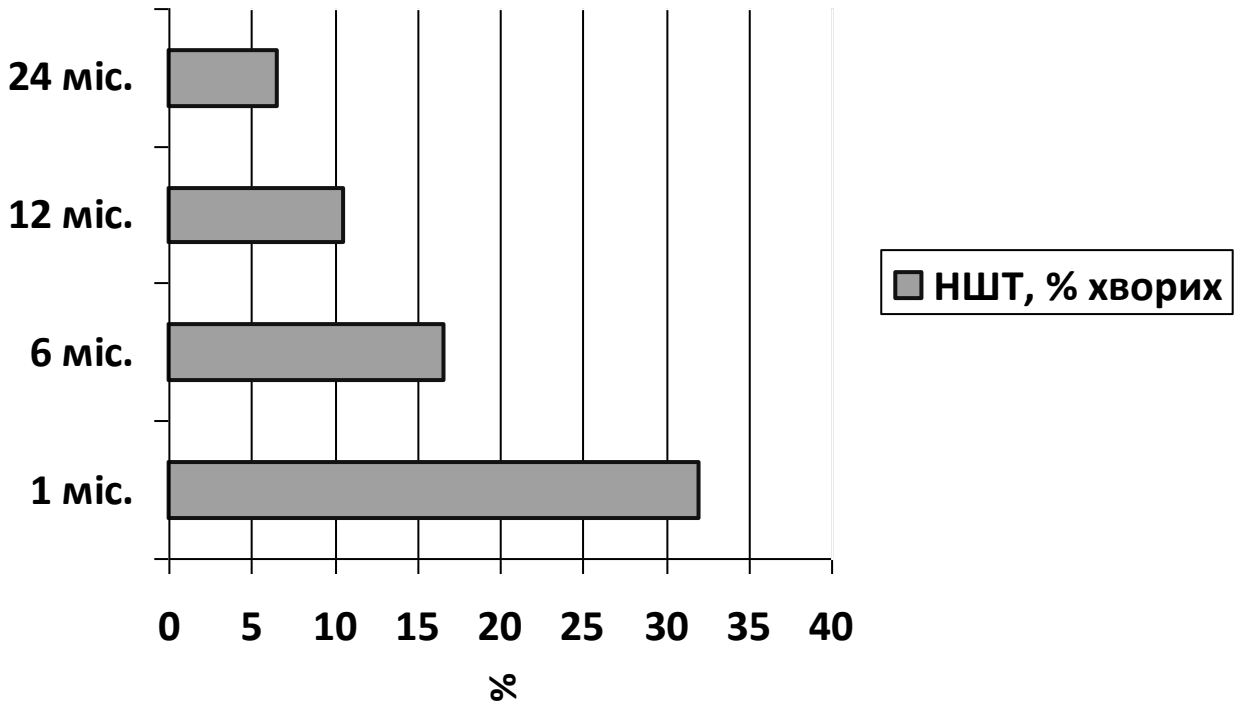


Рис. 3.1.17 Частота виявлення епізодів НШТ у хворих з ГМ при динамічному спостереженні протягом 24 місяців.

3.2 Порівняльний аналіз динамічних змін імунного статусу, структурно-фнкціонального стану серця та результатів добового моніторування ЕКГ у хворих з гострим міокардитом зі збереженою ФВ ЛШ (2-га група)

До 2-ї групи увійшло 55 хворих з гострим міокардитом зі збереженою ФВ ЛШ (> 40 %), які здебільшого не мали клінічних проявів тяжкої серцевої недостатності. Динамічне спостереження в цій групі тривало 6 місяців: хворі обстежувалися в дебюті захворювання та приблизно через півроку, за період спостереження летальних випадків відмічено не було [12].

При вивченні показників імунного статусу у хворих другої групи було встановлено, що частота виявлення антитіл до міокарду в перший місяць становила 16,3 %, а через 6 місяців - 10,9 %, тобто значно рідше у порівнянні з хворими 1-ї групи (див. розділ 3.1). Причому на противагу хворим 1А групи

частота виявлення АТм через 6 місяців зменшилась втричі, тоді як в 1А групі було відмічено збільшення частоти виявлення АТм через півроку. В таблиці 3.2.1 представлено результати порівняльного аналізу динамічних змін показників імунного статусу у хворих 2-ї групи.

Таблиця 3.2.1

Динамічні зміни показників імунного статусу у пацієнтів з міокардитом в 2-й групі

Показники	Величина показника (M±m) в 2-й групі		
	1-й місяць	6 місяців	Реф. Значення
Титр АТм, умов. од.	12,1 ± 1,1	10,0	0 – 10
Вміст IgG, г/л	11,1 ± 0,9	9,6 ± 0,6	7,0 – 14,0
Вміст IgM, г/л	1,73 ± 0,14	1,40 ± 0,13*	0,7 – 1,5
Вміст ЦІК, од.опт.пл.	50,2 ± 4,8	38,3 ± 3,9*	20 – 40
Активність РБТЛм, %	5,51 ± 0,40	3,98 ± 0,38**	1,0 – 4,0
Вміст $CD4^+$, $\times 10^9$/л	0,71± 0,07	0,66 ± 0,07	0,6 – 0,8
Вміст $CD3^+8^+$, $\times 10^9$/л	0,53± 0,04	0,45 ± 0,03	0,4 – 0,6
Вміст $CD3^+16^+$, $\times 10^9$/л	0,41 ± 0,04	0,37 ± 0,03	0,2 – 0,4
Вміст $CD3^+19^+$, $\times 10^9$/л	0,30 ± 0,03	0,32 ± 0,04	0,2 – 0,4

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

Як видно із представлених в таблиці даних, хворі 2-ї групи характеризувались помірним збільшенням активності імунопатологічних реакцій в дебюті захворювання і нормалізацією імунологічних показників

через 6 місяців спостереження. Так, в 1-й місяць було відмічено збільшення вмісту IgM та ЦІК відносно референтних значень, однак вже через 6 місяців відбувалося достовірне зменшення цих показників. Помірне підвищення активності РБТЛм, що є свідченням аутосенсибілізації лімфоцитів до тканини міокарду, яке виявлялося в перший місяць, зникло через півроку і аутологічна активність лімфоцитів знаходилась в межах референтних значень. Інші імунологічні показники, зокрема ті, що характеризують активність клітинної ланки імунітету ($CD3^+8^+$, $CD3^+16^+$, $CD3^+19^+$), знаходились в межах норми як в дебюті захворювання, так і через 6 місяців спостереження.

У порівнянні із контрольною групою здорових осіб в 1-й місяць було виявлено на 32,4 % більший вміст гострофазового імуноглобуліну М, на 47,8 % більший вміст ЦІК та на 41,7% вищу активність РБТЛм ($P < 0,01$), однак через 6 місяців достовірно більшою у порівнянні із контрольною групою залишалась тільки концентрація ЦІК (на 31,6 %, $P < 0,05$).

При вивченні вмісту прозапальних і протизапальних цитокінів в сироватці крові було встановлено, що більшість показників суттєво не виходила за межі референтних значень (табл. 3.2.2). Через 6 місяців було відмічено достовірне зниження вмісту ІЛ-1β та ФНП-α на 21,3 та 27,7 % від вихідного рівня ($P < 0,05$-$0,01$).

За результатами тесту із 6-хвилинною ходьбою середній показник пройденої дистанції в 1-й місяць становив 466,3 ± 22,9 м, що відповідало І ФК за класифікацією NYHA, а через півроку спостереження середня величина пройденої дистанції збільшилась до 497,2 ± 31,7 м. Відносно невелике зменшення толерантності до фізичного навантаження у хворих 2-ї групи можна пояснити відсутністю систолічної дисфункції серця і тяжкої серцевої недостатності.

Таблиця 3.2.2

Порівняльна характеристика вмісту цитокінів в сироватці крові у хворих з міокардитом в 2-й групі

Показники	Величина показника (M±m)		
	1-й місяць	через 6 міс.	Референтні значення
ІЛ-1β, пг/мл	4,09 ± 0,31	3,22 ± 0,28*	0 – 3
ІЛ-6, пг/мл	9,2 ± 1,0	8,3 ± 0,7	0 – 10
ІЛ-17А, пг/мл	6,21 ± 0,51	5,89 ± 0,41	0 – 5
ФНП-α, пг/мл	10,1 ± 0,8	7,3 ± 0,6**	0 – 6
ІЛ-10, пг/мл	25,5 ± 2,0	24,1 ± 2,1	0 – 31

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

Далі перейдемо до характеристики структурно-функціонального стану серця у хворих 2-ї групи. Навіть в дебюті захворювання у цих пацієнтів не було виявлено значимої дилатації ЛШ – показник ІКДО ЛШ достовірно не відрізнявся від такого в контрольній групі здорових осіб (табл. 3.2.3). Однак величина ФВ ЛШ в дебюті захворювання все ж була достовірно нижчою порівняно із контрольною групою [12]. Через 6 місяців відбувалося зменшення середніх показників ІКДО та ІКСО ЛШ та збільшення величини ФВ ЛШ, яка вже не відрізнялась від аналогічного показника в контрольній групі.

Серед показників спекл-трекінг ЕхоКГ у хворих 2-ї групи слід відзначити достовірне зниження величини показника ПГСД в дебюті захворювання, однак вже через 6 місяців спостерігалося його повне відновлення (табл. 3.2.3). Додамо, що величина ШПГСД в дебюті захворювання також була достовірно меншою (1,21 ± 0,09) $с^{-1}$ в порівнянні з такою через 6 місяців (1,46 ± 0,10) $с^{-1}$ (P < 0,05). Достовірних динамічних змін

показників глобальної циркулярної і радіальної деформації ЛШ встановлено не було – їх значення як в дебюті захворювання, так і через 6 місяців спостереження, не відрізнялись від таких в контрольній групі здорових осіб.

Таблиця 3.2.3

Ехокардіографічні показники у пацієнтів з міокардитом в 2-й групі при динамічному спостереженні протягом 6-ти місяців

Показники	Величина показника (M±m) в групі з ГДМ		
	1-й місяць	6 місяців	Контрольна група
ІКДО ЛШ, мл/м²	81,2 ± 5,5	74,1 ± 5,1	71,8 ± 5,0
ІКСО ЛШ, мл/м²	43,1 ± 2,5	32,5 ± 2,4	29,2 ± 2,1*
ФВ ЛШ, %	47,3 ± 2,3	56,2 ± 2,5	59,4 ± 2,4*
ПГСД, %	13,2 ± 1,0	15,7 ± 1,2*	16,7 ± 1,2*
ЦГСД, %	13,4 ± 1,1	14,8 ± 1,2	15,0 ± 1,1
РГСД, %	27,8 ± 2,1	26,5 ± 2,3	28,9 ± 2,4

Примітка 1. Різниця показників достовірна порівняно із такими в перший місяць від початку захворювання: * – P < 0,05.

В результаті проведення МРТ серця в 2-й групі було виявлено наступні патологічні зміни міокарду: раннє контрастування на Т1-зважених зображеннях і посилення інтенсивності сигналу на Т2 зображеннях, що свідчать про активний запальних процес, виявлялись в 67,3 та 60,0 % випадків відповідно, а відстрочене накопичення контрасту, що свідчить про фібротичні зміни міокарду спостерігалося в 14,5 % випадків (рис. 3.2.1).

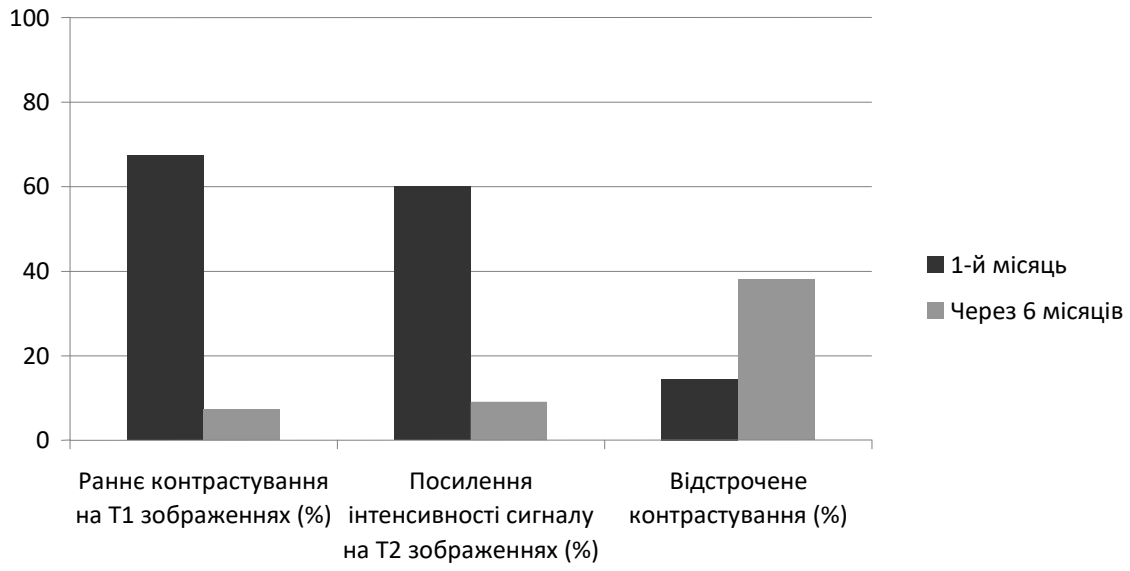


Рис. 3.2.1. Результати МРТ серця у хворих 2-ї групи протягом 6-ти місячного спостереження.

Через 6 місяців спостереження набряк і гіперемія міокарду виявились лише в 7,3 та 9,1 % випадків, а фібротичні зміни у 38,1 % хворих [7, 12]. Нагадаємо, що у хворих 1А групи зі зниженою фракцією викиду фібротичні зміни міокарду через 6 місяців виявлялись значно частіше - в 62,5% випадків.

При дослідженні кількості уражених запальними змінами сегментів ЛШ було встановлено, що в перший місяць від дебюту захворювання у хворих другої групи цей показник становив (2,33 ± 0,16), через 6 місяців запальні зміни виявлялись в середньому в (1,43 ± 0,11) сегментах ($P < 0,05$), а відстрочене контрастування лише в (2,17 ± 0,19) сегментах. Очевидно, що ураження запальним або фібротичним процесом невеликої кількості сегментів ЛШ не могло стати причиною дилатації та систолічної дисфункції серця в 2-й групи пацієнтів. Для порівняння у хворих 1А групи середня кількість сегментів ЛШ, залучених в запальний процес в дебюті, становила в середньому (6,61 ± 0,51), а відстрочене контрастування, що свідчить фібротичні/некротичні зміни міокарду через 6 місяців виявлялось в

середньому в (4,21 ± 0,34) сегментах (P < 0,001). Тобто за об'ємом як запального, так і фібротичного ураження ЛШ, 1А та 2-га групи суттєво відрізнялись. При цьому у 63,6 % осіб 2-ї групи через 6 місяців патологічні зміни при МРТ серця взагалі не виявлялись, тобто за відсутності патологічних змін при ХМЕКГ та ЕхоКГ у більшості з них можна було констатувати одужання.

Таким чином, у хворих 2-ї групи об'єм міокарду, ураженого запальним процесом був відносно невеликим, а активність запального процесу за результатами дослідження імунного статусу не настільки вираженою, як у хворих 1А групи [12]. Результатом цього стала лише незначна дилатація ЛШ і помірне порушення його скоротливої функції, що закономірно проявлялось відносно задовільною толерантністю до фізичного навантаження. Очевидно, невеликий об'єм запального ураження міокарду став ключовим фактором, що сприяв швидкому відновленню систолічної функції серця та елімінації запальних і фібротичних змін серця вже через 6 місяців.

Дещо по-іншому – не настільки оптимістично як зі структурно-функціональним станом серця – в 2-й групі було з наявністю порушень ритму і провідності, виявленими при ХМЕКГ [7, 12]. Власне кажучи, наявність порушень ритму і провідності, що виникли de novo, і стала однією із головних причин проведення поглибленого діагностичного пошуку у хворих 2-ї групи, що дозволило в кінці кінців встановити діагноз міокардиту.

В таблиці 3.2.4 представлено результати динамічного спостереження хворих 2-ї групи щодо наявності у них порушень ритму і провідності.

Середній показник відсоткової кількість шлуночкових і надшлуночкових екстрасистол через 6 місяців закономірно знизився, що було пов'язано як зі зниженням активності запального процесу в міокарді або одужанням пацієнтів через 6 місяців, так і з призначенням антиаритмічних засобів. Фібриляція передсердь АВ-блокада та блокада ніжок п. Гіса спостерігались досить рідко, слід відзначити що ми спостерігали декілька випадків розрішення АВ-блокади та БНПГ, що в клінічній практиці

трапляється досить рідко. В цьому аспекті слід зауважити, що міокардит якраз являється тією патологією, при якій можливим є клінічний сценарій розрішення порушень провідності в разі елімінації запальних і фібротичних вогнищ в міокарді.

Таблиця 3.2.4

Порівняльний аналіз динамічних змін даних холтерівського моніторування ЕКГ у пацієнтів 2-ї групи

Показник	Величина показника (M±m) в групі з ГМ	
	1-й місяць	Через 6 місяців
НШЕ, %	1,25 ± 0,10	0,49 ± 0,03*
ШЕ, %	2,12 ± 0,27	0,84 ± 0,12*
ФП, % хворих	5,4	1,8
АВ-блокада, % хворих	7,2	3,6
БНПГ, % хворих	5,4	1,8

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

Тим не менше, відсутність дилатації серця та значного зниження його систолічної функції і відносно невеликий об'єм запального та фібротичного ураження ЛШ не виключає наявності потенційно небезпечних порушень ритму, яким є епізоди НШТ (рис. 3.2.2). Порівняно із хворими 1А групи в дебюті захворювання епізоди НШТ в 2-й групі реєструвалися все ж майже вдвічі рідше, однак для такого потенційно небезпечного порушення ритму все одно досить часто – в 18,1 % випадків [12].

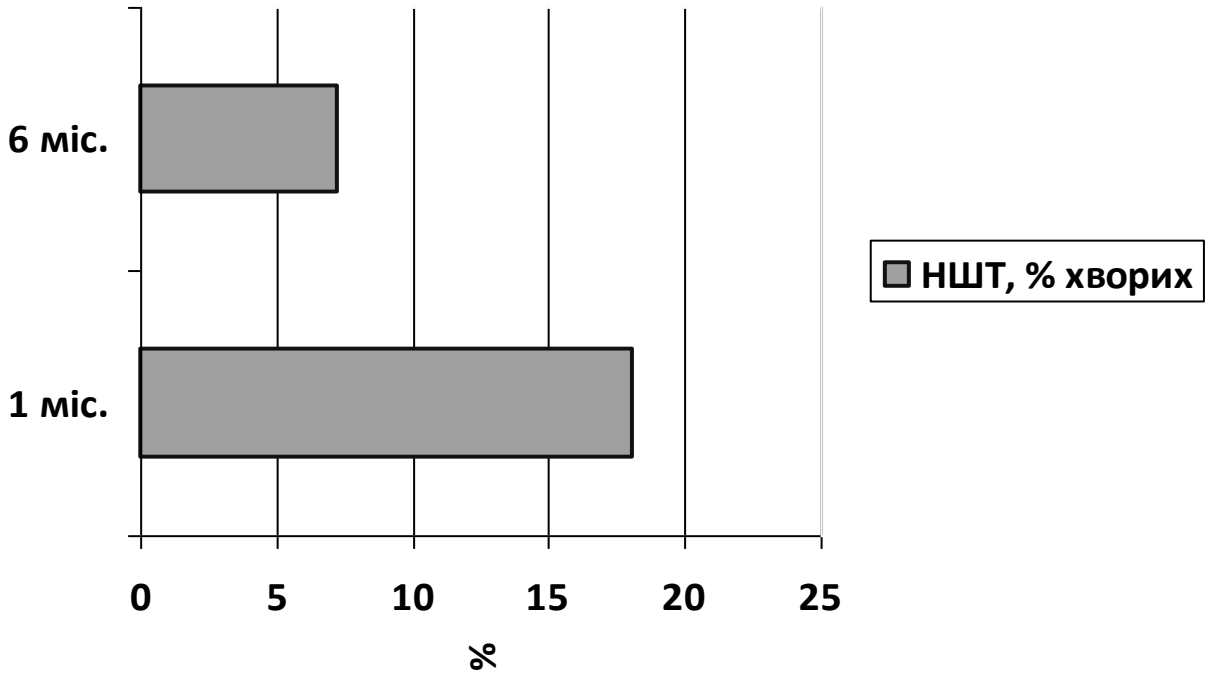


Рис. 3.2.2 Частота виявлення епізодів НШТ у хворих 2-ї групи при динамічному спостереженні протягом 6 місяців.

Слід додати, що не дивлячись на відносно стабільний клінічний стан хворих 2-ї групи та відсутність у них проявів тяжкої серцевої недостатності і пов'язаних з нею ризиків, ми тричі прямо під час стаціонарного лікування спостерігали перехід нестійкої шлуночкової тахікардії в стійку з розвитком гемодинамічної нестабільності саме у молодих хворих з міокардитом, що потребувало проведення електричної кардіоверсії та ургентного переведення хворого в реанімаційне відділення. На рис. 3.2.3 і 3.2.4 представлено саме такий приклад у пацієнтки з гострим міокардитом, в якої взагалі не відмічалося дилатації і систолічної дисфункції ЛШ (ФВ ЛШ становила 62;4%) та порушень глобальної систолічної деформації ЛШ.

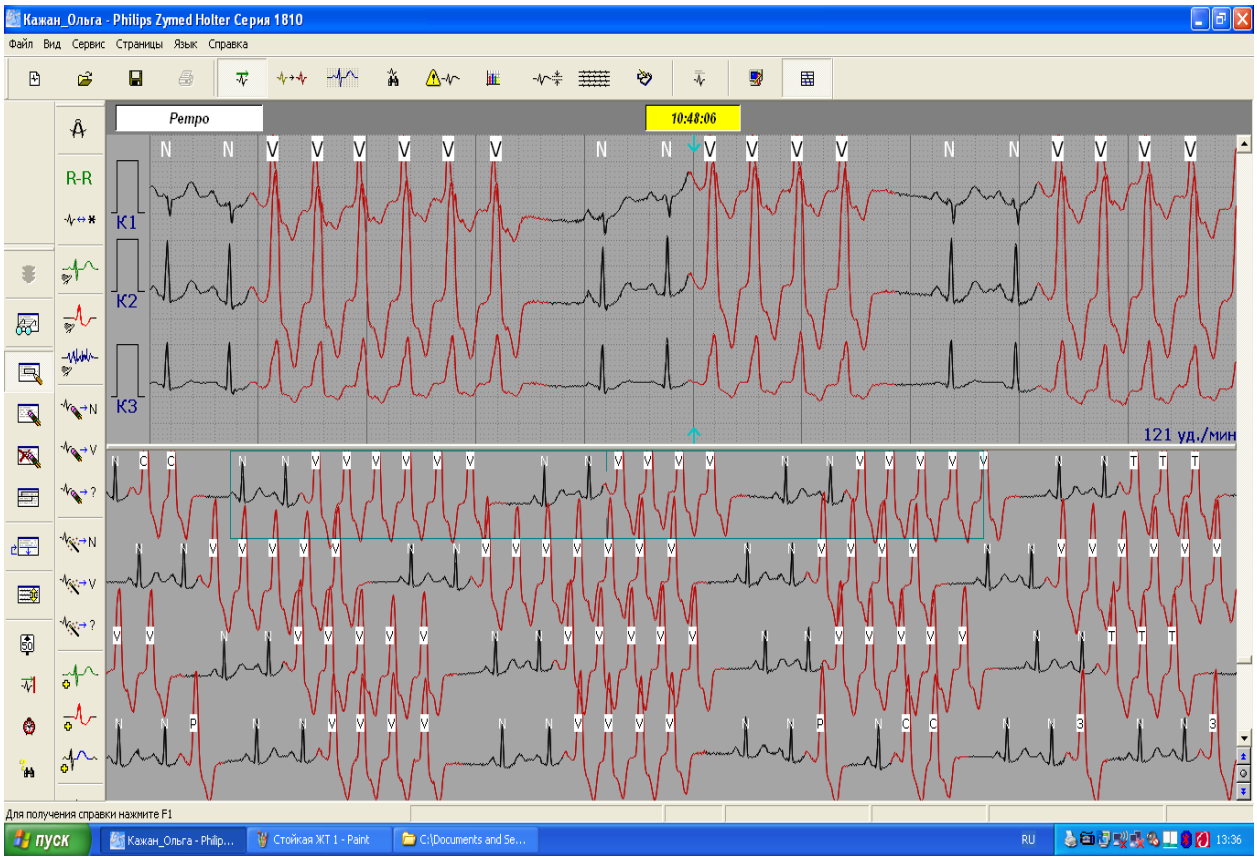


Рис. 3.2.3 Часті рецидивуючі епізоди НШТ у хворої з гострим міокардитом, виявлені при проведенні добового моніторування ЕКГ.

При проведенні МРТ серця у цієї пацієнтки також не було виявлено ознак розповсюдженого запального і/або фібротичного ураження міокарду ЛШ – раннє та відстрочене контрастування на Т1-зважених зображеннях було присутнє тільки в 2-х сегментах.

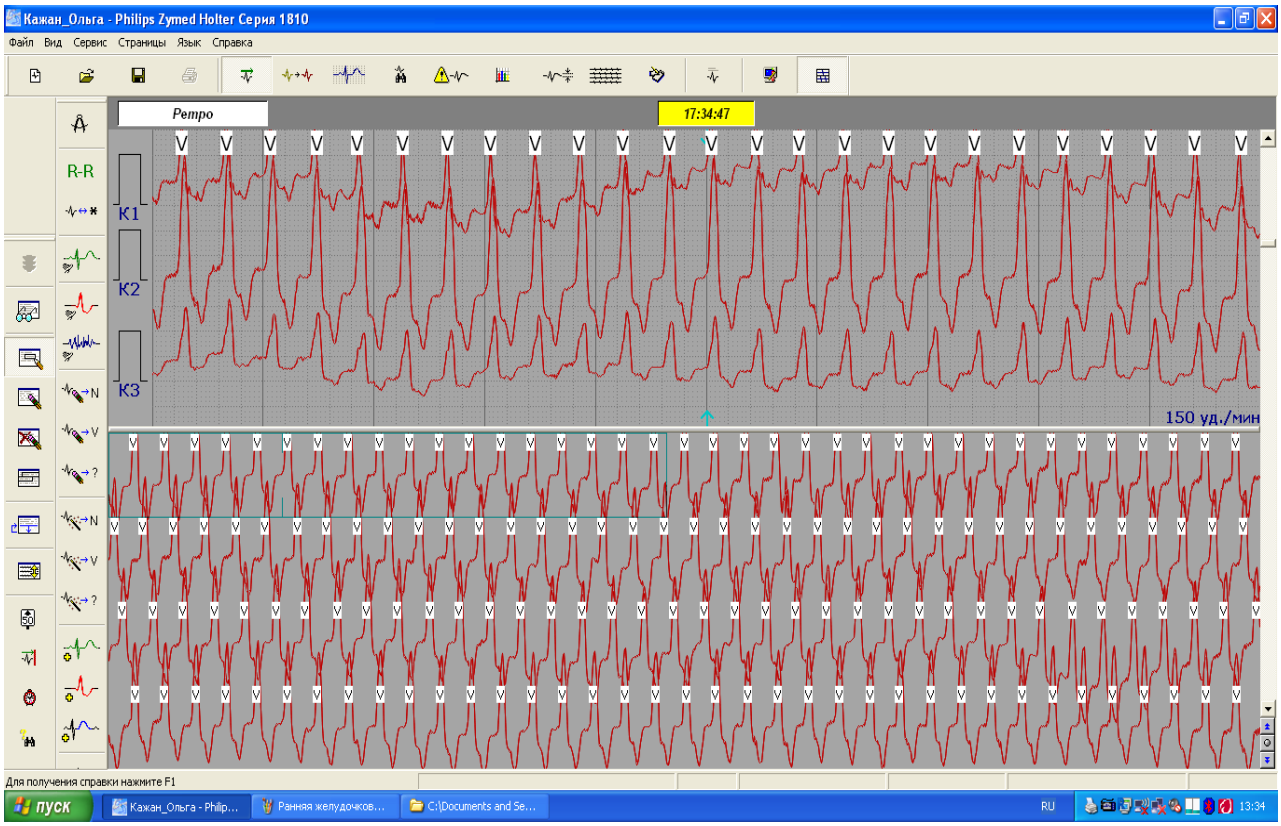


Рис. 3.2.4 Стійка шлуночкова тахікардія у хворої з гострим міокардитом з відсутністю дилатації і нормальною насосною функцією ЛШ.

Отже наостанок слід додати, що відсутність виражених порушень імунного статусу, масивного запального і/або фібротичного ураження серця та порушень його насосної функції не завжди є надійними індикаторами тяжкості клінічного стану хворого та можливих ризиків розвитку потенційно небезпечних ускладнень при міокардиті.

3.3. Вивчення взаємозв'язків показників імунного статусу, структурно-функціонального стану серця та результатів добового моніторування ЕКГ у хворих з гострим міокардитом (1А група та 2-га група).

Викладення інформації в цьому підрозділі розпочнемо із представлення результатів кореляційного аналізу у хворих 1А групи, до якої увійшло 50 хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ. В таблиці 3.3.1 наведено

дані, що стосуються взаємозв'язків концентрації цитокінів та рівня експресії Toll like рецепторів 2 і 4-го типу на поверхні моноцитів. Встановлено, що концентрації всіх прозапальних цитокінів мали сильний прямий кореляційний зв'язок із експресією TLR4, так само прямі зв'язки, хоча і меншої сили, виявлялись між концентраціями ІЛ-6, ІЛ-17А та ФНП-α і експресією TLR2. При цьому достовірних зв'язків між експресією TLR та вмістом протизапального ІЛ-10 виявлено не було, що, вірогідно, пов'язано із пригніченням його продукції в дебюті захворювання [2].

Таблиця 3.3.1

Кореляційні зв'язки активності експресії Toll like рецепторів 2 і 4-го типу із вмістом цитокінів у хворих з гострим міокардитом в дебюті захворювання

Показник	Пацієнти 1А групи	
	TLR2	TLR4
ІЛ-1β	r = 0,21; P>0,05	r = 0,79; P<0,01
ІЛ-6	r = 0,46; P<0,05	r = 0,78; P<0,02
ІЛ-17А	r = 0,43; P<0,05	r = 0,91; P<0,01
ФНП-α	r = 0,62; P<0,05	r = 0,71; P<0,05
ІЛ-10	r = 0,22; P>0,05	r = 0,11; P>0,05

В таблиці 3.3.2 наведено результати вивчення кореляційних зв'язків між концентраціями імунологічних маркерів та показниками структурно-функціонального стану серця у хворих 1А групи в 1-й місяць від дебюту захворювання. На початку захворювання у хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ нами було виявлено достовірні прямі кореляційні зв'язки між активністю РБТЛм і середнім титром антитіл до міокарду та ІКДО ЛШ (r = 0,62; P<0,01 і r = 0,54; P<0,05 відповідно), а також обернені зв'язки між цими

імунологічними біомаркерами та ФВ ЛШ і ПГСД. Наявність цих взаємозв'язків свідчить про важливу роль сенсибілізованих до міокарду лімфоцитів та аутоантитіл в розвитку дилатації ЛШ та зниженні його скоротливої здатності.

Таблиця 3.3.2

Кореляційні зв’язки показників імунного статусу та структурно-функціонального стану серця хворих з міокардитом в дебюті захворювання

Показник	Пацієнти 1А групи		
	РБТЛм	Титр АТм	IgM
ІКДО ЛШ	r = 0,62; P<0,01	r = 0,54; P<0,05	r = 0,21; P>0,05
ФВ ЛШ	r = -0,75; P<0,01	r = -0,61; P<0,02	r = -0,33; P>0,05
ПГСД	r = -0,47; P<0,05	r = -0,81; P<0,01	r = -0,17; P>0,05
ЦГСД	r = -0,15; P>0,05	r = -0,44; P<0,05	r = -0,25; P>0,05
Раннє контрастування на Т1 зображеннях (гіперемія)	r = 0,62; P<0,02	r = 0,72; P<0,01	r = 0,36; P<0,05
Посилення інтенсивності Т2 сигналу (набряк)	r = 0,52; P<0,05	r = 0,30; P>0,05	r = 0,12; P>0,05
Відстрочене контрастування (некроз/фіброз)	r = 0,03; P>0,05	r = 0,09; P>0,05	r = 0,16; P>0,05

Стосовно взаємозв'язку активності РБТЛм та титру АТм з МРТ-змінами, то тут також відмічались достовірні кореляційні зв'язки – обидва імунологічні показники прямо корелювали із наявністю раннього контрастування на Т1-зображеннях, яке свідчить на користь активних запальних змін міокарду у вигляді гіперемії (r = 0,62; P<0,02 та r = 0,72; P<0,01). Кореляційні зв'язки гострофазового IgM із показниками структурно-функціонального стану серця

були не настільки сильними і показовими як у випадку з активністю РБТЛм і титром АТм, однак все ж виявився зворотній зв'язок концентрації цього імуноглобуліну з ФВ ЛШ та прямий зв'язок із наявністю раннього контрастування на Т1- зображеннях (табл. 3.3.2).

В таблиці 3.3.3 представляємо результати вивчення кореляційних зв'язків між концентраціями прозапальних цитокінів в дебюті гострого міокардиту та показниками структурно-функціонального стану серця. Як видно із даних в таблиці, визначався зворотній кореляційний зв'язок між концентраціями ІЛ-1β, ФНП-α та ІЛ-17А і ехокардіографічними показниками, що характеризують скоротливу здатність серця, в першу чергу із ФВ ЛШ і ПГСД. Наявність цього зв'язку пояснюється здатністю прозапальних цитокінів здійснювати прямий або опосередкований через інші імунозалежні механізми кардіодепресивний ефект, що збігається з даними, отриманими в інших дослідженнях [72, 81, 174].

Окрім цього, прослідковувався чіткий зв'язок між вмістом прозапальних цитокінів і наявністю запальних змін при МРТ серця, так встановлено прямі кореляційні зв'язки між вмістом ІЛ-1β, ФНП-α та ІЛ-17А в сироватці крові і наявністю раннього контрастування на Т1-зважених зображеннях ($r = 0,51$ при $P<0,05$; $r = 0,82$ при $P<0,01$ та $r = 0,45$ при $P<0,05$ відповідно). Також концентрації ФНП-α та ІЛ-17А корелювали із наявністю МРТ-змін, характерних для набряку міокарду ($r = 0,40$ та $r = 0,52$ при $P<0,05$ відповідно), а з наявністю відстроченого контрастування вміст запальних цитокінів достовірних зв'язків не мав [17, 18].

Таблиця 3.3.3

Кореляційні зв’язки вмісту прозапальних цитокінів та показників структурно-функціонального стану серця хворих з міокардитом в дебюті захворювання

Показник	Пацієнти 1А групи		
	ІЛ-1β	ФНП-α	ІЛ-17А
ІКДО ЛШ	r = 0,22; P>0,05	r = 0,63; P<0,02	r = 0,31; P>0,05
ФВ ЛШ	r = -0,43; P<0,05	r = -0,71; P<0,01	r = -0,43; P<0,05
ПГСД	r = -0,37; P<0,05	r = -0,60; P<0,02	r = -0,67; P<0,01
ЦГСД	r = 0,09; P>0,05	r = -0,14; P>0,05	r = -0,45; P<0,05
Раннє контрастування на Т1 зображеннях (гіперемія)	r = 0,51; P<0,05	r = 0,82; P<0,01	r = 0,45; P<0,05
Посилення інтенсивності Т2 сигналу (набряк)	r = 0,22; P>0,05	r = 0,40; P<0,05	r = 0,52; P<0,05
Відстрочене контрастування (некроз/фіброз)	r = -0,12; P>0,05	r = 0,18; P>0,05	r = 0,05; P>0,05

Далі представляємо результати кореляційного аналізу, присвяченого вивченню асоціативних зв'язків між структурно-функціональними показниками та концентраціями кардіоспецифічних аутоантитіл (табл. 3.3.4). Згідно даних, наведених в таблиці, простежується асоціація між вмістом АТ до β_1-АР та АТ до кардіального міозину і величинами ФВ ЛШ та ПГСД, що проявляється наявністю сильних зворотних кореляційних зв'язків і є свідченням важливої ролі кардіоспецифічних аутоантитіл в пригніченні скоротливої здатності ЛШ вже в перший місяць від дебюту захворювання.

Таблиця 3.3.4

Кореляційні зв’язки вмісту кардіоспецифічних антитіл та показників структурно-функціонального стану серця хворих з міокардитом в дебюті захворювання

Показник	Пацієнти 1А групи	
	АТ до β_1-АР	АТ до міозину
ІКДО ЛШ	r = 0,32; P>0,05	r = 0,51; P<0,05
ФВ ЛШ	r = -0,73; P<0,02	r = -0,79; P<0,01
ПГСД	r = -0,77; P<0,02	r = -0,82; P<0,01
ЦГСД	r = -0,49; P<0,05	r = -0,24; P>0,05
РГСД	r = 0,09; P>0,05	r = -0,34; P<0,05
Раннє контрастування на Т1 зображеннях (гіперемія)	r = 0,21; P>0,05	r = 0,42; P<0,05
Посилення інтенсивності Т2 сигналу (набряк)	r = 0,22; P>0,05	r = 0,21; P>0,05
Відстрочене контрастування (некроз/фіброз)	r = 0,10; P>0,05	r = 0,08; P>0,05

При оцінці зв'язків між вмістом кардіоспецифічних антитіл та наявністю запальних змін міокарду при проведенні МРТ серця було виявлено тільки достовірний зв'язок концентрації антиміозинових антитіл з наявністю раннього контрастування на Т1-зважених зображеннях (r = 0,42; P<0,05).

Наступним етапом комплексного кореляційного аналізу став пошук асоціативних зв'язків між об'ємом запального і фібротичного ураження ЛШ, що оцінювався на основі підрахунку середньої кількості сегментів ЛШ, залучених в патологічний процес, та порушенням скоротливої здатності і дилатацією ЛШ (3.3.5). В результаті було встановлено сильні зворотні

кореляційні зв'язки кількості сегментів ЛШ, в яких визначались запальні зміни (набряк і гіперемія міокарду) з величинами ФВ ЛШ і ПГСД – (r = -0,74; P<0,01 та r = -0,82; P<0,01 відповідно), що також підтверджувалося наявністю кореляційних зв'язків аналогічного направлення, хоча і меншої сили, з показниками ШПГСД та ШЦГСД [1, 7].

Таблиця 3.3.5

Кореляційні зв’язки об'єму запального і фібротичного ураження ЛШ та даних ехокардіографічного обстеження хворих з міокардитом в дебюті захворювання

Показник	Пацієнти 1А групи	
	Запальні зміни (кількість сегментів)	Фібротичні зміни (кількість сегментів)
ІКДО ЛШ	r = 0,42; P<0,05	r = 0,11; P>0,05
ФВ ЛШ	r = -0,74; P<0,01	r = -0,39; P<0,05
ПГСД	r = -0,82; P<0,01	r = -0,42; P<0,05
ЦГСД	r = -0,66; P<0,02	r = -0,17; P>0,05
РГСД	r = -0,11; P>0,05	r = 0,14; P>0,05
ШПГСД	r = -0,60; P<0,02	r = -0,02; P>0,05
ШЦГСД	r = -0,39; P<0,05	r = -0,04; P>0,05
ШРГСД	r = 0,08; P>0,05	r = -0,14; P>0,05

При вивченні кореляційних зв'язків між середньою кількістю сегментів ЛШ з наявністю відстроченого контрастування (фібротичні зміни) та ехокардіографічними показниками було виявлено лише слабкі зв'язки даних МРТ змін із величинами ФВ ЛШ і ПГСД. Результати кореляційного аналізу

свідчать про те, що в 1-й місяць від початку захворювання основною причиною зниження скоротливої здатності ЛШ у хворих з гострим міокардитом є наявність запальних змін, а вираженість порушення скоротливої здатності ЛШ збільшується зі збільшенням об'єму його запального ураження. Натомість об'єм фібротичного ураження ЛШ на початку захворювання не відіграє настільки важливого значення в патогенезі порушення скоротливої здатності, як присутність запальних змін.

Окрім цього було досліджено наявність кореляційних зв'язків між об'ємом запального і фібротичного ураження ЛШ та наявністю порушень серцевого ритму і провідності за результатами ХМЕКГ, відповідні дані представлено в таблиці 3.3.6. Нами було встановлено достовірні кореляційні зв'язки відсоткової кількості ШЕ та НШЕ як із середньою кількістю сегментів ЛШ з наявністю запальних змін міокарду, так і з кількістю сегментів з наявністю відстроченого контрастування, тобто фібротичних/некротичних змін. Звертає на себе увагу, що наявність епізодів НШТ також мала сильний прямий асоціативний зв'язок із об'ємом запального і фібротичного ураження ЛШ, а наявність фібриляції передсердь корелювала із запальними змінами міокарду.

Таким чином, результати комплексного кореляційного аналізу в 1А групі засвідчили, що у хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду ЛШ прослідковуються чіткі асоціативні зв'язки між активністю імунопатологічних реакцій, а саме активністю РБТЛм і титром АТм, концентраціями прозапальних цитокінів і кардіоспецифічних антитіл, та вираженістю структурно-функціональних порушень серця. Проведений кореляційний аналіз дозволив встановити прямий взаємозв'язок між кількістю сегментів ЛШ, уражених патологічними змінами, та тяжкістю порушення скоротливої здатності серця. Окрім цього, за допомогою вивчення кореляційних зв'язків було доведено, що середня відсоткова кількість шлуночкових і надшлуночкових екстрасистол, наявність епізодів НШТ і ФП

мають пряму залежність від кількості уражених запальними і фібротичними змінами сегментів ЛШ [7, 187].

Таблиця 3.3.6

Кореляційні зв’язки об'єму запального і фібротичного ураження ЛШ та даних Холтерівського моніторування ЕКГ у хворих з міокардитом в дебюті захворювання

Показник	Пацієнти 1А групи	
	Запальні зміни (кількість сегментів)	Фібротичні зміни (кількість сегментів)
ШЕ	r = 0,44; P<0,05	r = 0,61; P<0,02
НШЕ	r = 0,54; P<0,05	r = 0,39; P<0,05
Наявність НШТ	r = 0,72; P<0,01	r = 0,78; P<0,01
Наявність ФП	r = 0,46; P<0,05	r = 0,12; P>0,05
Наявність БНПГ	r = 0,11; P>0,05	r = 0,29; P>0,05

Далі перейдемо до представлення результатів комплексного кореляційного аналізу в 2-й групі у хворих з гострим міокардитом зі збереженою ФВ ЛШ. Слід одразу зазначити, що в 2-й групі в порівнянні з 1А групою спостерігалась зовсім інша картина: по-перше, в 2-й групі нами було відмічено значно менше кореляційних зв'язків між імунологічними маркерами та структурно-функціональними показниками, а по-друге хоч ці зв'язки і простежувалися між тими самими показниками та мали подібне спрямування як в 1А групі, їх сила і рівень достовірності були суттєво меншими. Так, в 2-й групі було виявлено лише слабкі достовірні зв'язки зворотнього спрямування між величиною ПГСД та активністю РБТЛм і титром АТм (табл. 3.3.7).

Таблиця 3.3.7

Кореляційні зв’язки показників імунного статусу та структурно-функціонального стану серця хворих з міокардитом в дебюті захворювання

Показник	Пацієнти 2-ї групи		
	РБТЛм	Титр АТм	IgM
ІКДО ЛШ	r = 0,22; P>0,05	r = 0,24; P>0,05	r = 0,10; P>0,05
ФВ ЛШ	r = -0,25; P>0,05	r = -0,21; P>0,05	r = -0,13; P>0,05
ПГСД	r = -0,37; P<0,05	r = -0,35; P<0,05	r = 0,13; P>0,05
ЦГСД	r = -0,10; P>0,05	r = -0,24; P>0,05	r = -0,02; P>0,05
Раннє контрастування на Т1 зображеннях (гіперемія)	r = 0,42; P<0,05	r = 0,32; P<0,05	r = 0,12; P>0,05
Посилення інтенсивності Т2 сигналу (набряк)	r = 0,22; P>0,05	r = -0,03; P>0,05	r = 0,10; P>0,05
Відстрочене контрастування (некроз/фіброз)	r = 0,13; P>0,05	r = -0,11; P>0,05	r = -0,03; P>0,05

При цьому більше достовірних зв'язків між ехокардіографічними показниками та такими маркерами імунного статусу як активність РБТЛм, титр АТм і концентрація IgM в 2-й групі виявлено не було. Стосовно МРТ змін, то в 2-й групі також було виявлено значно меншу кількість і силу кореляційних зв'язків з показниками імунного статусу: достовірними були лише слабкі зв'язки активності РБТЛм та титру АТм з наявністю раннього контрастування на Т1-зображеннях (табл. 3.3.7).

В таблиці 3.3.8 наведено результати вивчення кореляційних зв'язків між вмістом прозапальних цитокінів в 2-й групі і, так само як у випадку з РБТЛм, титром АТм та концентрацією IgM, було виявлено обмаль достовірних зв'язків вмісту зі структурно-функціональними показниками. Так, нам вдалося

встановити лише слабкі зворотні зв'язки між концентрацією ІЛ-1β та величною ФВ ЛШ (r = -0,40; P<0,05), а також між рівнем ФНП-α та величиною ПГСД (r = -0,35; P<0,02). Єдиним цитокіном підвищений вміст якого асоціювався з наявністю запальних змін на МРТ, а саме раннього контрастування на Т1-зважених зображеннях, виявився ІЛ-1β.

Таблиця 3.3.8

Кореляційні зв'язки вмісту прозапальних цитокінів та показників структурно-функціонального стану серця хворих з міокардитом в дебюті захворювання

Показник	Пацієнти 2-ї групи		
	ІЛ-1β	ФНП-α	ІЛ-17А
ІКДО ЛШ	r = 0,12; P>0,05	r = 0,23; P>0,05	r = 0,10; P>0,05
ФВ ЛШ	r = -0,40; P<0,05	r = -0,12; P>0,05	r = 0,14; P>0,05
ПГСД	r = -0,12; P>0,05	r = -0,35; P<0,05	r = -0,06; P>0,05
ЦГСД	r = -0,10; P>0,05	r = 0,02; P>0,05	r = 0,12; P>0,05
Раннє контрастування на Т1 зображеннях (гіперемія)	r = 0,41; P<0,05	r = 0,22; P>0,05	r = -0,09; P>0,05
Посилення інтенсивності Т2 сигналу (набряк)	r = -0,02; P>0,05	r = 0,11; P>0,05	r = 0,22; P>0,05
Відстрочене контрастування (некроз/фіброз)	r = 0,24; P>0,05	r = -0,12; P>0,05	r = -0,11; P>0,05

Що стосується кардіоспецифічних антитіл до кардіального міозину та β_1-адренорецептора, то їх концентрації не виявили достовірних асоціативних зв'язків у хворих 2-ї групи із показниками структурно-функціонального стану серця, за виключенням слабкого достовірного зв'язку АТ до β_1-АР з величиною ПГСД (r = -0,33; P<0,05).

У хворих 2-ї групи практично не було виявлено достовірних кореляційних зв'язків між кількістю уражених запальним і/або фібротичним процесом сегментів ЛШ та ехокардіографічними показниками, що характеризують об'єм порожнини ЛШ та його скоротливу здатність (табл. 3.3.9).

Таблиця 3.3.9

Кореляційні зв’язки об'єму запального і фібротичного ураження ЛШ та даних ехокардіографічного обстеження хворих з міокардитом в дебюті захворювання

Показник	Пацієнти 2-ї групи	
	Запальні зміни (кількість сегментів)	Фібротичні зміни (кількість сегментів)
ІКДО ЛШ	r = 0,21; P>0,05	r = 0,01; P>0,05
ФВ ЛШ	r = 0,14; P>0,05	r = -0,09; P>0,05
ПГСД	r = -0,12; P>0,05	r = -0,22; P>0,05
ЦГСД	r = -0,16; P>0,05	r = 0,04; P>0,05
РГСД	r = 0,01; P>0,05	r = 0,09; P>0,05
ШПГСД	r = -0,33; P<0,05	r = -0,02; P>0,05
ШЦГСД	r = -0,13; P>0,05	r = -0,04; P>0,05
ШРГСД	r = 0,08; P>0,05	r = -0,14; P>0,05

Однак за результатами кореляційного аналізу, проведеного між кількістю сегментів ЛШ, залучених в патологічний процес, та наявністю порушень серцевого ритму все ж було виявлено достатньо асоціативних зв'язків, що вказує на значимий вплив запального і фібротичного ураження міокарду ЛШ на розвиток різноманітних аритмій [7, 9, 37]. В таблиці 3.3.10 наведено результати такого аналізу і, як видно із представлених даних,

відсоткова кількість ШЕ та НШЕ мала прямий зв'язок із кількістю сегментів ЛШ, уражених запальним або фібротичним процесом. Також звертає на себе увагу наявність прямих кореляційних зв'язків між середньою кількістю сегментів, в яких виявлялись запальні і фібротичні зміни, та присутністю епізодів шлуночкової тахікардії (r = 0,52; P<0,02 і r = 0,62; P<0,05 відповідно). Причому асоціація між наявністю відстроченого контрастування і присутністю епізодів НШТ у хворих 2-ї групи зберігалась і через 6 місяців (r = 0,71; P<0,01).

Таблиця 3.3.10

Кореляційні зв’язки об'єму запального і фібротичного ураження ЛШ та даних Холтерівського моніторування ЕКГ у хворих з міокардитом в дебюті захворювання

Показник	Пацієнти 2-ї групи	
	Запальні зміни (кількість сегментів)	Фібротичні зміни (кількість сегментів)
ШЕ	r = 0,41; P<0,05	r = 0,64; P<0,02
НШЕ	r = 0,34; P<0,05	r = 0,29; P>0,05
Наявність НШТ	r = 0,52; P<0,02	r = 0,62; P<0,01
Наявність ФП	r = 0,16; P>0,05	r = -0,12; P>0,05
Наявність БНПГ	r = 0,01; P>0,05	r = 0,18; P>0,05

Отже за результатами комплексного кореляційного аналізу, проведеного в 2-й групі хворих з гострим міокардитом зі збереженою ФВ ЛШ можна зробити висновок про те, що відносно невеликий об'єм запального і фібротичного ураження ЛШ не мав суттєвого впливу на розвиток імунопатологічних реакцій як клітинного, так і гуморального імунітету і не міг призвести до суттєвого збільшення об'єму ЛШ та порушення його скоротливої здатності [37]. Тим не менше, порівняно з 1А групою невеликий об'єм

запального і фібротичного ураження ЛШ все ж асоціювався з наявністю шлуночкових і надшлуночкових порушень ритму.

3.4 Дослідження діагностичної точності клінічних, лабораторних і інструментальних показників у хворих з гострим міокардитом і визначення критеріїв діагностики

З метою виявлення найбільш інформативних показників, що могли б слугувати діагностичними критеріями у хворих з гострим міокардитом зі зниженою (1-ша група) та зі збереженою (2-га група) ФВ ЛШ нами проведено вивчення чутливості комплексу діагностичних ознак. В таблиці 3.4.1. наведені найбільш інформативні діагностичні ознаки для гострого міокардиту зі зниженою ФВ ЛШ [20].

Отже з урахуванням чутливості і її довірчих інтервалів найбільш інформативними діагностичними маркерами гострого міокардиту зі зниженою ФВ ЛШ стали: зв’язок клінічних проявів з інфекційно-запальним процесом, поява ШЕ ≥1,0% і/або НШТ, зниження ШПГСД ЛШ ≤0,70 $с^{-1}$, зниження ПГСД ЛШ ≤7,0%, запальні зміни міокарду в ≥6,0 сегментах ЛШ, вміст АТ до КМ ≥ 3,0 од. опт. пл., експресія TLR4 ≥ 15,0 СІФ, активність РБТЛм ≥7,0%. Причому найбільш високою чутливістю (88,8%) характеризувалася одночасна наявність запальних змін на МРТ і порушень показників поздовжньої деформації міокарду в відповідних сегментах ЛШ. Наголошуємо на тому, що ймовірність встановлення вірного діагнозу збільшується в разі наявності доказів саме появи вищевказаних патологічних змін на фоні відсутності супутніх захворювань, що могли б мати схожі клінічні прояви.

Таблиця 3.4.1

Найбільш інформативні діагностичні ознаки для гострого міокардиту зі зниженою фракцією викиду ЛШ на основі вивчення показника чутливості і її довірчих інтервалів

Клінічні прояви	Чутливість, %	95 % CI
Дані анамнезу і фізикального обстеження		
Зв'язок клінічних проявів з інфекційно-запальним процесом	71,1	66,1 – 76,1 %
Субфебрилітет	28,8	23,8 – 33,8 %
ХМЕКГ		
Поява ШЕ ≥1,0% і/або НШТ	65,5	60,3 – 70,7 %
Поява змін сегмента ST і/або зубця Т при ХМЕКГ	82,2	77,3 – 87,2 %
ЕхоКГ і СТ ЕхоКГ		
Зниження ПГСД ЛШ ≤7,0	76,6	71,5 – 81,6 %
Зниження ШПГСД ЛШ ≤0,70 $с^{-1}$	71,1	66,1 – 76,1 %
МРТ серця		
Запальні зміни міокарду ≥6,0 сегм.	73,3	68,2 – 78,3 %
Відстрочене контрастування	32,2	27,2 – 37,2 %
Запальні зміни на МРТ ≥6,0 сегм. + зниження ПГСД ЛШ і її швидкості	88,8	83,8 – 93,8 %
Імунологічні лабораторні маркери		
Наявність АТм	52,2	46,8 – 57,6 %
Активність РБТЛм ≥7,0%	78,8	73,9 – 83,7 %
Вміст АТ до КМ ≥ 3,0 од. опт. пл.	65,5	60,3 – 70,7 %
АТ до β_1-АР ≥ 0,35 од. опт. пл.	53,3	48,0 – 58,8 %
Вміст ФНП-α ≥ 15,0 пг/мл	54,4	49,1 – 59,8 %
Вміст ІЛ-1β ≥ 6,0 пг/мл	47,7	42,3 – 53,1 %
Експресія TLR4 ≥ 15,0 СІФ	75,5	70,5 – 80,5 %

Аналогічний аналіз було проведено у хворих 2-ї групи і були встановлені найбільш інформативні діагностичні ознаки для міокардиту зі збереженою ФВ ЛШ, результати представлені в таблиці 3.4.2 [20].

Таблиця 3.4.2

Найбільш інформативні діагностичні ознаки для гострого міокардиту зі збереженою фракцією викиду ЛШ на основі вивчення чутливості і її довірчих інтервалів

Клінічні прояви	Чутливість, %	95 % CI
Дані анамнезу і фізикального обстеження		
Зв'язок клінічних проявів з інфекційно-запальним процесом	65,4	60,3 – 70,5 %
ЕКГ і ХМЕКГ		
Поява ШЕ ≥1,0% і або НШТ	74,5	69,5 – 79,5 %
Поява змін сегмента ST і/або зубця Т при ХМЕКГ	76,3	71,3 – 81,3 %
ЕхоКГ і СТ ЕхоКГ		
Порушення локальної і глобальної скоротливості ЛШ	50,9	45,4 – 56,4 %
Зниження ПГСД ЛШ ≤10,0	72,7	67,6 – 77,8 %
Зниження ШПГСД ЛШ ≤0,90 $с^{-1}$	56,3	51,0 – 61,5 %
МРТ серця		
Запальні зміни міокарду ≥3,0 сегм.	74,5	69,5 – 79,5 %
Запальні зміни на МРТ ≥3,0 сегм. + зниження ПГСД ЛШ і її швидкості	85,4	80,5 – 90,8 %
Імунологічні лабораторні маркери		
Активність РБТЛм ≥6,0%	72,7	67,6 – 77,8 %
Вміст АТ до КМ ≥ 3,0 од. опт. пл.	67,2	62,1 – 72,3 %
АТ до β_1-АР ≥ 0,35 од. опт. пл.	53,3	48,0 – 58,6 %
Вміст ФНП-α ≥ 10,0 пг/мл	43,6	37,4 – 48,8 %
Вміст ІЛ-1β ≥ 5,0 пг/мл	40,0	34,8 – 45,2 %
Експресія TLR4 ≥ 12,0 СІФ	74,5	69,5 – 79,5 %

Діагностичними критеріями гострого міокардиту зі збереженою ФВ ЛШ стали: зв'язок клінічних проявів з інфекційно-запальним процесом, поява ШЕ ≥1,0% і або епізодів НШТ, поява змін сегмента ST і/або зубця Т при ХМЕКГ, зниження ПГСД ЛШ ≤10,0 %, наявність запальних змін міокарду на МРТ в ≥3,0 сегментах ЛШ, активність РБТЛм ≥6,0% та експресія TLR4 ≥ 12,0 СІФ.

Знов таки, наголошуємо на важливості доказів того, що ці змін є такими, що виникли заново, і не пов'язані із наявністю супутньої патології.

Висновки з розділу 3

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%.

2. 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 експресія Toll-like рецепторів 4 типу ≥ 12,0 СІФ.

3. За результатами динамічного спостереження протягом 24-х місяців було встановлено, що відновлення скоротливої здатності серця у хворих з міокардитом зі зниженою фракцією викиду ЛШ розпочиналось зі збільшення показника поздовжньої глобальної систолічної деформації ЛШ на 21,9% ($P < 0,05$), що спостерігається вже через 6 місяців від 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.

4. 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).

Результати досліджень розділу 3 опубліковані в наступних роботах:

1. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ, Кириченко РМ, Тітова НС, Гіреш ЙЙ, Дмитриченко ОВ. Міокардит: сучасний стан проблеми і пошук нових підходів до діагностики. Укр. кардіол. журн. 2016; 6:15 – 24.
2. 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; 5:68-75.
3. Чернюк СВ. Кириченко РМ. Вивчення динамічних змін варіабельності ритму серця у хворих з міокардитом. Львівський медичний часопис. 2017; 3:4–9.
4. Воронков ЛГ, Чернюк СВ. Характеристика иммунного статуса и структурно-функционального состояния сердца у пациентов с диффузным миокардитом в динамике заболевания. Укр. ревматол. журн. 2014; 56(2):40 - 44.
5. 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.

6. Чернюк СВ, Козлюк АС, Кириченко РМ. Інструментальна діагностика міокардиту: сучасні можливості. Лікарська справа. 2018; 3-4:63 – 67.
7. 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.
8. Гавриленко ТІ, Чернюк СВ, Підгайна ОА, Якушко ЛВ, Рижкова НО. Визначення діагностичної і прогностичної ролі імунологічних біомаркерів у пацієнтів з міокардитом. Світ медицини та біології. 2019. 2:34–39. DOI 10.26724/2079-8334-2019-2-68-34-39.
9. 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.
10. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ, Кириченко РМ, Тітова НС, Гіреш ЙЙ, Дмитриченко ОВ. Клінічний перебіг міокардиту у хворих зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Укр. кардіол. журн. 2019; 3:62-68.
11. Чернюк С.В. Динамічні зміни структурно-функціонального стану серця у хворих на гострий міокардит. Запорізький медичний журнал. 2019; 21 (5): 576 – 581.
12. 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; Дод. 1:123.
13. 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; дод. 1: 135.

РОЗДІЛ 4
ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ІМУНОМОДИФІКУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ МІОКАРДИТОМ

Цей розділ дисертаційної роботи присвячено вивченню ефективності 6-місячного курсу терапії глюкокортикоїдами (ГК), що призначались додатково до стандартної схеми лікування серцевої недостатності у 40 хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ (1Б група). За період 6-місячного спостереження із застосуванням курсу ГК 1 хворий із цієї групи помер. До 24-го місяця спостереження померло іще 2 хворих, загальний показник смертності за 2-роки в цій групі склав 7,5%.

4.1 Вивчення динамічних змін імунного статусу і структурно-функціонального стану серця у хворих з гострим міокардитом, які отримували терапію глюкокортикоїдами

За результатами порівняльного аналізу показників імунного статусу було встановлено, що через 6 місяців лікування ГК у хворих 1Б групи виявлялася нижча активність гуморальної ланки імунітету, про що свідчив менший на 25,1 % титр АТм, менший вміст IgG та ЦІК на 32,1 та 27,3 % відповідно, а також менша на 23,8% концентрація $CD19^{+}$, що при трансформації в плазматичну клітину відповідають за синтез антитіл (табл. 4.1.1). Також через 6 місяців відмічено зменшення активності клітинної ланки імунітету, про що свідчило достовірне зниження показника РБТЛм та вмісту $CD3^{+}8^{+}$ [34].

Таблиця 4.1.1

Порівняльна характеристика показників імунного статусу у хворих з міокардитом через 6 місяців застосування ГК

Показники	Величина показника (M±m)	
	1-й місяць	Через 6 міс. лікування ГК
Титр АТм, умов. од.	20,7 ± 2,3	15,5 ± 1,6*
Вміст IgG, г/л	21,2 ± 1,3	14,4 ± 1,0*
Вміст IgM, г/л	1,66 ± 0,13	1,49 ± 0,15
Вміст ЦІК, од.опт.пл.	96,7 ± 7,1	70,3 ± 5,9**
Активність РБТЛм, %	7,22 ± 0,56	4,36 ± 0,36**
Вміст $CD3^+8^+$, $\times 10^9$/л	0,65 ± 0,05	0,37 ± 0,03**
Вміст $CD3^+16^+$, $\times 10^9$/л	0,35 ± 0,04	0,33 ± 0,03
Вміст $CD3^+19^+$, $\times 10^9$/л	0,42 ± 0,03	0,32 ± 0,03**

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно із такими до призначення ГК: * – P < 0,05; ** – P < 0,01.

Також під впливом терапії ГК не було відмічено типового для хронізації запального процесу в міокарді і описаного в розділі 3.1 зростання частоти виявлення АТм до 6-го місяця від дебюту дифузного міокардиту, що склала 42,5 % в дебюті захворювання та 35,0 % через 6 місяців лікування (рис. 4.1.1).

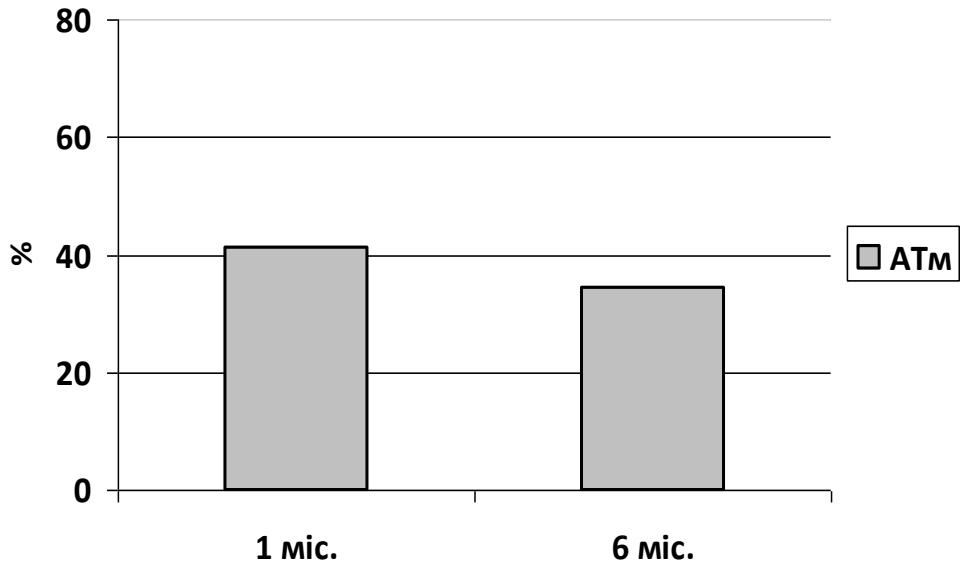
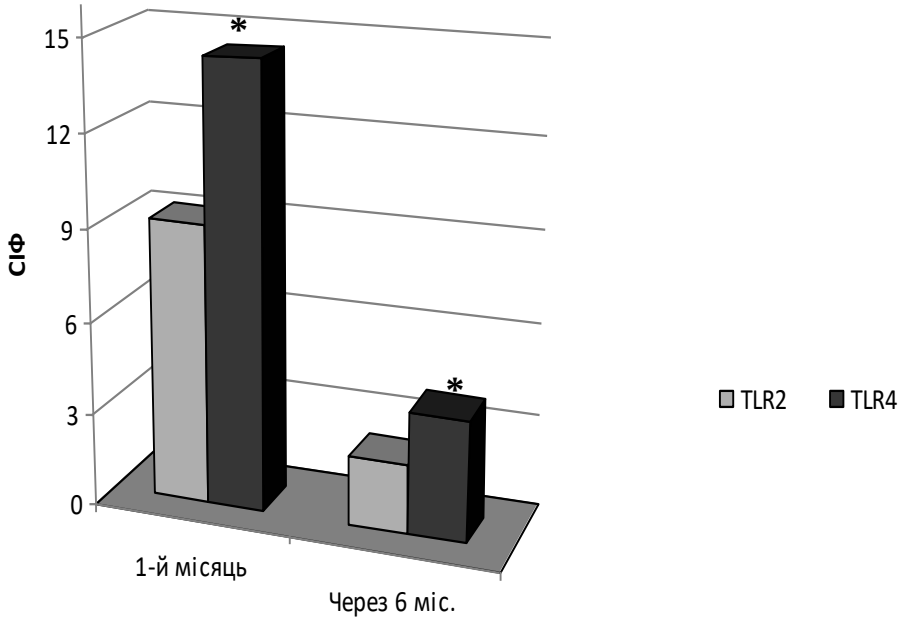


Рис. 4.1.1 Частота виявлення антиміокардіальних антитіл до та після застосування ГК.

Дослідження вмісту кардіоспецифічних антитіл до кардіального міозину та β1-адренорецептора дозволило встановити значне зниження їх концентрації через 6 місяців прийому імуносупресивної терапії. Так в 1-й місяць від дебюту захворювання вміст АТ до кардіального міозину та β1-адренорецептора складав (5,12 ± 0,46) та (0,79 ± 0,08) од. опт. пл. відповідно, а через 6 місяців ці показники знизились до (2,12 ± 0,20) та (0,21 ± 0,03) відповідно ($P < 0,001$). Таким чином, під впливом імуномодифікуючої терапії вдалося досягти суттєвого зменшення активності кардіоспецифічних факторів гуморального імунітету, що теоретично мало б зменшити аутоімунне ураження серцевого м'яза [34, 38].

На рис. 4.1.3 представлено динамічні зміни експресії Toll-like рецепторів 2-го та 4-го типу у хворих з гострим міокардитом, які отримували лікування ГК: діаграми демонструють значне зниження активності експресії TLR 2 та TLR 4 через 6 місяців на фоні імуносупресії. У порівнянні із 1А групою, в якій хворі не отримували імуномодифікуючу терапію і де через 6 місяців активність експресії TLR 2 та TLR 4 через 6 місяців знизилась приблизно в 2

рази, у хворих, які отримували терапію ГК (1Б група), показник активності експресії цих молекул знизився в 3,5 рази порівняно із вихідним [38].



Примітка. Різниця показників достовірна порівняно із такими в 1-й місяць: * – P< 0,001.

Рис. 4.1.3 Динамічні зміни експресії Toll-like рецепторів 2-го та 4-го типу у хворих з гострим міокардитом, які отримували імуномодифікуючу терапію.

Закономірним результатом значного зниження експресії TLR 2 та TLR 4 через 6 місяців лікування ГК стало і виражене зменшення концентрації прозапальних цитокінів: ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-17А та ФНП-α (табл. 4.1.2). Однак при цьому достовірно і не збільшився вміст протизапального ІЛ-10, що спостерігалось в групі пацієнтів, які не отримували імуномодифікуючу терапію ГК [11, 36].

Таблиця 4.1.2

Порівняльна характеристика вмісту цитокінів в сироватці крові у хворих з міокардитом в 1-й групі

Показники	Величина показника (M±m) в групах	
	1-й місяць	Через 6 міс. лікування ГК
ІЛ-1β, пг/мл	7,02 ± 0,51	2,11 ± 0,27**
ІЛ-6, пг/мл	15,12 ± 1,41	4,42 ± 0,51
ІЛ-17А, пг/мл	13,77 ± 0,89	4,09 ± 0,39**
ФНП-α, пг/мл	19,4 ± 1,3	3,14 ± 0,22*
ІЛ-10, пг/мл	13,1 ± 1,4	16,2 ± 2,1

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

При вивченні структурно-функціонального стану серця через 6 місяців лікування ГК порівняльний аналіз результатів ЕхоКГ показав, що відбулося достовірне зменшення порожнини ЛШ, про що свідчив менший на 18,6 % (P < 0,05) показник ІКДО в порівнянні із таким в 1-й місяць (табл. 4.1.2).

При цьому, було встановлено достовірний приріст величини ФВ ЛШ на 23,6 % (P < 0,05). Слід наголосити, що у хворих з ГМ, які не отримували ГК (1А група), достовірного приросту ФВ ЛШ та зниження ІКДО ЛШ через 6 місяців встановлено не було (див. табл. 3.1.5), дана закономірність спостерігалась лише у пацієнтів 1-ї групи, які знаходились на прийомі імуномодифікуючої терапії.

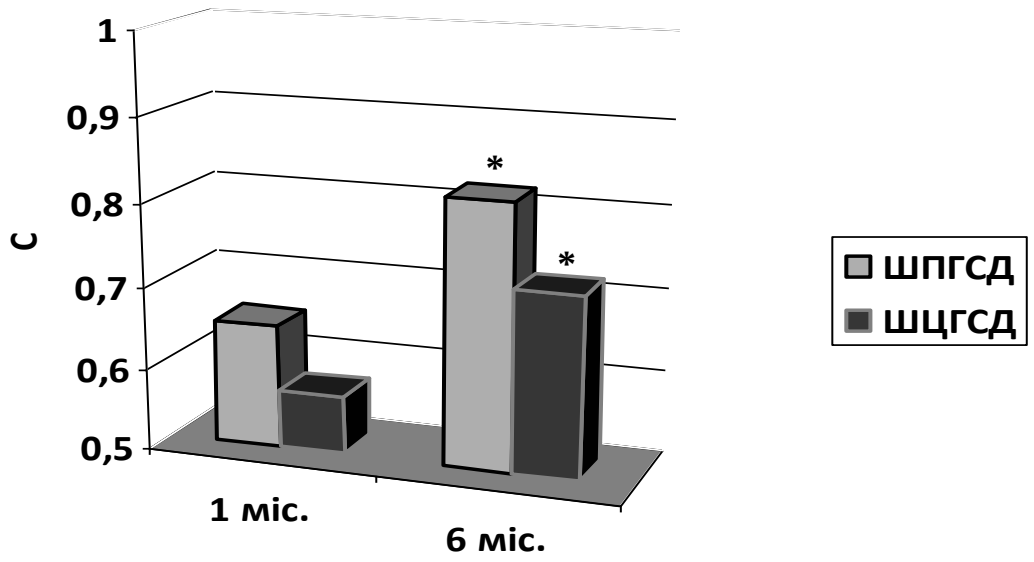
Таблиця 4.1.2

Порівняльна характеристика показників структурно-функціонального стану серця у хворих з міокардитом через 6 місяців застосування ГК

Показники	Величина показника (M±m)	
	1-й місяць	Через 6 міс. лікування ГК
ІКДО ЛШ, мл/м²	105,8 ± 6,7	86,1 ± 5,2*
ІКСО ЛШ, мл/м²	68,5 ± 4,9	46,1 ± 3,5*
ФВ ЛШ, %	35,3 ± 2,4	46,5 ± 2,6**
ПГСД, %	9,41 ± 0,81	12,71 ± 0,91*
ЦГСД, %	8,31 ± 0,69	11,20 ± 0,92*
РГСД, %	16,91 ± 1,58	18,8 ± 1,61

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно із такими до призначення ГК: * – P < 0,05, ** – P < 0,01.

При дослідженні показників глобальної систолічної деформації ЛШ на фоні лікування ГК також були встановлені статистично значимі відмінності - так, через 6 місяців було виявлено на 23,7 % (P < 0,05) вищий показник ПГСД та на 25,9 % більший показник ЦГСД у порівнянні з вихідними даними, що свідчить про покращення скоротливої функції ЛШ, достовірних відмінностей РГСД виявлено не було [11, 38]. Показники ПГСД та ЦГСД сьогодні багатьма авторами розглядається як чутливі маркери для оцінки скоротливої функції ЛШ у хворих з міокардитом, їх збільшення нерідко є предиктором відновлення ФВ ЛШ і, як видно із результатів представлених в табл. 4.1.1, через 6 місяців лікування ГК було встановлено достовірне поліпшення систолічної функції ЛШ [37, 43, 68, 69, 70]. Так само на фоні лікування ГК через 6 місяців було відмічено достовірне збільшення показників ШПГСД та ШРГСД на 20,6 та 20,8 % відповідно (P < 0,05) – рис. 4.1.5.



Примітка. Різниця показників достовірна порівняно із такими до призначення ГК: * – Р < 0,05.

Рис. 4.1.5 Порівняльна характеристика швидкості глобальної деформації міокарду у хворих з гострим міокардитом на фоні лікування ГК.

Таким чином, на фоні зниження активності клітинної і гуморальної ланок імунітету внаслідок лікування ГК відбувалося зменшення порожнини ЛШ та поліпшення його скоротливої здатності, про що свідчать менший показник ІКДО ЛШ та більш високі показники ФВ ЛШ, ПГСД і ЦГСД. Наслідком цього стало збільшення толерантності до фізичного навантаження за результатами тесту із 6-хвилинною ходьбою через 6 місяців лікування ГК у порівнянні із вихідними даними, отриманими до призначення ГК: (245,8 ± 21,1) та (351,8 ± 20,7) м (Р < 0,01) відповідно.

При вивченні даних ХМЕКГ через 6 місяців терапії ГК було виявлено достовірно менший відсоток ШЕ та НШЕ, пароксизми НШТ реєструвалися вдвічі рідше (табл. 4.1.4). Частота виявлення порушень провідності на фоні лікування ГК через 6 місяців залишалась приблизно такою ж, як і до початку лікування [11, 38].

Таблиця 4.1.4

Порівняльна характеристика порушень ритму і провідності у хворих з міокардитом через 6 місяців застосування ГК

Показники	Величина показника (M±m)	
	1-й місяць	Через 6 міс. лікування ГК
НШЕ, %	1,70 ± 0,17	0,57 ± 0,06**
ШЕ, %	3,14 ± 0,27	0,87 ± 0,09**
НШТ, % хворих	32,5	17,9
АВ-блокада, % хворих	7,5	5,1
БНПГ, % хворих	10,0	7,7

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно із такими до призначення ГК: * – P < 0,05; ** – P < 0,01.

В таблиці 4.1.5 представлена частота виявлення патологічних змін МРТ серця у хворих з міокардитом до та після курсу лікування ГК. При аналізі результатів 6-місячного використання ГК було встановлено, що частота виявлення активних запальних змін міокарду - раннього контрастування на Т1 зображеннях та посилення інтенсивності сигналу на Т2 зображеннях, що свідчать про набряк і гіперемію міокарду, була відповідно в 5,9 та 5,2 разів меншою в порівнянні із вихідними даними [11, 34]. Натомість звертаємо увагу, що частота виявлення відстроченого контрастування (фібротичних змін міокарду) після курсу імуномодифікуючої терапії складала 82,0 % і була в 4,7 рази вищою у порівнянні з такою в дебюті захворювання. Нагадуємо, що у хворих 1А групи, які не отримували лікування ГК, відстрочене контрастування через 6 місяців відмічалось в 2,6 рази частіше у порівнянні з результатами МРТ в 1-й місяць і становило 62,5 % випадків, тобто приріст частоти виявлення фібротичних змін через 6 місяців спостереження був суттєво меншим при невикористанні імуномодифікуючої терапії.

Таблиця 4.1.5

Порівняльна характеристика результатів МРТ до та після застосування глюкокортикоїдів

МРТ зміни	1-й місяць	Через 6 міс. лікування ГК
Раннє контрастування на Т1 зображеннях (гіперемія), %	62,5	10,2
Посилення інтенсивності сигналу на Т2 зображеннях (набряк), %	67,5	12,8
Відстрочене контрастування на Т1 зображеннях (некроз/фіброз), %	17,5	82,0

Запальні зміни перикарду та перикардіальний випіт, що виявлялися до призначення ГК у 37,5 % хворих, через 6 місяців лікування визначалися тільки в 5,1 % випадків, тобто в 7 разів рідше.

На наступному етапі було проведено кореляційний аналіз між активністю експресії TLR 2 та TLR 4 на поверхні моноцитів і концентраціями цитокінів в сироватці крові до та після призначення ГК (табл. 4.1.6). За його результатами було встановлено, що в дебюті, іще до призначення ГК існують досить сильні прямі взаємозв’язки між експресією TLR4 та вмістом всіх прозапальних цитокінів, що вивчалися: ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-17А та ФНП-α. Крім цього, також було встановлено прямий кореляційний зв'язок експресії TLR2 і концентрацій вищенаведених цитокінів, окрім ІЛ-6.

Натомість через 6 місяців лікування ГК спостерігалась дещо інша картина: експресія TLR2 взагалі не мала асоціації із вмістом прозапальних цитокінів, а експресія TLR4 корелювала тільки із вмістом ІЛ-1β, ФНП-α, причому сила зв'язку значно послабшала. Що стосується концентрації протизапального ІЛ-10, то в дебюті захворювання не було встановлено асоціативних зв'язків між експресією TLR та його вмістом, а через 6 місяців

лікування з'явився обернений зв'язок між експресією TLR4 та його вмістом (табл. 4.1.6).

Таблиця 4.1.6

Кореляційні зв'язки активності експресії Toll like рецепторів 2 і 4-го типу із вмістом цитокінів у хворих з міокардитом до та після курсу імуномодифікуючої терапії

Показник	1-й місяць		Через 6 міс. лікування ГК	
	TLR2	TLR4	TLR2	TLR4
ІЛ-1β	r = 0,51; P<0,05	r = 0,91; P<0,01	r = -0,04,; P>0,05	r = 0,34; P<0,05
ІЛ-6	r = 0,16; P>0,05	r = 0,74; P<0,02	r = -0,05; P>0,05	r = 0,10; P>0,05
ІЛ-17А	r = 0,63; P<0,05	r = 0,82; P<0,01	r = 0,12; P>0,05	r = 0,20; P>0,05
ФНП-α	r = 0,61; P<0,05	r = 0,51; P<0,05	r = 0,21; P>0,05	r = 0,32; P<0,05
ІЛ-10	r = 0,22; P>0,05	r = 0,11; P>0,05	r = -0,15; P>0,05	r = -0,40; P<0,05

Результати кореляційного аналізу свідчать про прямий вплив експресії TLR на активність імунопатологічних реакцій із гіперпродукцією прозапальних цитокінів в дебюті міокардиту, що є цілком логічним і було підтверджено в експериментальних моделях та декількох одноцентрових дослідженнях [58, 64, 250]. Однак спираючись на отримані нами результати, можна припустити, що призначення імуномодифікуючої терапії ГК супроводжується не тільки зниженням експресії TLR, але і розбалансуванням її впливу на синтез прозапальних цитокінів.

В таблиці 4.1.7 представлено результати кореляційного аналізу впливу прозапальних цитокінів на показники структурно-функціонального стану серця до та після призначення ГК. Звертає на себе увагу той факт, що в дебюті захворювання до призначення імуномодифікуючої терапії було виявлено обернений кореляційний зв'язок між вмістом ІЛ-1β та ФНП-α і величиною ФВ ЛШ та показником ПГСД [11]. Також не можна залишити поза увагою наявність сильного прямого асоціативного зв'язку між ІКДО ЛШ, що характеризує дилатацію порожнини ЛШ, і концентрацією ФНП-α в 1-й місяць від початку захворювання (r = 0,81; P<0,01). Що стосується запальних змін при МРТ серця (набряку і гіперемії), то в дебюті захворювання було виявлено прямі зв'язки між їх наявністю та вмістом прозапальних цитокінів.

Таблиця 4.1.7

Кореляційні зв’язки вмісту прозапальних цитокінів та структурно-функціонального стану серця у хворих з міокардитом на фоні 6-місячного курсу лікування глюкокортикостероїдами

Показник	1-й місяць		Через 6 міс. лікування ГК	
	ІЛ-1β	ФНП-α	ІЛ-1β	ФНП-α
ІКДО ЛШ	r = 0,15; P>0,05	r = 0,81; P<0,01	r = -0,08; P>0,05	r = 0,10; P>0,05
ФВ ЛШ	r = -0,74; P<0,01	r = -0,66; P<0,02	r = 0,05; P>0,05	r = -0,31; P<0,05
ПГСД	r = -0,51; P<0,05	r = -0,54; P<0,02	r = 0,13; P>0,05	r = 0,10; P>0,05
ЦГСД	r = -0,61; P<0,05	r = -0,28; P>0,05	r = -0,09; P>0,05	r = 0,01; P>0,05
Набряк	r = 0,21; P>0,05	r = 0,51; P<0,05	r = 0,11; P>0,05	r = 0,13; P>0,05
Гіперемія	r = 0,53; P<0,05	r = 0,61; P<0,01	r = 0,05; P>0,05	r = 0,12; P>0,05
Фіброз	r = 0,10; P>0,05	r = -0,05; P>0,05	r = 0,10; P>0,05	r = 0,07; P>0,05

Через 6 місяців прийому ГК кореляційних зв’язків показників структурно-функціонального стану серця із концентраціями прозапальних цитокінів виявлено не було окрім слабкого зворотнього зв'язку між вмістом ФНП-α та величиною ФВ ЛШ. Таким чином, після курсу імуномодифікуючої терапії було відмічено суттєве зменшення асоціації між вмістом прозапальних цитокінів, що в експериментальних моделях чинять кардіодепресивний ефект, і ехокардіографічними показниками, які характеризують скоротливу функцію ЛШ. Так само не було встановлено і асоціативних зв'язків між концентраціями ІЛ-1β та ФНП-α через 6 місяців прийому ГК і наявністю патологічних змін МРТ серця (табл. 4.1.7).

При аналізі кореляційних зв'язків між активністю кардіоспецифічних імунологічних маркерів і показниками структурно-функціонального стану серця до призначення ГК було встановлено велику кількість асоціативних зв'язків між активністю РБТЛм та середнім титром АТм і ехокардіографічними та МРТ показниками (табл. 4.1.8).

Так було виявлено кореляційні зв'язки між кардіоспецифічними імунологічними маркерами і показниками структурно-функціонального стану серця: достовірні зв'язки виявлено між титром АТм та ІКДО ЛШ ($r = 0,85$; $P<0,01$), ФВ ЛШ ($r = -0,72$; $P<0,02$), ПГСД ($r = -0,64$; $P<0,01$), наявністю активних запальних МРТ змін міокарду (набряку і гіперемії міокарду), також асоціативні зв'язки було встановлено між активністю РБТЛм та низькою ФВ ЛШ ($r = -0,66$; $P<0,01$) і порушенням ПГСД ($r = -0,53$; $P<0,05$). При цьому через 6 місяців лікування було виявлено лише зворотній кореляційний зв'язок між активністю РБТЛм та ФВ ЛШ ($r = -0,35$; $P<0,05$).

Таблиця 4.1.8

Кореляційні зв’язки показників імунного статусу та структурно-функціонального стану серця у хворих з міокардитом на фоні 6-місячного курсу лікування глюкокортикоїдами

Показник	1-й місяць		Через 6 міс. лікування ГК	
	РБТЛм	Титр АТм	РБТЛм	Титр АТм
ІКДО ЛШ	r = 0,21; P>0,05	r = 0,85; P<0,01	r = 0,13; P>0,05	r = 0,09; P>0,05
ФВ ЛШ	r = -0,66; P<0,01	r = -0,72; P<0,02	r = -0,35; P<0,05	r = -0,21; P>0,05
ПГСД	r = -0,53; P<0,05	r = -0,64; P<0,01	r = 0,04; P>0,05	r = 0,12; P>0,05
Набряк	r = 0,21; P>0,05	r = -0,33; P<0,05	r = -0,14; P>0,05	r = 0,13; P>0,05
Гіперемія	r = 0,22; P>0,05	r = -0,64; P<0,01	r = -0,10; P>0,05	r = 0,24; P>0,05
Фіброз	r = -0,12; P>0,05	r = -0,05; P>0,05	r = 0,12; P>0,05	r = -0,10; P>0,05

Окрім цього, було проаналізовано наявність кореляційних зв'язків між показниками, що характеризують активацію гуморальної ланки імунітету – вмістом IgG та ЦІК і показниками структурно-функціонального стану серця (табл. 4.1.9). До призначення ГК вміст ЦІК та концентрація IgG обернено корелювали із ФВ ЛШ та ПГСД, крім того, було виявлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією IgG та ІКДО ЛШ, а також наявністю гіперемії та набряку міокарду при МРТ серця [36].

Таблиця 4.1.9

Кореляційні зв’язки вмісту ЦІК та IgG і структурно-функціонального стану серця у хворих з міокардитом на фоні 6-місячного курсу лікування глюкокортикостероїдами

Показник	1-й місяць		Через 6 міс. лікування ГКС	
	ЦІК	IgG	ЦІК	IgG
ІКДО ЛШ	r = 0,26; P>0,05	r = 0,42; P<0,05	r = -0,16; P>0,05	r = 0,14; P>0,05
ФВ ЛШ	r = -0,42; P<0,05	r = -0,49; P<0,05	r = 0,05; P>0,05	r = 0,04; P>0,05
ПГСД	r = -0,44; P<0,05	r = -0,61; P<0,02	r = 0,13; P>0,05	r = 0,09; P>0,05
Набряк	r = 0,24; P>0,05	r = 0,50; P<0,01	r = 0,11; P>0,05	r = 0,21; P>0,05
Гіперемія	r = 0,20; P>0,05	r = 0,51; P<0,01	r = 0,20; P>0,05	r = 0,22; P>0,05
Фіброз	r = -0,08; P>0,05	r = -0,05; P>0,05	r = 0,11; P>0,05	r = -0,10; P>0,05

Крім цього, було отримано цікаві як з наукової, так і з клінічної точки зору цікаві, на нашу думку, дані при дослідженні впливу концентрації специфічних антитіл (АТ) до β1-адренорецептора та кардіального міозину до призначення імуномодифікуючої терапії та через 6 місяців лікування ГК, результати кореляційного аналізу представлені в табл. 4.1.10.

Так, в дебюті захворювання до призначення ГК було виявлено тільки зворотні кореляційні зв'язки між концентраціями АТ до β1-АР та АТ до міозину і ехокардіографічними показниками, що характеризують скоротливу функцію ЛШ, а саме ФВ ЛШ та ПГСД, а також між вмістом вказаних вище кардіоспецифічних антитіл та наявністю запальних змін міокарду (набряку і

гіперемії) при МРТ серця. При вивченні кореляційних зв'язків через 6 місяців лікування ГК до описаних вище асоціацій додалися сильні прямі кореляційні зв'язки між концентраціями АТ до β1-АР та АТ до міозину і ІКДО ЛШ – (r = 0,72; P<0,05) та (r = 0,90; P<0,05) відповідно, а також наявністю фібротичних змін міокарду (r = 0,81; P<0,01) та (r = 0,87; P<0,01), чого не спостерігалось в дебюті захворювання.

Таблиця 4.1.10

Кореляційні зв’язки вмісту прозапальних цитокінів та структурно-функціонального стану серця у хворих з міокардитом на фоні 6-місячного курсу лікування глюкокортикоїдами

Показник	1-й місяць		Через 6 міс. лікування ГК	
	АТ до β1-АР	АТ до міоз.	АТ до β1-АР	АТ до міоз.
ІКДО ЛШ	r = 0,15; P>0,05	r = 0,12; P>0,05	r = 0,72; P<0,05	r = 0,90; P<0,05
ФВ ЛШ	r = -0,44; P<0,05	r = -0,61; P<0,02	r = -0,74; P<0,01	r = -0,71; P<0,01
ПГСД	r = -0,62; P<0,01	r = -0,54; P<0,05	r = -0,61; P<0,01	r = -0,74; P<0,01
ЦГСД	r = -0,11; P>0,05	r = -0,28; P>0,05	r = -0,31; P>0,05	r = -0,45; P<0,05
Набряк	r = 0,21; P>0,05	r = 0,35; P<0,05	r = 0,11; P>0,05	r = 0,31; P<0,05
Гіперемія	r = 0,51; P<0,05	r = 0,70; P<0,01	r = 0,62; P<0,02	r = 0,66; P<0,02
Фіброз	r = 0,21; P>0,05	r = 0,12; P>0,05	r = 0,81; P<0,01	r = 0,87; P<0,01

На основі отриманих результатів можна зробити заключення, що високий вміст кардіоспецифічних антитіл, не дивлячись на проведення

імуномодифікуючої терапії ГК, все ж асоціювався як із запальними змінами міокарду та зниженням скоротливої здатності ЛШ, так і з прогресуванням дилатації ЛШ і присутністю фібротичних змін в ньому.

Результати дослідження кореляційних зв'язків свідчать про те, що кардіоспецифічні аутоімунні реакції клітинного і гуморального типу на фоні прийому ГК характеризувалися значно меншим негативним впливом на ремоделювання серця і зниження його скоротливої здатності, а також не асоціювалися із наявністю активних запальних змін міокарду. Отримані при проведенні кореляційного аналізу результати підтверджуються представленими вище даними щодо зменшення активності імунопатологічних реакцій клітинного і гуморального типу і, як наслідок, покращенням структурно-функціонального стану серця (достовірно менший показник ІКДО ЛШ, більша велична ФВ ЛШ і більші показники ПГСД та ЦГСД через 6 місяців лікування) у хворих, які приймали терапію ГК [34].

При вивченні кореляційних зв'язків між кардіоспецифічними імунологічними маркерами - активністю РБТЛм та вмістом АТм і наявністю порушень ритму і провідності більшість достовірних кореляційних зв'язків було встановлено в дебюті захворювання, тобто до призначення терапії ГК (табл. 4.1.11).

Звертає на себе увагу сильний прямий кореляційний зв'язок між активністю РБТЛм та наявністю пароксизмів НШТ і ($r = 0,80$; $P<0,01$), а також сильні зворотні кореляційні зв’язки між відсотковою кількістю ШЕ і титром АТм ($r = -0,81$; $P<0,01$) та активністю РБТЛм ($r = -0,73$; $P<0,02$).

Через 6 місяців лікування кількість кореляційних зв'язків між імунологічними маркерами та наявністю порушень ритму і провідності значно зменшилася. Отже, очевидним є те, що, як і у випадку з показниками структурно-функціонального стану серця, зменшення активності аутоімунних реакцій на фоні прийому ГК асоціювалося зі зменшенням кількості порушень ритму і провідності.

Таблиця 4.1.11

Кореляційні зв’язки показників імунного статусу з наявністю порушень ритму і провідності у хворих з міокардитом на фоні 6-місячного курсу лікування глюкокортикоїдами

Показник	1-й місяць		Через 6 міс. лікування ГК	
	РБТЛм	Титр АТм	РБТЛм	Титр АТм
НШЕ	r = 0,13; P>0,05	r = 0,45; P<0,05	r = 0,11; P>0,05	r = 0,02; P>0,05
ШЕ	r = 0,66; P<0,02	r = 0,42; P<0,05	r = 0,02; P>0,05	r = 0,53; P<0,05
НШТ	r = 0,80; P<0,01	r = 0,53; P<0,02	r = 0,19; P>0,05	r = 0,25; P>0,05
АВ-блокада	r = 0,53; P<0,05	r = 0,64; P<0,01	r = 0,10; P>0,05	r = 0,43; P<0,05
БНПГ	r = 0,45; P<0,05	r = 0,41; P<0,05	r = 0,02; P>0,05	r = 0,13; P<0,05

Таким чином, результати комплексного кореляційного аналізу свідчать про наявність асоціативних зв'язків між активністю імунопатологічних реакцій клітинного та гуморального типу і порушенням структурно-функціонального стану серця, розвитком порушень ритму і провідності у пацієнтів з ГМ до призначення лікування глюкокортикоїдами. Зменшення активності імунопатологічних реакцій під впливом ГК характеризувалось значно меншою кількістю асоціативних зв'язків між імунологічними маркерами та показниками структурно-функціонального стану серця, наявністю порушень серцевого ритму і провідності.

4.2 Порівняльний аналіз імунного статусу, структурно-функціонального стану серця та результатів Холтерівського моніторування ЕКГ у хворих з гострим міокардитом в залежності від прийому імуномодифікуючої терапії

В даному підрозділі наводимо дані, що стосуються показників імунного статусу, структурно-функціонального стану серця, наявності порушень ритму і провідності у пацієнтів 1А та 1Б груп через 6 місяців спостереження, тобто основною метою даної фрагменту наукової роботи є вивчення впливу 6-місячного курсу імуномодифікуючої терапії ГК на клінічний стан хворих з міокардитом. Слід зазначити, що в дебюті захворювання, ще до призначення 6-місячного курсу імуносупресивної терапії, обидві групи були співставними за показниками структурно-функціонального стану серця (табл. 4.2.1).

Таблиця 4.2.1

Ехокардіографічні показники в групах 1А та 1Б в дебюті міокардиту до призначення імуносупресивної терапії

Показники	Величина показника (M±m)	
	1А група	1Б група
ІКДО ЛШ, мл/м²	109,3 ± 6,8	105,8 ± 6,7
ІКСО ЛШ, мл/м²	70,8 ± 5,3	68,5 ± 7,2
ФВ ЛШ, %	35,2 ± 2,3	35,3 ± 2,4
ПГСД, %	8,3 ± 0,80	9,4 ± 1,1
ЦГСД, %	7,2 ± 0,71	8,3 ± 0,9
РГСД, %	15,8 ± 2,2	16,9 ± 2,8
ШПГСД, $с^{-1}$	0,67 ± 0,06	0,65 ± 0,05
ШЦГСД, $с^{-1}$	0,59 ± 0,06	0,57 ± 0,05

Примітка. До початку імуносупресивної терапії достовірно значимих відмінностей ехокардіографічних показників в групах 1А та 1Б виявлено не було (P > 0,05).

Так само обидві групи до початку лікування були співставними за величиною кардіоторакального індексу, яка в 1А групі склала в середньому (0,61± 0,04) ум. од., а в 1Б групі - (0,60± 0,03) ум. од. [11]

За результатами тесту із 6-хвилинною ходьбою толерантність до фізичного навантаження в 1А та 1Б групі також достовірно не відрізнялась – величина пройденої дистанції склала в середньому (268,3 ± 20,2) та (245,8 ± 21,1) м (P > 0,05), тобто обидві групи характеризувались приблизно однаковою тяжкістю клінічного стану.

Що стосується наявності запальних та фібротичних змін міокарду за результатами МРТ серця, то їх частота в дебюті захворювання в обох групах до призначення імуномодифікуючої терапії була також приблизно однаковою (рис. 4.2.1). Так само не відрізнялась і середня кількість сегментів ЛШ уражених запальними змінами, що в 1А групі становила 6,61 ± 0,51, а в 1Б групі 6,74 ± 0,55 (P > 0,05). Відстрочене контрастування в 1-й місяць від початку захворювання також виявлялось в приблизно однаковій кількості сегментів ЛШ - в 2,70 ± 0,31 в 1А групі та в 2,55 ± 0,33 в 1Б групі [11].

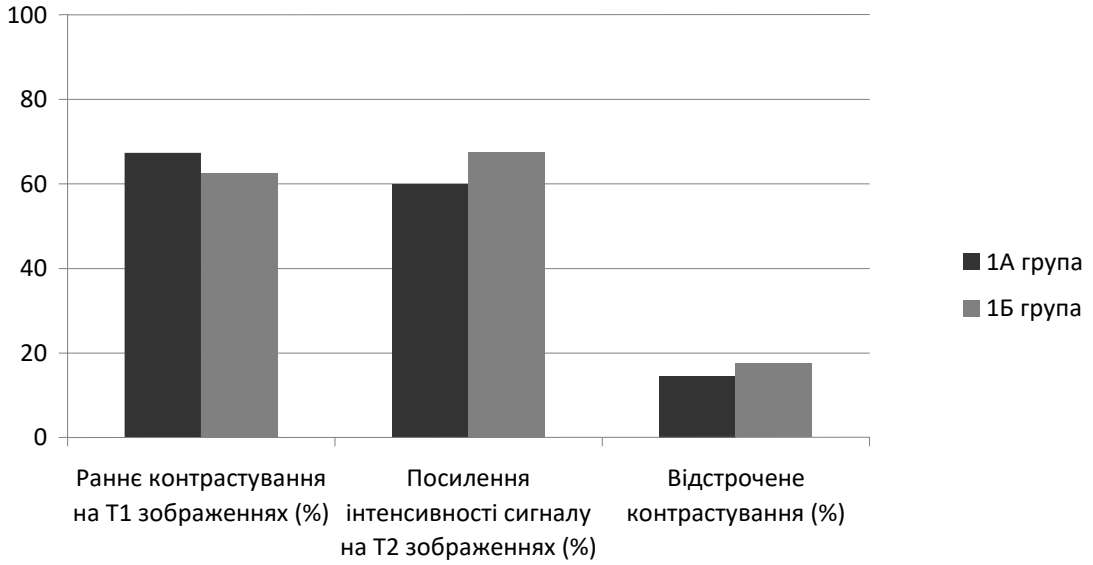


Рис. 4.2.1 Результати МРТ серця в 1-й місяць від дебюту міокардиту в групах 1А та 1Б.

Також не було відмічено суттєвої різниці в наявності порушень ритму і провідності перед початком лікування (табл. 4.2.2). Так відсоткова кількість ШЕ та НШЕ достовірно не відрізнялась, приблизно з однаковою частотою в обох групах реєструвалися епізоди НШТ, пароксизми фібриляції передсердь та порушення АВ-провідності, щоправда дещо частіше в 1Б групі виявлялась блокада ніжок п. Гіса [11, 34].

Отже таким чином, групи 1А і 1Б були співставними за вихідними параметрами структурно-функціонального стану серця, наявністю запальних та фібротичних змін міокарду в дебюті захворювання та частотою реєстрації у них порушень ритму і провідності, що робить можливим коректно оцінити вплив додавання курсу імуномодифікуючої терапії до стандартної схеми лікування серцевої недостатності.

Таблиця 4.2.2

Порівняльний аналіз даних холтерівського моніторування ЕКГ в 1А та 1Б групах до призначення імуномодифікуючої терапії

Показник	Величина показника (M±m) в групі з ГМ	
	1А група	1Б група
НШЕ, %	2,04 ± 0,20	1,70 ± 0,17
ШЕ, %	3,54 ± 0,27	3,14 ± 0,27
НШТ, % хворих	32,0	32,5
ФП, % хворих	12,0	12,5
АВ-блокада, % хворих	8,0	7,5
БНПГ, % хворих	16,0	10,0

Примітка. До початку імуномодифікуючої терапії достовірно значимих відмінностей показників Холтерівського моніторування ЕКГ в групах 1А та 1Б виявлено не було (P > 0,05).

Необхідно також уточнити, що обидві групи були співставними за дозами стандартної терапії серцевої недостатності. У переважної більшості хворих в якості стандартної терапії СН застосовувалася комбінація Карведилолу і Раміприлу, Торасемід та Спіронолактон, дози яких достовірно не відрізнялись (табл. 4.2.2). Якщо ж використовували інший β-блокатор або інгібітор АПФ, то його доза перераховувалась на відповідну дозу Карведилолу або Раміприлу, що представлені в останніх Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з діагностики і лікування серцевої недостатності [256].

Таблиця 4.2.3

Середні дози препаратів стандартної терапії серцевої недостатності у хворих 1А та 1Б груп в ході перших 6-ти місяців лікування

Препарат	Величина показника (M±m) в групі з ГМ			
	1А група		1Б група	
	1 міс.	через 6 міс.	1 міс.	через 6 міс.
Карведилол, мг/добу	5,44 ± 0,55	30,5 ± 2,51	5,62± 0,51	27,5 ± 2,67
Раміприл, мг/добу	1,98 ± 0,14	6,72 ± 0,42	2,09± 0,22	6,91 ± 0,29
Спіронолактон, мг/добу	30,3 ± 0,6	37,2 ± 2,7	33,8± 0,5	34,1 ± 0,5
Торасемід, мг/добу	7,55 ± 0,70	4,13± 0,38	6,89 ± 0,61	3,65 ± 0,50

Примітка. Як до початку, так і через 6 місяців імуносупресивної терапії, достовірно значимих відмінностей доз стандартної терапії серцевої недостатності в групах 1А та 1Б не було (P > 0,05).

І нарешті, наведемо деякі найбільш значимі показники імунного статусу до початку лікування ГК. Почнемо з показників гуморальної ланки імунітету. Частота виявленні АТм в дебюті захворювання в 1А та 1Б групах була

приблизно однаковою – 40,0 і 42,5 % відповідно, при цьому їх середній титр становив 16,8 ± 1,6 та 20,7 ± 2,3 (P > 0,05) відповідно, тобто достовірно не відрізнявся. Що стосується кардіоспецифічних АТ до β1-адренорецептора та кардіального міозину, то їх вміст також не мав достовірних відмінностей до призначення курсу імуномодифікуючої терапії і становив в середньому (0,67 ± 0,05) та (0,79 ± 0,8) і (5,61 ± 0,51) та (5,12 ± 0,46) од.опт.пл. відповідно в 1А та 1Б групі (P > 0,05). Серед показників імунного статусу, що мали достовірні відмінності до призначення імуномодифікуючої терапії в порівнюваних групах слід відмітити вміст ЦІК, що в 1А групі становив (70,7 ± 5,9), а в 1Б групі – (96,7 ± 7,1) од.опт.пл. (P<0,05).

Результати порівняльного аналізу показників клітинної ланки імунітету до початку лікування наведено в табл. 4.2.4. Як видно із таблиці, в дебюті захворювання при порівнянні обох груп достовірних відмінностей вмісту лімфоцитів та активності їх бласттрансформації виявлено не було [11, 38].

Таблиця 4.2.4

Порівняльна характеристика показників клітинної ланки імунітету у хворих з гострим міокардитом до призначення імуномодифікуючої терапії

Показники	Величина показника (M±m) у хворих з ГМ	
	1А група	1Б група
Активність РБТЛм, %	8,07 ± 0,61	7,22 ± 0,56
Вміст $CD4^+$, $\times 10^9$/л	0,92±0,06	0,90±0,07
Вміст $CD3^+8^+$, $\times 10^9$/л	0,68± 0,05	0,65 ± 0,06
Вміст $CD3^+16^+$, $\times 10^9$/л	0,46 ± 0,04	0,35 ± 0,04
Вміст $CD3^+19^+$, $\times 10^9$/л	0,35 ± 0,04	0,42 ± 0,03

Примітка. До початку імуносупресивної терапії достовірно значимих відмінностей показників клітинної ланки імунітету в групах 1А та 1Б виявлено не було (P > 0,05).

Як видно із представлених в таблиці 4.2.5 концентрації цитокінів до початку лікування в обох групах також не мали достовірних відмінностей.

Таблиця 4.2.5

Порівняльна характеристика вмісту цитокінів в сироватці крові у хворих з міокардитом в 1А та 1Б групах до призначення імуномодифікуючої терапії

Показники	Величина показника (M±m) в групах	
	1А група	1Б група
ІЛ-1β, пг/мл	6,21 ± 0,43	7,02 ± 0,51
ІЛ-6, пг/мл	14,2 ± 1,3	15,12 ± 1,41
ІЛ-17А, пг/мл	13,20 ± 0,92	13,77 ± 0,89
ФНП-α, пг/мл	17,2 ± 1,1	19,4 ± 1,3
ІЛ-10, пг/мл	12,1 ± 1,1	13,1 ± 1,4

Примітка. До початку імуномодифікуючої терапії достовірно значимих відмінностей вмісту цитокінів в сироватці крові в групах 1А та 1Б виявлено не було (P > 0,05).

Насамкінець слід зауважити, що порівняльний аналіз активності експресії TLR2 та TLR4 на поверхні моноцитів до початку лікування також не виявив достовірних відмінностей: для TLR2 показник склав (8,2 ± 0,6) та (9,1 ± 0,7) СІФ в 1А та 1Б групі відповідно (P > 0,05), а для TLR4 (12,9 ± 1,1) та (14,4 ± 1,1) СІФ відповідно в 1А та 1Б групах (P > 0,05).

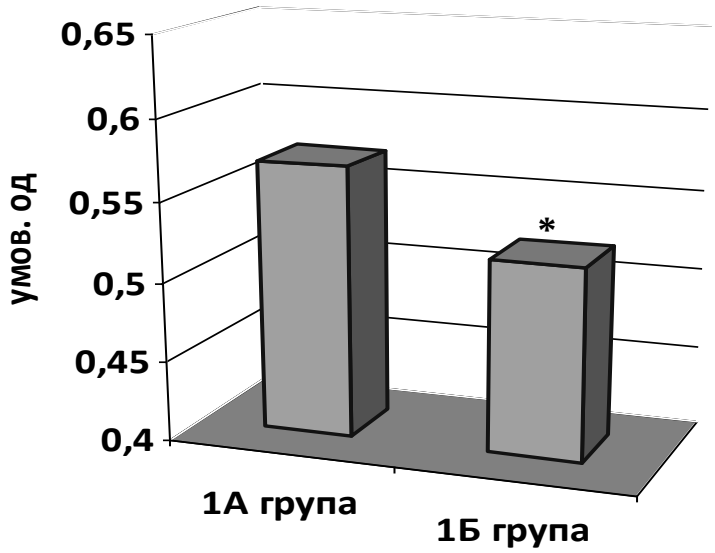
Таким чином, нами було детально обґрунтовано співставність обох груп з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду за показниками імунного статусу, структурно-функціонального стану серця, результатами ХМЕКГ в 1-й місяць та дозуваннями препаратів стандартної терапії серцевої недостатності, як до призначення ГК, так і в ході 6-місячного курсу їх використання, що, на

нашу думку, забезпечило об'єктивність порівняльного аналізу і адекватну оцінку ефективності запропонованого способу лікування.

Тепер перейдемо власне до аналізу ефективності призначення імуномодифікуючої терапії ГК хворим з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду (1Б група), в якості контрольних результатів ми взяли показники імунного статусу, структурно-функціонального стану серця та результати ХМЕКГ в 1А групі, хворі якої не отримували ГК.

Для більшої наочності при демонстрації отриманих результатів почнемо з висвітлення цього фрагменту наукової роботи з даних ехокардіографії та результатів тесту із 6-хвилинною ходьбою, оскільки в першу чергу з їх допомогою можна адекватно оцінити клінічний стан хворого та ефективність лікування. Порівняльний аналіз структурно-функціонального стану серця показав, що в 1Б групі, пацієнти якої отримували ГК протягом 6-ти місяців, величина ФВ ЛШ після курсу лікування склала (46,5 ± 2,6) %, а в 1А групі цей показник склав (40,1 ± 2,5) % ($P < 0,05$), тобто було виявлено достовірно кращу систолічну функцію ЛШ у хворих, які отримували імуномодифікуючу терапію [11, 34]. Тим більше, як ми пам'ятаємо із підрозділів 3.1 та 4.1, в 1А групі через 6 місяців не відбувалося достовірно збільшення величини ФВ ЛШ, а в 1Б групі цей показник достовірно збільшився вже через 6 місяців. Закономірною на фоні достовірного збільшення ФВ ЛШ виглядає і 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 ($P < 0,05$).

Підтвердженням достовірно меншого розміру серця в 1Б групі в порівнянні з 1А групою через 6 місяців спостереження, що при ЕхоКГ характеризувалося меншою величиною ІКДО ЛШ, стали результати рентгенографії грудної порожнини, за допомогою якої було встановлено меншу величину КТІ в 1Б групі (рис. 4.2.2).



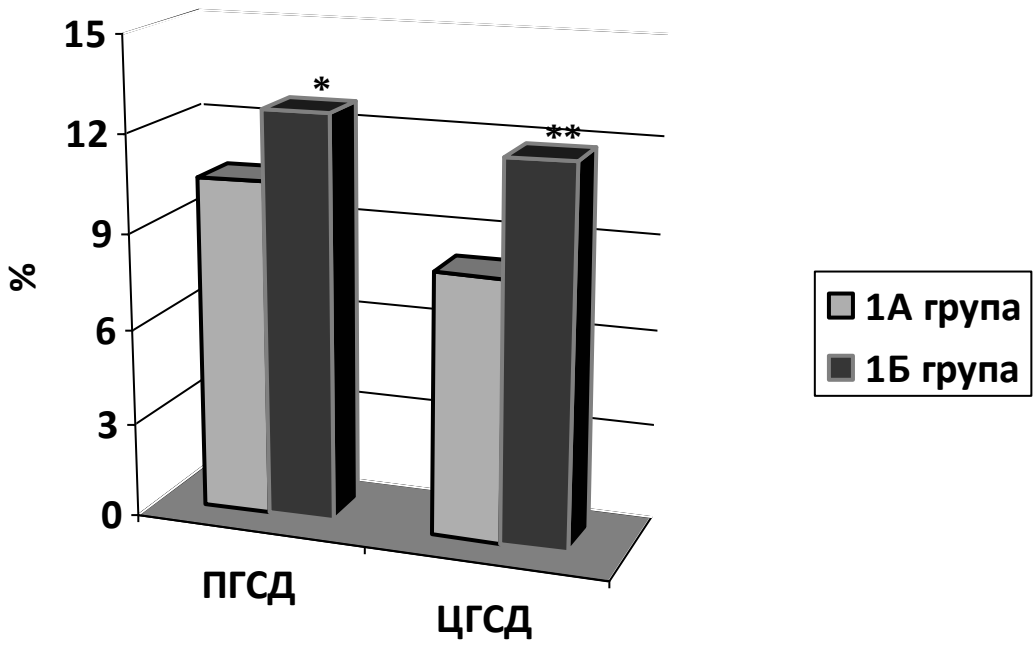
Примітка. Різниця показників достовірна порівняно із такими в 1А групі: * – P< 0,05.

Рис. 4.2.2 Величина кардіоторакального індексу через 6 місяців спостереження у хворих 1А та 1Б групи.

Більшою величиною ФВ ЛШ в 1Б групі можна пояснити і в середньому більшу відстань пройденої дистанції за результатами 6-хвилинного тесту, що склала у хворих, які отримували ГК, (392,8 ± 20,7) м порівняно із середнім показником в 1А групі – (339,8 ± 23,5) м (P < 0,05). На основі цих даних можемо судити про те, що 6-місячний курс імуносупресивної терапії, покращив основні структурно-функціональні показники, що характеризують насосну функцію серця і зменшення його порожнини, чим забезпечив кращу толерантність до фізичного навантаження через 6 місяців лікування [11, 36].

При порівнянні показників спекл-трекінг ЕхоКГ у хворих 1А та 1Б груп через 6 місяців спостереження також було виявлено достовірні відмінності, що свідчать на користь кращої скоротливої здатності серця у хворих, які додатково до стандартної схеми лікування СН отримували імуносупресивну терапію (рис. 4.2.3). Через 6 місяців спостереження в 1Б групі було відмічено на 17,4 % більшу величину ПГСД та на 26,8 % більшу величину ЦГСД у

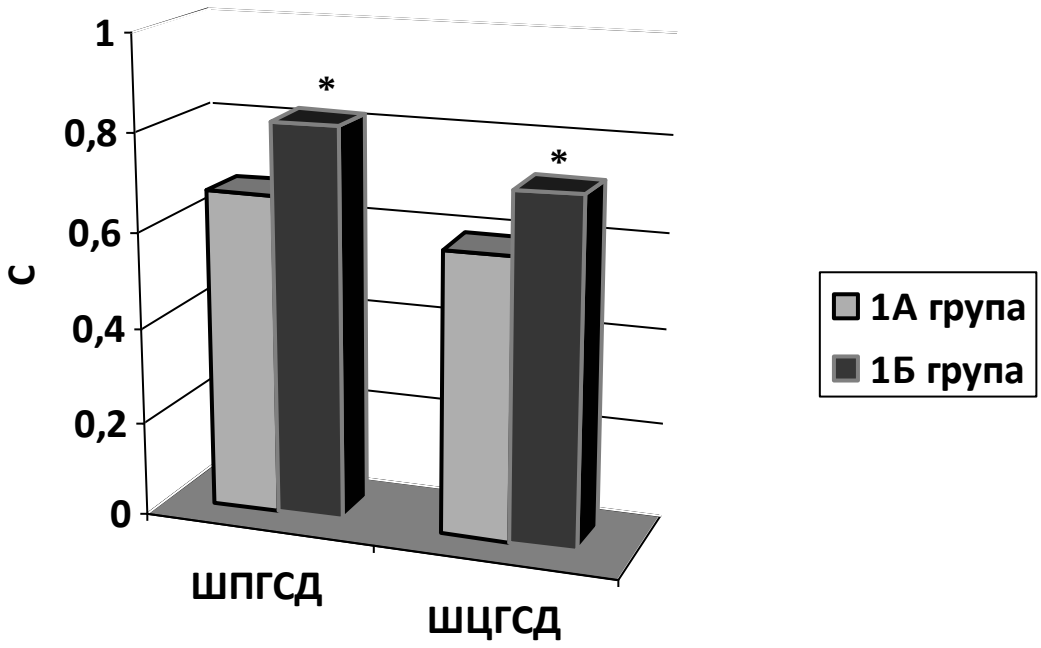
порівнянні із такими в 1А групі (P< 0,05-0,01), що підтверджує дані стандартної двомірної ехокардіографії при якій було виявлено достовірно більшу величину ФВ ЛШ в 1Б групі.



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

Рис 4.2.3. Величина поздовжньої і циркулярної глобальної деформації ЛШ у хворих 1А та 1Б груп через 6 місяців спостереження.

На рис 4.2.4 представляємо також порівняльну характеристику ШПГСД та ШЦГСД в 1А та 1Б групах, що як і абсолютні показники поздовжньої і циркулярної деформації ЛШ через 6 місяців спостереження демонструють суттєві відмінності на користь достовірно більших значень в 1Б групі. Щодо показників радіальної деформації, то достовірних відмінностей їх значень в обох групах після курсу імуномодифікуючої терапії виявлено не було [11].



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

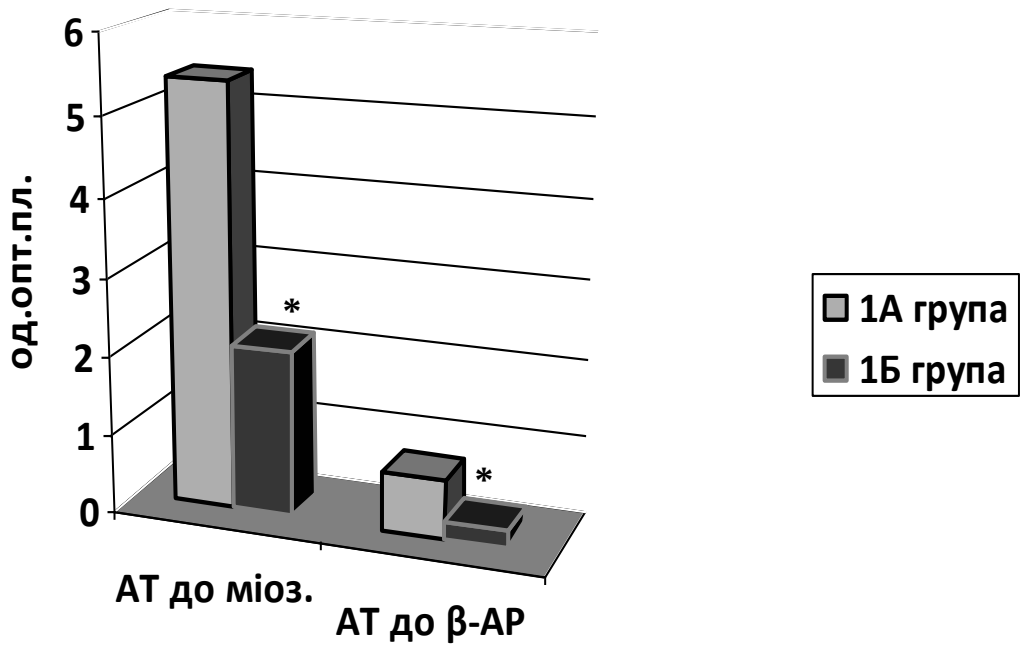
Рис 4.2.4. Величини швидкості поздовжньої і циркулярної глобальної деформації ЛШ у хворих 1А та 1Б груп через 6 місяців спостереження.

Таким чином, за результатами порівняльного аналізу даних ехокардіографії та толерантності до фізичного навантаження можна стверджувати, що призначення 6-місячного курсу імуномодифікуючої терапії хворим з гострим міокардитом зі знижено ФВ ЛШ дозволило досягти кращих показників скоротливої здатності і зменшити об'єм ЛШ, а також дозволило цим пацієнтам мати ліпшу толерантність до фізичного навантаження у порівнянні з тими, котрим таке лікування призначено не було.

Далі, аналізуючи показники імунного статусу, спробуємо дати відповідь на питання за рахунок чого вдалося досягти кращих структурно-функціональних ехокардіографічних показників у хворих 1Б групи і почнемо з показників гуморальної ланки імунітету. Частота виявлення антитіл до міокарду через 6 місяців спостереження в 1А групі склала 58 %, а в 1Б групі вона була відчутно меншою – 38,0 %, при цьому середній титр АТм хоча і був

меншим (17,8 ± 1,5 та 15,5 ± 1,6 відповідно в 1А та 1Б групах) ум. од., однак все ж достовірно не відрізнявся. Хоча при трактуванні результатів в даному випадку найбільш принциповим є саме той факт, що частота виявлення АТм в 1Б групі була меншою у порівнянні із такою в 1А групі. При вивченні концентрацій IgG та ЦІК через 6 місяців було встановлено достовірно меншу їх величину в 1Б групі у порівнянні з такими в 1А групі – (18,8 ± 0,8 та 14,4 ± 1,0 ум. од., P < 0,05) і (86,7 ± 6,6 та 70,3 ± 5,9, ум. од., P < 0,05), а вміст гострофазового IgM достовірно не відрізнявся [11, 38, 41].

На рис. 4.2.5 представлено концентрації кардіоспецифічних антитіл до кардіального міозину та β1-адренорецепторів і, як видно із представлених даних, їх вміст був значно меншим в 1Б групі через 6 місяців імуносупресивної терапії, хоча до призначення лікування ГК достовірних відмінностей цих показників в 1А та 1Б групі виявлено не було.



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

Рис. 4.2.5. Концентрації антитіл до кардіального міозину та β1-адренорецептора в 1А та 1Б групах через 6 місяців спостереження.

На нашу думку, зниження активності гуморальної ланки імунітету, особливо значне зменшення вмісту кардіоспецифіних антитіл, під впливом імуносупресивної терапії стало одним із ключових факторів, що обумовлювали зменшення інтенсивності аутологічного ураження міокарду, і сприяло достовірному покращенню скоротливої здатності ЛШ та зменшенню його об'єму вже через 6 місяців (див. розділ 4.1).

В таблиці 4.2.6 представлені результати порівняльного аналізу показників імунного статусу, що стосуються клітинної ланки імунітету. В 1Б групі під впливом прийому імуносупресивної терапії через 6 місяців відмічено достовірно меншу на 18,1 % 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.

Таблиця 4.2.6

Порівняльна характеристика показників клітинної ланки імунітету в 1А та 1Б групах через 6 місяців спостереження

Показники	Величина показника (M±m)	
	1А група	1Б група
Активність РБТЛм, %	5,32 ± 0,40	4,36 ± 0,36*
Вміст $CD4^+$, $\times 10^9$/л	0,98±0,06	0,81±0,05**
Вміст $CD3^+8^+$, $\times 10^9$/л	0,44 ± 0,03	0,37 ± 0,03*
Вміст $CD3^+16^+$, $\times 10^9$/л	0,35 ± 0,03*	0,33 ± 0,03
Вміст $CD3^+19^+$, $\times 10^9$/л	0,42 ± 0,03	0,32 ± 0,03*

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

Іще одним підтвердженням менш активного запального процесу в міокарді у хворих 1Б групи стали результати вивчення вмісту цитокінів в сироватці крові через 6 місяців спостереження. Як видно із представлених в таблиці 4.2.7 даних, 1Б група характеризувалась значно меншим вмістом всіх досліджуваних прозапальних цитокінів, однак вміст протизапального ІЛ-10 під впливом імуносупресивної терапії в 1Б групі відновлювався повільніше і був меншим аніж аналогічний показник в 1А групі [11, 41].

Таблиця 4.2.7

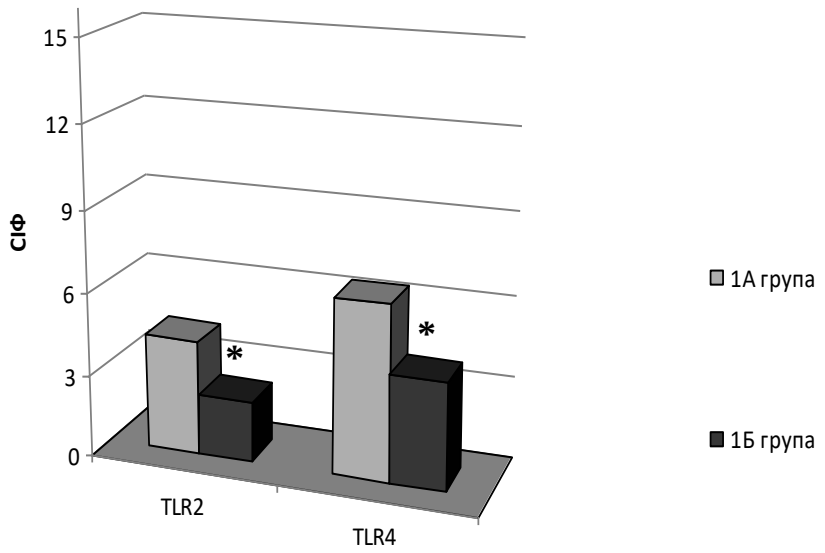
Порівняльна характеристика вмісту цитокінів в сироватці крові у хворих з міокардитом в 1-й групі

Показники	Величина показника (M±m) в групах	
	1А група	1Б група
ІЛ-1β, пг/мл	4,20 ± 0,40	2,11 ± 0,27**
ІЛ-6, пг/мл	9,2 ± 0,9	4,42 ± 0,51**
ІЛ-17А, пг/мл	7,12 ± 0,52	4,09 ± 0,39**
ФНП-α, пг/мл	9,2 ± 0,8	3,14 ± 0,22**
ІЛ-10, пг/мл	24,1 ± 2,2	16,2 ± 2,1*

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

На рисунку 4.2.6 зображено діаграму, що характеризує активність Toll-like рецепторів 2-го та 4-го типу в 1А та 1Б групі через 6 місяців спостереження. При вивченні активності експресії TLR2 було встановлено майже вдвічі меншу величину цього показника в 1Б групі, що склала (2,21 ± 0,20) СІФ у порівнянні із такою в 1А групі – (4,26 ± 0,34) СІФ (P < 0,001). Що стосується експресії TLR4, то через 6 місяців спостереження визначався значно менший її показник в групі хворих, які отримували імуносупресивну

терапії (1Б група) у порівнянні із 1А групою, – різниця середнього значення склала 39,1 % (P < 0,001).



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

Рис. 4.2.6 Активність експресії Toll-like рецепторів 2-го та 4-го типу на моноцитах в 1А та 1Б групах через 6 місяців спостереження.

Більш низька активність експресії TLR2 та TLR4 на фоні імуносупресивної терапії, очевидно, пояснює і більш низький вміст прозапальних цитокінів в 1Б групі.

Отже за результатами дослідження показників імунної системи, яка є точкою прикладання імуносупресивної терапії, можна зробити висновок, що призначення 6-місячного курсу лікування ГК обумовлювало значне зниження активності імунопатологічних реакцій як клітинного, так і гуморального імунітету (в тому числі кардіоспецифічних), зменшення концентрацій прозапальних цитокінів та зниження активності експресії молекул TLR2 та TLR4, що в кінці кінців слугувало основним механізмом більш швидкого відновлення скоротливої здатності і зменшення об'єму ЛШ у хворих, які отримували імуносупресивну терапію.

Перейдемо до представлення результатів одного з ключових етапів оцінки ефективності імуносупресивної терапії – порівняльного аналізу змін на МРТ серця у хворих з гострим міокардитом через 6 місяців спостереження. У хворих, які пройшли 6-місячний курс терапії ГК, помітно рідше в порівнянні з пацієнтами, які ГК не приймали, виявлялись ознаки активного запалення у вигляді раннього контрастування на Т1-зображеннях та посилення інтенсивності сигналу на Т2 МРТ-зображеннях. Так в 1А групі через 6 місяців спостереження ознаки гіперемії реєструвалися в 20,8 % випадків, а ознаки локального набряку міокарда в 22,9 % випадків, тоді як в 1Б групі відповідні показники склали 10,2 та 12,8 % (рис. 4.2.7). Натомість звертає на себе увагу той факт, що в 1Б групі через 6 місяців більш часто виявлялись фібротичні зміни міокарду: 76,9 % випадків проти 62,5 % випадків в 1А групі [11].

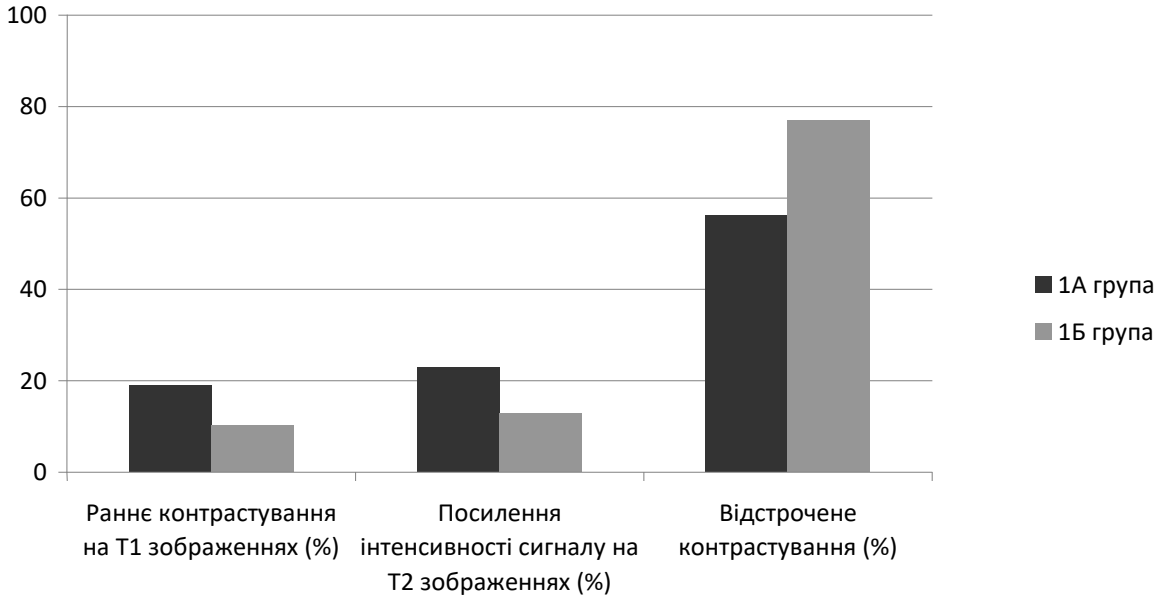
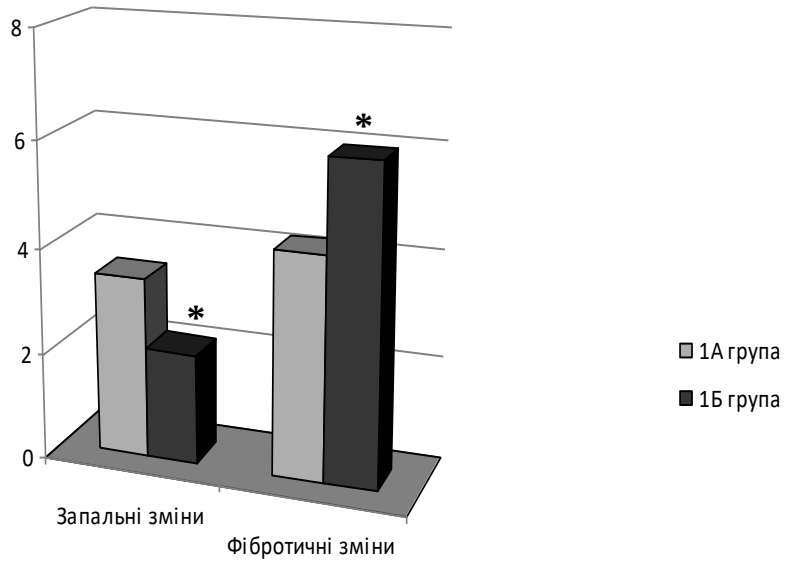


Рис. 4.2.7. Частота виявлення патологічних змін при проведенні МРТ серця в 1А та 1Б групах через 6 місяців спостереження

Далі було проаналізовано об'єм запального і фібротичного ураження міокарду ЛШ за допомогою 17-сегментарної моделі його будови. В 1А групі

через 6 місяців спостереження кількість залучених в запальний процес сегментів (де спостерігались ознаки набряку і/або гіперемії) склала в середньому (3,42 ± 0,31), тоді як в 1Б групі цей показник був суттєво меншим склав (2,07 ± 0,22) сегменти (рис. 4.2.8). Натомість в 1Б групі через 6 місяців прийому імуносупресивної терапії виявлявся значно більший об'єм фібротичного ураження, про що свідчила наявність відстроченого контрастування в середньому в (5,97 ± 0,43) сегментах, що становило на 29,5 % більше ніж в 1А групі [11].



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

Рис. 4.2.8. Кількість сегментів ЛШ, залучених у патологічний процес, при проведенні МРТ серця в 1А та 1Б групах через 6 місяців спостереження

При аналізі локалізації фібротичних вогнищ суттєвих відмінностей в обох групах відмічено не було: найчастіше відстрочене контрастування візуалізувалося в боковій стінці ЛШ – в 46,2 та 42,2 % випадків в 1А та 1Б групі відповідно та в міжшлуночковій перетинці – в 45,5 та 47,9 % випадків відповідно в 1А та 1Б групі. Рідше фібротичні зміни виявлялись в передній

стінці та задній/нижній стінці ЛШ – в 24,4 та 28,9 % випадків відповідно в 1А групі і в 27,5 та 30,1 % випадків в 2Б групі. Запальне ураження перикарду в 1Б групі через 6 місяців спостереження реєструвалося вдвічі рідше у порівнянні з 1А групою – лише у 3-х хворих (7,6 % випадків), тоді як в 1А групі у 8-ми пацієнтів (16,6 %).

Підсумовуючи аналіз патологічних змін, що виявлялися при МРТ серця через 6 місяців спостереження у хворих 1А та 1Б груп слід зазначити, що в 1Б групі, хворі якої знаходились на імуносупресивній терапії частота виявлення запальних змін і об'єм запального ураження міокарду ЛШ був суттєво меншим. Однак не можна залишити поза увагою факт більш частої наявності в 1Б групі МРТ-ознак відстроченого контрастування та достовірно більшу середню кількість сегментів, уражених фібротичними змінами, оскільки фібротичні зміни міокарду, як було доведено в декількох авторитетних дослідженнях, вважаються фактором несприятливого прогнозу у хворих з міокардитом [101, 137, 261].

На завершення було проаналізовано результати ХМЕКГ у хворих 1А та 1Б груп через 6 місяців спостереження. За результатами вивчення частоти порушень ритму було встановлено, що в групі 1Б середній відсоток шлуночкових екстрасистол відносно нормальних скорочень через 6 місяців спостереження був достовірно меншим аніж в 1А групі, однак що стосується відсоткової кількості НШЕ та пароксизмів фібриляції передсердь, то тут суттєвих відмінностей між групами виявлено не було (табл. 4.2.8). При аналізі порушень провідності виявилося, що АВ-блокади різних градацій реєструвалася приблизно з однаковою частотою, а блокади ніжок п. Гіса більш ніж вдвічі частіше виявлялись в 1А групі [11].

Таблиця 4.2.8

Порівняльна характеристика порушень ритму і провідності у хворих з міокардитом через 6 місяців спостереження

Показники	Величина показника (M±m)	
	1А група	1Б група
НШЕ, %	0,66 ± 0,08	0,57 ± 0,06
ШЕ, %	1,23 ± 0,12	0,87 ± 0,09*
ФП, % хворих	8,3	10,2
АВ-блокади, % хворих	6,25	5,1
БНПГ, % хворих	16,6	7,7

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

Тим не менше, частота епізодів НШТ через 6 місяців спостереження в групах фактично не відрізнялась і становила 16,6 % в 1А групі та 17,9 % в 1Б групі (рис. 4.2.9).

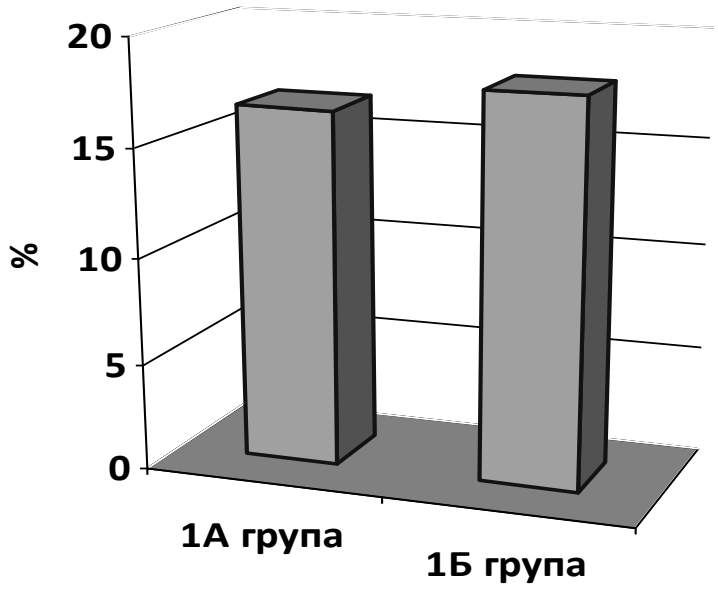


Рис. 4.2.9. Частота виявлення епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії в 1А та 1Б групі через 6 місяців спостереження.

Таким чином, результати порівняльного аналізу в співставних групах хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду дозволили оцінити ефективність призначення 6-місячного курсу імуносупресивної терапії додатково до стандартної терапії СН. Підсумовуючи викладені вище результати, зупинимось на декількох ключових, на нашу думку, позиціях: по-перше, додавання ГК до планової терапії СН через 6 місяців призводить до покращення скоротливої здатності ЛШ і зменшення його об'єму; по-друге, під впливом імуносупресивної терапії знижується активність як клітинної так і гуморальної ланки імунітету, в тому числі вміст кардіоспецифічних аутоантитіл; по третє, на фоні імуносупресивної терапії зменшується як частота виявлення запальних змін міокарду при МРТ серця, так і об'єм запального ураження ЛШ; по-четверте призначення ГК асоціюється з більш частою наявністю відстроченого контрастування при МРТ серця і більш масивним фібротичним ураженням міокарду ЛШ. Безумовно, перші 3 позиції взаємопов'язані і є результатом зниження активності імунопатологічних реакцій під впливом імуносупресивних ефектів ГК та можуть розглядатися як

позитивне зрушення на шляху до одужання хворого. Однак з іншого боку, висока частота виявлення відстроченого контрастування і досить великий об'єм фібротичного ураження, а також відсутність суттєвих відмінностей по частоті виявлення епізодів НШТ в порівнюваних групах, піддає сумнівам отримані нами досить оптимістичні дані щодо більш сприятливого прогнозу у хворих, які отримували імуносупресивну терапію. З метою більш глибокої прогностичної оцінки ефектів 6-місячного курсу імуносупресивної терапії нами проведено подальше спостереження цих хворих до 24-го місяця від дебюту захворювання, результати якого будуть викладені у наступній главі цього розділу, та в розділі 5, що присвячений прогнозуванню перебігу міокардиту.

4.3 Порівняльний аналіз віддалених результатів призначення 6-місячного курсу лікування глюкокортикоїдами у хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ.

Основною метою даного підрозділу дисертаційної роботи стала порівняльна оцінка структурно-функціональних показників у хворих 1А та 1Б груп через 24 місяці спостереження задля вивчення впливу призначення ГК на довготривалий прогноз у хворих з гострим міокардитом. Одразу необхідно відзначити, що показник смертності за 24 місяці спостереження в 1А групі склав 8,0% (з 50 хворих померло 4), а в 1Б групі – 7,5% (з 40-ка хворих померло 3).

При аналізі даних ЕхоКГ було встановлено, що величини ІКДО та ІКСО ЛШ в групі пацієнтів, які з початку захворювання протягом 6-ти місяців отримували лікування ГК (1Б група), були меншими в порівнянні із такими у хворих 1А групи. Тим не менше, величина ФВ ЛШ в обох групах через 24 місяці достовірно не відрізнялась. Крім цього, звертає на себе увагу більша величина ПГСД у хворих 1Б групи в порівнянні за аналогічним показником 1А групи, що свідчить про кращу скоротливу здатність ЛШ [11].

Таблиця 4.3.1

Порівняльна характеристика показників структурно-функціонального стану серця у хворих з міокардитом в 1А та 1Б групах через 24 місяці спостереження

Показники	Величина показника (M±m)	
	1А група	1Б група
ІКДО ЛШ, мл/м²	87,2 ± 5,2	75,1 ± 4,8*
ІКСО ЛШ, мл/м²	44,2 ± 3,9	35,7 ± 2,8*
ФВ ЛШ, %	49,3 ± 2,8	52,4 ± 2,7
ПГСД, %	12,7 ± 0,8	14,8 ± 0,9*
ЦГСД, %	12,1 ± 0,7	13,3 ± 0,8
РГСД, %	24,2 ± 1,9	25,5 ± 2,0

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

При аналізі пройденої дистанції за результатами 6-хвилинного тесту було встановлено, що в 1А групі цей показник через 24 місяці склав в середньому (452,4 ± 25,2) м, а в 1Б групі - (470,2 ± 23,9) м (P > 0,05), тобто достовірної різниці виявлено не було і середня толерантність до фізичного навантаження в обох групах була на рівні I ФК СН за класифікацією NYHA.

В таблиці 4.3.2 наведено результати ХМЕКГ, що проводилось хворим 1А та 1Б групи через 24 місяці спостереження. Як засвідчують дані таблиці, частота виявлення порушень ритму і провідності в обох групах була приблизно однаковою [11].

Таблиця 4.3.2

Порівняльна характеристика порушень ритму і провідності у хворих з міокардитом через 24 місяці спостереження

Показники	Величина показника (M±m)	
	1А група	1Б група
НШЕ, %	0,41 ± 0,05	0,49 ± 0,05
ШЕ, %	0,72 ± 0,09	0,80 ± 0,07
НШТ, % хворих	6,6	8,1
ФП, % хворих	4,4	5,4
АВ-блокади, % хворих	4,4	4,3
БНПГ, % хворих	13,0	13,5

*Примітка***.** Достовірних відмінностей частоти виявлення порушень ритму і провідності в обох групах виявлено не було.

Окрім цього нами було оцінено частоту виявлення супутньої коморбідної патології, розвиток якої міг бути пов'язаний з прийомом ГК. В таблиці 4.3.3. представлено порівняльний аналіз частоти розвитку таких захворювань і станів в 1А та 1Б групах за 24 місяці спостереження після призначення 6-місячного курсу імуномодифікуючої терапії [11].

Отже, як можна бачити із даних таблиці, частота виявлення супутньої коморбідної патології, розвиток якої є типовим для прийому імуномодифікуючої терапії ГК, помітно частіше реєструвався в 1Б групі, що, очевидно, не було випадковим.

Таблиця 4.3.3

Частота виникнення коморбідних захворювань і патологічних станів у хворих 1А та 1Б груп за 24 місяці спостереження

Патологія	Кількість хворих і % від загальної кількості в групах	
	1А група	1Б група
Гостре порушення мозкового кровообігу	1 (2,1%)	1 (2,7%)
Артеріальна гіпертензія	2 (4,3%)	4 (10,8%)
Цукровий діабет II типу	1 (2,1%)	3 (8,1%)
Шлунково-кишкова кровотеча	-	2 (5,4%)
Ерозивне ураження шлунка	-	3 (8,1%)
Ожиріння	1 (2,1%)	4 (10,8%)
Функціональний гіперкортицизм	-	13 (35,1%)

Таким чином, аналізуючи дані, отримані при дослідженні структурно-функціонального стану серця через 2 роки після дебюту міокардиту зі зниженою ФВ ЛШ можемо зробити заключення про те, що призначення ГК має додатковий позитивний вплив на зменшення розмірів порожнини ЛШ і покращення його скоротливої здатності, однак не впливає на толерантність до фізичного навантаження та частоту виявлення порушень ритму і провідності, а також може призводити до типових ускладнень.

Висновки до розділу 4

1. 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 супроводжувалося 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;

2. Застосування глюкокортикоїдів у хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду ЛШ супроводжувалось збільшенням частоти виявлення відстроченого контрастування і більшим на 29,5% об'ємом фібротичного ураження ЛШ через 6 місяців спостереження у порівнянні з хворими, які отримували тільки стандартну терапію серцевої недостатності, що асоціювалося із наявністю порушень ритму і провідності.

3. 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 не впливає на частоту виявлення порушень ритму і провідності у таких хворих, а також на частоту настання серцево-судинних подій за 24 місяці спостереження.

Результати досліджень, представлені в розділі 4, висвітлено в наступних наукових публікаціях:

1. Чернюк СВ. Обґрунтування використання імуносупресивної терапії у пацієнтів з гострим міокардитом. Вісник вінницького національного медичного університету. 2018; 1:185–189.
2. Чернюк СВ. Оцінка ефективності застосування глюкокортикостероїдів у пацієнтів з міокардитом. Експериментальна і клінічна медицина. 2017; 4 (77):83 – 88.
3. Чернюк СВ, Козлюк АС. Вивчення ефективності застосування глюкокортикоїдів у хворих з хронічним міокардитом. Вісник вінницького національного медичного університету. 2018; 4:686–690.
4. Чернюк СВ. Прогнозування ефективності імуносупресивної терапії у хворих із гострим міокардитом. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2019; 2(86):59-65.
5. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ, Кириченко РМ, Тітов ЄЮ Гіреш ЙЙ. Імуносупресивна терапія у хворих на міокардит: обґрунтування для використання в клінічній практиці. Український кардіологічний журнал. 2019; 4: 7 – 18.

РОЗДІЛ 5
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОГНОСТИЧНОЇ ЦІННОСТІ ІМУНОЛОГІЧНИХ БІОМАРКЕРІВ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ З МІОКАРДИТОМ

Розділ присвячено виявленню предикторів несприятливого перебігу гострого міокардиту на основі проведення кореляційного, регресійного та дискримінантного аналізу, а також виявленню прогностичних маркерів ефективності призначення імуносупресивної терапії (аналіз проведено в 1-й групі пацієнтів з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ).

5.1 Вивчення взаємозв'язків імунологічних біомаркерів та структурно-функціональних показників, що визначались в різні строки від початку захворювання у хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ (1А та 1Б групи)

В таблиці 5.1.1 наведено результати вивчення кореляційних зв'язків в 1А групі між активністю TLR2 та TLR4 в дебюті захворювання і вмістом цитокінів через 6 місяців спостереження, на основі яких можна зробити заключення про те, що концентрація прозапальних цитокінів напряму залежала від активності експресії TLR2 та TLR4 в дебюті захворювання [39]. Так ,було встановлено сильні кореляційні зв'язки між рівнем екпресії TLR4 в дебюті захворювання і концентраціями ІЛ-1β ($r = 0,82$; $P<0,01$), ІЛ-17А ($r = 0,73$; $P<0,02$) та ФНП-α ($r = 0,88$; $P<0,01$) через 6 місяців спостереження. Крім того також виявлялись кореляційні зв'язки між експресією TLR2 та вмістом ІЛ-17А ($r = 0,43$; $P<0,05$) і ФНП-α ($r = 0,63$; $P<0,05$).

Таблиця 5.1.1

Кореляційні зв'язки активності експресії Toll like рецепторів 2 і 4-го типу у хворих з гострим міокардитом в дебюті захворювання із вмістом цитокінів через 6 місяців спостереження

Показник	Пацієнти 1А групи	
	TLR2	TLR4
ІЛ-1β	r = 0,24; P<0,05	r = 0,82; P<0,01
ІЛ-6	r = 0,16; P>0,05	r = 0,61; P<0,05
ІЛ-17А	r = 0,43; P<0,05	r = 0,73; P<0,02
ФНП-α	r = 0,63; P<0,05	r = 0,88; P<0,01
ІЛ-10	r = -0,12; P>0,05	r = -0,20; P>0,05

Описані кореляційні зв'язки свідчать про те, що висока активність експресії TLR2 та TLR4 в дебюті міокардиту сприяє тривалій гіперпродукції прозапальних цитокінів із персистенцією імунопатологічних реакцій.

При проведенні кореляційного аналізу між вмістом прозапальних цитокінів в дебюті захворювання і показниками структурно-функціонального стану серця через 6 місяців спостереження у хворих 1А групи нами було виявлено чіткі асоціативні зв'язки (табл. 5.1.2).

Що стосується ехокардіографічних показників, то нами було виявлено прямий кореляційний зв'язок між величиною ІКДО ЛШ через 6 місяців спостереження, яка характеризує персистенцію дилатації ЛШ, та високими концентраціями прозапальних цитокінів в 1-й місяць: для ІЛ-1β (r = 0,52; P<0,05), для ФНП-α (r = 0,51 при P<0,05), а для ІЛ-17А (r = 0,44 при P<0,05). Підтвердженням кардіодепресивних ефектів прозапальних цитокінів стала наявність зворотніх кореляційних зв'язків між їх вмістом в дебюті захворювання та величинами ФВ ЛШ, ПГСД та ЦГСД через 6 місяців спостереження (табл. 5.1.2). При вивченні кореляційних зв'язків імунологічних

маркерів та патологічних змін, виявлених при МРТ серця, було встановлено, що високий вміст ІЛ-1β та ФНП-α в дебюті захворювання асоціювався із наявністю активних запальних змін міокарду через 6 місяців (набряку і гіперемії), причому високий вміст ІЛ-1β в 1-й місяць від початку захворювання також корелював і з виявленням відстроченого контрастування (r = 0,54; P<0,05).

Таблиця 5.1.2

Кореляційні зв'язки вмісту прозапальних цитокінів в дебюті захворювання та показників структурно-функціонального стану серця через 6 місяців спостереження у хворих з міокардитом

Показник	Пацієнти 1А групи		
	ІЛ-1β	ФНП-α	ІЛ-17А
ІКДО ЛШ	r = 0,52; P<0,05	r = 0,51; P<0,05	r = 0,44; P<0,05
ФВ ЛШ	r = -0,63; P<0,05	r = -0,80; P<0,01	r = -0,37; P<0,05
ПГСД	r = -0,48; P<0,05	r = -0,40; P<0,05	r = -0,52; P<0,01
ЦГСД	r = -0,08; P>0,05	r = -0,44; P<0,05	r = -0,31; P>0,05
Раннє контрастування на Т1 зображеннях (гіперемія)	r = 0,60; P<0,02	r = 0,42; P<0,05	r = 0,31; P>0,05
Посилення інтенсивності Т2 сигналу (набряк)	r = 0,53; P<0,05	r = 0,40; P<0,05	r = 0,22; P>0,05
Відстрочене контрастування (некроз/фіброз)	r = 0,54; P<0,05	r = 0,24; P>0,05	r = 0,15; P>0,05

Аналіз взаємозв'язків між кількістю уражених запальним і фібротичним процесом сегментів ЛШ через 6 місяців і вмістом прозапальних цитокінів в дебюті захворювання також виявив достовірну кореляційну залежність. Так було встановлено, що високий вміст ІЛ-1β в 1-й місяць від початку міокардиту має сильний прямий кореляційний зв'язок із кількістю сегментів, в яких через півроку виявлялось раннє контрастування на Т1-зображеннях і/або посилення інтенсивності сигналу на Т2-зображеннях (r = 0,74; P<0,01). Такі самі кореляційні зв'язки прямого спрямування було встановлено між кількістю сегментів уражених запальними змінами і вмістом ФНП-α та ІЛ-17А - (r = 0,66; P<0,01) та (r = 0,41; P<0,05) відповідно. Звернула також на себе увагу наявність прямих зв'язків між кількістю сегментів ЛШ, в яких через 6 місяців спостереження виявлялось відстрочене контрастування, тобто уражених фібротичними змінами, і концентраціями ІЛ-1β та ІЛ-17А в дебюті захворювання (r = 0,73; P<0,01) та (r = 0,58; P<0,02).

Вивчення кореляційних зв'язків між активністю РБТЛм, титром АТм та вмістом IgM в дебюті захворювання із показниками структурно-функціонального стану серця через 6 місяців спостереження в 1А групі, так само як і у випадку з прозапальними цитокінами, дозволило встановити достовірні асоціативні зв'язки (табл. 5.1.3).

Підтвердженням значимого впливу високого титру антитіл до міокарду в дебюті захворювання на персистенцію дилатації та порушення скоротливої здатності ЛШ стало виявлення сильних кореляційних зв'язків між титром АТм в 1-й місяць від початку захворювання та показниками ІКДО ЛШ (r = 0,74; P<0,01), ФВ ЛШ (r = -0,75; P<0,01), та ПГСД (r = -0,75; P<0,01) через 6 місяців спостереження. Так само було виявлено достовірні кореляційні зв'язки хоча і не такої сили, але аналогічного спрямування, між вищенаведеними ехокардіографічними показниками та активністю РБТЛм [39, 40].

Таблиця 5.1.3

Кореляційні зв’язки між концентрацією імунологічних маркерів в 1-й місяць від початку захворювання та показниками структурно-функціонального стану серця через 6 місяців спостереження

Показник	Пацієнти 1А групи		
	РБТЛм	Титр АТм	IgM
ІКДО ЛШ	r = 0,52; P<0,05	r = 0,74; P<0,01	r = 0,04; P>0,05
ФВ ЛШ	r = -0,45; P<0,05	r = -0,71; P<0,01	r = -0,33; P<0,05
ПГСД	r = -0,47; P<0,05	r = -0,75; P<0,01	r = 0,10; P>0,05
ЦГСД	r = -0,20; P>0,05	r = -0,44; P<0,05	r = 0,11; P>0,05
Раннє контрастування на Т1 зображеннях (гіперемія)	r = 0,42; P<0,05	r = 0,32; P<0,05	r = 0,10; P>0,05
Посилення інтенсивності Т2 сигналу (набряк)	r = 0,20; P>0,05	r = 0,53; P<0,05	r = -0,02; P>0,05
Відстрочене контрастування (некроз/фіброз)	r = 0,23; P>0,05	r = 0,51; P<0,05	r = 0,07; P>0,05

Кореляційний аналіз між імунологічними маркерами та даними, отриманими при МРТ серця, встановив достовірні асоціативні зв'язки між середнім титром АТм в дебюті захворювання та наявністю запальних і фібротичних змін міокарду через 6 місяців. Також слід додати, що пошук кореляційних зв'язків між наведеними в табл. 5.1.3 імунологічними біомаркерами та кількістю сегментів ЛШ, уражених патологічними змінами, дозволив виявити прямий зв'язок між титром АТм в дебюті захворювання і

кількістю сегментів, в яких через 6 місяців спостереження визначались запальні (r = 0,62; P<0,02) і фібротичні зміни (r = 0,55; P<0,05). Висока активність РБТЛм в дебюті захворювання продемонструвала асоціативний зв'язок помірної сили тільки з кількістю сегментів, уражених запальними змінами через півроку (r = 0,42; P<0,05), і не мала достовірного зв'язку із об'ємом фібротичного ураження (r = 0,25; P>0,05).

При вивченні кореляційних зв'язків між показниками структурно-функціонального стану серця та вмістом кардіоспецифічних аутоантитіл було також виявлено достатньо велику їх кількість (табл. 5.1.4).

Таблиця 5.1.4

Кореляційні зв’язки вмісту кардіоспецифічних антитіл в 1-й місяць від початку захворювання та показників структурно-функціонального стану серця через 6 місяців спостереження у хворих з міокардитом

Показник	Пацієнти 1А групи	
	АТ до β_1-АР	АТ до міозину
ІКДО ЛШ	r = 0,62; P<0,02	r = 0,55; P<0,05
ФВ ЛШ	r = -0,61; P<0,02	r = -0,77; P<0,01
ПГСД	r = -0,82; P<0,01	r = -0,80; P<0,01
ЦГСД	r = -0,58; P<0,05	r = -0,44; P<0,05
РГСД	r = -0,12; P>0,05	r = -0,41; P<0,05
Раннє контрастування на Т1 зображеннях (гіперемія)	r = 0,42; P>0,05	r = 0,40; P<0,05
Посилення інтенсивності Т2 сигналу (набряк)	r = 0,22; P>0,05	r = 0,16; P>0,05
Відстрочене контрастування (некроз/фіброз)	r = 0,49; P<0,05	r = 0,58; P<0,05

За результатами кореляційного аналізу було виявлено прямий достовірний зв'язок збереження дилатації порожнини ЛШ, що її характеризує ІКДО ЛШ, через 6 місяців спостереження із концентраціями АТ до β_1-АР та АТ до кардіального міозину в дебюті захворювання – ($r = 0,62$; $P<0,02$) та ($r = 0,55$; $P<0,05$) відповідно. З іншого боку, ехокардіографічні показники, що характеризують скоротливу функцію серця, такі як ФВ ЛШ, ПГСД та ЦГСД, виміряні через 6 місяців, продемонстрували зворотні кореляційні зв'язки із концентраціями кардіоспецифічних антитіл. Також звернула на себе увагу наявність прямих кореляційних зв'язків між присутністю відстроченого контрастування при проведенні МРТ серця через 6 місяців і високими концентраціями АТ до β_1-АР та АТ до кардіального міозину в 1-й місяць від початку захворювання [2, 39].

Вивчення кореляційних зв'язків між вмістом АТ до β_1-АР та АТ до кардіального міозину в дебюті захворювання і кількістю уражених запальними і фібротичними змінами сегментів ЛШ так само, як і у випадку з іншими імунологічними показниками, дозволило встановити достовірні асоціативні зв'язки. Так, було виявлено прямий зв'язок між кількістю сегментів ЛШ, в яких через 6 місяців спостереження зберігались ознаки активного запального процесу у вигляді раннього контрастування на Т1-зображеннях та посилення інтенсивності сигналу на Т2-зображеннях при проведенні МРТ серця, і концентрацією АТ до кардіального міозину ($r = 0,64$; $P<0,01$). Що стосується відстроченого контрастування, що є свідченням фібротичних змін міокарду, то кількість уражених даними патологічними змінами сегментів ЛШ через 6 місяців спостереження мала прямий кореляційний зв'язок як із вмістом АТ до β_1-АР ($r = 0,67$; $P<0,01$), так із концентрацією АТ до кардіального міозину ($r = 0,75$; $P<0,01$) в дебюті захворювання [39, 40].

Наступним кроком комплексного кореляційного аналізу стало дослідження взаємозв'язків між кількістю уражених сегментів в 1-й місяць від початку захворювання та ехокардіографічними показниками, отриманими через 6 місяців спостереження, що проводився з метою визначення залежності

тривалої персистенції дилатації і систолічної дисфункції ЛШ від вихідного об'єму ураження серця. Дані, наведені в таблиці 5.1.5, свідчать про наявність прямого зв'язку між кількістю сегментів, уражених запальними змінами в дебюті міокардиту, та показником ІКДО ЛШ (r = 0,72; P<0,02), ФВ ЛШ r = -0,82; P<0,01, ПГСД (r = -0,85; P<0,01) та ЦГСД (r = -0,70; P<0,01), причому слід звернути увагу на силу даних зв'язків [86].

Таблиця 5.1.5

Кореляційні зв’язки об'єму запального і фібротичного ураження ЛШ в 1-й місяць від початку захворювання та даних ехокардіографічного обстеження хворих з міокардитом через 6 місяців спостереження

Показник	Пацієнти 1А групи	
	Запальні зміни (кількість сегментів)	Фібротичні зміни (кількість сегментів)
ІКДО ЛШ	r = 0,62; P<0,02	r = 0,50; P<0,05
ФВ ЛШ	r = -0,82; P<0,01	r = -0,43; P<0,05
ПГСД	r = -0,85; P<0,01	r = -0,37; P<0,05
ЦГСД	r = -0,70; P<0,01	r = -0,15; P>0,05
РГСД	r = -0,20; P>0,05	r = 0,09; P>0,05
ШПГСД	r = -0,70; P<0,02	r = -0,22; P>0,05
ШЦГСД	r = -0,44; P<0,05	r = 0,03; P>0,05
ШРГСД	r = -0,14; P>0,05	r = 0,01; P>0,05

Щодо фібротичних змін в дебюті міокардиту, то кількість уражених ними сегментів ЛШ не мала настільки сильних кореляційних зв'язків з

ехокардіографічними показниками як у випадку із запальними змінами, однак тим не менше було виявлено прямий зв'язок з величиною ІКДО ЛШ (r = 0,50; P<0,05) і зворотні зв'язки з величинами ФВ ЛШ (r = -0,43; P<0,05) та ПГСД (r = -0,37; P<0,05) через 6 місяців спостереження.

І, нарешті, перейдемо до характеристики кореляційних зв'язків між патологічними змінами, виявленими при МРТ серця в дебюті захворювання і наявністю порушень серцевого ритму через 6 місяців спостереження у хворих 1А групи, відповідні дані представлено в таблиці 5.1.6.

Таблиця 5.1.6

Кореляційні зв’язки об'єму запального і фібротичного ураження ЛШ в 1-й місяць від початку захворювання та даних Холтерівського моніторування ЕКГ через 6 місяців у хворих з міокардитом

Показник	Пацієнти 1А групи	
	Запальні зміни (кількість сегментів)	Фібротичні зміни (кількість сегментів)
ШЕ	r = 0,23; P>0,05	r = 0,74; P<0,01
НШЕ	r = 0,14; P>0,05	r = 0,79; P<0,01
Наявність НШТ	r = 0,38; P<0,05	r = 0,85; P<0,01
Наявність ФП	r = -0,11; P>0,05	r = 0,16; P>0,05
Наявність БНПГ	r = -0,09; P>0,05	r = 0,44; P<0,05

В результаті проведення кореляційного аналізу було встановлено, що кількість уражених запальними змінами сегментів ЛШ в дебюті захворювання має лише слабку достовірну асоціацію із присутністю епізодів НШТ через 6 місяців (r = 0,38; P<0,05). Натомість на основі отриманих результатів можна стверджувати, що чим більше сегментів уражених фібротичними змінами вже

в 1-й місяць від початку захворювання, тим вища ймовірність тривалої персистенції ШЕ (r = 0,74; P<0,01), НШЕ (r = 0,79; P<0,01) та епізодів НШТ (r = 0,85; P<0,01).

Отже, підсумовуючи результати комплексного кореляційного аналізу в 1А групі можна стверджувати, що вираженість дилатації і систолічної дисфункції ЛШ, а також об'єм його запального і фібротичного ураження через 6 місяців мали чіткий взаємозв'язок із активністю імунопатологічних реакцій в дебюті захворювання. Крім того, було встановлено прямі асоціативні зв'язки між кількістю сегментів уражених фібротичними змінами в дебюті міокардиту та персистенцією шлуночкових і надшлуночкових порушень ритму, в тому числі епізодів НШТ.

Далі наводимо результати комплексного кореляційного аналізу в 1Б групі хворих, які отримували 6-місяцний курс лікування ГК. В таблиці 5.1.7 представлено результати вивчення асоціативних зв'язків між рівнем експресії TLR2 та TLR4 в дебюті захворювання до призначення імуносупресивної терапії та концентраціями цитокінів через 6 місяців спостереження. На відміну від 1А групи в 1Б групі кількість і сила цих зв'язків була суттєво меншою, що вірогідно є свідченням порушення прямої залежності між активністю синтезу цитокінів і експресією TLR під впливом імуносупресивної терапії [41].

Наступним кроком комплексного кореляційного аналізу стало вивчення впливу імунологічних біомаркерів, визначених в дебюті захворювання на структурно-функціональні показники через 6 місяців спостереження у хворих, які отримували лікування ГК (табл. 5.1.8). І тут так само в групах 1А та 1Б було виявлено відмінності, сутність яких полягала насамперед в тому, що кількість і сила кореляційних зв'язків в 1Б групі були значно меншими порівняно із такими в 1А групі. Так, наприклад, один з ключових показників при динамічному спостереженні за хворими з дилатацією серця - ІКДО ЛШ, визначений через 6 місяців спостереження, взагалі не мав достовірних зв'язків із концентрацією прозапальних цитокінів в дебюті захворювання.

Таблиця 5.1.7

Кореляційні зв'язки активності експресії Toll like рецепторів 2 і 4-го типу у хворих з гострим міокардитом в дебюті захворювання із вмістом цитокінів через 6 місяців спостереження у хворих 1Б групи

Показник	Пацієнти 1Б групи	
	TLR2	TLR4
Л-1β	r = -0,11; P>0,05	r = 0,42; P<0,05
ІЛ-6	r = 0,30; P>0,05	r = 0,19; P>0,05
ІЛ-17А	r = 0,21; P>0,05	r = 0,44; P<0,05
ФНП-α	r = 0,10; P>0,05	r = 0,28; P>0,05
ІЛ-10	r = 0,11; P>0,05	r = -0,03; P>0,05

Величини ФВ ЛШ і ПГСД все ж достовірно корелювали із вмістом ІЛ-1β, однак сила цих зв'язків була меншою аніж в 1А групі. Що стосується наявності змін на МРТ через 6 місяців спостереження, то вони взагалі не корелювали із концентраціями прозапальних цитокінів в дебюті захворювання, за виключенням прямого зв'язку між вмістом ФНП-α в 1-й місяць від початку захворювання і присутністю відстроченого контрастування через 6 місяців, тобто наявністю набряку міокарду [2, 41].

Таблиця 5.1.8

Кореляційні зв’язки вмісту прозапальних цитокінів в дебюті захворювання та показників структурно-функціонального стану серця через 6 місяців спостереження у хворих з міокардитом в 1Б групі

Показник	Пацієнти 1Б групи		
	ІЛ-1β	ФНП-α	ІЛ-17А
ІКДО ЛШ	r = 0,21; P>0,05	r = 0,21; P>0,05	r = 0,12; P>0,05
ФВ ЛШ	r = -0,51; P<0,05	r = -0,41; P<0,05	r = 0,20; P>0,05
ПГСД	r = -0,38; P<0,05	r = -0,11; P>0,05	r = -0,01; P>0,05
ЦГСД	r = 0,10; P>0,05	r = -0,13; P>0,05	r = 0,02; P>0,05
Раннє контрастування на Т1 зображеннях (гіперемія)	r = 0,21; P>0,02	r = 0,14; P>0,05	r = 0,23; P>0,05
Посилення інтенсивності Т2 сигналу (набряк)	r = 0,23; P>0,05	r = 0,03; P>0,05	r = -0,03; P>0,05
Відстрочене контрастування (некроз/фіброз)	r = 0,15; P>0,05	r = 0,45; P<0,05	r = -0,12; P>0,05

Додатково представимо результати кореляційного аналізу між такими імунологічними показниками як активність РБТЛм, титром АТм, концентрація IgM, визначеними в 1-й місяць від початку захворювання, і структурно-функціональними показниками через 6 місяців спостереження (табл. 5.1.9). Тут так само в 1Б групі ми не спостерігали такої кількості асоціативних зв'язків між імунологічними маркерами та структурно-функціональними показниками як в 1А групі, а сила декількох достовірних кореляційних зв'язків ФВ ЛШ та ПГСД з титром АТм була значно меншою.

Таблиця 5.1.9

Кореляційні зв'язки між концентрацією імунологічних маркерів в 1-й місяць від початку захворювання та показниками структурно-функціонального стану серця через 6 місяців спостереження в 1Б групі

Показник	Пацієнти 1Б групи		
	РБТЛм	Титр АТм	IgM
ІКДО ЛШ	r = 0,35; P<0,05	r = 0,24; P>0,05	r = 0,11; P>0,05
ФВ ЛШ	r = -0,13; P>0,05	r = -0,41; P<0,05	r = 0,13; P>0,05
ПГСД	r = -0,07; P>0,05	r = -0,35; P<0,05	r = 0,02; P>0,05
ЦГСД	r = -0,12; P>0,05	r = 0,24; P>0,05	r = -0,10; P>0,05
Раннє контрастування на Т1 зображеннях (гіперемія)	r = -0,12; P>0,05	r = 0,22; P>0,05	r = -0,09; P>0,05
Посилення інтенсивності Т2 сигналу (набряк)	r = 0,19; P>0,05	r = 0,23; P>0,05	r = 0,07; P>0,05
Відстрочене контрастування (некроз/фіброз)	r = 0,44; P<0,05	r = 0,41; P<0,05	r = -0,03; P>0,05

Слід сказати, що наявні через 6 місяців спостереження патологічні зміни на МРТ взагалі не корелювали з імунологічними показниками, представленими в табл. 5.1.9, за виключенням присутності відстроченого контрастування.

І нарешті, навіть рівні кардіоспецифіних антитіл до кардіального міозину та β_1-рецептора в 1Б групі не мали настільки переконливих зв'язків зі структурно-функціональними показниками, що характеризують дилатацію та

систолічну функцію ЛШ, як в 1А групі (табл. 5.1.10). Звертає на себе увагу той факт, що в 1Б групі сила кореляційних зв'язків між високим вмістом кардіоспецифіних антитіл в дебюті захворювання і присутністю відстроченого контрастування через 6 місяців спостереження була навіть більшою ніж в 1А групі [2, 31].

Таблиця 5.1.10

Кореляційні зв’язки вмісту кардіоспецифічних антитіл в 1-й місяць від початку захворювання та показників структурно-функціонального стану серця через 6 місяців спостереження у хворих з міокардитом в 1Б групі

Показник	Пацієнти 1Б групи	
	АТ до β_1-АР	АТ до міозину
ІКДО ЛШ	r = 0,42; P<0,05	r = 0,25; P>0,05
ФВ ЛШ	r = -0,50; P<0,05	r = -0,36; P<0,05
ПГСД	r = -0,44; P<0,05	r = -0,30; P>0,05
ЦГСД	r = -0,19; P>0,05	r = -0,39; P<0,05
РГСД	r = 0,10; P>0,05	r = -0,21; P>0,05
Раннє контрастування на Т1 зображеннях (гіперемія)	r = 0,12; P>0,05	r = 0,10; P>0,05
Посилення інтенсивності Т2 сигналу (набряк)	r = -0,02; P>0,05	r = 0,20; P>0,05
Відстрочене контрастування (некроз/фіброз)	r = 0,79; P<0,01	r = 0,74; P<0,01

На завершення представимо результати кореляційного аналізу в 1Б групі, що був присвячений вивченню взаємозв'язків між кількістю сегментів ЛШ, уражених запальними і фібротичними змінами в дебюті захворювання, і

ехокардіографічними показниками в 1Б групі. В цілому картина в 1Б групі тут нагадує результати, отримані в 1А групі, однак звертає на себе увагу той факт, що в 1Б групі сила і кількість кореляційних зв'язків структурно-функціональних показників з фібротичними змінами більша аніж в 1А групі, а з запальними змінами міокарду навпаки менша.

Таблиця 5.1.11

Кореляційні зв’язки об'єму запального і фібротичного ураження ЛШ в 1-й місяць від початку захворювання та даних ехокардіографічного обстеження хворих з міокардитом через 6 місяців спостереження в 1Б групі

Показник	Пацієнти 1Б групи	
	Запальні зміни (кількість сегментів)	Фібротичні зміни (кількість сегментів)
ІКДО ЛШ	r = 0,51; P<0,05	r = 0,64; P<0,02
ФВ ЛШ	r = -0,42; P<0,05	r = -0,61; P<0,02
ПГСД	r = -0,45; P<0,05	r = -0,77; P<0,01
ЦГСД	r = -0,20; P>0,05	r = -0,45; P<0,05
РГСД	r = 0,16; P>0,05	r = -0,04; P>0,05
ШПГСД	r = -0,41; P<0,05	r = -0,42; P<0,05
ШЦГСД	r = -0,24; P>0,05	r = 0,03; P>0,05
ШРГСД	r = -0,14; P>0,05	r = 0,01; P>0,05

По аналогії з 1А групою в 1Б групі всі порушення ритму і провідності, за виключенням фібриляції передсердь, що реєструвалися через 6 місяців від дебюту захворювання, корелювали із більшою кількістю сегментів ЛШ, в яких

в 1-й місяць від початку міокардиту, було присутнє відстрочене контрастування (табл. 5.1.12).

Таблиця 5.1.12

Кореляційні зв’язки об'єму запального і фібротичного ураження ЛШ в 1-й місяць від початку захворювання та даних Холтерівського моніторування ЕКГ через 6 місяців у хворих з міокардитом

Показник	Пацієнти 1А групи	
	Запальні зміни (кількість сегментів)	Фібротичні зміни (кількість сегментів)
ШЕ	r = 0,12; P>0,05	r = 0,61; P<0,02
НШЕ	r = -0,13; P>0,05	r = 0,59; P<0,02
Наявність НШТ	r = 0,44; P<0,05	r = 0,75; P<0,01
Наявність ФП	r = 0,20; P>0,05	r = 0,10; P>0,05
Наявність БНПГ	r = 0,12; P>0,05	r = 0,50; P<0,05

Отже, підсумовуючи вищенаведене, необхідно сказати, що призначення імуносупресивної терапії призводить до порушення балансу між активністю імунопатологічних реакцій в дебюті захворювання і зниженням скоротливої здатності та дилатацією ЛШ через 6 місяців спостереження, що ми спостерігали в 1А групі пацієнтів, котрим імуносупресивна терапія не призначалась. Більше того, призначення 6-місячного курсу імуносупресивної терапії, згідно даних кореляційного аналізу, призводило до зменшення патологічного впливу імунологічної гіперреактивності на показники, що характеризують систолічну функцію і розміри серця. З іншого боку, у хворих 1Б групи в більшій мірі ніж в 1А групі, активність імунопатологічних реакцій в дебюті захворювання асоціювалась з присутністю фібротичних змін, а об'єм фібротичного ураження в 1-й місяць від початку захворювання мав чіткий

зв'язок із порушенням скоротливої здатності і дилатацією серця. Все це в купі з даними порівняльного аналізу результатів МРТ серця в 1А та 1Б групі, що свідчить про більшу частоту виявлення відстроченого контрастування в 1Б групі і більшу кількість сегментів ЛШ, уражених ним, дає можливість зробити припущення, що ГК можуть потенціювати фібротичні процеси в міокарді, які в подальшому обумовлюють персистенцію порушення скоротливої здатності і дилатацію ЛШ, а також порушення серцевого ритму і провідності [2, 39, 41].

5.2 Вивчення взаємозв'язків імунологічних біомаркерів та структурно-функціональних показників, що визначались в різні строки від початку захворювання у хворих з гострим міокардитом зі збереженою ФВ ЛШ (2-га група)

Слід одразу зазначити, що у порівнянні з 1А групою в 2-й групі при проведенні кореляційного аналізу сила і кількість асоціативних зв'язків між імунологіними показниками, визначеними в 1-й місяць від початку захворювання, та показниками структурно-функціонального стану серця через 6 місяців були суттєво меншими. Згідно даних, представлених в таблиці 5.2.1 серед ехокардіографічних показників лише ПГСД ЛШ, визначена через 6 місяців спостереження, мала слабкий достовірний зворотній зв'язок із рівнем ІЛ-1β в дебюті захворювання [2, 86].

Крім цього, було відмічено достовірні прямі зв'язки невеликої сили між наявністю раннього контрастування через 6 місяців та високими концентраціями ІЛ-1β ($r = 0,40$; $P<0,05$) і ФНП-α ($r = 0,37$; $P<0,05$) в 1-й місяць від початку захворювання.

Таблиця 5.2.1

Кореляційні зв’язки вмісту прозапальних цитокінів в дебюті захворювання та показників структурно-функціонального стану серця через 6 місців спостереження у хворих з міокардитом

Показник	Пацієнти 2-ї групи		
	ІЛ-1β	ФНП-α	ІЛ-17А
ІКДО ЛШ	r = 0,22; P>0,05	r = 0,11; P>0,05	r = 0,04; P>0,05
ФВ ЛШ	r = -0,23; P>0,05	r = -0,20; P>0,05	r = 0,12; P>0,05
ПГСД	r = -0,42; P<0,05	r = -0,10; P>0,05	r = -0,03; P>0,01
ЦГСД	r = 0,06; P>0,05	r = 0,14; P>0,05	r = 0,11; P>0,05
Раннє контрастування на Т1 зображеннях (гіперемія)	r = 0,40; P<0,05	r = 0,37; P<0,05	r = 0,20; P>0,05
Посилення інтенсивності Т2 сигналу (набряк)	r = 0,13; P>0,05	r = 0,11; P>0,05	r = -0,02; P>0,05
Відстрочене контрастування (некроз/фіброз)	r = 0,03; P>0,05	r = 0,11; P>0,05	r = -0,10; P>0,05

При аналізі взаємозв'язку між кількістю уражених запальними і фібротичними змінами сегментів ЛШ в дебюті захворювання та ехокардіографічними показниками через 6 місяців спостереження у хворих 2-ї групи також не простежувалося чітких асоціацій (табл. 5.2.2). Виявлено лише слабкий зв'язок кількості сегментів, уражених запальним процесом в дебюті захворювання та величинами ПГСД (r = -0,34; P<0,05) і ШПГСД (r = -0,38; P<0,05) через півроку, наявність якого, на нашу думку, є недостатньою для того, щоб можна було судити про суттєвий вплив цих запальних змін на скоротливу здатність ЛШ через 6 місяців [85, 86].

Таблиця 5.2.2

Кореляційні зв’язки об'єму запального і фібротичного ураження ЛШ в дебюті захворювання та даних ехокардіографічного обстеження через 6 місяців спостереження в 2-й групі

Показник	Пацієнти 2-ї групи	
	Запальні зміни (кількість сегментів)	Фібротичні зміни (кількість сегментів)
ІКДО ЛШ	r = 0,19; P>0,05	r = 0,11; P>0,05
ФВ ЛШ	r = -0,12; P>0,05	r = -0,10; P>0,05
ПГСД	r = -0,34; P<0,05	r = -0,12; P>0,05
ЦГСД	r = -0,10; P>0,05	r = -0,04; P>0,05
РГСД	r = -0,02; P>0,05	r = 0,07; P>0,05
ШПГСД	r = -0,38; P<0,05	r = -0,11; P>0,05
ШЦГСД	r = 0,10; P>0,05	r = 0,07; P>0,05
ШРГСД	r = -0,18; P>0,05	r = 0,12; P>0,05

Тим не менше, за результатами кореляційного аналізу між даними, отриманими при проведенні МРТ серця в 1-й місяць від початку захворювання, та результатами ХМЕКГ, що проводився через 6 місяців спостереження, все ж було виявлено достатньо велику кількість асоціативних зв'язків помірної сили (табл. 5.2.3).

Таблиця 5.2.3

Кореляційні зв’язки об'єму запального і фібротичного ураження ЛШ в 1-й місяць від початку захворювання та даних Холтерівського моніторування ЕКГ через 6 місяців у хворих з міокардитом

Показник	Пацієнти 2-ї групи	
	Запальні зміни (кількість сегментів)	Фібротичні зміни (кількість сегментів)
ШЕ	r = 0,25; P>0,05	r = 0,53; P<0,05
НШЕ	r = 0,22; P>0,05	r = 0,54; P<0,02
Наявність НШТ	r = 0,41; P<0,05	r = 0,65; P<0,02
Наявність ФП	r = -0,11; P>0,05	r = 0,42; P<0,05
Наявність БНПГ	r = -0,09; P>0,05	r = 0,24; P>0,05

Наявність порушень ритму через 6 місяців спостереження корелювала в першу чергу із більшим об'ємом фібротичного ураження ЛШ в дебюті захворювання: так було встановлено прямі кореляційні зв'язки між кількістю сегментів, в яких визначалось відстрочене контрастування (фібротичні зміни) та кількістю ШЕ (r = 0,53; P<0,05), НШЕ (r = 0,54; P<0,02), присутністю епізодів НШТ (r = 0,65; P<0,02) і ФП (r = 0,42; P<0,05).

Таким чином, в результаті проведення комплексного кореляційного аналізу у хворих 2-ї групи, на відміну від 1А групи, не було встановлено значимого впливу активності імунопатологічних реакцій на структурно-функціональні показники через 6 місяців спостереження. Так само не було отримано даних, що свідчили б на користь наявності асоціативного зв'язку між кількістю уражених запальними і фібротичними змінами сегментів ЛШ в 1-й місяць та наявністю дилатації і порушення скоротливої здатності ЛШ через 6 місяців. Отримані результати, вірогідно, можна пояснити відсутністю як виражених порушень в імунному статусі у хворих 2-ї групи, так і невеликим

об'ємом запального і фібротичного ураження ЛШ, що не могло призвести до його суттєвої дилатації і систолічної дисфункції. Однак можна стверджувати, що присутність відстроченого контрастування в дебюті захворювання у хворих 2-ї групи, не дивлячись на відсутність дилатації і виражених порушень скоротливої функції ЛШ, асоціювалась із персистенцією порушень серцевого ритму протягом 6-ти місяців.

5.3. Вивчення впливу активності імунопатологічних реакцій в дебюті захворювання на показники структурно-функціонального стану серця через 6 і більше місяців спостереження у хворих з гострим міокардитом.

З метою встановлення впливу активності імунопатологічних реакцій в дебюті міокардиту на структурно-функціональні показники, що характеризують об'єм порожнини ЛШ та його скоротливу здатність в дисертаційній роботі було проведено визначення точного критерію Фішера та критерію X^2 Пірсона між імунологічними біомаркерами, визначеними в 1-й місяць від початку гострого міокардиту та ехокардіографічними показниками і змінами МРТ серця через 6 місяців спостереження у хворих 1А групи.

Перед тим як перейти до представлення результатів впливу активності імунопатологічних реакцій на структурно-функціональний стан серця наведемо результати вивчення впливу активності експресії Toll-like рецепторів 2-го і 4-го типу в дебюті захворювання на тривале підвищення концентрацій прозапальних цитокінів в сироватці крові. Шляхом визначення точного критерію Фішера було доведено, що висока активність експресії TLR2 (≥ 7,0 СІФ) в 1-й місяць від дебюту захворювання у хворих 1А групи мала статистично достовірний вплив на високий вміст ФНП-α (≥ 15,0 пг/мл) та ІЛ-1β (≥ 6,0 пг/мл) через 6 місяців – значення критерію Фішера склали (P = 0,030) та (P = 0,022) відповідно. Отримані дані відповідають раніше представленим результатам кореляційного аналізу та підтверджуються за допомогою

визначення критерію X^2 Пірсона, значення якого склало для ФНП-α (5,612), а для ІЛ-1β (7,110) – результати більше критичного значення (3,841) при P=0,05 для 1 ступеня свободи. Стосовно TLR4, то активність їх експресії на моноцитах (≥ 12,0 СІФ) так само мала достовірний вплив на вміст в сироватці крові прозапальних цитокінів - ФНП-α (≥ 15,0 пг/мл) та ІЛ-1β (≥ 6,0 пг/мл) - значення критерію Фішера склало (P = 0,017) та (P = 0,012) відповідно, при цьому значення критерію X^2 Пірсона склало для ФНП-α (7,164), а для ІЛ-1β (8,219) і було вище критичного (6,635) при P=0,01. Отже за допомогою визначення точного критерію Фішера та критерію X^2 Пірсона було доведено, що високa активність експресії Toll-like рецепторів 2-го і 4-го типу у хворих 1А групи в дебюті захворювання обумовлює довготривале підвищення вмісту прозапальних цитокінів - ФНП-α та ІЛ-1β [2].

При вивченні впливу високої концентрації прозапальних цитокінів в 1-й місяць від початку захворювання на структурно-функціональні показники, визначені через 6 місяців спостереження, було показано, що високий вміст ФНП-α (≥ 15,0 пг/мл) та ІЛ-1β (≥ 6,0 пг/мл) в дебюті захворювання мав прямий зв'язок з наявністю систолічної дисфункції ЛШ (ФВ ≤ 40%) через півроку – значення точного критерію Фішера склали (P = 0,029) та (P = 0,019) відповідно. Так само вміст ФНП-α (≥ 15,0 пг/мл) та ІЛ-1β (≥ 6,0 пг/мл) мав прямий асоціативний зв'язок із низьким показником ПГСД (≤7,0%) через 6 місяців спостереження - значення точного критерію Фішера склали (P = 0,027) та (P = 0,025) відповідно [39].

Аналіз впливу високого вмісту прозапальних цитокінів в 1-й місяць від дебюту захворювання на присутність запальних змін міокарду (раннього контрастування на Т1-зважених зображеннях та посилення інтенсивності Т2-сигналу, що свідчать про набряк і гіперемію міокарду) через 6 місяців спостереження показав, що значення точного критерію Фішера склало (P = 0,017) та (P = 0,008) відповідно. Додатковим підтвердженням цього впливу слугувало значення критерію X^2 Пірсона, що становило для концентрації

ФНП-α ≥ 15,0 пг/мл - 7,164, а для вмісту ІЛ-1β ≥ 6,0 пг/мл - (8,219) і було вище критичного (6,635) при P=0,01.

Шляхом визначення точного критерію Фішера було доведено вплив високого вмісту антиміозинових АТ (≥ 3,0 од. опт. пл.) та АТ до до β_1-адренорецептора (≥ 0,35 од. опт. пл.) в 1-й місяць від дебюту міокардиту на наявність активних запальних змін міокарду (раннього контрастування на Т1-зображеннях та посилення інтенсивності сигналу на Т2 зображеннях) через 6 місяців спостереження – (P = 0,023) та (P = 0,031) відповідно. Отримані дані було підтверджено за допомогою критерію X^2 Пірсона, що склав для антиміозинових АТ - 5,478, а для АТ до β_1-адренорецептора 4,870 - результат більше критичного значення (3,841) при P=0,05 для 1 ступеня свободи.

Крім цього, у хворих 1А групи було доведено прямий вплив високої сенсибілізації лімфоцитів до тканин міокарду (РБТЛм ≥7,0 %) в 1-й місяць від дебюту міокардиту на наявність систолічної дисфункції ЛШ (ФВ ≤40%) через 6 місяців спостереження – значення точного критерію Фішера склало (P = 0,041). Також високий вміст антиміозинових АТ та АТ до β_1-адренорецептора в 1-й місяць від початку захворювання асоціювався із наявністю систолічної дисфункції ЛШ (ФВ ≤ 40%) через 6 місяців спостереження: значення точного критерію Фішера склали (P = 0,043) та (P = 0,029) відповідно, а значення критерію X^2 Пірсона (5,191) та (5,561) - результат більше критичного значення (3,841) при P=0,05 для 1 ступеня свободи.

Під час комплексного статистичного аналізу із визначенням точного критерію Фішера та критерію X^2 Пірсона звернула на себе увагу наявність взаємозв'язку між високим рівнем експресії TLR2 (≥ 7,0 СІФ) та TLR4 (≥ 12,0 СІФ) на поверхні моноцитів в 1-й місяць від початку міокардиту та присутністю патологічних змін при проведенні МРТ серця через 6 місяців від дебюту захворювання (табл. 5.3.1). Так, через 6 місяців достовірне значення точного критерію Фішера щодо присутності раннього і відстроченого контрастування на Т1-зображеннях було отримано для високої активності як TLR2, так і TLR4 в 1-й місяць від початку захворювання, що є свідченням

можливої прогностичної ролі високого рівня експресії TLR2 і TLR4 в аспекті присутності запальних і фібротичних змін міокарду через 6 місяців спостереження [2].

Таблиця 5.3.1

Значення точного критерію Фішера, що характеризують взаємозв'язок між високим рівнем експресії TLR2 та TLR4 на моноцитах в дебюті захворювання і присутністю патологічних змін при МРТ серця через 6 місяців спостереження

Зміни при МРТ серця через 6 міс.	Критерій Фішера	
	TLR2	TLR4
Раннє контрастування на Т1 зображеннях (гіперемія)	P = 0,025	P = 0,017
Посилення інтенсивності Т2 сигналу (набряк)	P = 0,063	P = 0,012
Відстрочене контрастування (некроз/фіброз)	P = 0,032	P = 0,007

Крім цього, очевидно, що високий рівень експресії TLR2 (≥ 7,0 СІФ) і TLR4 (≥ 15,0 СІФ) в 1-й місяць від початку міокардиту є предиктором наявності фібротичних змін міокарду через 6 місяців спостереження. Слід зауважити, що особливо високу достовірність в плані асоціації із присутністю відстроченого контрастування (фібротичними зміна міокарду) продемонстрував високий рівень експресії TLR4 в дебюті захворювання – значення точного критерію Фішера склало (P = 0,007) відповідно через півроку від початку міокардиту.

Ці дані було підтверджено високою достовірністю критерію X^2 Пірсона, що становив для прямого зв'язку між показником експресії TLR4 ≥ 15,0 СІФ в 1-й місяць від дебюту захворювання та присутністю фібротичних змін через 6

місяців – (8,213), що таким чином було вище критичного значення (6,635) для P=0,01.

Результати вивчення впливу кількості уражених запальним процесом сегментів ЛШ в 1-й місяць від початку захворювання на ехокардіографічні показники, які характеризують розмір порожнини ЛШ і його скоротливу здатність через 6 і 12 місяців спостереження представлені в таблиці 5.3.2.

Таблиця 5.3.2

Значення точного критерію Фішера, що характеризують вплив кількості сегментів ЛШ, уражених запальним процесом в 1-й місяць від початку захворювання на ехокардіографічні показники через 6 і 12 місяців спостереження

Ехокардіографічні показники	Критерій Фішера для запального ураження ≥ 6 сегментів ЛШ	
	Через 6 місяців	Через 12 місяців
ІКДО ЛШ ≥ 95 мл/м^2	P = 0,023	P = 0,042
ІКСО ЛШ ≥ 55 мл/м^2	P = 0,021	P = 0,041
ФВ ЛШ ≤ 40%	P = 0,028	P = 0,030
ПГСД ≤ 7,0%	P = 0,020	P = 0,031
ЦГСД ≤ 6,0%	P = 0,035	P = 0,047
РГСД ≤ 20,0%	P = 0,061	P = 0,039
ШПГСД ≤ 0,70 с$^{-1}$	P = 0,033	P = 0,040
ШЦГСД ≤ 0,60 с$^{-1}$	P = 0,036	P = 0,048
ШРГСД ≤ 1,20 с$^{-1}$	P = 0,066	P = 0,053

Отримані за допомогою статистичного аналізу із визначенням точного критерію Фішера дані свідчать про чітку пряму асоціацію дилатації ЛШ та зниження його скоротливої здатності із наявністю раннього контрастування на Т1-зважених МР-зображеннях та посилення інтенсивності сигналу на Т2-зображеннях в ≥ 6-ти сегментах ЛШ в дебюті захворювання, про що свідчать достовірні значення критерію Фішера для ІКДО ≥ 95 мл/м^2, ІКСО ≥ 55 мл/м^2 та ФВ ЛШ ≤ 40%, показників ПГСД ≤ 7,0%, ШПГСД ≤ 0,70 с$^{-1}$, ЦГСД ≤ 6,0% через 6 місяців спостереження. Із цього можна заключити, що великий об'єм запального ураження ЛШ в дебюті захворювання є предиктором його тривалої дилатації та порушення скоротливої здатності у хворих з гострим міокардитом [2].

Наступним кроком став розрахунок точного критерію Фішера та критерію X^2 Пірсона з метою визначення впливу запального і фібротичного ураження серця на наявність і кількість порушень серцевого ритму.

В результаті проведеного статистичного аналізу було встановлено, що наявність відстроченого контрастування при проведенні МРТ серця в 1-й місяць від початку захворювання у хворих 1А групи має прямий вплив на присутність епізодів НШТ через 6, 12 і 24 місяці спостереження: значення точного критерію Фішера були достовірними і склали (Р = 0,016), (Р = 0,011) і (Р = 0,014) відповідно.

Отримані результати було підтверджено за допомогою визначення критерію X^2 Пірсона значення якого для наявності епізодів НШТ склали: через 6 місяців - (5,323), через 12 місяців (7,119), а через 24 місяці - (6,872), тобто були більше критичного значення (3,841) при Р=0,05 для 1 ступеня свободи. Так само було доведено достовірний вплив об'єму фібротичного ураження на наявність епізодів НШТ в ті самі строки від дебюту міокардиту: за умови наявності фібротичних змін в ≥ 5 сегментах ЛШ в дебюті захворювання для присутності епізодів НШТ через 6 місяців спостереження значення точного критерію Фішера склало (Р = 0,006), через 12 місяців - (Р = 0,011), а через 24 місяці - (Р = 0,016). Значення критерію X^2 Пірсона для зв'язку між присутністю

відстроченого контрастування в 5-ти або більше сегментах ЛШ в дебюті захворювання і наявністю епізодів НШТ склали через 6 місяців (6,71), через 12 місяців (6,39), а через 12 місяців (5,22) - результат більше критичного значення (3,841) при P=0,05 для 1 ступеня свободи.

Що стосується об'єму запального ураження, то присутність раннього контрастування на Т1-зображеннях і посилення інтенсивності МР-сигналу на Т2 зображеннях в ≥ 6 сегментах ЛШ в 1-й місяць від початку захворювання мала прямий вплив на наявність епізодів НШТ в дебюті захворювання (P = 0,029) та через 6 місяців спостереження (P = 0,044).

Слід зазначити, що присутність прямого зв'язку між об'ємом запального ураження міокарду ЛШ і наявністю епізодів НШТ, так само як в 1-й місяць, простежувалась і через 6 та 12 місяців спостереження у хворих, в яких тривало зберігались МР-ознаки персистуючого запального процесу в міокарді з ураженням 6-ти або більше сегментів ЛШ: значення точного критерію Фішера склали (P = 0,022) через півроку та (P = 0,026) через рік спостереження [31].

Наведемо також дані статистичного аналізу на основі визначення точного критерію Фішера щодо зв'язку кількості сегментів ЛШ, уражених запальними і фібротичними змінами в 1-й місяць від початку захворювання і присутністю порушень ритму і провідності в 1-й місяць та через 6 місяців спостереження (табл. 5.3.3 та табл. 5.3.4).

Згідно даних, представлених в таблиці, наявність великого об'єму запального і фібротичного ураження ЛШ обумовлює присутність більшої кількості шлуночкових і надшлуночкових екстрасистол як в 1-й місяць від початку захворювання, так і через 6 місяців спостереження. При цьому наявність фібриляції передсердь не мала достовірного взаємозв'язку ні з кількістю сегментів, уражених запальними змінами, ні з кількістю сегментів, в яких виявлялись фібротичні зміни, а наявність БНПГ через 6 місяців мала достовірний зв'язок із більшим об'ємом фібротичного ураження ЛШ.

Таблиця 5.3.3

Значення точного критерію Фішера, що характеризують вплив запальних і фібротичних змін міокарду на наявність порушень ритму і провідності в 1-й місяць від дебюту захворювання

Дані ХМЕКГ в 1-й міс.	Критерій Фішера	
	Запальне ураження ≥ 6 сегментів	Фібротичне ураження ≥ 5 сегментів
ШЕ ≥3,0%	P = 0,033	P = 0,012
НШЕ ≥3,0%	P = 0,023	P = 0,011
Наявність ФП	P = 0,065	P = 0,077
Наявність БНПГ	P = 0,054	P = 0,042
Дані ХМЕКГ через 6 міс.	Критерій Фішера	
ШЕ ≥3,0%	P = 0,024	P = 0,029
НШЕ ≥3,0%	P = 0,039	P = 0,019
Наявність ФП	P = 0,079	P = 0,085
Наявність БНПГ	P = 0,069	P = 0,033

5.4 Побудова математичних моделей для прогнозування клінічного перебігу міокардиту

Найбільш значущу роль, щодо збереження зниженої ФВ ЛШ через 12 місяців після дебюту дифузного міокардиту в 1А групі було встановлено на основі вивчення відношення шансів і довірчих інтервалів для підвищеного вмісту $CD3^+8^+$, концентрацій АТ до кардіального міозину (КМ) та до β_1-АР,

високої активності РБТЛм та експресії TLR2 і TLR4, низьких величин ФВ ЛШ і ПГСД та високого показника іКДО ЛШ, які визначались 1-й місяць від початку захворювання (табл. 5.4.1).

Таблиця 5.4.1

Роль лабораторних та інструментальних показників, визначених в перший місяць після початку міокардиту щодо збереження зниженої ФВ ЛШ через 12 місяців спостереження

Показник в перший місяць	Відношення шансів (OR)	Wilks' Lambda
$CD3^+8^+$	1,82 (CI 1,23 – 2,51; p<0,02)	0,431
$CD3^+16^+$	1,29 (CI 0,88 – 1,61; p<0,05)	0,291
$CD3^+19^+$	0,77 (CI 0,63 – 1,51; p>0,05)	0,209
РБТЛм	3,91 (CI 2,41 – 5,89; p<0,01)	0,461
IgM	0,86 (CI 0,71 – 1,05; p>0,05)	0,191
IgG	0,76 (CI 0,70 – 1,34; p>0,05)	0,178
Титр АТм	2,28 (CI 2,01 – 2,59; p<0,02)	0,350
АТ до КМ	2,75 (CI 2,31 – 3,54; p<0,02)	0,324
АТ до β_1-АР	2,20 (CI 1,69 – 2,84; p<0,05)	0,298
Експресія TLR2	2,01 (CI 1,69 – 2,43; p<0,05)	0,279
Експресія TLR4	4,21 (CI 2,82 – 5,72; p<0,01)	0,409
ФВ ЛШ	4,75 (CI 3,30 – 6,84; p<0,02)	0,511
іКДО ЛШ	5,22 (CI 3,19 – 7,34; p<0,01)	0,378
ПГСД	3,71 (CI 2,09 – 4,53; p<0,01)	0,487
ЦГСД	1,91 (CI 1,52 – 2,40; p<0,05)	0,299
РГСД	0,66 (CI 0,44 – 1,02; p>0,05)	0,096

Таким чином, було відібрано найбільш інформативні показники для створення прогностичної моделі персистуючого зниження ФВ ЛШ протягом 12 місяців.

Проведення повторних обстежень пацієнтів з дифузним міокардитом через 12 місяців спостереження дозволили побудувати прогностичну модель, використання якої з певною вірогідністю вже в перший місяць від початку захворювання дає можливість спрогнозувати персистенцію систолічної дисфункції ЛШ (ФВ ЛШ < 40 %) через 12 місяців [39].

Прогностичну модель було побудовано за допомогою дискримінантного аналізу, до складу моделі увійшли показники з найбільшими значеннями OR для збереження зниженої ФВ ЛШ та Wilks' Lambda і найменшими значеннями p, що були отримані в 1-й місяць від початку захворювання. Достовірність моделі складає: F = 3,88; P = 0,0367.

Основу моделі складають два рівняння, за допомогою яких вже в перший місяць від дебюту міокардиту можна оцінити вірогідність того чи іншого варіанту перебігу захворювання: Y_1 - для наявності збереженої ФВ ЛШ через 12 місяців спостереження, Y_0 - для наявності зниженої ФВ ЛШ.

$$Y_1 = -51{,}2 + 12{,}4\times CD3^+8^+ + 1{,}06\times \text{титр АТм} + 10{,}4\times \text{АТ до КМ} + 16{,}1\times \text{АТ до } \beta_1\text{-АР} + 2{,}61\times \text{РБТЛм} + 3{,}21 \times TLR2 + 4{,}77 \times TLR4 - 0{,}44\times \text{ФВ ЛШ} - 1{,}36\times \text{ПГСД} + 0{,}15\times \text{ІКДО ЛШ} \quad (5.4.1)$$

$$Y_0 = -77{,}1 + 14{,}4\times CD3^+8^+ + 1{,}18\times \text{титр АТм} ++ 9{,}44\times \text{АТ до КМ} + 15{,}2\times \text{АТ до } \beta_1\text{-АР} + 3{,}23\times \text{РБТЛм} + 3{,}07 \times TLR2 + 4{,}61 \times TLR4 - 0{,}49\times \text{ФВ ЛШ} - 1{,}51\times \text{ПГСД} + 0{,}16\times \text{ІКДО ЛШ} \quad (5.4.2)$$

Вірогідність наявності збереженої ФВ ЛШ через 12 місяців оцінюється за формулою:

$$Y_1/(Y_1 + Y_0)\times 100\% \quad (5.4.3)$$

Вірогідність наявності зниженої ФВ ЛШ через 12 місяців оцінюється за формулою:

$$Y_0/(Y_1 + Y_0)\times 100\% \quad (5.4.4)$$

Чутливість запропонованої моделі складає 82,1%, специфічність 80,1%. Позитивна прогностична цінність – 81,6%, негативна прогностична цінність - 76,0%.

Практична значущість даної модель очевидна, оскільки з її допомогою в перший місяць від дебюту гострого міокардиту з високою достовірністю можна прогнозувати подальший перебіг захворювання щодо можливості відновлення скоротливої функції ЛШ.

Крім цього на основі результатів статистичного аналізу і виявлення найбільш інформативних імунологічних маркерів та структурно-функціональних показників у хворих 1А групи було створено математичну модель для прогнозування збереження СН II або вище функціонального класу за класифікацією NYHA через 12 місяців спостереження [3, 87].

Математичну модель було побудовано також за допомогою дискримінантного аналізу, до складу моделі увійшли показники з найбільшими значеннями OR для персистенції II або вище ФК СН та Wilks' Lambda і найменшими значеннями p, що були отримані в 1-й місяць від початку захворювання. Достовірність моделі склала: F = 4,18 при P = 0,0211. До складу цієї моделі окрім імунологічних та ехокардіографічних показників нами було введено і дані МРТ, що характеризують кількість сегментів ЛШ, уражених запальними і фібротичними змінами.

В таблиці 5.4.2 представлена роль складових даної моделі щодо присутності у хворого СН II або вище функціонального класу через 12 місяців спостереження.

Таблиця 5.4.2

Роль лабораторних та інструментальних показників, визначених в перший місяць після початку міокардиту щодо присутності ≥ II ФК СН за NYHA через 12 місяців спостереження

Показник в перший місяць	Відношення шансів (OR)	Wilks' Lambda
РБТЛм	2,80 (CI 2,10 – 3,29; p<0,02)	0,284
Титр АТм	2,05 (CI 1,71 – 2,66; p<0,05)	0,301
АТ до кардіального міозину	2,81 (CI 2,40 – 3,67; p<0,02)	0,305
АТ до β_1-АР	2,74 (CI 1,99 – 3,22; p<0,02)	0,412
Експресія TLR2	3,22 (CI 2,43 – 4,09; p<0,01)	0,290
Експресія TLR4	4,21 (CI 2,82 – 5,72; p<0,01)	0,375
ФВ ЛШ	4,22 (CI 3,40 – 5,98; p<0,02)	0,333
іКДО ЛШ	6,43 (CI 4,88 – 8,30; p<0,01)	0,320
ПГСД	5,98 (CI 4,12 – 7,33; p<0,01)	0,390
ЦГСД	3,09 (CI 2,14 – 3,84; p<0,02)	0,269
Наявність ≥6 сегментів ЛШ із запальними змінами	4,08 (CI 3,39 – 4,83; p<0,01)	0,510
Наявність ≥5 сегментів ЛШ із фібротичними змінами	4,77 (CI 3,94 – 5,90; p<0,01)	0,457

Основу моделі складають два рівняння, за допомогою яких вже в перший місяць від дебюту міокардиту можна оцінити вірогідність того чи іншого варіанту перебігу захворювання: Y_1 - для наявності II або вище ФК СН для наявності I-го функціонального класу СН або ї через 12 місяців, Y_0 - для наявності I-го функціонального класу СН або її відсутності через 12 місяців.

$$Y_1 = -66{,}5 + 1{,}12\times \text{титр АТм} + 9{,}24\times \text{АТ до КМ} + 15{,}4\times \text{АТ до } \beta_1\text{-АР} + 2{,}88\times \text{РБТЛм} + 3{,}10 \times TLR2 + 4{,}65 \times TLR4 - 0{,}42\times \text{ФВ ЛШ} - 1{,}48\times \text{ПГСД} - 1{,}41\times \text{ЦГСД} + 0{,}17\times \text{ІКДО ЛШ} + 17{,}3 \text{ при } \geq 6 \text{ СЗЗ} + 14{,}9 \text{ при } \geq 5 \text{ СФЗ} \quad (5.4.5)$$

$$Y_0 = -53{,}2 + 1{,}22\times \text{титр АТм} + 9{,}44\times \text{АТ до КМ} + 16{,}0\times \text{АТ до } \beta_1\text{-АР} + 2{,}99\times \text{РБТЛм} + 3{,}03 \times TLR2 + 4{,}55 \times TLR4 - 0{,}51\times \text{ФВ ЛШ} - 1{,}52\times \text{ПГСД ПГСД} - 1{,}32\times \text{ЦГСД} + 0{,}16\times \text{ІКДО ЛШ} + 16{,}5 \text{ при } \geq 6 \text{ СЗЗ} + 15{,}9 \text{ при } \geq 5 \text{ СФЗ} \quad (5.4.6)$$

Примітка. КМ – кардіальний міозин, СЗЗ – сегменти з запальними змінами, СФЗ – сегменти з фібротичними змінами.

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

$$Y_1/(Y_1 + Y_0)\times 100\% \quad (5.4.7)$$

Вірогідність наявності I-го ФК СН або її відсутності через 12 місяців оцінюється за формулою:

$$Y_0/(Y_1 + Y_0)\times 100\% \quad (5.4.8)$$

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

Практична значущість даної модель очевидна, оскільки з її допомогою в перший місяць від дебюту гострого міокардиту з високою достовірністю можна прогнозувати подальший перебіг серцевої недостатності у хворого з міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ.

З метою побудови математичної моделі для прогнозування наявності пароксизмів НШТ через 12 місяців, на основі результатів динамічного спостереження в 1А групі, було використано дані ХМЕКГ і ЕхоКГ та результати МРТ серця, отримані в 1-й місяць від дебюту міокардиту, і найбільш значущу роль в наявності пароксизмів НШТ було встановлено для присутності частої ШЕ (≥1% від нормальних шлуночкових скорочень), ФВ ЛШ, ІКДО ЛШ, наявності відстроченого контрастування при МРТ серця, що свідчить при присутність фібротичних/некротичних змін міокарду, і кількості сегментів ЛШ, залучених в патологічний процес (табл. 5.4.3).

Таблиця 5.4.3

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

Показник в перший місяць від дебюту міокардиту	Відношення шансів (OR)	Wilks' Lambda
ШЕ (≥1%)	1,63 (CI 1,12 – 2,13; p<0,05)	0,271
ІКДО ЛШ	3,22 (CI 2,85 – 3,91; p<0,02)	0,294
ФВ ЛШ	2,32 (CI 2,01 – 2,61; p<0,01)	0,409
ПГСД	4,10 (CI 3,55 – 4,72; p<0,02)	0,316
ЦГСД	2,19 (CI 1,46 – 3,02; p<0,05)	0,337
Наявність відстроченого контрастування	4,62 (CI 3,86 – 5,11; p<0,01)	0,422
Наявність ≥5 сегментів ЛШ із фібротичними змінами	7,19 (CI 4,36 – 10,01; p<0,01)	0,539
Наявність ≥6 сегментів ЛШ із запальними змінами	4,62 (CI 3,70 – 6,12; p<0,02)	0,407

Наступним кроком стала побудова прогностичної моделі за допомогою дискримінантного аналізу, до складу моделі увійшли показники з найбільшими значеннями OR для наявності епізодів НШТ через 12 місяців та Wilks' Lambda і найменшими значеннями p, що були отримані в 1-й місяць від початку захворювання. Достовірність моделі складає: F = 2,93; P = 0,035.

Запропонована модель складається з двох рівнянь, за допомогою яких вже в перший місяць від дебюту дифузного міокардиту після отримання результатів ХМЕКГ, ЕхоКГ і МРТ 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.

$$\mathbf{Y_1} = -36{,}2 + 8{,}92 \times ШЕ \geq 1\% + 0{,}54 \times ФВ\ ЛШ + 0{,}20 \times ІКДО\ ЛШ + 3{,}70 \times ПГСД + 3{,}55 \times ЦГСД + 23{,}1 \times ВК + 15{,}5\ при\ \geq 6\ СЗЗ + 35{,}9\ при \geq 5\ СФЗ \quad (5.4.9)$$

$$\mathbf{Y_0} = -45{,}2 + 7{,}38 \times ШЕ \geq 1\% + 0{,}47 \times ФВ\ ЛШ + 0{,}19 \times ІКДО\ ЛШ + 3{,}44 \times ПГСД + 3{,}59 \times ЦГСД + 20{,}1 \times ВК + 17{,}1\ при\ \geq 6\ СЗЗ + 34{,}2\ при \geq 5\ СФЗ \quad (5.4.10)$$

Примітка. ШЕ – шлуночкова екстрасистолія, ВК – відстрочене контрастування, СЗЗ – сегменти з запальними змінами, СФЗ – сегменти з фібротичними змінами.

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

$$Y_1/(Y_1 + Y_0) \times 100\% \quad (5.4.11)$$

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

$$Y_0/(Y_1 + Y_0) \times 100\% \quad (5.4.12)$$

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

Клінічна значущість даної моделі полягає в тому, що з її допомогою в перший місяць від дебюту міокардиту з високою долею вірогідності можна прогнозувати наявність або відсутність епізодів НШТ через 12 місяців лікування у конкретного пацієнта та приймати рішення на користь жорсткого моніторування ЕКГ, зокрема щодо необхідності проведення тривалого подієвого ХМЕКГ, призначення або не призначення антиаритмічної терапії, проведення поглиблених консультацій спеціалістами з аритмології.

Перейдемо до представлення математичної моделі для прогнозування ефективності призначення імуномодифікуючої терапії ГК хворим з міокардитом, що була побудована на основі статистичного аналізу у хворих 1Б групи з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ, які отримували 6-ти місячний курс лікування глюкортикоїдами [41].

В підгрупі 1Б серед показників імунного статусу найбільш значущу роль, щодо збереження зниженої ФВ ЛШ через 6 місяців лікування ГК після дебюту дифузного міокардиту було встановлено для підвищеного вмісту $CD3^+8^+$, $CD3^+19^+$, високої активності РБТЛм, титру АТм і вмісту ЦІК, АТ до КМ і β_1-АР, ФНП-α, ІЛ-1β, експресії TLR2 та TLR4 (табл. 5.4.4).

Таким чином, було відібрано найбільш інформативні показники для створення прогностичної моделі персистуючого зниження ФВ ЛШ протягом 6-місячного курсу лікування ГК.

Проведення повторних обстежень пацієнтів з міокардитом через 6 місяців спостереження дозволило побудувати прогностичну модель, використання якої з певною вірогідністю вже в перший місяць від початку захворювання дає можливість спрогнозувати збереження систолічної дисфункції ЛШ (ФВ ЛШ ≤ 40 %) через 6 місяців лікування ГК.

Прогностичну модель було побудовано за допомогою дискримінантного аналізу, до складу моделі увійшли імунологічні показники з найбільшими значеннями OR для збереження зниженої ФВ ЛШ та Wilks' Lambda і найменшими значеннями p, що були отримані в 1-й місяць від початку захворювання. Достовірність моделі складає: F = 3,41; P = 0,031.

Таблиця 5.4.4

Роль показників імунного статусу, визначених в перший місяць після початку міокардиту, щодо збереження зниженої ФВ ЛШ через 6 місяців спостереження на фоні лікування ГК

Показник в перший місяць від дебюту міокардиту	Відношення шансів (OR)	Wilks' Lambda
$CD3^+8^+$	1,81 (CI 1,31 – 2,29; p<0,05)	0,270
$CD3^+19^+$	1,90 (CI 1,51 – 2,35; p<0,05)	0,312
РБТЛм	2,42 (CI 1,95 –2,98; p<0,02)	0,289
Титр АТм	2,72 (CI 2,16 – 3,21; p<0,02)	0,370
ЦІК, од. опт. пл.	1,72 (CI 1,45 – 2,22; p<0,05)	0,218
АТ до кардіального міозину	3,31 (CI 2,42 – 3,97; p<0,01)	0,383
АТ до β_1-АР	2,87 (CI 2,09 – 3,40; p<0,01)	0,350
ФНП-α	2,34 (CI 1,79 – 2,63; p<0,02)	0,319
ІЛ-1β	4,30 (CI 2,80 – 5,40; p<0,01)	0,420
Експресія TLR2	2,65 (CI 2,09 – 2,88; p<0,02)	0,260
Експресія TLR4	5,20 (CI 4,62 – 6,42; p<0,01)	0,483

Основу моделі складають два рівняння, за допомогою яких вже в перший місяць від дебюту гострого міокардиту зі зниженою ФВ ЛШ після отримання результатів комплексного імунологічного обстеження можна оцінити вірогідність того чи іншого варіанту перебігу захворювання: Y_1 - для наявності збереженої ФВ ЛШ через 6 місяців спостереження, Y_0 - для наявності зниженої ФВ ЛШ.

$$Y_1 = -64{,}8 + 14{,}4 \times CD3^+8^+ + 10{,}2 \times CD19^+ + 3{,}41 \times РБТЛм + 1{,}29 \times титр\ АТм + 0{,}61 \times ЦІК + 10{,}09 \times АТ\ до\ КМ + 17{,}8 \times АТ\ до\ \beta_1\text{-}АР + 3{,}26 \times ФНП\text{-}\alpha + 3{,}60 \times ІЛ\text{-}1\beta + 3{,}02 \times TLR2 + 4{,}61 \times TLR4 \quad (5.4.13)$$

$$Y_0 = -80{,}1 + 13{,}2 \times CD3^+8^+ + 11{,}7 \times CD19^+ + 3{,}67 \times РБТЛм + 1{,}34 \times титр\ АТм + 0{,}58 \times ЦІК + 9{,}19 \times АТ\ до\ КМ + 16{,}9 \times АТ\ до\ \beta_1\text{-}АР + 3{,}40 \times ФНП\text{-}\alpha + 3{,}44 \times ІЛ\text{-}1\beta + 3{,}22 \times TLR2 + 4{,}39 \times TLR4 \quad (5.4.14)$$

Вірогідність наявності збереженої ФВ ЛШ через 6 місяців лікування ГК оцінюється за формулою:

$$Y_1/(Y_1 + Y_0) \times 100\% \quad (5.4.15)$$

Вірогідність наявності зниженої ФВ ЛШ через 6 місяців лікування ГК оцінюється за формулою:

$$Y_0/(Y_1 + Y_0) \times 100\% \quad (5.4.16)$$

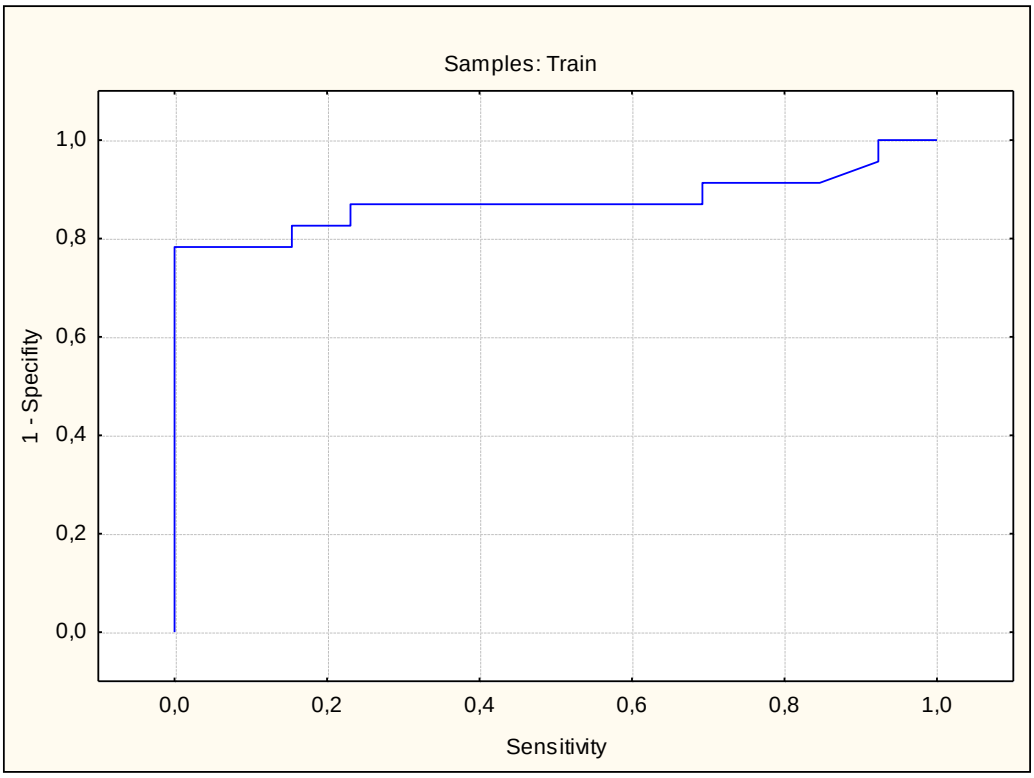
Чутливість запропонованої моделі складає 76,2%, специфічність 79,4%. Позитивна прогностична цінність – 80,2%, негативна прогностична цінність - 74,3%.

Перевагою розробленої нами математичної моделі є те, що вона заснована на використанні виключно показників імунного статусу і з її допомогою вже в перший місяць від дебюту міокардиту можна розрахувати відсоткову вірогідність ефективності 6-ти місячного курсу лікування ГК, щодо покращення систолічної функції ЛШ.

Результати розрахунків, проведених за допомогою цієї математичної моделі, можуть в конкретній клінічній ситуації мати суттєву практичну цінність стосовно прийняття рішення щодо призначення або не призначення 6-місячного курсу терапії ГК хворому з міокардитом.

5.5 Вивчення прогностичної ролі лабораторних маркерів та інструментальних показників у хворих з гострим міокардитом

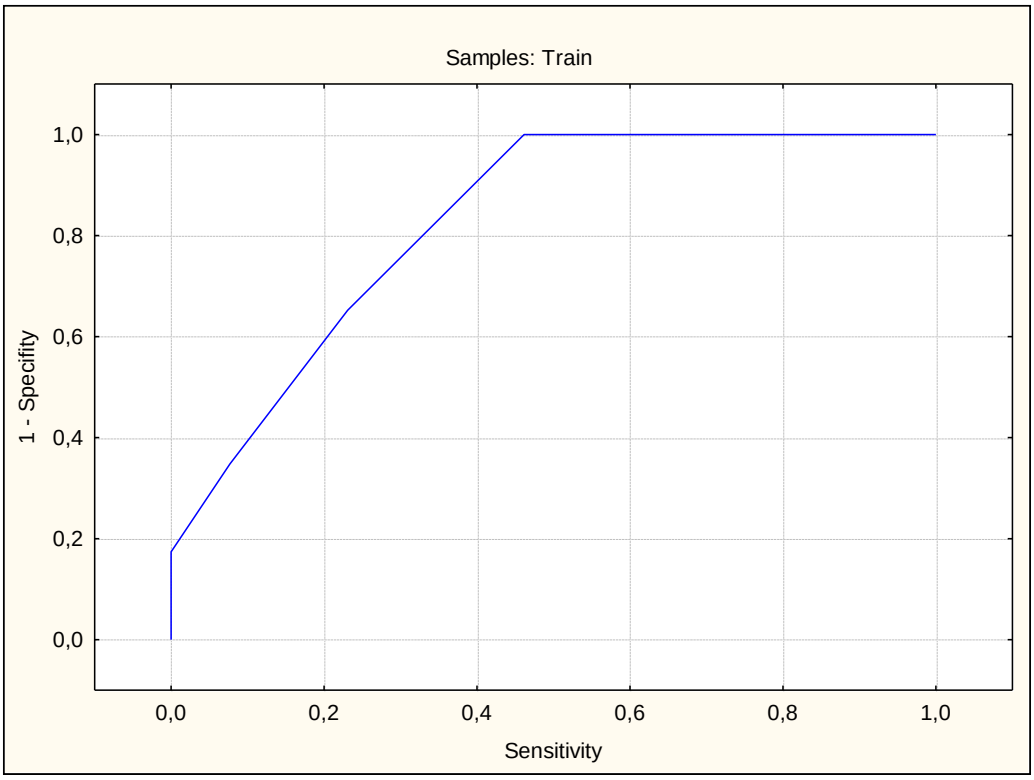
На основі статистичного аналізу із застосуванням методу бінарної логістичної регресії побудовано ROC криві, що характеризують вплив вмісту імунологічних біомаркерів в 1-й місяць від дебюту міокардиту на величину ФВ ЛШ через 12 місяців спостереження. За результатами ROC-аналізу було встановлено, що вміст ФНП-α в сироватці крові ≥ 15,0 пг/мл в дебюті міокардиту є предиктором наявності зниженої фракції викиду ЛШ через 12 місяців спостереження із чутливістю 76 % та специфічністю 82 % (рис. 5.5.2).



Примітка. AUC = 0,87; ДІ – 0,77-0,95; p < 0,01

Рис. 5.5.1. ROC-крива, що відображає залежність між вмістом ФНП-α в сироватці крові в дебюті міокардиту та величиною ФВ ЛШ через 12 місяців спостереження.

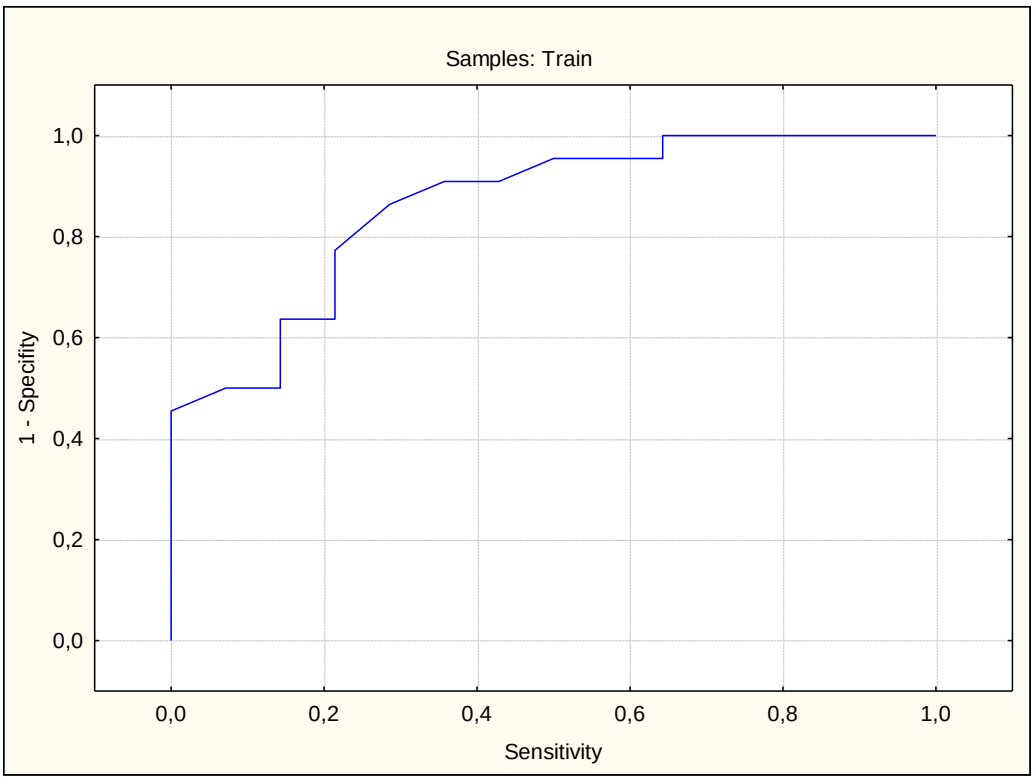
Так само було виявлено статистично значимий вплив вмісту іншого прозапального цитокіну ІЛ-1β ≥ 6,0 пг/мл в 1-й місяць від початку міокардиту на наявність зниженої ФВ ЛШ через 12 місяців спостереження (рис. 5.5.2).



Примітка. AUC = 0,82; ДІ – 0,74-0,88; p < 0,05.

Рис. 5.5.2. ROC-крива, що відображає залежність між вмістом ІЛ-β в сироватці крові в дебюті міокардиту та величиною ФВ ЛШ через 12 місяців спостереження.

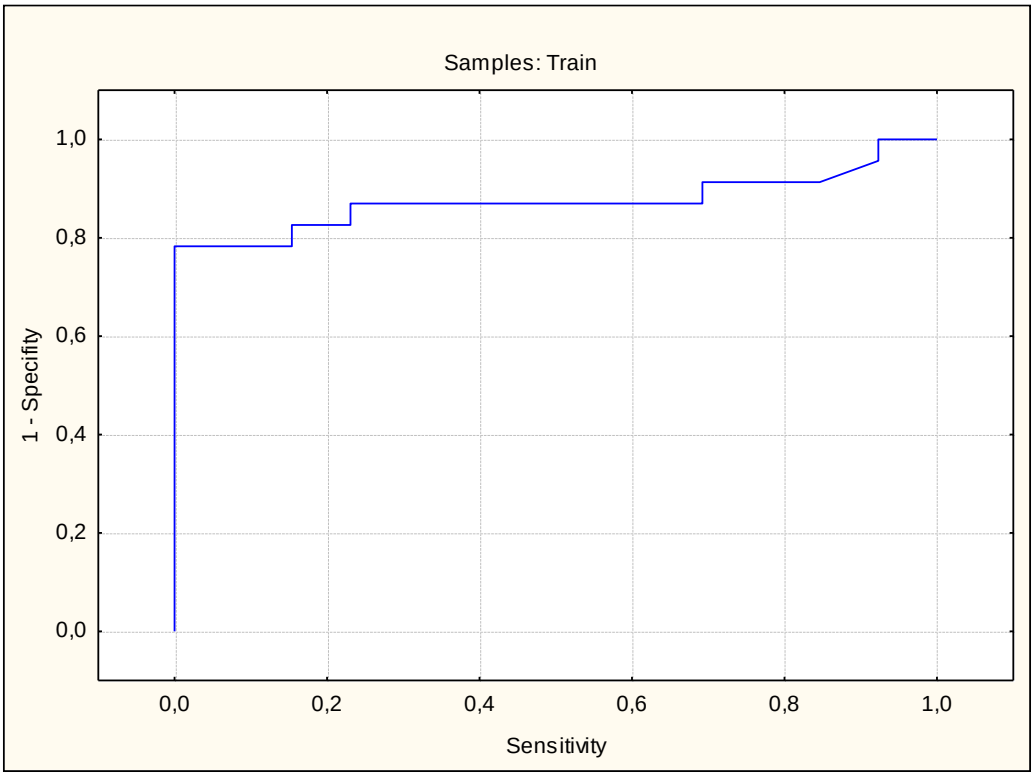
Крім цього, предиктором тривалої персистенції порушення скоротливої здатності ЛШ слугував високий вміст кардіоспецифічних аутоантитіл до β1-адренорецептора в дебюті захворювання, так вміст АТ до β_1-АР ≥ 0,35 од. опт. пл. в 1-й місяць від початку міокардиту мав статистично значущий вплив на наявність зниженої ФВ ЛШ через 12 місяців (рис. 5.5.3).



Примітка. AUC = 0,89; ДІ – 0,82-0,94; p < 0,01.

Рис. 5.5.3. ROC-крива, що відображає залежність між вмістом АТ до β_1-АР в сироватці крові в дебюті міокардиту та величиною ФВ ЛШ через 12 місяців спостереження.

Також за допомогою ROC-аналізу було доведено що активна експресія TLR 4-го типу в дебюті міокардиту асоціюється з несприятливим перебігом захворювання, а саме з наявністю систолічної дисфункції ЛШ через 12 місяців спостереження [2]. Так, встановлено, що гіперекспресія TLR4 на рівні ≥ 15,0 СІФ в перший місяць від початку міокардиту є предиктором наявності зниженої ФВ ЛШ через 12 місяців (рис 5.5.4).



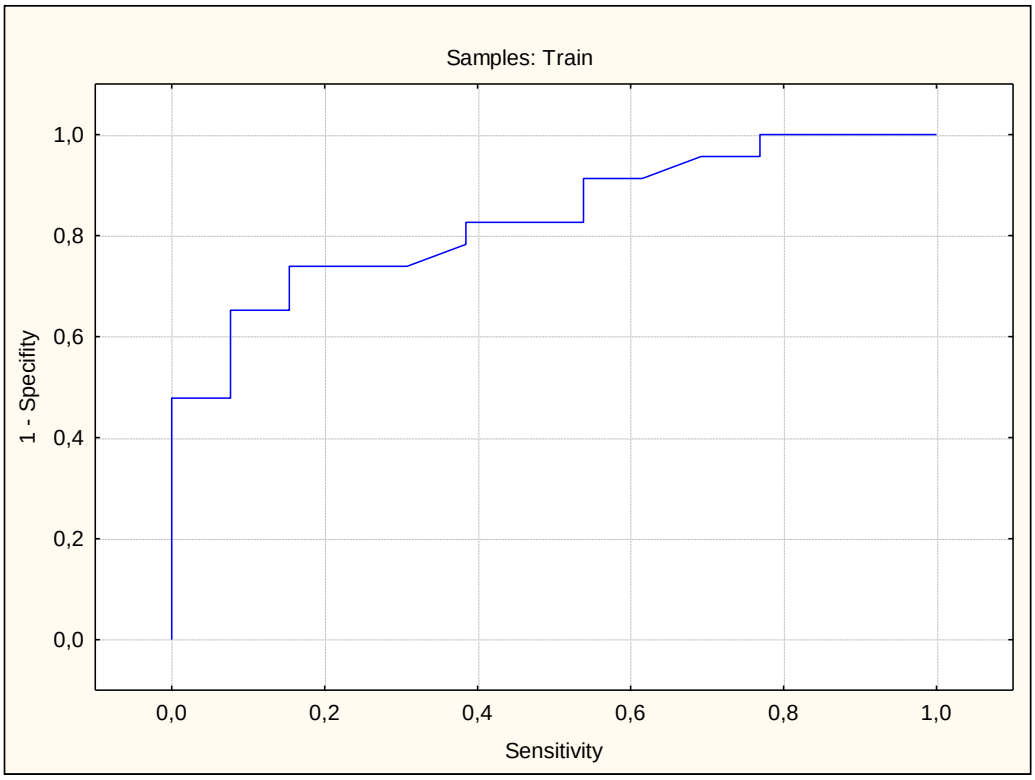
Примітка. AUC = 0,87; ДІ – 0,83-0,93; p < 0,001.

Рис. 5.5.4. ROC-крива, що відображає залежність між активністю експресії TLR4 на моноцитах в дебюті міокардиту та величиною ФВ ЛШ через 12 місяців спостереження.

Таким чином, за допомогою ROC-аналізу було підтверджено дані кореляційного аналізу, статистичного аналізу із визначенням точного критерію Фішера та критерію X^2 Пірсона щодо значимої ролі високого вмісту прозапальних цитокінів, кардіоспецифічних антитіл та гіперекспресії TLR4 в дебюті міокардиту на наявність довготривалого порушення скоротливої здатності ЛШ і встановлено лабораторні предиктори персистуючого зниження ФВ ЛШ.

З метою оцінки залежності між об'ємом запального ураження ЛШ в дебюті захворювання та наявністю порушень його скоротливої здатності було проведено ROC-аналіз між кількістю сегментів ЛШ, уражених запальними змінами в дебюті захворювання, і величиною ФВ ЛШ через 12 місяців спостереження (рис. 5.5.5). Встановлено, що предиктором наявності зниженої

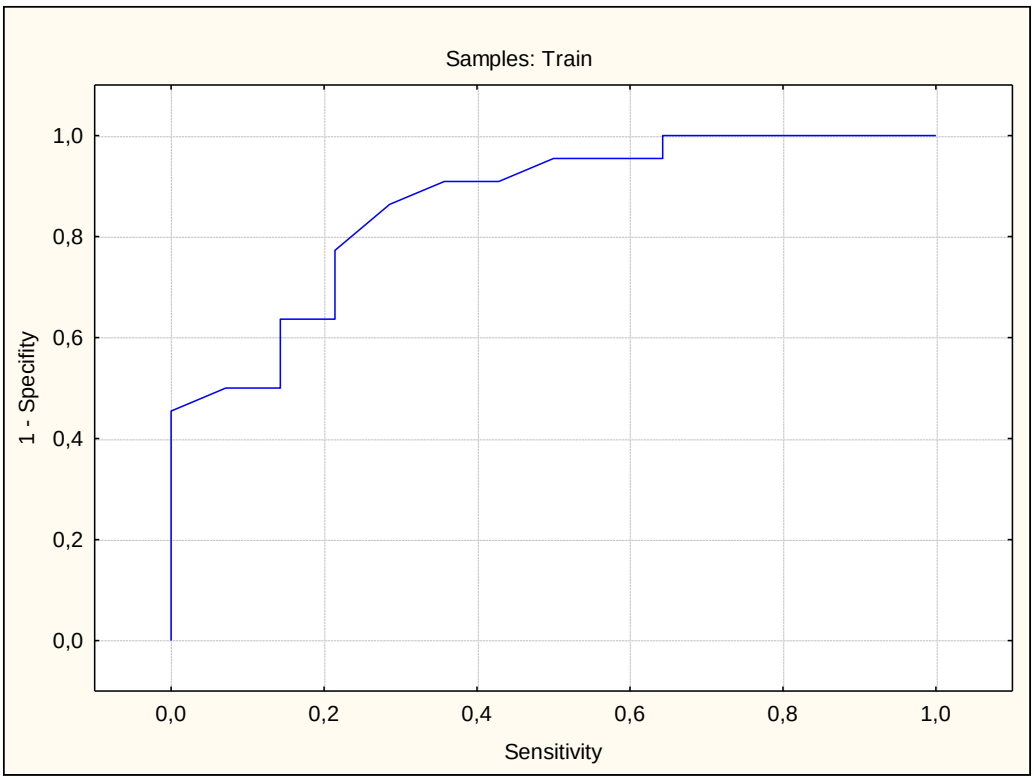
ФВ ЛШ через 12 місяців спостереження була присутність запальних змін (набряку і/або гіперемії міокарду) в ≥6-ти сегментах ЛШ в 1-й місяць від початку захворювання.



Примітка. AUC = 0,83; ДІ – 0,76-0,89; p < 0,02.

Рис. 5.5.5. ROC-крива, що відображає залежність між кількістю сегментів ЛШ, уражених запальними змінами в дебюті міокардиту, та величиною ФВ ЛШ через 12 місяців спостереження.

Наступним кроком ROC-аналізу став пошук предикторів тривалої персистенції шлуночкових порушень ритму, зокрема епізодів НШТ. Статистично значиму залежність було встановлено для присутності відстроченого контрастування (фібротичних/некротичних змін міокарду) в дебюті захворювання в ≥5 сегментах ЛШ і наявності епізодів НШТ через 12 місяців (рис. 5.5.6).

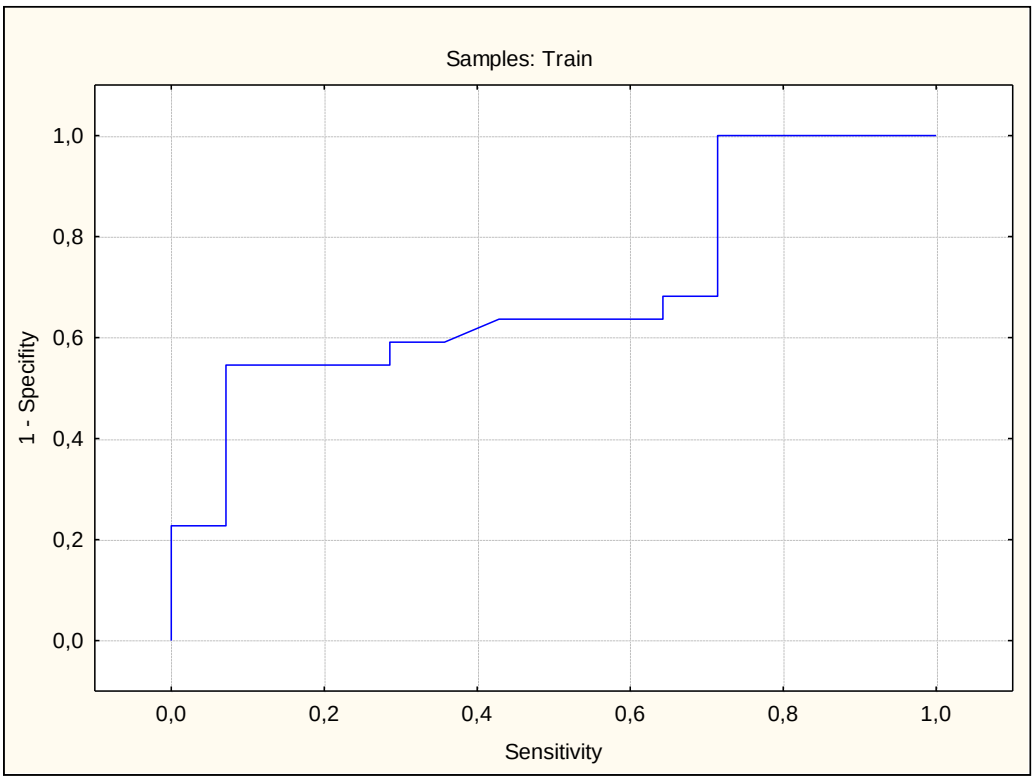


Примітка. AUC = 0,86; ДІ – 0,79-0,92; p < 0,01.

Рис. 5.5.6. ROC-крива, що відображає залежність між кількістю сегментів ЛШ, в яких виявлялось відстрочене контрастування в дебюті міокардиту, та присутністю епізодів НШТ через 12 місяців спостереження.

Таким чином було встановлено, що велика кількість сегментів ЛШ, уражених фібротичними/некротичними змінами в дебюті міокардиту, є предиктором тривалої персистенції шлуночкових порушень ритму, зокрема таких потенційно небезпечних, як епізоди НШТ.

Серед ехокардіографічних показників окремої уваги заслуговує величина ПГСД, низьке значення якої в дебюті захворювання мало статистично значимий вплив на наявність II-го або вище функціонального класу. Бінарний регресійний аналіз показав наявність достовірної залежності між зниженням ПГСД до ≤ 7,0% в перший місяць від дебюту захворювання і персистенцією СН на рівні II або вище ФК за класифікацією NYHA через 12 місяців спостереження (рис. 5.5.7).

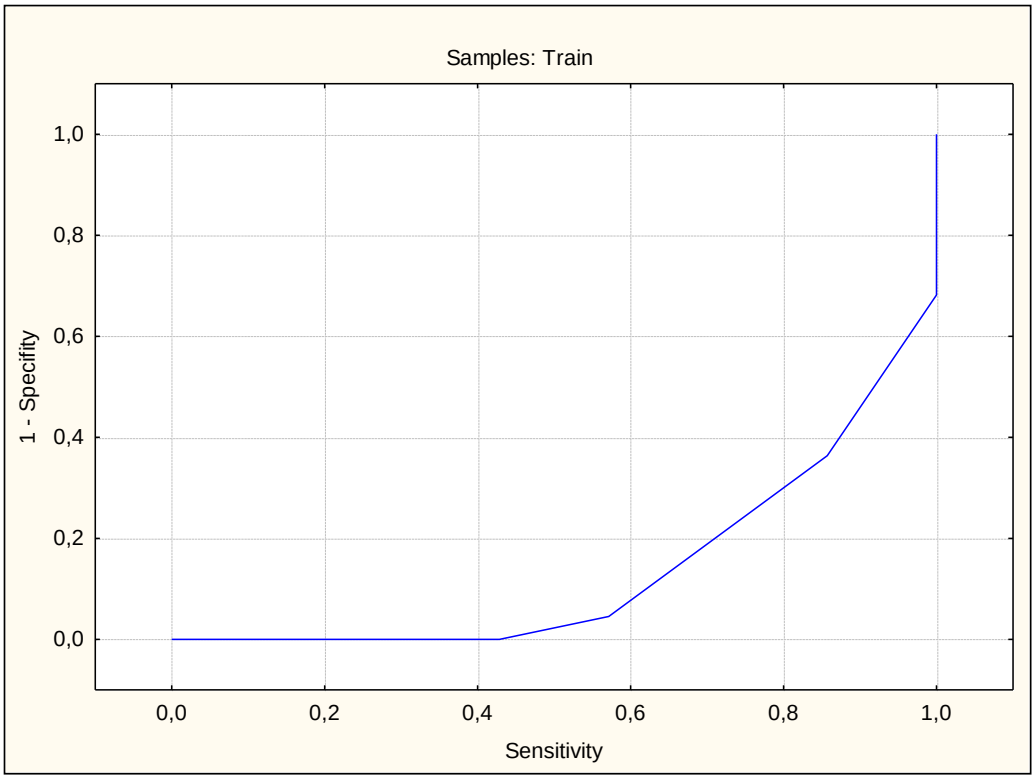


Примітка. AUC = 0,68; ДІ – 0,60-0,74; p < 0,05.

Рис. 5.5.7. ROC-крива, що відображає залежність між величиною ПГСД ЛШ в дебюті міокардиту, та присутністю II-го або вище функціонального класу СН за NYHA через 12 місяців спостереження.

І нарешті, з огляду на 24-місячний термін спостереження, нами було оцінено вплив досліджуваних показників на розвиток серцево-судинних подій (так званих “MACE” – major adverse cardiac events). Згідно класичного визначення, MACE являють собою комплекс із 3-х складових і включають: серцево-судинну смертність та розвиток нефатальних інфарктів і інсультів. Як вже згадувалось із 50 хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ, які не отримували 6-місячний курс лікування ГКС (1А група) протягом 24-місячного періоду спостереження померло 4 хворих (8,0%), у 1-го хворого сталося гостре порушення мозкового кровообігу. Серед 40 хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ, яким було призначено 6-місячний курс лікування ГК (1Б група) в дебюті захворювання, протягом 24-місячного періоду спостереження померло 3 хворих (7,5%), гостре порушення мозкового

кровообігу сталося також у 1-го хворого [11]. Отже за частотою розвитку MACE обидві групи фактично не відрізнялись. Закономірно, що при проведенні ROC-аналізу призначення імуномодифікуючої терапії в нашому дослідженні не виявило статистично значимого впливу на розвиток MACE (рис. 5.5.8).



Примітка. AUC = 0,18; p > 0,05.

Рис. 5.5.8. ROC-крива, що відображає відсутність залежності між призначенням 6-місячного курсу лікування ГК та розвитком MACE за 24-місячний період спостереження.

Завершальним етапом ROC-аналізу став пошук незалежних предикторів розвитку MACE у хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ.

Найбільш значущими в цьому аспекті були наступні показники, визначені в 1-й місяць від початку захворювання: наявність ФВ ЛШ ≤30%, ПГСД ≤7,0%, наявність епізодів НШТ, ураження запальними змінами ≥6

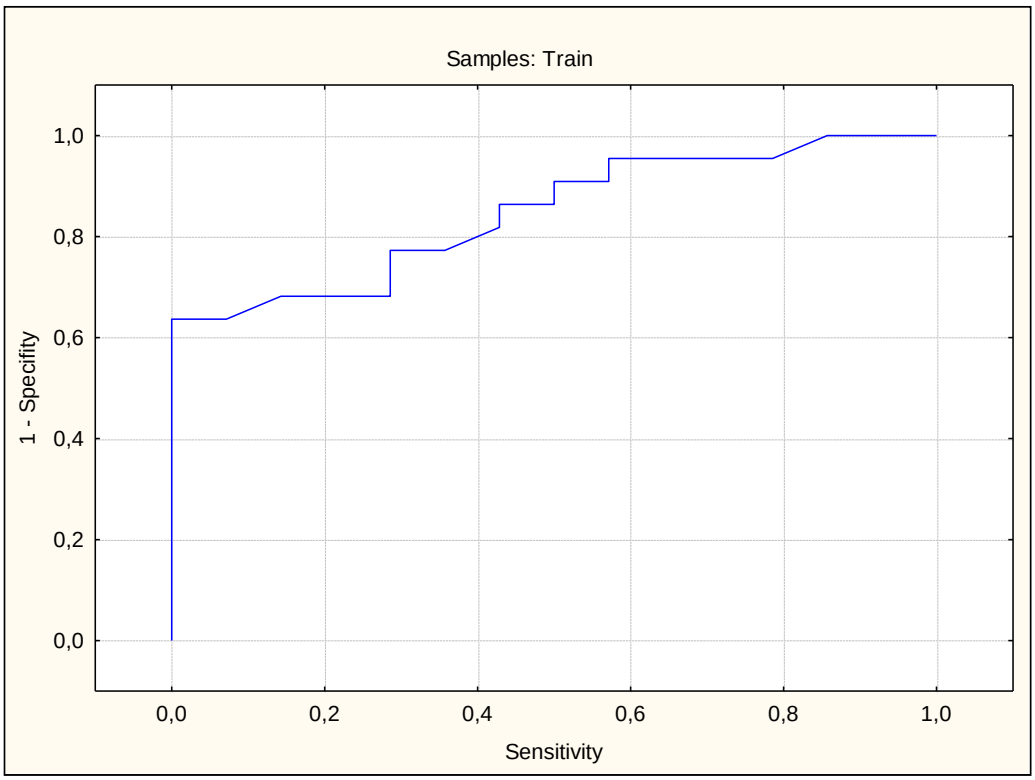
сегментів ЛШ, наявність відстроченого контрастування (фібротичних/некротичних змін) в ≥5 сегментах ЛШ (табл. 5.5.1).

Таблиця 5.5.1

Роль показників, визначених в перший місяць після початку міокардиту, щодо розвитку MACE протягом 24-х місяців спостереження

Показник в перший місяць від дебюту міокардиту	Відношення шансів (OR)
ФВ ЛШ ≤ 30%	2,02 (CI 1,71 – 2,32; p=0,021)
ПГСД ≤ 7,0%	1,79 (CI 1,59 – 2,03; p=0,032)
Наявність НШТ	2,15 (CI 1,85 – 2,60; p=0,018)
Присутність запальних змін в ≥6 сегментах ЛШ	1,66 (CI 1,45 – 1,93; p=0,041)
Присутність відстроченого контрастування в ≥5 сегментах ЛШ	1,71 (CI 1,40 – 1,99; p=0,029)

Далі нами було побудовано ROC-криву, що відображає залежність між розвитком MACE протягом 24-місячного періоду спостереження і одночасною присутністю вищевказаних патологічних змін в дебюті міокардиту (рис. 5.5.9).



Примітка. AUC = 0,84; ДІ – 0,75-0,95; p = 0,022. *Патологічні зміни - ФВ ЛШ ≤ 30%; ПГСД ≤ 7,0%; наявність НШТ; присутність запальних змін в ≥6 сегментах ЛШ; присутність відстроченого контрастування в ≥5 сегментах ЛШ.

Рис. 5.5.9. ROC-крива, що відображає залежність між одночасною присутністю комплексу патологічних змін* та розвитком MACE у хворих з гострим міокардитом протягом 24-місячного періоду спостереження.

Отже можемо констатувати, що незалежними предикторами розвитку MACE протягом 24 місяців від дебюту міокардиту зі зниженою ФВ ЛШ є одночасна наявність в 1-й місяць від початку захворювання комплексу наступних патологічних змін: ФВ ЛШ ≤ 30%; ПГСД ≤ 7,0%; наявність НШТ; присутність запальних змін в ≥6 сегментах ЛШ; присутність відстроченого контрастування в ≥5 сегментах ЛШ [11, 41].

5.6 Прогнозування порушень структурно-функціонального стану серця у хворих з гострим міокардитом.

З метою вивчення залежності між наявністю зниженої ФВ ЛШ через 12 місяців спостереження та показниками імунного статусу і структурно-функціонального стану серця, що могли мати на це потенційний вплив, в 1А групі було проведено статистичну обробку результатів з використанням багатофакторного регресійного аналізу. Параметри моделі представлено в табл. 5.6.1.

Таблиця 5.6.1

Параметри багатофакторної регресійної моделі, яка характеризує вплив показників імунного статусу та структурно-функціонального стану серця на наявність зниженої ФВ ЛШ через 12 місяців спостереження у хворих з міокардитом

Фактори (показники в 1-й місяць)	Параметри моделі					
	β	S_β	a	S_a	t_a	p_a
Вміст ФНП-α ≥15,0 пг/мл	0,235	0,159	0,216	0,721	1,478	0,047
Вміст ІЛ-1β ≥ 6,0 пг/мл	0,196	0,107	0,297	0,406	0,939	0,038
Вміст АТ до КМ ≥3,0 од. опт. пл.	0,198	0,075	0,159	0,326	0,799	<0,041
ПГСД ≤7,0%	1,298	0,166	1,759	0,226	7,799	<0,001
ЦГСД ≤6,5%	0,573	0,172	1,278	1,128	2,420	0,009
Запальні зміни в ≥6,0 сегментах ЛШ	0,373	0,098	1,008	0,528	1,420	0,034

В загальному регресійна модель виглядала наступним чином:

$y=a_0+a_1x_1+a_2x_2+\ldots+a_nx_n$, *(5.6.1)*

де y – вихідна функція моделі (наявність зниженої ФВ ЛШ через 12 місяців), $x_1, \ldots x_n$ – незалежні змінні (фактори, тобто їх показники в 1-й місяць від початку міокардиту), $a_0, \ldots, a_n$– коефіцієнти моделі.

Адекватність моделі була достатньо високою (F = 7,22), модель була точною (R = 0,88) і достовірною (P = 0,022).

Згідно значень β коефіцієнтів, найбільший внесок в наявність зниженої ФВ ЛШ через 12 місяців спостереження серед досліджуваних параметрів мав показник ПГСД ≤7,0% в 1-й місяць від початку захворювання – його внесок становив 53,3%, а найменший, однак достовірний внесок мав вміст АТ до КМ ≥3,0 од. опт. пл. – 9,7% [85, 86].

Подібну регресійну модель було розроблено також і для прогнозування збереження II ФК СН через 12 місяців спостереження, її параметри представлено в таблиці 5.6.2.

В загальному регресійна модель виглядала наступним чином:

$y=a_0+a_1x_1+a_2x_2+\ldots+a_nx_n$, *(5.6.2)*

де y – вихідна функція моделі (наявність II або вище ФК СН через 12 місяців спостереження), $x_1, \ldots x_n$ – незалежні змінні (фактори, тобто їх показники в 1-й місяць від початку міокардиту), $a_0, \ldots, a_n$– коефіцієнти моделі.

Таблиця 5.6.2

Параметри багатофакторної регресійної моделі, яка характеризує вплив показників імунного статусу та структурно-функціонального стану серця на збереження ФК СН на рівні II або вище через 12 місяців спостереження у хворих з міокардитом

Фактори (показники в 1-й місяць)	Параметри моделі					
	β	S_β	a	S_a	t_a	p_a
Вміст ІЛ-1β ≥ 6,0 пг/мл	0,201	0,113	0,305	0,336	0,833	0,048
Експресія TLR4 ≥15 СІФ	0,360	0,108	0,558	0,417	1,513	0,032
ФВ ЛШ ≤30%	0,395	0,153	1,210	0,522	2,344	0,021
ІКДО ЛШ ≥95 мл/м^2	1,118	0,192	1,934	0,429	4,199	<0,001
ПГСД ≤7,0%	0,699	0,172	1,134	0,329	1,455	0,017
Запальні зміни в ≥6,0 сегментах ЛШ	0,570	0,194	2,077	0,444	3,224	<0,001
Відстрочене контрастування в ≥5,0 сегментах ЛШ	0,379	0,133	0,705	0,484	1,003	0,038

Адекватність моделі була високою (F = 9,16), модель була точною (R = 0,84) і достовірною (P = 0,015).

Згідно значень β коефіцієнтів, найбільший внесок в наявність II або вище ФК СН через 12 місяців спостереження серед досліджуваних параметрів мали показники ІКДО ЛШ ≥95 мл/м^2 та присутність запальних змін міокарду в ≥6,0

сегментах ЛШ в 1-й місяць від початку захворювання – їх внески становили становив 32,4 та 30,2% відповідно (p<0,001), а найменший, однак достовірний внесок мав вміст ІЛ-1β ≥ 6,0 пг/мл – 4,9%.

Прогнозування і попередження розвитку клінічно значимих порушень ритму у хворих з міокардитом є, як відомо, одним з важливих завдань в кардіологічній практиці. З огляду на тривалий час спостереження нами було зроблено спробу виявлення предикторів персистенції протягом 12 місяців такого потенційно небезпечного ускладнення як НШТ, для чого було створено регресійну модель на основі багатофакторного аналізу.

Регресійна модель характеризувалася наступним рівнянням:

$y=a_0+a_1x_1+a_2x_2+\ldots+a_nx_n$, *(5.6.3)*

де y – вихідна функція моделі (наявність епізодів НШТ через 12 місяців), $x_1, \ldots x_n$ – незалежні змінні (фактори, тобто їх показники в 1-й місяць від початку міокардиту), $a_0, \ldots, a_n$– коефіцієнти моделі.

Таблиця 5.6.3

Параметри багатофакторної регресійної моделі, яка характеризує вплив показників структурно-функціонального стану серця на присутність епізодів НШТ через 12 місяців спостереження у хворих з міокардитом

Фактори (показники в 1-й місяць)	Параметри моделі					
	β	S_β	a	S_a	t_a	p_a
ФВ ЛШ ≤30%	0,840	0,160	3,190	0,508	3,180	0,003
ІКДО ЛШ ≥95 мл/м^2	0,574	0,149	2,130	0,414	1,801	0,016
ПГСД ≤7,0%	0,218	0,133	0,412	0,305	0,408	0,045
Запальні зміни в ≥6,0 сегментах ЛШ	0,412	0,139	0,572	0,314	0,601	0,032
Відстрочене контрастування в ≥5,0 сегментах ЛШ	1,118	0,178	5,721	0,637	5,875	<0,001

Адекватність моделі була достатньо високою (F= 6,12), модель була точною (R = 0,83) і достовірною (P = 0,041).

Згідно значень β коефіцієнтів, найбільший внесок в наявність епізодів НШТ через 12 місяців спостереження серед досліджуваних параметрів мала присутність відстроченого контрастування в ≥5 сегментах ЛШ та збільшення ІКДО ЛШ ≥95 мл/м^2 в 1-й місяць від початку захворювання – їх внесок становив 44,1% та 23,2% відповідно, а найменший достовірний внесок мала величина ПГСД ≤7,0% – 6,2%.

Завершальним етап регресійного аналізу в 1А групі стало створення регресійної моделі для раннього прогнозування можливого розвитку серцево-судинних подій (MACE) протягом 24 місяців від дебюту захворювання у хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ [11].

Статистична характеристика моделі наведена в таблиці 5.6.4.

Регресійна модель характеризувалась стандартним для багатофакторного регресійного аналізу рівнянням:

$y=a_0+a_1x_1+a_2x_2+\ldots+a_nx_n$, *(5.6.4)*

де y – вихідна функція моделі (наявність MACE протягом 24 місячного періоду спостереження), $x_1, \ldots x_n$ – незалежні змінні (фактори, тобто їх показники в 1-й місяць від початку міокардиту), $a_0, \ldots, a_n$– коефіцієнти моделі.

Таблиця 5.6.4

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
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 достатньо 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 серед досліджуваних параметрів 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.

В цілому дана регресійна модель підтвердила результати ROC-аналізу про наявність значимої ролі наступних показників, визначених в 1-й місяць від початку захворювання, як предикторів MACE у хворих з гострим міокардитом: ФВ ЛШ ≤ 30%; ПГСД ≤ 7,0%; наявність НШТ; присутність запальних змін в ≥6 сегментах ЛШ; присутність відстроченого контрастування в ≥5 сегментах ЛШ.

За допомогою даної моделі статистично значиму роль як предикторів розвитку MACE також було доведено і для гіперекспресії TLR4 ≥15 СІФ та збільшення ІКДО ЛШ ≥95 мл/м^2 [11].

Одним з актуальних завдань практичної кардіології є виявлення ранніх лабораторних маркерів і інструментальних показників, що могли б слугувати предикторами ефективності призначення імуномодифікуючої та імуносупресивної терапії хворим з міокардитом.

З цією метою нами було проведено багатофакторний регресійний аналіз показників імунного статусу і структурно-функціонального стану серця, визначених в 1-й місяць від початку захворювання до призначення ГК, з метою вивчення їх впливу на величину ФВ ЛШ через 6 місяців лікування.

Регресійна модель характеризувалася наступним рівнянням:

$y=a_0+a_1x_1+a_2x_2+\ldots+a_nx_n$, *(5.6.2)*

де y – вихідна функція моделі (наявність збереженої ФВ ЛШ через 6 місяців спостереження), $x_1, \ldots x_n$ – незалежні змінні (фактори, тобто їх показники в 1-й місяць від початку міокардиту), $a_0, \ldots, a_n$– коефіцієнти моделі.

Таблиця 5.6.5

Параметри багатофакторної регресійної моделі, яка характеризує вплив показників імунного статусу та структурно-функціонального стану серця на наявність збереженої ФВ ЛШ через 12 місяців спостереження у хворих з міокардитом на фоні лікування ГК

Фактори (показники в 1-й місяць)	Параметри моделі					
	β	S_β	a	S_a	t_a	p_a
Експресія TLR2 ≥8 СІФ	0,304	0,160	0,412	0,339	0,630	0,041
Експресія TLR4 ≥15 СІФ	0,763	0,198	1,058	0,557	2,509	0,012
ПГСД ≥8,0%	0,487	0,159	0,540	0,302	0,655	0,037
ЦГСД ≥7,5%	0,505	0,148	0,612	0,401	1,025	0,029
Наявність запальних змін міокарду при МРТ	0,441	0,128	0,870	0,450	0,720	0,031
Відсутність відстроченого контрастування	0,879	0,201	1,109	0,581	1,214	0,003

Адекватність моделі була достатньо високою (F= 5,89), модель була точною (R = 0,80) і достовірною (P = 0,032).

Згідно значень β коефіцієнтів, найбільший внесок в наявність збереженої ФВ ЛШ через 6 місяців спостереження серед досліджуваних параметрів мала експресія TLR4 ≥15 СІФ та відсутність фібротичних змін міокарду змін міокарду в 1-й місяць від початку захворювання – їх внески становили

становив 24,4 та 32,0% відповідно, а найменший, однак достовірний внесок мала експресія TLR2 ≥8 СІФ [41].

Отримані нами дані підтверджують результати досліджень колективу італійських авторів, які розглядають гіперекспресію TLR4 як один із предикторів ефективності імуномодифікуючої та імуносупресивної терапії у хворих з міокардитом щодо відновлення скоротливої здатності ЛШ [89].

Слід відмітити також чималий внесок показників ПГСД та ЦГСД (12,3 та 14,9% відповідно), що підтверджує дані декількох останніх досліджень, які позиціонують показники глобальної поздовжньої і циркулярної деформації міокарду ЛШ як предиктори відновлення скоротливої здатності ЛШ у хворих з міокардитом [232, 300, 314].

Висновки до розділу 5

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

2. На основі ROC-аналізу у хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду ЛШ обґрунтовано граничні значення імунологічних показників, визначених в 1-й місяць від початку клінічних симптомів захворювання, що є предикторами персистуючого протягом 12-ти місяців зниження скоротливої здатності ЛШ (на основі показника фракції викиду ЛШ

≤40%), до них відносяться: концентрації ФНП-α в сироватці крові ≥ 15,0 пг/мл та ІЛ-1β ≥ 6,0 пг/мл, вміст АТ до β_1-АР ≥ 0,35 од. опт. пл. та гіперекспресія TLR4 на рівні ≥ 15,0 СІФ в перший місяць від початку захворювання.

3. У хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду ЛШ встановлено, що присутність відстроченого контрастування (фібротичних/некротичних змін міокарду) в 1-й місяць від клінічного дебюту 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 дебюту захворювання є предиктором персистенції серцевої недостатності на рівні другого або вище функціонального класу через 12 місяців спостереження.

4. 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 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.

Результати досліджень, що представлені в даному розділі, було висвітлено в наступних публікаціях дисертанта:

1. 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; 5:68–75.
2. Cherniuk SV. Search for prognostic markers of heart failure in patients with clinically suspected myocarditis. Вісник вінницького національного медичного університету. 2016; 2(2): 396–399.

3. Чернюк СВ. Пошук нових можливостей для прогнозування клінічного перебігу міокардиту. Світ медицини та біології. 2018; 2:93–97. DOI 10.26724/2079-8334-2018-2-64-93-97.
4. 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. 2018.4.135543.
5. Гавриленко ТІ, Чернюк СВ, Підгайна ОА, Якушко ЛВ, Рижкова НО. Визначення діагностичної і прогностичної ролі імунологічних біомаркерів у пацієнтів з міокардитом. Світ медицини та біології. 2019; 2:34–39. DOI 10.26724/2079-8334-2019-2-68-34-39.
6. Чернюк С.В. Динамічні зміни структурно-функціонального стану серця у хворих на гострий міокардит. Запорізький медичний журнал. 2019; 21 (5): 576 – 581.
7. Чернюк СВ. Прогнозування ефективності імуносупресивної терапії у хворих із гострим міокардитом. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2019; 2(86):59-65.
8. 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 9:14.
9. Cherniuk S. Prognostic role of speckle-tracking echocardiography in patients with myocarditis. Eur Heart J. 2017; 38(Suppl.):741–742.

РОЗДІЛ 6
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУННОГО СТАТУСУ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ МІОКАРДИТОМ ТА ДИЛАТАЦІЙНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ

В цьому розділі представлені результати порівняльного аналізу імунного статусу та структурно-функціонального стану серця у хворих з хронічним міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ (3-тя група) та у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією (4-та група).

6.1. Порівняльний аналіз показників імунного статусу та структурно-функціонального стану серця у хворих з хронічним міокардитом і ДКМП.

Як видно із представлених в таблиці 6.1.1 даних, при проведенні порівняльного аналізу показників клітинної ланки імунітету було встановлено, що вміст $CD3^+8^+$, $CD3^+16^+$ та активність РБТЛм у хворих з ХМ (3-тя група) були більшими на 32,1; 29,3 та 40,5 % ($P < 0,01$) відповідно у порівнянні з такими при ДКМП (4-та група). Встановлені відмінності свідчать про більш активну аутосенсибілізацію Т-лімфоцитів до тканин міокарду та їх більшу цитотоксичну активність у пацієнтів з міокардитом порівняно з ДКМП [8, 14, 35].

При ХМ концентрації всіх досліджуваних показників клітинної ланки імунітету достовірно відрізнялися від аналогічних в контрольній групі, в той час як у хворих з ДКМП тільки активність РБТЛм була достовірно більшою у порівнянні зі здоровими особами (див. табл. 6.1.1).

Таблиця 6.1.1

Порівняльна характеристика показників клітинної ланки імунітету у хворих з міокардитом та ДКМП

Показники	Величина показника (M±m) в групах		
	3-тя група	4-та група	Контрольна група
Активність РБТЛм, %	6,13 ± 0,48	3,88 ± 0,28**	3,21 ± 0,26**°
Вміст $CD4^+$, $\times 10^9$/л	0,88 ± 0,05	0,71 ± 0,05**	0,67±0,06*
Вміст $CD3^+8^+$, $\times 10^9$/л	0,51 ± 0,04	0,38 ± 0,03**	0,43 ± 0,03*
Вміст $CD3^+16^+$, $\times 10^9$/л	0,38 ± 0,03	0,29 ± 0,03**	0,29 ± 0,02**
Вміст $CD3^-19^+$, $\times 10^9$/л	0,24 ± 0,02	0,18 ± 0,02*	0,19 ± 0,02*

Примітка 1. Різниця показників достовірна порівняно із такими в 3-й групі: * – P < 0,05; ** – P < 0,01.

Примітка 2. Різниця показників достовірна порівняно із такими в 4-й групі: ° – P < 0,05.

При проведенні порівняльного аналізу показників гуморальної ланки імунітету було встановлено, що частота виявлення АТм у хворих 3-ї групи склала 63,6 %, в той час як в 4-й групі АТм виявлялись лише у 22,5 % хворих, в контрольній групі АТм не виявлялись [18, 35]. При цьому середній титр АТм в групі пацієнтів з міокардитом був вищим на 25,6 % (P<0,02) в порівнянні з таким при ДКМП (табл. 6.1.2).

Таблиця 6.1.2

Порівняльна характеристика показників гуморальної ланки імунітету у хворих з міокардитом та ДКМП

Показники	Величина показника (M±m) в групах		
	3-тя група	4-та група	Контрольна група
Титр АТм, умов. од.	17,2 ± 1,4	12,8 ± 1,3*	АТм не виявлялись
Вміст IgG, г/л	17,13 ± 0,91	12,65 ± 0,86*	9,70 ± 0,90*°
Вміст IgM, г/л	1,51 ± 0,11	1,35 ± 0,10	1,17 ± 0,12*
Вміст ЦІК, од.опт.пл.	73,6 ± 5,9	56,9 ± 5,7*	26,2 ± 3,8**°

Примітка 1. Різниця показників достовірна порівняно із такими в 3-й групі: * – P < 0,05; ** – P < 0,01.

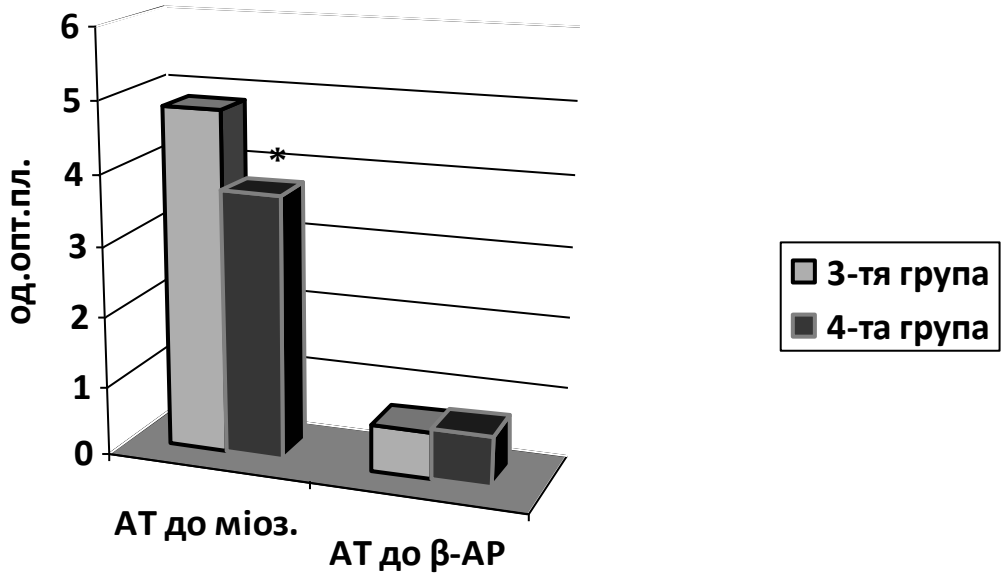
Примітка 2. Різниця показників достовірна порівняно із такими в 4-й групі: ° – P < 0,01.

Вміст імуноглобулінів G класу та ЦІК також був вищим на 28,2 та 22,7 % відповідно при міокардиті порівняно з ДКМП (P<0,05). Ці дані можна пояснити вищим на 25,0 % вмістом $CD3^-19^+$ при ХМ в порівнянні з таким при ДКМП (табл. 6.1.1), як відомо $CD3^-19^+$ відносяться до В-лімфоцитів, які при трансформації в плазматичну клітину відповідають за синтез антитіл, в тому числі антиміокардіальних [18].

Кардіоспецифічні антитіла до β_1-адренорецптора та кардіального міозину у хворих 3-ї групи виявлялись в 56,3 та 61,8 % випадків, а в 4-й групі в 51,0 та 52,9 % випадків відповідно.

Крім цього, було досліджено концентрації кардіоспецифічних антитіл і встановлено, що у хворих 3-ї групи спостерігався більший на 22,5 % (P < 0,05) вміст антитіл до L-міозину, концентрація антитіл до β_1-адренорецептора

достовірно не відрізнялась і була доволі високою в обох групах (рис. 6.1.1). Високий вміст АТ до β_1-адренорецептора нерідко спостерігається при персистенції хронічного запального процесу в міокарді та після трансформації міокардиту в ДКМП і в зарубіжній літературі описаний як маркер несприятливого прогнозу у таких хворих [72, 77, 255].



Примітка. Різниця показників достовірна порівняно із такими в 3-й групі: * – P < 0,05.

Рис. 6.1.1. Концентрація кардіоспецифічних антитіл у хворих з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією

Таким чином, у пацієнтів з ХМ в порівнянні з ДКМП встановлено більш виражену активацію імунопатологічних реакцій клітинного і гуморального типу, що проявлялося більш високим вмістом антиміокардіальних антитіл та більшою активністю сенсибілізованих Т-лімфоцитів.

На наступному етапі дослідження імунологічних біомаркерів нами було вивчено концентрації прозапальних і протизапальних цитокінів у хворих з міокардитом і ДКМП, а також активність експресії TLR2 та TLR4 на поверхні моноцитів (табл. 6.1.3).

Таблиця 6.1.3

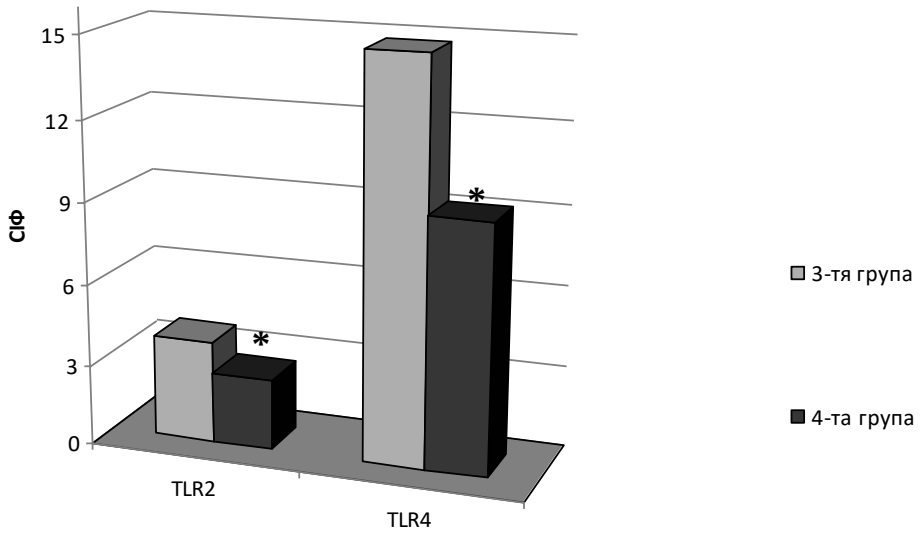
Порівняльна характеристика вмісту цитокінів в сироватці крові та експресії TLR2 та TLR4 у хворих з міокардитом та ДКМП

Показники	Величина показника (M±m) в групах		
	1-ша група	2-га група	Референтні значення
ІЛ-1β, пг/мл	4,92 ± 0,35	3,71 ± 0,34**	0 – 3
ІЛ-6, пг/мл	10,4 ± 1,4	8,2 ± 0,9	0 – 10
ІЛ-17А, пг/мл	9,11 ± 0,71	6,32 ± 0,50**	0 – 5
ФНП-α, пг/мл	10,5 ± 0,9	7,5 ± 0,8*	0 – 6
ІЛ-10, пг/мл	17,5 ± 1,6	21,5 ± 2,0	0 – 31

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно із такими в 3-й групі: * – P < 0,05; ** – P < 0,01.

За результатами порівняльного аналізу було встановлено, що ХМ характеризувався достовірно більшим вмістом прозапальних цитокінів в сироватці крові у порівнянні з ДКМП. Так, в 3-й групі було виявлено на 24,6% більший вміст ІЛ-1β (P < 0,01), на 30,6% (P < 0,01) більший вміст ІЛ-17А та на 29,5% (P < 0,05) більшу концентрацію ФНП-α у порівнянні з такими в 4-й групі, а концентрації протизапального ІЛ-10 достовірно не відрізнялись [8, 18].

Крім цього, в 3-й групі було виявлено більш активну експресію TLR 2-го і 4-го типів порівняно із аналогічними показниками в 4-й групі (рис. 6.1.2). На цьому фоні логічним є більш високий вміст прозапальних цитокінів у хворих з міокардитом, оскільки активація їх продукції здійснюється при безпосередній участі TLR.



Примітка. Різниця показників достовірна порівняно із такими в 3-й групі: * – P < 0,05.

Рис. 6.1.2. Експресія Toll-like рецепторів 2-го та 4-го типу у хворих з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією

Таким чином, узагальнюючи результати порівняльного аналізу показників імунного статусу в досліджуваних групах, слід зазначити, що ХМ у порівнянні з ДКМП характеризується більш вираженою активацією аутоімунних реакцій як клітинного, так і гуморального типу, яка супроводжується більшою концентрацією ефекторних Т-лімфоцитів та кардіоспецифічних антитіл. Гіперекспресія TLR2 та TLR4 у хворих з міокардитом свідчить про більш виражену активацію імунної системи, що підтверджується більшими концентраціями цитотоксичних Т-лімфоцитів ($CD3^+8^+$) та Т-кіллерів ($CD3^+16^+$) та вищою активністю РБТЛм, а також більшим вмістом прозапальних цитокінів.

Далі перейдемо до висвітлення результатів дослідження структурно-функціонального стану серця у пацієнтів з міокардитом та ДКМП [8, 19].

Розпочнемо із 6-ти хвилинного тесту, за допомогою якого було встановлено, що пацієнти з 3-ї групи характеризуються вищою толерантністю

до фізичного навантаження у порівнянні з хворими 4-ї групи – показники пройденої дистанції склали (316,3 ± 21,2) та (231,5 ± 22,4) м відповідно (P < 0,05).

Розподіл досліджуваних пацієнтів за функціональним класом СН свідчить про більш виражені клінічні прояви СН у пацієнтів з ДКМП, що підтверджується результатами тесту із 6-хвилинною ходьбою (табл. 6.1.4).

Таблиця 6.1.4

Функціональний клас серцевої недостатності у хворих з міокардитом та ДКМП

Показник ФК	Відсоток ФК СН в групах	
	3-тя група	4-та група
I ФК, %	-	-
II ФК, %	63,6	39,2
III ФК, %	27,3	41,2
IV ФК, %	9,0	19,6

Порівняльний аналіз даних ЕхоКГ дозволив встановити, що ХМ характеризувався достовірно меншими величинами ІКДО та ІКСО ЛШ і достовірно більшою величиною ФВ ЛШ порівняно із ДКМП (табл. 6.1.5).

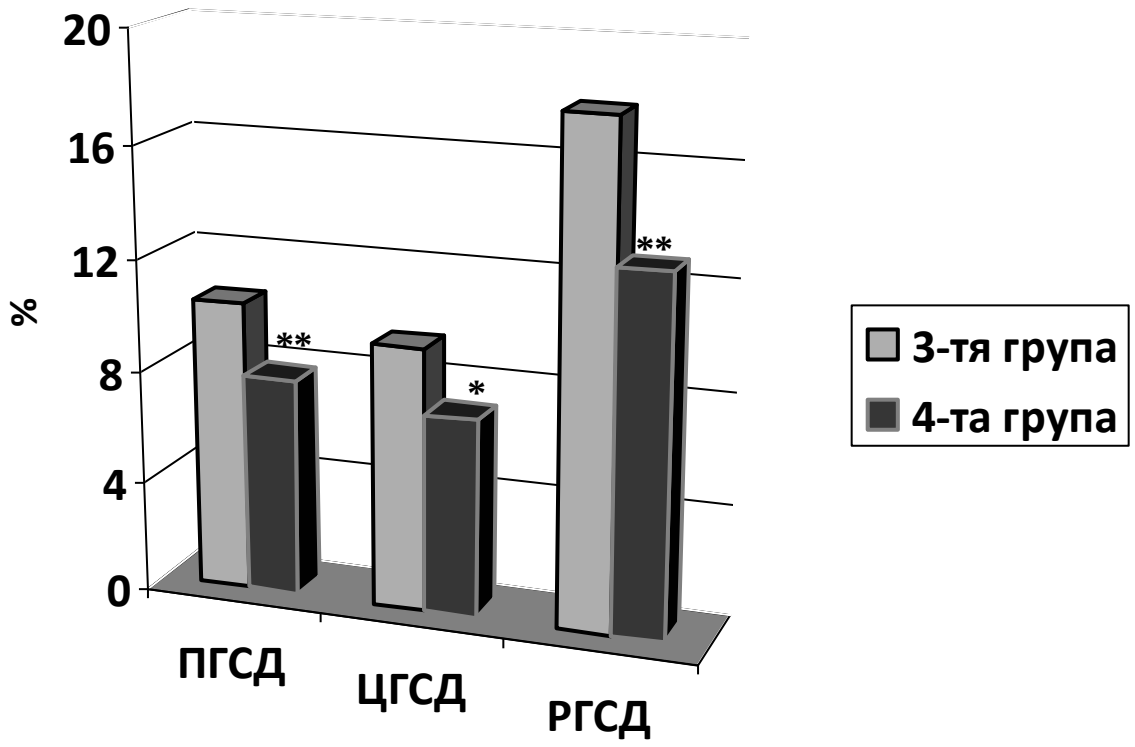
Таблиця 6.1.5

Ехокардіографічні показники у пацієнтів з міокардитом та ДКМП

Показники	Величина показника (M±m) в групах	
	3-тя група	4-та група
ІКДО ЛШ, мл/м²	90,5 ± 6,3	115,6 ± 7,1**
ІКСО ЛШ, мл/м²	59,2 ± 3,6	84,1 ± 4,2**
ФВ ЛШ, %	34,6 ± 2,2	27,3 ± 2,1*

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

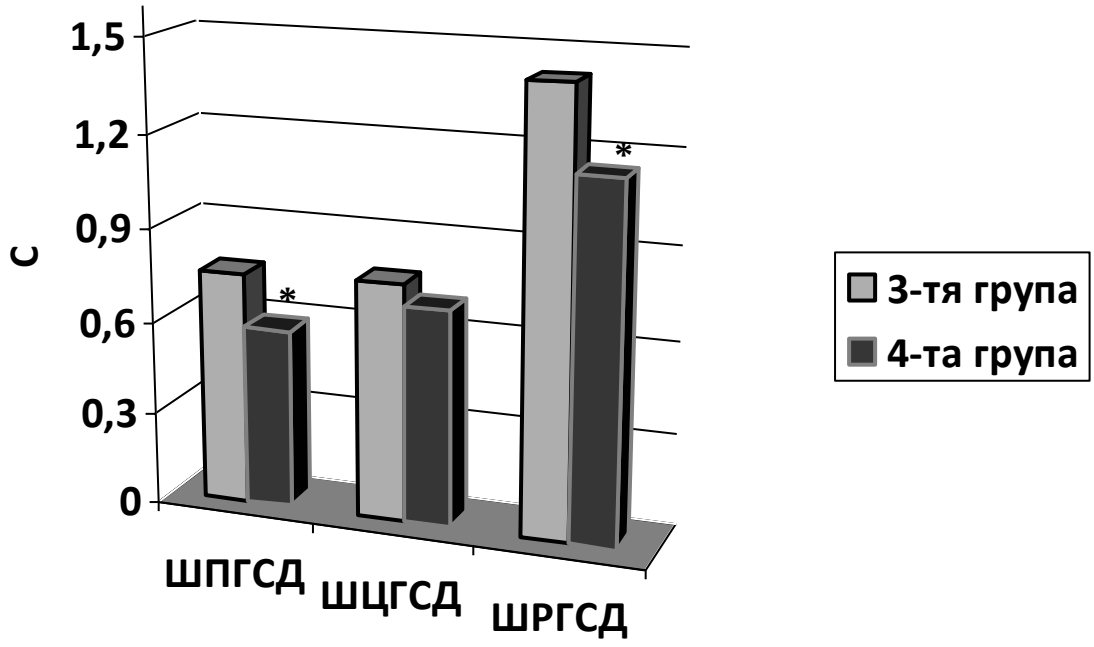
На рисунку 6.1.3 представлено результати СТ ЕхоКГ, що стосуються величин поздовжньої і циркулярної систолічної деформації ЛШ і, як засвідчує діаграма, в 3-й групі величини ПГСД та ЦГСД були на 25,0 та 28,5 % відповідно більшими в порівнянні з аналогічними показниками 4-ї групи (P < 0,05-0,01). Звертає на себе увагу той факт, що показник РГСД із високою достовірністю був нижчим у хворих 4-ї групи порівняно із таким в 3-й групі, що є свідченням більш глибокого ураження скоротливого апарату серцевого м'яза у пацієнтів з ДКМП [8, 19].



Примітка. Різниця показників достовірна порівняно із такими в 3-й групі: * – P < 0,05, ** – P < 0,01.

Рис. 6.1.3. Порівняльна характеристика показників поздовжньої, циркулярної і радіальної деформації ЛШ у хворих з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією

Слід відзначити, що показники ШПГСД та ШРГСД були також достовірно вищими у хворих 3-ї групи у порівнянні з таким 4-й групі (рис. 6.1.4), що підтверджує результати викладені вище і представлені на рис. 6.1.3. щодо більш високих показників глобальної систолічної деформації міокарду у хворих 3-ї групи в порівнянні із такими в 4-й групі.



Примітка. Різниця показників достовірна порівняно із такими в 3-й групі: * – Р < 0,05.

Рис. 6.1.4. Порівняльна характеристика швидкостей поздовжньої, циркулярної і радіальної деформації ЛШ у хворих з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією

На основі представлених вище даних можна зробити заключення, що більш виражені ознаки ремоделювання ЛШ зі збільшенням його об’єму і зниженням скоротливої здатності виявлялися в групі пацієнтів з ДКМП у порівнянні з ХМ [35]. Слід також зазначити, що в аспекті вивчення скоротливої здатності ЛШ у хворих з міокардитом та ДКМП показники СТ ЕхоКГ можуть мати високу діагностичну цінність щодо виявлення ДКМП, особливо це стосується значного зниження показників РГСД та ЦГСД. Отримані при ЕхоКГ дані підтверджують результати тесту із 6-хвилинною ходьбою і розподілу пацієнтів за ФК СН, що в сукупності свідчить про більш виражені прояви серцевої недостатності у пацієнтів з ДКМП.

В результаті проведення МРТ серця з контрастуванням в 3-й групі раннє контрастування на Т1-зважених зображеннях виявлялося в 53,6 % випадках, посилення інтенсивності Т2 сигналу, що свідчить про набряк стінок серцевого м'яза, в 55,4 % випадках, відстрочене контрастування, що свідчить про некротичні і/або фібротичні зміни міокарду, спостерігалося в 77,2% випадків (табл. 6.1.6). Натомість в групі пацієнтів з ДКМП гіперемія і набряк не спостерігались у жодного пацієнта, а дифузні фібротичні зміни міокарду у вигляді наявності відстроченого контрастування виявлялись в 96,1 % випадків [19].

Цікавим виглядає той факт, що у 2-х хворих з групи ДКМП (3,9%) при проведенні МРТ серця на фоні значної дилатації ЛШ і зниження його систолічної функції та відсутності гемодинамічно значимих стенозів коронарних судин або іншої кардіальної патології не виявлялось ознак відстроченого контрастування [8, 19].

На нашу думку цей випадок є підтвердженням того, що МРТ серця у хворих з міокардитом та ДКМП, як згадувалось в огляді літератури, не має абсолютної діагностичної точності.

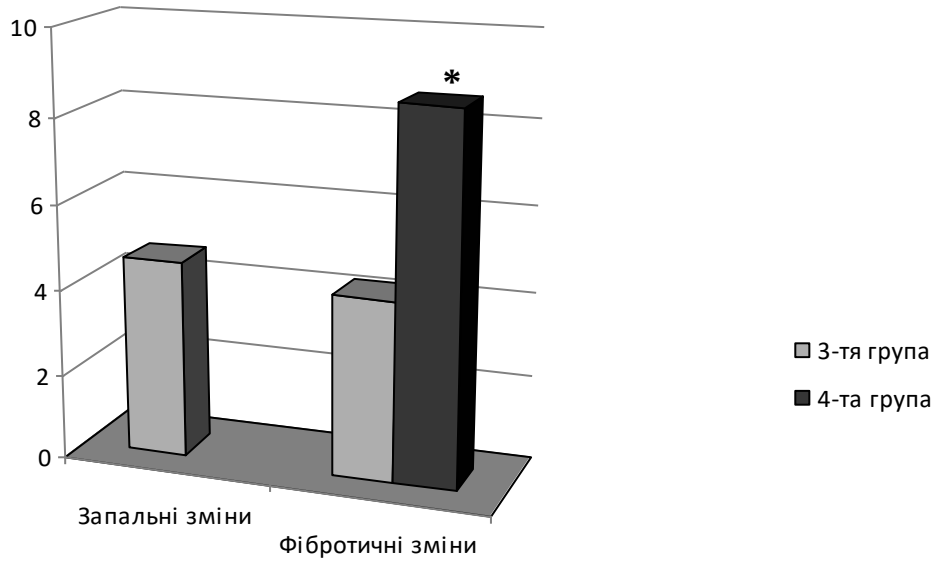
Таблиця 6.1.6

Результати МРТ серця у хворих з міокардитом та ДКМП

Зміни, виявлені при МРТ серця	Результати дослідження в групах	
	3-тя група	4-та група
Раннє контрастування на Т1 зображеннях (гіперемія), %	53,6	-
Посилення інтенсивності сигналу на Т2 зображеннях (набряк), %	55,4	-
Відстрочене контрастування на Т1 зображеннях (некроз/фіброз), %	77,2	96,1

При аналізі об'єму запального і фібротичного ураження за допомогою 17-сегментарної моделі ЛШ було встановлено, що в 3-й групі визначалася приблизно однакова кількість сегментів, уражених як запальним, так і фібротичним процесом, – 4,62 ± 0,29 та 4,22 ± 0,27 відповідно. Одночасно в певному сегменті могли бути присутніми як запальні, так і фібротичні зміни (рис. 6.1.5). При цьому в 4-й групі сегментів із запальними змінами виявлено не було, оскільки наявність таких змін автоматично виключала б пацієнта з 4-ї групи і переводила б в групу хворих з міокардитом, а ознаки відстроченого контрастування виявлялись фактично дифузно – середня кількість сегментів, уражених фібротичним процесом становила 8,60 ± 0,49.

На основі наведених даних можна зробити висновок, що хворі з ДКМП характеризувалися значно більшим об'ємом фібротичного ураження серця у порівнянні з пацієнтами з міокардитом [16].



Примітка. Різниця показників достовірна порівняно із такими в 3-й групі: * – P < 0,001.

Рис. 6.1.5. Середня кількість сегментів ЛШ, уражених запальними і фібротичними змінами, у хворих з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією

В результаті вивчення локалізації відстроченого контрастування, що свідчить фібротичні і/або постнекротичні зміни міокарду, було встановлено, що у хворих з ДКМП найбільш часто фібротичні зміни візуалізувалися в боковій стінці ЛШ та МШП – 70,5 і 66,6 % відповідно (рис. 6.1.6).

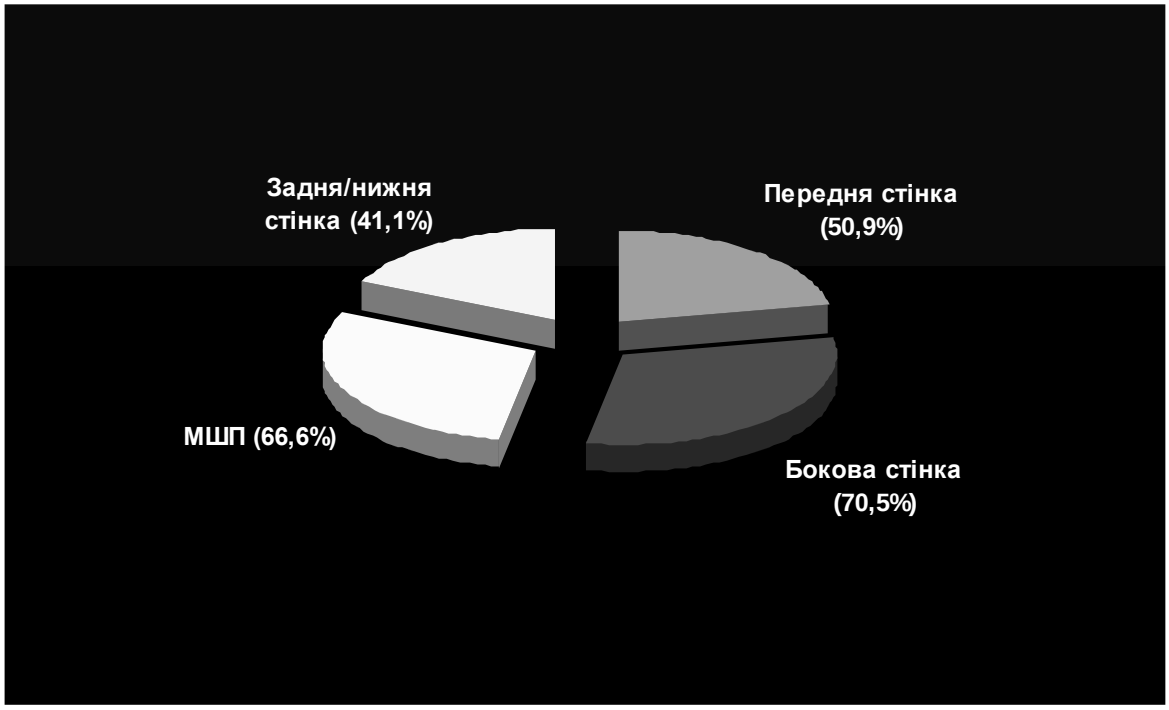


Рис. 6.1.6. Локалізація відстроченого контрастування в стінках ЛШ у хворих з дилатаційною кардіоміопатією

Набряк і гіперемія, що виявлялися у пацієнтів з ХМ, є діагностичним критерієм активного запального процесу в серцевому м’язі і пояснюють виражену активацію імунопатологічних реакцій із значним підвищенням титру АТм та концентрацій кардіоспецифічних антитіл, активності РБТЛм, збільшенням вмісту $CD3^+8^+$, $CD3^+16^+$, IgG та ЦІК, прозапальних цитокінів та більш вираженою експресією TLR2 та TLR4 на моноцитах.

З іншого боку, у пацієнтів з ДКМП при проведенні МРТ серця не було виявлено ознак активного запалення серцевого м’язу, що пояснює відсутність значних порушень імунного статусу. Таким чином результати дослідження імунного статусу у пацієнтів з ХМ та ДКМП підтверджуються даними, отриманими при МРТ серця [7, 35].

В таблиці 6.1.7 представлено результати порівняльного аналізу кількості порушень ритму і провідності у хворих з міокардитом та ДКМП [9, 37].

Таблиця 6.1.7

Порівняльний аналіз даних холтерівського моніторування ЕКГ в 1А та 1Б групах до призначення імуносупресивної терапії

Показник	Величина показника (M±m) в групі з ГМ	
	3-тя група (ХМ)	4-та група (ДКМП)
НШЕ, %	1,69 ± 0,17	1,45 ± 0,16
ШЕ, %	2,49 ± 0,32	3,74 ± 0,42*
ФП, % хворих	12,5	22,7
АВ-блокада, % хворих	8,1	9,8
БНПГ, % хворих	23,6	47,0

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно із такими в 3-й групі: * – P < 0,01.

Звертає на себе увагу більший середній показник відсоткової кількості ШЕ у хворих з ДКМП порівняно з таким при ХМ, натомість частота надшлуночкової екстрасистолії в обох групах достовірно не відрізнялась. Крім цього, в 4-й групі майже вдвічі частіше відмічалась наявність фібриляції передсердь і блокад ніжок п. Гіса [37].

Що стосується такого потенційно небезпечного порушення ритму як епізоди НШТ, то в 4-групі вони реєструвались у 41,1 %, хворих, а в 3-й групі частота їх наявності була помітно меншою і становила 23,6 % (рис. 6.1.7).

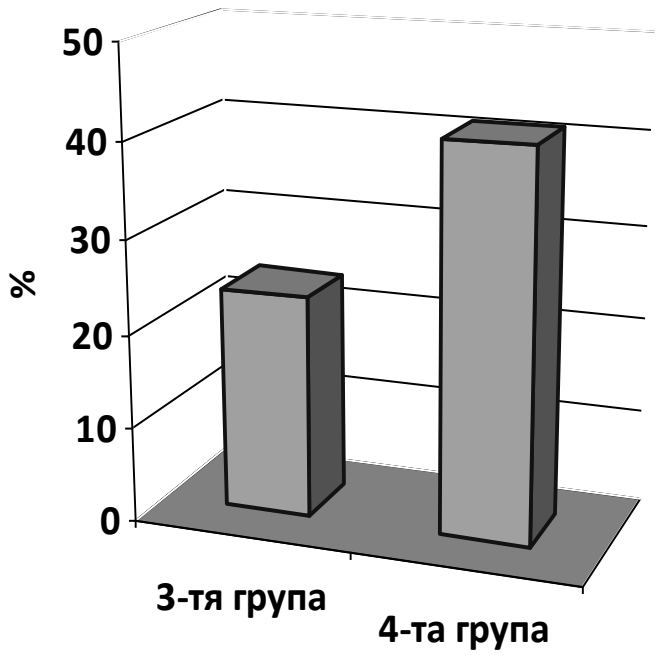


Рис. 6.1.7. Частота виявлення епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії у хворих з міокардитом і ДКМП.

Більша кількість шлуночкових порушень ритму у хворих з ДКМП, очевидно, прямо пов'язана із більшим об'ємом фібротичного ураження ЛШ, що як відомо, при залученні провідної системи серця, обумовлює утворення вогнищ патологічної збудливості. Крім того, саме цим можна пояснити високу частоту наявності порушень внутрішньошлуночкової провідності у хворих 4-ї групи, клінічним проявом якої слугували блокади ніжок п. Гіса.

6.2 Вивчення взаємозв’язків між показниками імунного статусу, структурно-функціонального стану серця та порушеннями серцевого ритму у хворих з хронічним міокардитом та ДКМП

Далі перейдемо до представлення результатів комплексного кореляційного аналізу показників імунного статусу, структурно-функціонального стану серця та ХМЕКГ у хворих з хронічним міокардитом та ДКМП.

При дослідженні кореляційних зв'язків між експресією TLR2 та TLR4 на моноцитах і рівнями прозапальних цитокінів в сироватці крові у хворих з ХМ було встановлено достовірні прямі зв'язки між гіперекспресією TLR4 та вмістом ІЛ-1β, ІЛ-17А, ФНП-α, а також із активністю РБТЛм (табл. 6.2.1).

Таблиця 6.2.1

Кореляційні зв’язки між експресією TLR2 та TLR4 на моноцитах та рівнями прозапальних цитокінів і кардіоспецифічних антитіл.

Показник	3-тя група (ХМ)		4-та група (ДКМП)	
	TLR2	TLR4	TLR2	TLR4
ІЛ-1β	r = 0,44; P<0,05	r = 0,87; P<0,01	r = -0,18; P>0,05	r = 0,13; P>0,05
ІЛ-17А	r = 0,23; P>0,05	r = 0,66; P<0,02	r = -0,10; P>0,05	r = -0,02; P>0,05
ФНП-α	r = 0,75; P<0,02	r = 0,70; P<0,01	r = -0,10; P>0,05	r = -0,02; P>0,05
РБТЛм	r = 0,23; P>0,05	r = 0,47; P<0,05	r = -0,10; P>0,05	r = -0,02; P>0,05
Антиміозинові АТ	r = 0,23; P>0,05	r = -0,19; P>0,05	r = -0,10; P>0,05	r = -0,02; P>0,05
АТ до β_1-адренорецепторів	r = 0,23; P>0,05	r = 0,39; P<0,05	r = -0,11; P>0,05	r = 0,42; P<0,05

Крім цього, в обох групах хворих було виявлено прямий кореляційний зв'язок між експресією TLR4 та вмістом АТ до β_1-адренорецепторів (r = 0,39; P<0,05).

Натомість у хворих з ДКМП достовірних кореляційних зв'язків між експресією TLR2 і TLR4 та рівнями прозапальних цитокінів і активністю

сенсибілізації Т-лімфоцитів до тканин міокарду (за показником РБТЛм) виявлено не було.

Отримані дані свідчать про значиму роль гіперекспресії TLR2 та TLR4 в потенціюванні імунної відповіді та активації імунопатологічних реакцій у хворих з міокардитом. З іншого боку, в патогенезі ДКМП експресія TLR2 та TLR4, очевидно, не має настільки суттєвого впливу на активацію імунної відповіді, наскільки це має місце при міокардиті [8].

Для дослідження можливого взаємозв'язку між активністю аутоімунних реакцій клітинного та гуморального типу та порушенням структурно-функціонального стану серця в обох групах пацієнтів проведено кореляційний аналіз між імунологічними маркерами та структурно-функціональними показниками [37].

У хворих з ХМ було виявлено 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 ($r = -0,76$; $P<0,01$), в той час як у хворих з ДКМП кореляційних зв'язків між активністю РБТЛм та ехокардіографічними показниками виявлено не було (табл. 6.9). В обох групах також встановлено обернений кореляційний зв'язок величини середнього титру антитіл з показниками ФВ ЛШ та ПГСД, а у хворих 4-ї групи такий зв'язок визначався ще і з показником РГСД.

В групі пацієнтів з ХМ звертають на себе увагу сильні прямі кореляційні зв'язки між активністю РБТЛм та кількістю сегментів ЛШ із наявністю набряку і гіперемії ($r = 0,83$ та $r = 0,75$ відповідно), що виявлялися за допомогою МРТ серця (табл. 6.2.2).

Таблиця 6.2.2

Кореляційні зв'язки показників імунного статусу та структурно-функціонального стану серця у хворих з міокардитом та ДКМП

Показник	3-тя група (ХМ)		4-та група (ДКМП)	
	РБТЛм	Титр АТм	РБТЛм	Титр АТм
ІКДО ЛШ	r = 0,64; P<0,01	r = 0,24; P>0,05	r = -0,18; P>0,05	r = 0,43; P<0,05
ФВ ЛШ	r = -0,70; P<0,01	r = -0,63; P<0,05	r = 0,11; P>0,05	r = -0,36; P<0,05
ПГСД	r = -0,60; P<0,05	r = -0,69; P<0,05	r = 0,10; P>0,05	r = 0,33; P<0,05
ЦГСД	r = -0,76; P<0,01	r = -0,53; P<0,05	r = 0,02; P>0,05	r = 0,26; P>0,05
РГСД	r = 0,070; P>0,01	r = -0,13; P>0,05	r = -0,21; P>0,05	r = -0,46; P<0,02
Раннє контрастування на Т1 зображеннях (гіперемія)	r = 0,83; P<0,01	r = 0,64; P<0,05	-	-
Посилення інтенсивності Т2 сигналу (набряк)	r = 0,75; P<0,02	r = 0,72; P<0,02	-	-
Відстрочене контрастування (некроз/фіброз)	r = 0,23; P>0,05	r = -0,19; P>0,05	r = -0,10; P>0,05	r = 0,22; P>0,05

Крім того, у хворих з ХМ встановлено достовірні прямі зв'язки величини середнього титру АТм із наявністю набряку та гіперемії міокарду (r = 0,64 та r = 0,72 відповідно), що свідчать про активний запальний процес. В той же час достовірних кореляційних зв'язків представлених в табл. 6.9 імунологічних показників із кількістю сегментів, в яких при МРТ серця визначалося відстрочене контрастування, що свідчить про фібротичні/некротичні зміни серцевого м'яза, виявлено не було [37].

Отримані за допомогою кореляційного аналізу дані свідчать про важливу роль сенсибілізованих до тканин міокарду Т-лімфоцитів в розвитку активного запального процесу в міокарді, дилатації та зниженні систолічної

функції ЛШ при міокардиті на відміну від ДКМП. Стосовно АТм встановлено асоціацію величини їх середнього титру з наявністю систолічної дисфункції ЛШ як при ХМ, так і при ДКМП, до того ж виявлено прямий зв'язок середнього титру АТм із запальними змінами серцевого м'язу, що визначались за допомогою МРТ.

Також нами було проаналізовано наявність кореляційних зв'язків між концентрацією кардіоспецифічних антитіл до кардіального міозину та β_1-адренорецептора і структурно-функціональними показниками, результати аналізу представлено в таблиці 6.2.3. [8]

Таблиця 6.2.3

Кореляційні зв'язки показників імунного статусу та структурно-функціонального стану серця у хворих з міокардитом та ДКМП

Показник	3-тя група (ХМ)		4-та група (ДКМП)	
	АТ до міоз.	АТ до β_1-АР	АТ до міоз.	АТ до β_1-АР
ІКДО ЛШ	r = 0,44; P<0,01	r = 0,24; P>0,05	r = 0,48; P<0,05	r = 0,43; P<0,05
ФВ ЛШ	r = -0,71; P<0,01	r = -0,63; P<0,05	r = -0,83; P<0,01	r = -0,88; P<0,01
ПГСД	r = -0,40; P<0,05	r = -0,46; P<0,05	r = -0,50; P<0,02	r = -0,43; P<0,05
ЦГСД	r = -0,66; P<0,02	r = -0,48; P<0,05	r = -0,42; P<0,05	r = -0,46; P<0,05
РГСД	r = -0,26; P>0,02	r = -0,18; P>0,05	r = -0,66; P<0,02	r = -0,76; P<0,01
Раннє контрастування на Т1 зображеннях (гіперемія)	r = 0,52; P<0,05	r = 0,24; P>0,05	-	-
Посилення інтенсивності Т2 сигналу (набряк)	r = 0,44; P<0,05	r = 0,62; P<0,02	-	-
Відстрочене контрастування (фіброз)	r = 0,23; P>0,05	r = 0,39; P<0,05	r = 0,80; P<0,01	r = 0,87; P<0,01

Слід зазначити, що в обох групах більшість показників, які характеризують структурно-функціональний стан серця корелювали із вмістом кардіоспецифічних антитіл, що підтверджує їх вагомий вплив на порушення скоротливої здатності міокарду та наявність патологічних змін в ньому.

На нашу думку, слід відмітити наявність у хворих з ДКМП сильного прямого зв'язку між кількістю уражених фібротичними змінами сегментів ЛШ і вмістом антитіл до кардіального міозину та β_1-адренорецептора (r = 0,80; P<0,01 та r = 0,87; P<0,01).

Звертає також на себе увагу той факт, що у хворих з ДКМП на відміну від ХМ визначався обернений кореляційний зв’язок між вмістом кардіоспецифічних аутоантитіл та показником РГСД, що склав для АТ до кардіального міозину – (r = -0,66; P<0,02), а для АТ до β_1-АР - (r = -0,76; P<0,01). Цей факт підтверджує значиму роль кардіоспецифічних аутоантитіл, як лабораторного маркера тяжких структурно-функціональних порушень серця у хворих з ДКМП [37].

При проведенні кореляційного аналізу між концентраціями прозапальних цитокінів ІЛ-1β та ФНП-α та даними ЕхоКГ і МРТ серця було встановлено, що в 3-й групі вираженість порушення скоротливої здатності ЛШ і об'єм його запального ураження обернено взаємопов'язані із вмістом цитокінів. В цьому аспекті звертають на себе увагу обернені кореляційні зв'язки між вмістом ІЛ-1β та ФНП-α і величиною ФВ ЛШ, ПГСД, ЦГСД, а також кількістю сегментів ЛШ, уражених запальними змінами (табл. 6.2.4).

Натомість у хворих з ДКМП достовірних кореляційних зв'язків прозапальних цитокінів із показниками структурно-функціонального стану серця виявлено не було, за виключенням зворотної кореляції ФВ ЛШ із вмістом ФНП-α [35, 37].

Таблиця 6.2.4

Кореляційні зв'язки вмісту прозапальних цитокінів та структурно-функціонального стану серця у хворих з хронічним міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією

Показник	3-тя група (ХМ)		4-та група (ДКМП)	
	ІЛ-1β	ФНП-α	ІЛ-1β	ФНП-α
ІКДО ЛШ	r = 0,30; P>0,05	r = 0,60; P<0,02	r = 0,07; P>0,05	r = 0,21; P>0,05
ФВ ЛШ	r = -0,63; P<0,02	r = -045; P<0,05	r = 0,09; P>0,05	r = -0,44; P<0,05
ПГСД	r = -0,71; P<0,01	r = -0,42; P<0,05	r = 0,22; P>0,05	r = 0,12; P>0,05
ЦГСД	r = -0,70; P<0,02	r = -0,20; P>0,05	r = 0,12; P>0,05	r = 0,11; P>0,05
Набряк	r = -0,02; P>0,05	r = 0,44; P<0,05	r = 0,11; P>0,05	r = 0,13; P>0,05
Гіперемія	r = 0,41; P<0,05	r = 0,59; P<0,02	r = 0,05; P>0,05	r = 04; P>0,05
Фіброз	r = -0,01; P>0,05	r = -0,14; P>0,05	r = 0,12; P>0,05	r = -0,11; P>0,05

З метою дослідження взаємозв'язку дилатації ЛШ і його систолічної дисфункції з наявністю запальних та фібротичних змін міокарду було проведено кореляційний аналіз між даними ЕхоКГ та МРТ серця. У хворих з ХМ встановлено обернені кореляційні зв'язки ФВ ЛШ з кількістю сегментів ЛШ, в яких виявлялись ознаки набряку та гіперемії міокарду - (r=-0,72; P<0,02) та (r=-0,61; P<0,05) відповідно, а також прямий кореляційний зв'язок ІКДО ЛШ з кількістю сегментів ЛШ, в яких виявлялось відстрочене контрастування, що свідчить про фібротичні/некротичні зміни серцевого м'язу (r=-0,51;

P<0,05). Натомість у хворих з ДКМП звертають на себе увагу сильні кореляційні зв’язки ІКДО та ФВ ЛШ з кількістю сегментів, в яких було присутнє відстрочене контрастування (r = 0,81 та r = -0,86 відповідно).

Таким чином можна зробити висновок, що при ХМ основним механізмом, що призводить до систолічної дисфункції серця є активний запальний процес, що на МРТ зображеннях проявляється ознаками набряку і гіперемії.

Ці дані підтверджені також результатами кореляційного аналізу імунологічних та ехокардіографічних показників (див. табл. 6.2.2 і 6.2.4) і свідчать про взаємозв’язок вмісту кардіоспецифічних імунологічних маркерів з розвитком систолічної дисфункції ЛШ [35].

З іншого боку, при ДКМП основним патологічним субстратом, що призводить до дилатації ЛШ та його систолічної дисфункції, очевидно, є великий об'єм фібротичного ураження міокарду із залученням значно більшої кількості сегментів ЛШ в патологічний процес аніж при ХМ.

Наостанок представимо результати вивчення кореляційних зв’язків між структурно-функціональними показниками та наявністю шлуночкових порушень ритму.

Як видно із даних в таблиці 6.2.5, як у хворих з ХМ, так і у хворих з ДКМП, кількість шлуночкових екстрасистол та наявність епізодів НШТ прямо корелювали із розміром порожнини ЛШ, яку характеризує показник ІКДО. При цьому логічним виглядають обернені кореляційні зв’язки між кількістю ШЕ та наявністю епізодів НШТ із ехокардіографічними показниками, що характеризують скоротливу здатність ЛШ, такими як ФВ ЛШ та ПГСД. Також звернули на себе увагу сильні зворотні кореляційні зв’язки між кількістю ШЕ та наявністю епізодів НШТ і величиною РГСД, що було характерним тільки для групи хворих з ДКМП [37].

Таблиця 6.2.5

Кореляційні зв'язки показників імунного статусу та структурно-функціонального стану серця у хворих з міокардитом та ДКМП

Показник	3-тя група (ХМ)		4-та група (ДКМП)	
	ШЕ	НШТ	ШЕ	НШТ
ІКДО ЛШ	r = 0,52; P<0,01	r = 0,54; P<0,05	r = 0,68; P<0,02	r = 0,73; P<0,02
ФВ ЛШ	r = -0,67; P<0,01	r = -0,41; P<0,05	r = -0,51; P<0,05	r = -0,80; P<0,01
ПГСД	r = -0,41; P<0,05	r = -0,36; P<0,05	r = -0,50; P<0,02	r = -0,43; P<0,05
ЦГСД	r = -0,30; P>0,05	r = -0,18; P>0,05	r = -0,21; P>0,05	r = -0,42; P<0,05
РГСД	r = 0,06; P>0,05	r = -0,01; P>0,05	r = -0,60; P<0,02	r = -0,81; P<0,01
Раннє контрастування на Т1 зображеннях (гіперемія)	r = 0,42; P<0,05	r = 0,12; P>0,05	-	-
Посилення інтенсивності Т2 сигналу (набряк)	r = 0,24; P>0,05	r = 0,62; P<0,02	-	-
Відстрочене контрастування (фіброз)	r = 0,43; P<0,05	r = 0,39; P<0,05	r = 0,84; P<0,01	r = 0,91; P<0,01

Що стосується асоціації шлуночкових порушень ритму із патологічними змінами МРТ серця, то тут також було встановлено певні закономірності. Так у хворих з міокардитом виявлялись достовірні кореляційні зв'язки відсоткової кількості ШЕ та наявності епізодів .НШТ як із кількістю сегментів з активними запальними змінами міокарду (набряком і гіперемією), так і з кількістю сегментів, в яких відмічалось відстрочене контрастування. У хворих з ДКМП необхідно відмітити сильний прямий кореляційний зв'язок

шлуночкових порушень ритму із кількістю сегментів ЛШ, уражених фібротичними змінами.

Згідно результатів статистичного аналізу із визначенням точного критерію Фішера та критерію X^2 Пірсона в 3-й та 4-й групах були виявлені наступні закономірності. У хворих 3-ї групи було виявлено достовірний вплив високого вмісту прозапальних цитокінів (ФНП-α ≥ 10,0 пг/мл і ІЛ-1β ≥ 5,0 пг/мл) на наявність запальних змін в 6 або більше сегментах ЛШ при проведенні МРТ серця – значення точного критерію Фішера становили (Р = 0,043) та (Р = 0,039) відповідно, так само як і активності РБТЛм ≥ 6,0 % (Р = 0,040). Крім цього, у пацієнтів 3-ї групи було доведено вплив високого вмісту антиміозинових АТ (≥ 3,0 од. опт. пл.) та АТ до β_1-адренорецептора (≥ 0,35 од. опт. пл.) на наявність запальних змін міокарду (раннього контрастування на Т1-зображеннях та посилення інтенсивності сигналу на Т2 зображеннях) – (Р = 0,034) та (Р = 0,039) відповідно. Підтвердженням такого впливу слугувало значення критерію X^2 Пірсона, що становило для вмісту антиміозинових АТ (≥ 3,0 од. опт. пл.) - 4,224, а для вмісту АТ до до β_1-адренорецептора (≥ 0,35 од. опт. пл.) – 4,788, що було вище критичного значення (3,841) при Р=0,05 для одного ступеня свободи. У хворих з ДКМП таких закономірностей не могло бути встановлено, оскільки в цій групі пацієнтів на МРТ не було запальних змін, натомість в 4-й групі з високою достовірністю було виявлено чіткий вплив вмісту антиміозинових АТ (≥ 3,0 од. опт. пл.) та АТ до до β_1-адренорецептора (≥ 0,35 од. опт. пл.) на присутність відстроченого контрастування в 9-ти і більше сегментах ЛШ [37].

Крім цього, високий вміст кардіоспецифічних аутоантитіл (антиміозинових АТ ≥ 3,0 од. опт. пл., а для АТ до β_1-адренорецептора ≥ 0,35 од. опт. пл.) як в 3-й, так і в 4-й групі, асоціювався із вираженим порушенням скоротливої здатності ЛШ – наявністю ФВ ЛШ ≤ 30% та ПГСД ≤ 6,5% - відповідні показники точного критерію Фішера у хворих з ХМ склали - (Р = 0,021) та (Р = 0,027), а у хворих з ДКМП - (Р = 0,011) та (Р = 0,018). Велика кількість уражених запальними змінами сегментів ЛШ (≥ 6) у хворих 3-ї групи

також асоціювалась зі зниженням величини ФВ ЛШ до ≤ 30% та показника ПГСД ≤ 6,5% відповідні значення точного критерію Фішера склали - (P = 0,020) та (P = 0,033). Натомість у пацієнтів 4-ї групи з високою достовірністю було виявлено чітку асоціацію великого об'єму фібротичного ураження ЛШ (≥ 9 сегментів) зі зниженням величини ФВ ЛШ до ≤ 30% (P = 0,006), показників ПГСД ≤ 6,5% (P = 0,008), ЦГСД ≤ 6,0% (P = 0,012) та РГСД ≤ 12,0% (P = 0,007). Ці дані було додатково підтверджено за допомогою визначення критерію X^2 Пірсона, значення якого склали для величини ФВ ЛШ ≤ 30% (7,012), показників ПГСД ≤ 6,5% (8,314), ЦГСД ≤ 6,0% (6,711) та РГСД ≤ 12,0% (9,015), що були вище критичного (6,635) для 1-го ступеня свободи при P=0,01.

При аналізі асоціативних зв'язків між порушеннями структурно-функціонального стану серця та наявністю шлуночкових аритмій, таких як ШЕ та НШТ, було встановлено, що порушення ритму асоціювались зі збільшенням ІКДО ЛШ до ≥ 95 мл/м^2 та до ≥ 110 мл/м^2 відповідно в 3-й та 4-й групах – у хворих з ХМ для наявності ШЕ у кількості ≥ 3,0% від нормальних скорочень значення точного критерію Фішера склало (P = 0,044), а для присутності епізодів НШТ - (P = 0,037); у пацієнтів з ДКМП відповідні значення критерію Фішера склали (P = 0,027) для ШЕ і (P = 0,035) для епізодів НШТ. Також у хворих 4-ї групи було доведено, що велика кількість сегментів ЛШ з наявністю відстроченого контрастування (≥ 9) має чітку асоціацію із присутністю частої ШЕ ≥ 3,0% та епізодів НШТ - відповідні значення критерію Фішера склали (P = 0,031) і (P = 0,040), додатковим підтвердженням чому слугували значення критерію X^2 Пірсона, що становили для ШЕ - (4,813), а для НШТ (4,588), які були вище критичного (3,841) при P=0,05 для одного ступеня свободи [7, 35].

6.3 Вивчення ролі показників імунного статусу та структурно-функціонального стану серця в розвитку серцевої недостатності та наявності епізодів НШТ у хворих з міокардитом та ДКМП

З метою вивчення залежності між активністю імунопатологічних реакцій і порушенням структурно-функціонального стану серця та наявністю III або вище функціонального класу СН за критеріями NYHA, що могли мати на це потенційний вплив, в 3-й групі було проведено статистичну обробку результатів з використанням багатофакторного регресійного аналізу. Параметри моделі представлено в табл. 6.3.1.

В загальному регресійна модель мала наступний вигляд:

$y=a_0+a_1x_1+a_2x_2+\ldots+a_nx_n$, *(6.6.1)*

де y – вихідна функція моделі (наявність III або вище ФК СН), $x_1, \ldots x_n$ – незалежні змінні (фактори), $a_0, \ldots, a_n$– коефіцієнти моделі.

Таблиця 6.3.1

Параметри багатофакторної регресійної моделі, яка характеризує вплив показників імунного статусу та структурно-функціонального стану серця на наявність III або вище ФК СН у хворих з хронічним міокардитом

Фактори	Параметри моделі					
	β	S_β	a	S_a	t_a	p_a
Вміст ФНП-α ≥10,0 пг/мл	0,195	0,171	0,209	0,633	1,009	0,044
Вміст АТ до КМ ≥3,0 од. опт. пл.	0,128	0,170	0,240	0,526	0,467	0,040
ФВ ЛШ ≤ 30%	0,448	0,201	0,305	0,798	2,409	0,004
ПГСД ≤ 7,0%	0,798	0,260	1,404	0,829	3,505	<0,001
Запальні зміни в ≥6,0 сегментах ЛШ	0,409	0,118	1,130	0,528	1,608	0,023

Адекватність моделі була високою (F = 6,352), модель була точною (R = 0,84) і достовірною (P = 0,035). Згідно значень β коефіцієнтів, найбільший внесок в наявність III або вище ФК СН у хворих з міокардитом серед досліджуваних параметрів мали показники ПГСД ≤7,0% та ФВ ЛШ ≤30 % – їх внески становили 29,3 % та 22,1 % відповідно.

Подібну багатофакторну регресійну модель було розроблено також і для встановлення імунологічних та структурно-функціональних показників, що мають достовірний вплив на наявність III або вище ФК СН у хворих з ДКМП, основні параметри моделі представлено в таблиці 6.3.2.

В загальному регресійна модель виглядала наступним чином:

$y=a_0+a_1x_1+a_2x_2+\ldots+a_nx_n$, *(6.3.2)*

де y – вихідна функція моделі (наявність III або вище ФК СН), $x_1, \ldots x_n$ – незалежні змінні (фактори), $a_0, \ldots, a_n$– коефіцієнти моделі.

Таблиця 6.3.2

Параметри багатофакторної регресійної моделі, яка характеризує вплив показників імунного статусу та структурно-функціонального стану серця на наявність III або вище ФК СН у хворих з ДКМП

Фактори	Параметри моделі					
	β	S_β	a	S_a	t_a	p_a
Вміст АТ до КМ ≥3,0 од. опт. пл.	0,121	0,174	0,402	0,477	0,521	0,044
Вміст АТ до β_1-АР ≥0,35 од. опт. пл.	0,309	0,115	0,558	0,432	0,719	0,038
ФВ ЛШ ≤30%	1,125	0,153	1,210	0,605	2,822	0,008
ІКДО ЛШ ≥110 мл/м^2	0,870	0,204	1,490	0,429	2,185	0,019
ЦГСД ≤6,0 %	0,634	0,179	0,630	0,320	1,501	0,022
РГСД ≤12,0 %	0,749	0,181	1,278	0,410	1,180	0,036
Відстрочене контрастування в ≥9,0 сегментах ЛШ	1,470	0,233	2,709	0,580	4,109	0,008

Адекватність моделі була достатньо високою (F= 7,93), модель була точною (R = 0,86) і достовірною (P = 0,026).

Згідно значень β коефіцієнтів, найбільший внесок в наявність III або вище ФК СН серед досліджуваних параметрів мали показники ІКДО ЛШ ≥110 мл/м^2 та присутність відстроченого контрастування в ≥9,0 сегментах ЛШ – їх внески становили 19,4 та 32,9% відповідно. Звернула на себе увагу наявність досить суттєвого внеску низького показника РГСД (≤12,0 %) в наявність III або вище ФК СН, що був достовірним і становив 10,9%.

З метою виявлення ролі структурно-функціональних показників в наявності епізодів НШТ в 3-й та 4-й групах хворих було проведено відповідний багатофакторний регресійний аналіз і за його результатами вдалося встановити наступне.

В таблиці 6.3.3. наведено основні параметри багатофакторної регресійної моделі, що визначає роль порушень структурно-функціонального стану серця в наявності епізодів НШТ у хворих з ХМ.

Отже, в 3-й групі регресійна модель виглядала наступним чином:

$y=a_0+a_1x_1+a_2x_2+\ldots+a_nx_n$, *(6.3.3)*

де y – вихідна функція моделі (наявність НШТ), $x_1, \ldots x_n$ – незалежні змінні (фактори), $a_0, \ldots, a_n$– коефіцієнти моделі.

Адекватність моделі була високою (F= 9,91), модель була точною (R = 0,82) і достовірною (P = 0,014).

Згідно значень β коефіцієнтів, найбільший внесок в наявність епізодів НШТ серед досліджуваних параметрів мали показники ІКДО ЛШ ≥95 мл/м^2 та присутність відстроченого контрастування в ≥5,0 сегментах ЛШ – їх внески становили 22,5 та 44,9% відповідно

Таблиця 6.3.3

Параметри багатофакторної регресійної моделі, яка характеризує вплив показників імунного статусу та структурно-функціонального стану серця на наявність епізодів НШТ у хворих з хронічним міокардитом

Фактори	Параметри моделі					
	β	S_β	a	S_a	t_a	p_a
ІКДО ЛШ ≥95 мл/м^2	1,270	0,228	1,097	0,371	1,485	0,038
ФВ ЛШ ≤ 30%	0,640	0,210	0,705	0,409	0,803	0,044
ПГСД ≤ 7,0%	0,590	0,188	0,588	0,309	0,718	0,046
Запальні зміни в ≥6,0 сегментах ЛШ	1,105	0,177	1,030	0,455	0,945	0,037
Відстрочене контрастування в ≥5,0 сегментах ЛШ	1,998	0,307	2,475	0,883	3,855	<0,001

.

Той самий багатофакторний регресійний аналіз з побудовою відповідної моделі було застосовано і для хворих з ДКМП (4-та група). Параметри цієї моделі наведені в табл. 6.3.4.

Рівняння моделі мало традиційний вигляд:

$y=a_0+a_1x_1+a_2x_2+\ldots+a_nx_n$, *(6.3.4)*

де у – вихідна функція моделі (наявність НШТ), $x_1, \ldots x_n$ – незалежні змінні (фактори), $a_0, \ldots, a_n$– коефіцієнти моделі.

Адекватність моделі була високою (F= 7,44), модель була точною (R = 0,85) і достовірною (P = 0,031).

Таблиця 6.3.4

Параметри багатофакторної регресійної моделі, яка характеризує вплив показників імунного статусу та структурно-функціонального стану серця на наявність епізодів НШТ у хворих ДКМП

Фактори	Параметри моделі					
	β	S_β	a	S_a	t_a	p_a
ІКДО ЛШ ≥110 мл/м^2	0,984	0,244	0,893	0,354	1,916	0,019
ФВ ЛШ ≤ 30%	0,532	0,207	0,614	0,251	0,595	0,024
ЦГСД ≤ 6,0%	0,470	0,149	0,551	0,281	0,720	0,035
РГСД ≤ 12,0 %	0,760	0,169	0,811	0,372	0,617	0,029
Відстрочене контрастування в ≥9,0 сегментах ЛШ	2,201	0,314	2,619	0,708	4,150	<0,001

Згідно значень β коефіцієнтів, найбільший внесок в наявність епізодів НШТ, як і у хворих 3-ї групи, серед досліджуваних параметрів мали показники ІКДО ЛШ ≥110 мл/м^2 та присутність відстроченого контрастування, але вже в ≥9,0 сегментах ЛШ – їх внески становили 17,3 та 47,5% відповідно. Знов таки, як і в регресійній моделі, що була присвячена наявності III або вище ФК СН у пацієнтів з ХМ (табл. 6.3.4), у хворих з ДКМП бачимо наявність достовірного внеску низького показника РГСД, як одного із факторів, що обумовлюють присутність НШТ.

Висновки до розділу 6

1. 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 дилатаційної 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.

2. 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,

3. У хворих з хронічним міокардитом було встановлено граничні значення показників, що асоціювались з 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.

4. 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.

Результати досліджень, що представлені в 6-му розділі дисертаційної роботи, висвітлені в наступних публікаціях здобувача:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Чернюк СВ, Козлюк АС. Опрацювання нових підходів до діагностики дифузного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії. Львівський медичний часопис. 2018; 3:10–16.
5. Коваленко В.М, 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. Укр. кардіол. журн. – 2019; 1:72–78.
6. 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. Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України (Київ 26-28 вересня 2018 р.). Укр. кардіол. журн. 2018; (Дод.1):126.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Актуальність міокардиту та ДКМП, як тяжких кардіологічних захворювань, що відзначаються непередбачуваним перебігом і широким розмаїттям клінічної симптоматики та небезпечних ускладнень, визнається в усьому світі і обумовлена насамперед тим, що ці захворювання спостерігаються здебільшого у осіб молодого працездатного віку і в тяжких випадках можуть призводити до стійкої втрати працездатності, інвалідизації і смерті. 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 [20, 78, 182 193]. Проте, слід зауважити, що в деяких випадках встановлення вірного діагнозу потребує динамічного спостереження за хворим протягом тривалого часу [102, 103, 158, 182], і саме на це було зроблено акцент в дисертаційній роботі. Необхідно також зазначити, що донині не було проведено комплексного аналізу кардіоспецифічних імунологічних маркерів з урахуванням структурно-функціонального стану серця та їх змін в динаміці захворювання у пацієнтів з міокардитом і при ДКМП. Тому вивчення особливостей імунозапальних та аутоімунних реакцій при різних формах міокардиту та при ДКМП із урахуванням структурно-функціонального стану серця, можливостей їх використання для діагностики та диференційної діагностики цих захворювань, прогнозування перебігу дифузного міокардиту і розробки ефективних схем патогенетичної терапії лягло в основу дисертаційної роботи.

Слід відмітити, що актуальним і до цього часу невирішеним завданням сучасної кардіологічної науки залишається пошук ранніх діагностичних і прогностичних маркерів тяжкого перебігу міокардиту, а саме: предикторів смерті, персистенції систолічної дисфункції та серцевої недостатності і

потенційно небезпечних порушень серцевого ритму, зокрема епізодів шлуночкової тахікардії [56, 66, 164, 165, 170]. В цьому аспекті, на нашу думку, перспективним підходом стало проведення поглибленої статистичної обробки отриманих результатів, що було виконано в нашому дослідженні з використанням дискримінантного і регресійного аналізу та побудовою математичних моделей, рівнянь множинної логістичної регресії та графіків ROC-аналізу на основі комплексного обстеження пацієнтів в динаміці захворювання, це відкрило нові можливості для удосконалення раннього прогнозування подальшого перебігу гострого міокардиту.

Загальновідомо, що одним з актуальних і найбільш складних питань на сучасному етапі розвитку кардіології є проблема розробки адекватних схем етіотропного та патогенетичного лікування міокардиту, оскільки до цього часу єдиною рекомендованою стратегією лікування пацієнтів з міокардитом залишається терапія СН згідно сучасних рекомендацій [256]. В цьому напрямку були проведені численні 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 [78, 124, 221, 223, 229, 286]. Тому провідними вітчизняними і зарубіжними спеціалістами визнається необхідність проведення подальших досліджень ефективності патогенетичної терапії у пацієнтів з міокардитом, що стало додатковим стимулом для нас провести власне дослідження впливу найбільш перспективних, на думку більшості вчених, на сьогоднішній день препаратів патогенетичної терапії міокардиту – глюкокортикоїдів [125, 126, 210, 264]. Тим більше, з огляду на тривалість спостереження з'явилась можливість проаналізувати віддалені наслідки такого лікування і оцінити вплив цих препаратів на розвиток серцево-судинних подій, перебіг серцевої недостатності та скоротливу здатність ЛШ.

Отже, метою дисертаційної роботи було наукове обґрунтування нових підходів до діагностики, прогнозування перебігу і лікування хворих з

міокардитом на основі вивчення особливостей розвитку і прогресування запального процесу в міокарді, ремоделювання серця та перебігу серцевої недостатності.

Дисертаційна робота базується на аналізі результатів комплексного обстеження 306 хворих, які були розділені на 4 групи. Основними критеріями формування груп дослідження слугували – діагноз, наявність зниженої або збереженої фракції викиду ЛШ та прийом імуномодифікуючої терапії глюкокортикоїдами:

- 1-шу групу склали 90 хворих з гострим міокардитом 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%.

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 одноразово – через 6 місяців спостереження. Пацієнтів 1-ї групи було розділено на групу 1А – 50 хворих, які протягом періоду спостереження отримували тільки стандартну терапію серцевої недостатності та групу 1Б – 40 пацієнтів які отримували 6-місячний курс лікування глюкокортикоїдами: метилпреднізолон в дозі 0,25 мг/кг на добу або

преднізолон в співставній дозі протягом 3-х місяців із подальшим поступовим зниженням дози до повної відміни препарату.

Всі хворі 1А групи були включені в дослідження в 1-й місяць від дебюту захворювання і мали прояви серцевої недостатності на рівні II або вище функціонального класу СН 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.

Як відомо з літературних джерел, основною причиною порушення скоротливої здатності серця та його дилатації при міокардиті є активний запальний процес, а також початкові прояви фіброзу і некротичні зміни серцевого м'яза, що візуалізуються при проведенні МРТ серця [20, 74, 123, 173, 181]. Запальні зміни міокарду, що характеризувались присутністю раннього контрастування на Т1 зображеннях і/або посиленням інтенсивності Т2 сигналу (що свідчать про набряк і гіперемію) виявлялись 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 від дебюту міокардиту 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.

Підтвердженням наявності активного запального процесу в міокарді стали результати комплексного імунологічного обстеження, на основі якого в

дебюті захворювання було встановлено активацію як клітинної, так і гуморальної ланки імунітету із гіперпродукцією аутоантитіл, ефекторних Т-лімфоцитів та прозапальних цитокінів. Так в дебюті захворювання у хворих 1А групи реєструвалося значне підвищення титру АТм, рівнів антитіл до β_1-адренорецптора та кардіального міозину, цитотоксичних Т-лімфоцитів, активності РБТЛм, що характеризує аутосенсибілізацію Т-лімфоцитів до тканин міокарду, а також зростання концентрацій прозапальних цитокінів - ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-17А, ФНП-α та суттєве зниження вмісту протизапального ІЛ-10. Отримані нами результати в цілому збігаються з даними світової літератури, що засвідчують провідну роль вищевказаних прозапальних цитокінів та ефекторних Т-лімфоцитів в патогенезі гострого запального ураження міокарду; так само важлива роль відводиться і кардіоспецифічним аутоантитілам, причому для них характерним є тривала присутність в крові зі збільшенням їх вмісту при хронізації запального процесу в міокарді [72, 226, 274].

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, тим нижчою була величина ФВ ЛШ та показники глобальної систолічної деформації і тим значнішою дилатація порожнини ЛШ. Свідченням цьому стали достовірні прямі кореляційні зв'язки між активністю РБТЛм і середнім титром антитіл до міокарду та ІКДО ЛШ ($r = 0,62$; $P<0,01$ і $r = 0,54$; $P<0,05$ відповідно), а також обернені зв'язки між цими імунологічними біомаркерами та ФВ ЛШ, ПГСД і ЦГСД. Так само в дебюті захворювання визначався зворотній кореляційний зв'язок між концентраціями ІЛ-1β, ФНП-α та ІЛ-17А і ехокардіографічними показниками, що характеризують скоротливу здатність серця, в першу чергу із ФВ ЛШ і ПГСД. Ці результати засвідчують суттєвий вплив активності

аутоімунних реакцій як патогенетичної основи порушення скоротливої здатності і ремоделювання серцевого м'яза у хворих на гострий міокардит.

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 слід зазначити, що вже через півроку в цілому по групі було відмічено позитивну динаміку. Безумовно в цьому аспекті слід враховувати як природній перебіг захворювання, так і призначене лікування та дотримання хворими спеціальних режимних рекомендацій. Через шість місяців спостереження 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 зменшилися на 15,6 % лише через 12 місяців спостереження. Тим не менше, все ж можна стверджувати про наявність чіткої тенденції до покращення скоротливої здатності ЛШ, адже вже через 6 місяців було відмічено достовірне збільшення показника поздовжньої деформації ЛШ, приріст якого в порівнянні з вихідним склав 21,9% ($P < 0,05$), підтвердженням цьому стало також достовірне збільшення ШПГСД. Отримані результати збігаються з даними декількох зарубіжних досліджень і свідчать про високу чутливість параметрів спекл-трекінг ЕхоКГ, як інформативних показників для характеристики скоротливої функції серця у хворих з міокардитом [66, 134,

151, 160]. Позитивна динаміка з прогресуючим збільшенням ФВ ЛШ, а також ПГСД і ЦГСД і їх швидкостей та одночасним зменшенням ІКДО ЛШ та КТІ утримувалась до 24-го місяця спостереження.

Стосовно даних, отриманих при повторному МРТ серця через 6 місяців спостереження, то тут також визначались суттєві зміни. На відміну від дебюту захворювання, коли у всіх пацієнтів на МРТ-зображеннях визначались запальні зміни у вигляді набряку і гіперемії міокарду, через півроку 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 ($P < 0,001$). До 6-го місяця від початку захворювання зменшилась також і частота виявлення запальних змін в перикарді з 38,0% до 16,6%.

Отримані дані ЕхоКГ та МРТ можна пояснити поступовим зниженням активності імунопатологічних реакцій через 6 місяців спостереження, оскільки в багатьох експериментальних і клінічних дослідженнях було доведено кардіодепресивні ефекти аутологічних реакцій клітинного і гуморального імунітету, а також прозапальних цитокінів [94, 98, 226, 239, 274, 306]. Дійсно вже через 6 місяців спостереження біло 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,

адже саме вона є одним з факторів, що обумовлюють активацію клітинної ланки імунітету і гіперпродукцію прозапальних цитокінів, достовірне зниження активності експресії TLR через 6 місяців супроводжувалось і зниженням активності імунопатологічної реакції [89, 302, 306].

Заслуговує окремої уваги аналіз факторів гуморального імунітету: слід зазначити, що до 6-го місяця від дебюту міокардиту в 1А групі утримувався високий титр АТм, та не спостерігалося достовірного зниження концентрацій кардіоспецифічних антитіл до кардіального міозину та β_1-адренорецептора, а також IgG та ЦІК і тільки через 12 місяців було відмічено їх достовірне зниження. Це свідчить про те, що розвиток аутоімунних реакцій гуморального типу відбувається протягом досить довгого періоду, що забезпечує довготривалий вплив на скоротливу здатність серцевого м'яза, який в подальшому було доведено за результатами кореляційного аналізу.

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. Стосовно порушень провідності, які є більш стійкими, аніж порушення ритму, то тут за 6 місяців спостереження суттєвої динаміки відмічено не було. Очевидною причиною зменшення частоти порушень серцевого ритму в 1А групі стало зменшення активності запального процесу в міокарді і дилатації ЛШ, тим не менше, збільшення об'єму фібротичного ураження ЛШ через 6 місяців, вірогідно, мало вплив на збереження порушень провідності і неповне зникнення ШЕ, НШЕ та епізодів НШТ.

Динамічне спостереження за хворими другої групи, що включала пацієнтів з гострим міокардитом зі збереженою ФВ ЛШ, не дивлячись на стабільний стан пацієнтів та відсутність клінічних проявів тяжкої серцевої недостатності, також представляло неабиякий науковий і практичний інтерес з огляду на зовсім невелику кількість наукових робіт, присвячених дослідженню

цієї когорти хворих. Як вже згадувалось, середня величина ФВ ЛШ в 2-й групі в 1-й місяць від початку захворювання складала в середньому 47,3 ± 2,3 %, а ІКДО ЛШ взагалі не відрізнявся від такого в контрольній групі здорових осіб. 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 (P < 0,05) сегментах, так само досить невелика кількість сегментів як в дебюті захворювання, так і через півроку спостереження, була уражена фібротичними змінами. Звичайно, відсутність суттєвих порушень структурно-функціоанального стану серця не могла призвести до значного зниження толерантності до фізичного навантаження за результатами 6-хвилинного тесту – середня величина пройденої дистанції відповідала I функціональному класу СН.

Як відомо, основним клінічним проявом у хворих з міокардитом зі збереженою ФВ ЛШ, що дозволяє запідозрити захворювання, є виникнення і персистенція порушень серцевого ритму і провідності. Власне кажучи, наявність порушень ритму і провідності, що виникли de novo, і стала однією із головних причин проведення поглибленого діагностичного пошуку у хворих 2-ї групи, що дозволило в кінці кінців встановити діагноз міокардиту. У порівнянні з 1А групою в 2-й групі порушення ритму і провідності все ж зустрічались достовірно рідше, однак частота виявлення такого потенційно небезпечного порушення ритму як епізоди НШТ в дебюті захворювання була достатньо високою і склала 18,1 %, а через 6 місяців спостереження зменшилась до 7,2 %. Більше того, нагадаємо що, тричі прямо під час стаціонарного лікування ми спостерігали перехід нестійкої шлуночкової тахікардії в стійку з розвитком гемодинамічної нестабільності саме у молодих хворих зі збереженою ФВ ЛШ, що потребувало проведення електричної кардіоверсії та ургентного переведення хворого в реанімаційне відділення. Слід зауважити, що присутність 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 потенційно небезпечних порушень ритму і провідності. Таким чином, робимо висновок, що навіть за наявності збереженої ФВ ЛШ і відсутності дилатації ЛШ та при невеликому об'ємі запального і/або фібротичного ураження ЛШ міокардит являє собою серйозне захворювання, клінічне значення якого не має бути недооцінене.

На основі вивчення чутливості і специфічності клінічних проявів, лабораторних маркерів та показників структурно-функціонального стану серця у хворих з міокардитом було встановлено комплекс діагностичних ознак, що слугували критеріями гострого міокардиту зі зниженою ФВ ЛШ. До таких критеріїв нами було віднесено: зв’язок клінічних проявів з інфекційно-запальним процесом, наявність II або вище функціонального класу СН, 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%. Діагностичними критеріями гострого міокардиту зі збереженою фракцією викиду ЛШ слугували: 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, активність реакції бласттрансформації лімфоцитів, індукованих міокардом ≥6,0% та експресія Toll-like рецепторів 4 типу ≥ 12,0 СІФ. Необхідно зробити важливе уточнення, що ці діагностичні ознаки застосовні тільки для випадків появи вищевказаних патологічних змін на фоні

відсутності супутніх захворювань, що могли б мати схожі клінічні прояви, і при встановленні діагнозу гострого міокардиту повинні аналізуватися в комплексі, а не кожна окремо.

Вищенаведені докази безпосереднього впливу імунологічної гіперреактивності і активації аутоімунних реакцій на погіршення структурно-функціонального стану серця у хворих з міокардитом в дебюті захворювання направило нас на пошук можливостей для пригнічення патологічної активації імунопатологічних реакцій. В цьому аспекті найбільш перспективним є призначення імуномодифікуючої та імуносупресивної терапії глюкокортикоїдами і цитостатиками, хоча донині питання про доцільність їх призначення хворим з міокардитом є дискутабельним і досі має своїх прибічників та противників серед провідних зарубіжних експертів. Так за даними Myocarditis Treatment Trial та декількох інших авторитетних досліджень імуносупресивна терапія у хворих з міокардитом не має впливу не тільки на кінцеві точки, такі як частота госпіталізації і смертність, але навіть не призводить до тимчасового поліпшення структурно-функціонального стану серця, при цьому загальновідомим є широкий спектр частих побічних ефектів цієї групи препаратів [94, 210, 229]. З іншого боку, за даними більш сучасних клінічних досліджень, проведених здебільшого під керівництвом італійських авторів, включаючи A.L. Caforio, A Frustaci, C. Chimenti та ін., а також метааналізів найбільш авторитетних наукометричних баз можна зробити заключення про те, що імуносупресивна терапія в багатьох випадках може бути ефективною у хворих з міокардитом щонайменше для покращення структурно-функціонального стану серця і зменшення проявів серцевої недостатності [78, 89, 134, 126].

Ще одним з питанням, що нас цікавило при плануванні дослідження, був пошук предикторів ефективності імуномодифікуючої терапії у хворих з міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ для визначення певних кількісних показників, на які можна було б орієнтуватися при вирішенні питання про застосування імуномодифікуючих агентів. В цьому напрямку в світі майже не

існує завершених наукових праць за виключенням роботи опублікованої в 2017 році під керівництвом C. Chimenti, в якій гіперекспресія TLR4 на поверхні імунокомпетентих клітин авторами розглядається як важливий предиктор ефективності застосування імуносупресивної терапії [89]. Ми поставили за мету перевірити цю гіпотезу, та провести пошук лабораторних та інструментальних показників, що могли б слугувати предикторами позитивної відповіді на призначення глюкокортикоїдів (ГК), оскільки, на нашу думку, призначати лікування ГК на основі лише одного показника не завжди може бути доречним в певній клінічній ситуації.

Отже переходимо до аналізу і обговорення результатів лікування хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ (1Б група), яким додатково до стандартної терапії СН призначали 6-місячний курс імуномодифікуючої терапії ГК. Одразу слід сказати, 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 ($P > 0,05$). Більше того, обидві групи були співставними за вихідними показниками імунного статусу: активністю РБТЛм, вмістом лімфоцитів різних популяцій, середнім титром АТм, концентраціями прозапальних цитокінів та кардіоспецифічних аутоантитіл.

Так само як і в 1А групі, у хворих 1Б групи через 6 місяців лікування відмічалась позитивна динаміка, що характеризувалась покращенням структурно-функціонального стану серця та збільшенням толерантності до фізичного навантаження. Однак слід наголосити, що 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 кінцево-діастолічного

об'єму ЛШ на 18,6 % (Р < 0,05). Більше того, 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 (Р < 0,05). На фоні достовірного збільшення ФВ ЛШ закономірною виглядала і 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 (Р < 0,05). 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 (Р< 0,05-0,01).

Щоб дати відповідь на питання за рахунок чого в 1Б групі через 6 місяців лікування вдалося досягти кращих показників структурно-функціонального стану серця і покращення систолічної функції ЛШ достатньо буде навести результати МРТ серця. По-перше, ознаки активного запалення міокарду (набряк і гіперемія) в 1Б групі через 6 місяців лікування виявлялись майже вдвічі рідше аніж в 1А групі, а по-друге середня кількість сегментів ЛШ, уражених запальними змінами, у хворих які отримували лікування ГК, була достовірно меншою і складала 2,07 ± 0,22 проти 3,42 ± 0,31 в 1А групі (Р < 0,01).

Менший об'єм запального ураження міокарду на фоні лікування ГК у порівнянні зі стандартною терапією СН можна пояснити безпосереднім впливом цих препаратів на активність імунопатологічних реакцій. Такий ефект імуносупресивної та імуномодифікуючої терапії при міокардиті був неодноразово доведений як в експериментальних моделях на лабораторних тваринах, так і в клінічній практиці [94, 125, 264]. Як було зазначено вище, в 1А групі пацієнтів, які не отримували лікування ГК через 6 місяців спостереження було виявлення зниження активності імунопатологічних процесів, що проявлялося зниженням активності клітинної ланки імунітету та

концентрацій прозапальних цитокінів, однак в 1Б групі на фоні лікування ГК цей процес проходив набагато швидше і інтенсивніше та стосувався і гуморальної ланки імунітету. На останньому необхідно зробити особливий акцент, оскільки вже давно доведено такими вченими як Cooper L.T., Caforio A.L., Rose N.R. та ін., що високі концентрації кардіоспецифічних аутоантитіл асоціюються з перситсуючою дилатацією і систолічною дисфункцією ЛШ, а також тривалою персистенцією СН і несприятливим прогнозом у хворих з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією [77, 79, 91, 226, 274].

За допомогою порівняльного аналізу було встановлено, що через 6 місяців лікування в 1Б групі було виявлено на 18,1 % меншу 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 терапії ГК, на відміну від 1Б групи, через 6 місяців спостереження позитивних зрушень в сторону зниження активності аутоімунних реакцій гуморального типу констатовано не було. По-перше, після проведення 6-місячного курсу лікування ГК у хворих 1Б групи було встановлено достовірне зниження таких факторів гуморального імунітету як вміст ЦІК та IgG, а також зменшення середнього титру АТм, чого в 1А групі відмічено не було. По-друге, концентрації кардіоспецифічних антитіл до β_1-АР та кардіального міозину були в декілька разів нижчими від вихідних. І нарешті, 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.

Необхідно також додати, що підтвердженням суттєвого зменшення впливу імунопатологіних реакцій на показники структурно-функціонального стану серця після проведення курсу імуномодифікуючої терапії ГК стали результати кореляційного аналізу. Так, в дебюті захворювання як в 1А так і в 1Б групі відмічалась велика кількість кореляційних зв'язків, в тому числі сильних, між імунологічними біомаркерами та структурно-функціональними показниками, що характеризують порушення скоротливої здатності та дилатацію порожнини ЛШ. Зокрема в 1Б групі слід відзначити наявність прямого кореляційного зв'язку між вмістом ФНП-α та величиною ІКДО ($r = 0,81$; $P<0,01$) та зворотнього зв'язку цього біомаркера з ФВ ЛШ ($r = -0,66$; $P<0,02$), так само було виявлено зворотній зв'язок іншого прозапального цитокіна ІЛ-1β з ФВ ЛШ ($r = -0,74$; $P<0,01$), ПГСД ($r = -0,51$; $P<0,05$) і ЦГСД ($r = -0,61$; $P<0,05$). Достовірні зв'язки аналогічної направленості між титром АТм, активністю РБТЛм, рівнями IgG та ЦІК, концентраціями кардіоспецифічних антитіл та показниками ФВ ЛШ, ПГСД, ЦГСД виявлялись в 1Б групі в дебюті захворювання до призначення терапії ГК досить часто.

Зовсім інша картина при проведенні кореляційного аналізу спостерігалась в 1Б групі через 6 місяців прийому імуномодифікуючої терапії ГК. Асоціативні зв'язки структурно-функціональних показників з титром АТм, активністю РБТЛм, вмістом прозапальних цитокінів майже зникли, залишились лише достовірні зв'язки з кардіоспецифічними антитілами до β_1-АР та кардіального міозину, що підтверджує дані, отримані в експериментальних моделях та в деяких клінічних дослідженнях, про важливу роль кардіоспецифічних антитіл в персистенції порушення скоротливої здатності і дилатації серця у пацієнтів з міокардитом.

Свідченням безпосереднього впливу патологічної гіперреактивності імунної системи на об'єм запального ураження міокарду стала наявність в 1-й місяць від початку захворювання як в 1Б, так і в 1А групі, прямих достовірних кореляційних зв'язків між кількістю сегментів ЛШ, уражених запальними змінами, та вмістом АТм і кардіоспецифічних антитіл, концентраціями прозапальних цитокінів та показниками клітинної ланки імунітету. Однак після проходження курсу імуномодифікуючої терапії ГК в 1Б групі такі зв'язки збереглися тільки для кардіоспецифічних антитіл. Отже можна вважати, що призначення курсу терапії ГК хворим з міокардитом призводило не тільки до значного зниження активності імунопатологічних реакцій, але і їх впливу на персистенцію запалення в міокарді і порушення структурно-функціонального стану серця.

Проте необхідно звернути також увагу, що у хворих 1Б групи які отримували імуномодифікуючу терапію ГК, частіше ніж в 1А групі через 6 місяців спостереження при проведенні МРТ серця виявлялось відстрочене контрастування і об'єм фібротичного ураження міокарду був достовірно більшим – виявлялося ураження в середньому в (5,97 ± 0,43) сегментах, що становило на 29,5 % більше ніж в 1А групі ($P<0,01$). При цьому кількість уражених сегментів мала сильний кореляційний зв'язок з вмістом кардіоспецифічних антитіл до β_1-АР та кардіального міозину. Отримані дані про більшу частоту виявлення відстроченого контрастування і більшу кількість сегментів ЛШ, де воно визначалось, у хворих, які одержували імуномодифікуючу терапію ГК збігаються з результатами декількох проспективних досліджень і повинні бути розцінені скоріше як негативний ефект від призначення ГК, адже насьогодні відомо, що відстрочене контрастування асоціюється з несприятливим довготривалим прогнозом і тривалою персистенцією серцевої недостатності [88, 101, 104, 276, 279, 294, 299].

Щодо частоти виявлення запальних змін перикарду при проведенні МРТ серця, то у хворих 1Б групи вона складала 7,6 %, тоді як в 1А групі ознаки

супутнього перикардиту через 6 місяців виявлялись суттєво частіше – в 16,6%. Отже, призначення 6-місячного курсу терапії ГК мало очікуваний позитивний вплив на елімінацію запального ураження перикарду у хворих 1Б групи, що, безумовно є позитивним ефектом.

Аналіз частоти порушень ритму і провідності показав, що в дебюті захворювання їх частота в 1А і 1Б групі була приблизно однаковою, в 1А групі тільки частіше спостерігались блокади ніжок п. Гіса. Через 6 місяців спостереження порівняльний аналіз суттєвої різниці в обох групах не встановив за виключенням відсоткової кількості ШЕ, що все ж була меншою в 1Б групі. Очевидно, що відсутність суттєвої різниці частоти виявлення порушень ритму і провідності, в тому числі потенційно небезпечних, котрими являються епізоди 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. Як відомо, фібротичні зміни є основним патологічним субстратом, що призводить до формування ектопічних вогнищ та порушень провідності [104, 123, 129].

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. Представлення результатів порівняльного аналізу розпочнемо з основної кінцевої точки – частоти смерті від усіх причин, що 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, також фактично була однаковою - ішемічний інсульт спостерігався у 1 хворого як в 1А групі так і в 1Б групі. Отже ми бачимо, що 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, все ж 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, нагадаємо, що в дебюті захворювання до призначення терапії ГК цей показник в обох групах достовірно не відрізнявся. Також було встановлено достовірно більшу величину показника ПГСД в 1Б групі у порівнянні з такою в групі 1А, що насьогодні провідними дослідниками визнається як чутливий маркер, що характеризує скоротливу функцію ЛШ [160, 259, 314]. При цьому середні показники величин ФВ ЛШ і ЦГСД в 1Б групі хоча і були більшими ніж в 1А групі, однак достовірної різниці встановлено не було, так само не було виявлено достовірних відмінностей величини пройденої дистанції за результатами 6-хвилинного тесту, результати якого в обох групах відповідали І функціональному класу СН. Частота виявлення порушень ритму і провідності немала достовірної різниці, було навіть відмічено тенденцію до більшої частоти їх виявлення в 1Б групі. На завершення було проведено порівняльний аналіз частоти розвитку коморбідних захворювань і станів, що можуть супроводжувати тривалий прийом ГК, - не дивно, що 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.

Підсумовуючи наведені вище результати обговорення, що стосуються аналізу ефективності імуномодифікуючої терапії ГК у хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ, зупинимось на декількох ключових, на нашу думку, позиціях. По-перше, додавання ГК до планової терапії СН через 6 місяців призводить до поліпшення систолічної функції ЛШ і зменшення його об'єму; по-друге, під впливом імуномодифікуючої терапії ГК зменшується активність як клітинної так і гуморальної ланки імунітету, в тому числі вміст ефекторних Т-лімфоцитів, прозапальних цитокінів і кардіоспецифічних

аутоантитіл; по третє, на фоні лікування ГК зменшується як частота виявлення запальних змін міокарду при МРТ серця, так і об'єм запального ураження ЛШ; по-четверте призначення ГК асоціюється з більш частою наявністю відстроченого контрастування при МРТ серця і більшою кількістю сегментів ЛШ, уражених фібротичними змінами. Безумовно, перші 3 позиції взаємопов'язані і є результатом зниження активності імунопатологічних реакцій під впливом імуносупресивних ефектів ГК та можуть розглядатися як позитивне зрушення на шляху до одужання хворого. Однак з іншого боку, висока частота виявлення відстроченого контрастування і досить великий об'єм фібротичного ураження, а також відсутність суттєвих відмінностей по частоті виявлення епізодів НШТ в порівнюваних групах, піддає сумнівам отримані нами досить оптимістичні дані щодо більш сприятливого прогнозу у хворих, які отримували імуномодифікуючу терапію ГК. З метою більш глибокої прогностичної оцінки ефектів 6-місячного курсу терапії ГК нами проведено подальше спостереження цих хворих до 24-го місяця від дебюту захворювання і в результаті було встановлено, що частота розвитку серцево-судинних подій в обох групах не відрізнялась. При цьому важливим позитивним моментом є той факт, що ефект 6-місячного курсу ГК щодо меншого об'єму ЛШ та кращого показника ПГСД, який є чутливим параметром скоротливої здатності ЛШ, зберігався навіть через 24 місяці, хоча величина ФВ ЛШ через 2 роки все ж достовірно не залежала від попереднього призначення або не призначення імуномодифікуючої терапії. Слід зауважити, що очікуваний ефект від призначення ГК на зменшення частоти виявлення порушень ритму і провідності через 24 місяці спостереження не справдився, що вірогідно було пов'язано з більшим об'ємом фібротичного ураження серця, а частота виявлення асоційованих з прийомом кортикостероїдних препаратів коморбідних захворювань і станів, в тому числі таких небезпечних як шлунково-кишкові кровотечі, була вищою у хворих, які отримували імуномодифікуючу терапію ГК. Таким чином, отримані нами результати вивчення ефективності імуномодифікуючої терапії у хворих з міокардитом

кореспондують з результатами основних зарубіжних проспективних досліджень і свідчать, що використання терапії ГК здійснює позитивний вплив на зменшення об'єму ЛШ і, можливо, його скоротливої здатності, однак не чинить суттєвого впливу на показник смертності і частоту серцево-судинних подій [124, 125, 210, 264].

В 5 розділі, на нашу думку найважливішому в дисертаційній роботі, проведено поглиблену статистичну обробку результатів динамічного спостереження хворих 1А та 1Б груп із застосуванням кореляційного аналізу, визначення точного критерію Фішера та критерію X^2 Пірсона, багатофакторного регресійного аналізу, ROC-аналізу та дискримінантного аналізу. Основною метою застосування різних видів статистичного аналізу було встановлення предикторів несприятливого перебігу міокардиту, розвитку серцево-судинних подій та прогностичних маркерів ефективності імуномодифікуючої терапії ГК, а також вивчення впливу активності імунопатологічних реакцій в дебюті міокардиту на порушення систолічної функції і персистенцію дилатації ЛШ через 6 місяців спостереження в залежності від призначення імуномодифікуючої терапії додатково до стандартного лікування серцевої недостатності. Згідно результатів кореляційного аналізу, наведеного в підрозділі 5.1, в 1А групі простежувалась чітка залежність між активністю клітинної і гуморальної ланки імунітету, вмістом прозапальних цитокінів та кардіоспецифічних антитіл в дебюті міокардиту і зниженням величини ФВ ЛШ, ПГСД, ЦГСД та збільшенням ІКДО ЛШ, а також наявністю запальних змін міокарду при проведенні МРТ серця і більшою кількістю сегментів ЛШ, залучених в запальний процес. Натомість в 1Б групі подібних асоціативних зв'язків було виявлено небагато, причому їх сила була значно меншою аніж в 1А групі. Ці дані свідчать на користь того, що призначення імуномодифікуючої терапії ГК хворим з міокардитом, знижуючи активність імунопатологічних реакцій, зменшує їх негативний вплив на структурно-функціональний стан серця, що, очевидно, в решті решт і обумовило достовірно кращі показники ФВ ЛШ, ПГСД та ЦГСД

через 6 місяців спостереження в 1Б групі в порівнянні з 1А групою. З іншого боку, в 1Б групі виявлялась приблизно така сама як і в 1А групі кількість кореляційних зв'язків імунологічних біомаркерів, визначених на початку захворювання з присутністю відстроченого контрастування, а сила цих зв'язків була навіть більшою. Більше того, в 1Б групі присутність відстроченого контрастування і кількість уражених ним сегментів ЛШ в дебюті захворювання мали достовірний кореляційний зв'язок зі зниженням ФВ ЛШ, показників ПГСД та ЦГСД і збільшенням ІКДО ЛШ через 6 місяців. Таким чином, призначення імуномодифікуючої терапії ГК мало як позитивний ефект, що проявлялось зменшення впливу імунопатологічних реакцій на структурно-функціональний стан серця, так і прогностично несприятливий ефект, що характеризувався посиленням фіброзоутворення і його впливу на скоротливу здатність ЛШ. В цьому аспекті слід нагадати, що не дивлячись на кращу систолічну функцію ЛШ та менший його ІКДО у хворих 1Б групи у порівнянні з 1А групою через 6 місяців спостереження частота порушень ритму і провідності в обох групах була приблизно однаковою, що очевидно було обумовлено більшим об'ємом фібротичного ураження міокарду ЛШ в 1Б групі. Необхідно додати, що кількість і сила достовірних кореляційних зв'язків об'єму запального і фібротичного ураження ЛШ в дебюті захворювання з наявністю порушень ритму і провідності через 6 місяців спостереження була приблизно однаковою, що підтверджує важливу роль фіброзоутворення у розвитку і тривалій персистенції порушень серцевого ритму і провідності незалежно від прийому імуномодифікуючої або імуносупресивної терапії [164, 165, 210].

За результатами комплексного кореляційного аналізу в 2-й групі пацієнтів з гострим міокардитом зі збереженою ФВ ЛШ було встановлено, що основні структурно-функціональні показники (ІКДО ЛШ, ФВ ЛШ, ПГСД, ЦГСД) через 6 місяців не мали чіткого зв'язку із концентраціями прозапальних цитокінів, оскільки реєструвалася лише незначна кількість достовірних зв'язків невеликої сили. Так само не було виявлено переконливих асоціативних зв'язків

між кількістю сегментів ЛШ, уражених запальним або фібротичним процесом в дебюті захворювання, і ехокардіографічними показниками, що характеризують розміри і скоротливу здатність ЛШ через 6 місяців спостереження, а виявлені достовірні зв'язки досить слабкої сили між запальними змінами і показниками поздовжньої деформації ЛШ, на нашу думку, не можуть слугувати надійним свідченням впливу наявності патологічних змін міокарду, виявлених при МРТ в дебюті захворювання, на порушення скоротливої здатності серцевого м'яза у цієї групи пацієнтів. Однак все ж проведення кореляційного аналізу в цій групі хворих дозволило додатково підтвердити, що чим більшим є об'єм міокарду, де реєструється відстрочене контрастування в дебюті захворювання, тим частіше це супроводжується персистенцією порушень ритму, доказом чому стала наявність достовірних зв'язків між кількістю сегментів, в яких на початку захворювання визначались фібротичні зміни, та наявністю різноманітних порушень ритму, таких як ШЕ, НШЕ, НШТ та ФП. Отже, робимо заключення, що у хворих з гострим міокардитом зі збереженою ФВ ЛШ активність імунопатологічних реакцій і навіть об'єм запального ураження міокарду в дебюті захворювання не мають суттєвого впливу на скоротливу здатність ЛШ через 6 місяців спостереження, а єдиним прогностично несприятливим фактором в плані тривалої персистенції порушень серцевого ритму є присутність відстроченого контрастування при проведенні МРТ серця в дебюті захворювання.

Для більш глибокого статистичного аналізу отриманих даних і додаткової перевірки попередніх висновків було також проведено визначення точного критерію Фішера та критерію X^2 Пірсона при динамічному спостереженні хворих 1А групи. Перевагою таких видів аналізу є можливість встановити кількісні характеристики імунологічних та структурно-функціональних показників, що мали певний вплив на подальший перебіг захворювання. Так, було встановлено, що активність експресії TLR2 (≥ 7,0 СІФ) та TLR4 (≥ 12,0 СІФ) мала статистично достовірний вплив на високий

вміст прозапальних цитокінів ФНП-α та ІЛ-1β через 6 місяців спостереження. А високий вміст ФНП-α (≥ 15,0 пг/мл) та ІЛ-1β (≥ 6,0 пг/мл) в 1-й місяць від початку захворювання мав прямий зв'язок з наявністю зниженої ФВ ЛШ через півроку – значення точного критерію Фішера склали (Р = 0,029) та (Р = 0,019) відповідно. Підтвердженням цьому слугував той факт, що концентрації ФНП-α (≥ 15,0 пг/мл) та ІЛ-1β (≥ 6,0 пг/мл) також мали і асоціативний зв'язок із низьким показником ПГСД через 6 місяців спостереження - значення точного критерію Фішера склали (Р = 0,027) та (Р = 0,025) відповідно. Додатковим підтвердженням значимої ролі вказаних концентрацій ФНП-α та ІЛ-1β в персистенції запального процесу в міокарді стали результати вивчення їх впливу на присутність запальних змін в міокарді через 6 місяців спостереження - значення точного критерію Фішера склало (Р = 0,017) та (Р = 0,008) відповідно. Підтвердженням такого впливу слугували значення критерію X^2 Пірсона, що становили для концентрації ФНП-α ≥ 15,0 пг/мл - 7,164, а для вмісту ІЛ-1β ≥ 6,0 пг/мл - (8,219), які були вище критичного (6,635) при Р=0,01.

Високі концентрації ФНП-α та ІЛ-1β були не єдиними імунологічними біомаркерами, що слугували предикторами структурно-функціональних порушень. Виражена сенсибілізація лімфоцитів до тканин міокарду (за показником РБТЛм ≥7,0 %) в 1-й місяць від дебюту міокардиту також виступає одним з лабораторних маркерів наявності систолічної дисфункції ЛШ (ФВ ≤40%) через 6 місяців спостереження – для цього показника значення точного критерію Фішера склало (Р = 0,041). Безумовно, ми не могли не проаналізувати відповідним чином і кардіоспецифічні показники та встановили, що концентрації антиміозинових АТ (≥ 3,0 од. опт. пл.) та АТ до β_1-адренорецептора (≥ 0,35 од. опт. пл.) в дебюті захворювання чинили достовірний вплив як на наявність зниженої ФВ ЛШ (≤40%), так і на присутність запальних змін при проведенні МРТ серця, що були виявлені через 6 місяців спостереження. Важливим доказом безпосереднього впливу кількості сегментів ЛШ, уражених запальними змінами в дебюті

захворювання, на ехокардіографічні показники, що характеризують скоротливу здатність серця, стало встановлення того факту, що ураження ≥ 6 сегментів ЛШ запальним процесом в дебюті захворювання має чітку асоціацію із тривалою персистенцією дилатації та систолічної дисфункції ЛШ. Причому дана закономірність була доведена як для 6-місячного, так і для 12 місячного терміну спостереження і її сутність полягала в тому, що виявлення запальних змін в 6 або більше сегментах ЛШ асоціювалось із персистенцією збільшення ІКДО ЛШ ≥ 95 мл/м^2, ІКСО ≥ 55 мл/м^2 та зниження ФВ ЛШ ≤ 40% і показників ПГСД ≤ 7,0%, ШПГСД ≤ 0,70 с$^{-1}$, ЦГСД ≤ 6,0%.

Одним із важливих з практичної точки зору результатів статистичного аналізу з визначенням точного критерію Фішера та критерію X^2 Пірсона стало отримання додаткових доказів взаємозв'язку присутності відстроченого контрастування в дебюті захворювання з наявністю епізодів НШТ як через 6? так і 12 та 24 місяці спостереження. Крім цього, було доведено достовірний вплив об'єму фібротичного ураження на наявність епізодів НШТ: за умови наявності відстроченого контрастування в ≥ 5 сегментах ЛШ в дебюті захворювання для присутності епізодів НШТ через 6 місяців спостереження значення точного критерію Фішера склало (P = 0,006), через 12 місяців - (P = 0,011), а через 24 місяці - (P = 0,016); відповідні значення критерію X^2 Пірсона склали через 6 місяців (6,71), через 12 місяців (6,39), а через 12 місяців (5,22) - результат більше критичного значення (3,841) при P=0,05 для 1 ступеня свободи. При вивченні впливу кількості сегментів ЛШ, уражених запальними змінами на присутність епізодів НШТ було встановлено, що ураження 6 або більше сегментів ЛШ в дебюті захворювання має прямий асоціативний зв'язок із присутністю епізодів НШТ тільки в 1-й місяць від дебюту міокардиту та через 6 місяців спостереження – значення точного критерію Фішера складали (P = 0,029) та (P = 0,044), а через 12 і 24 місяців достовірність такого зв'язку втрачалась. Що стосується інших порушень ритму і провідності, то статистичний аналіз з розрахунком точного критерію Фішера показав, що присутність як запальних змін в ≥6 сегментах ЛШ так і відстроченого

контрастування в ≥ 5 сегментах ЛШ в дебюті захворювання чітко асоціюється з присутністю частої ШЕ та НШЕ в дебюті захворювання та ШЕ через 6 місяців спостереження. Отримані дані є іще одним підтвердженням того, що об'єм запального і фібротичного ураження серця при гострому міокардиті є одним із основних критеріїв, які характеризують тяжкість подальшого перебігу захворювання, персистенцію дилатації і систолічної дисфункції ЛШ та збереження шлуночкових порушень ритму.

Наступним, більш глибоким етапом статистичного аналізу, присвяченого удосконаленню прогнозування клінічного перебігу міокардиту, став дискримінантний аналіз зі створенням математичних моделей, що можуть використовуватися для прогнозування зниженої фракції викиду, серцевої недостатності та персистенції пароксизмів НШТ через 12 місяців спостереження вже в дебюті міокардиту у конкретного хворого. Основною причиною вибору саме цих результуючих характеристик клінічного перебігу міокардиту через 12 місяців став той факт, що за даними багатьох проспективних досліджень, саме наявність зниженої фракції викиду, серцевої недостатності та НШТ є одними з критеріїв тяжкості клінічного перебігу і несприятливого прогнозу кардіологічних захворювань, в тому числі міокардиту [135, 139, 164]. Слід сказати, що використання математичних моделей, що представляють собою готову формулу, в яку необхідно підставляти певні показники для розрахунку відсоткової вірогідності настання певних серцево-судинних подій або для розрахунку ризику їх розвитку є перспективним підходом в оцінці клінічного стану хворого. Прикладом такої моделі, що широко використовується в клінічній практиці у хворих з гіпертрофічною кардіоміопатією є модель для розрахунку 5-річного ризику розвитку раптової кардіальної смерті, що входить в Рекомендації Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гіпертрофічної кардіоміопатії [291]. Маючи попередній досвід створення таких моделей, ми вирішили на основі динамічного спостереження створити

декілька моделей для раннього прогнозування клінічного перебігу міокардиту і на одну з цих моделей нами було отримано патент України на винахід [5].

До складу моделі для прогнозування наявності зниженої або збереженої ФВ ЛШ через 12 місяців спостереження були відібрані імунологічні та інструментальні показники, визначені в 1А групі в 1-й місяць від дебюту захворювання, з найбільшими значеннями відношення шансів для наявності зниженої ФВ ЛШ та Wilks' Lambda і найменшими значеннями p, що були отримані в 1-й місяць від початку захворювання, достовірність даної моделі складає: F = 3,88; P = 0,0367. Слід наголосити, що дану модель слід застосовувати у хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ, яким не планується призначення імуносупресивної або імуномодифікуючої терапії, оскільки вона побудована на основі результатів отриманих в 1А групі пацієнтів, які протягом періоду спостереження не отримували лікування ГК.

В основу моделі покладено два рівняння, за допомогою яких вже в перший місяць від дебюту міокардиту можна оцінити вірогідність того чи іншого варіанту перебігу захворювання: Y_1 - для наявності збереженої ФВ ЛШ через 12 місяців спостереження, Y_0 - для наявності зниженої ФВ ЛШ.

$$Y_1 = -51{,}2 + 12{,}4\times CD3^+8^+ + 1{,}06\times \text{титр АТм} + 10{,}4\times \text{АТ до КМ} + 16{,}1\times \text{АТ до } \beta_1\text{-АР} + 2{,}61\times \text{РБТЛм} + 3{,}21 \times TLR2 + 4{,}77 \times TLR4 - 0{,}44\times \text{ФВ ЛШ} - 1{,}36\times \text{ПГСД} + 0{,}15\times \text{ІКДО ЛШ}.$$

$$Y_0 = -77{,}1 + 14{,}4\times CD3^+8^+ + 1{,}18\times \text{титр АТм} ++ 9{,}44\times \text{АТ до КМ} + 15{,}2\times \text{АТ до } \beta_1\text{-АР} + 3{,}23\times \text{РБТЛм} + 3{,}07 \times TLR2 + 4{,}61 \times TLR4 - 0{,}49\times \text{ФВ ЛШ} - 1{,}51\times \text{ПГСД} + 0{,}16\times \text{ІКДО ЛШ}.$$

Вірогідність наявності збереженої ФВ ЛШ через 12 місяців оцінюється за формулою:

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

Вірогідність наявності зниженої ФВ ЛШ через 12 місяців оцінюється за формулою:

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

Модель характеризувалась високою чутливістю - 82,1% та специфічністю - 80,1%. Позитивна прогностична цінність моделі склала 81,6%, а негативна прогностична цінність - 76,0%. Практична значущість даної модель очевидна, оскільки з її допомогою вже в перший місяць від дебюту гострого міокардиту зі зниженою ФВ ЛШ з високою достовірністю можна прогнозувати наявність зниженої або збереженої ФВ ЛШ через 12 місяців у конкретного хворого. Наголошуємо, що основною перевагою даної моделі, як і інших, представлених в підрозділі 5.4, є можливість проведення прогностичної оцінки вже в дебюті гострого міокардиту.

По аналогії з вищенаведеною моделлю за допомогою дискримінантного аналізу було створено ще дві прогностичні моделі на основі результатів динамічного спостереження у хворих 1А групи, тобто ці моделі, на нашу думку, доцільніше використовувати у хворих, яким не планується призначення імуносупресивної і/або імуномодифікуючої терапії. Моделі можуть бути використані для прогнозування ймовірності збереження II або вище ФК СН та епізодів НШТ через 12 місяців спостереження на основі результатів обстежень в 1-й місяць від початку міокардиту. Обидві моделі характеризуються досить високою чутливістю і специфічністю, а їх детальне описання наведено в підрозділі 5.4.

Виявлення прогностичних маркерів ефективності використання імуносупресивної та імуномодифікуючої терапії у хворих з міокардитом є одним із донині невирішених завдань кардіологічної науки [210, 264, 292]. Маючи результати комплексного імунологічного обстеження в дебюті захворювання в 1Б групі, ми вирішили дослідити їх взаємозв'язок із величиною ФВ ЛШ через 6 місяців спостереження за допомогою дискримінантного аналізу, тобто до складу моделі увійшли тільки імунологічні показники. За критерій ефективності 6-місячного курсу лікування за допомогою ГК вирішено було взяти наявність збереженої ФВ ЛШ після проходження піврічного курсу імуномодифікуючої терапії ГК.

Серед показників імунного статусу найбільш значущу роль, щодо персистенції зниженої ФВ ЛШ через 6 місяців лікування ГК після дебюту дифузного міокардиту було встановлено для підвищеного вмісту $CD3^+8^+$, $CD3^+19^+$, високої активності РБТЛм, титру АТм і вмісту ЦІК, АТ до КМ і β_1-АР, ФНП-α, ІЛ-1β, експресії TLR2 та TLR4, що було розраховано на основі обчислення відношення шансів, критерію достовірності та значень Wilks' Lambda. Достовірність моделі склала: F = 3,41; P = 0,031.

Основу моделі склали два рівняння, за допомогою яких вже в перший місяць від дебюту гострого міокардиту після отримання результатів комплексного імунологічного обстеження можна оцінити вірогідність того чи іншого варіанту перебігу захворювання: Y_1 - для наявності збереженої ФВ ЛШ через 6 місяців спостереження, Y_0 - для наявності зниженої ФВ ЛШ.

$$Y_1 = -64{,}8 + 14{,}4 \times CD3^+8^+ + 10{,}2 \times CD19^+ + 3{,}41 \times РБТЛм + 1{,}29 \times титр\ АТм + 0{,}61 \times ЦІК + 10{,}09 \times АТ\ до\ КМ + 17{,}8 \times АТ\ до\ \beta_1\text{-}АР + 3{,}26 \times ФНП\text{-}\alpha + 3{,}60 \times ІЛ\text{-}1\beta + 3{,}02 \times TLR2 + 4{,}61 \times TLR4$$

$$Y_0 = -80{,}1 + 13{,}2 \times CD3^+8^+ + 11{,}7 \times CD19^+ + 3{,}67 \times РБТЛм + 1{,}34 \times титр\ АТм + 0{,}58 \times ЦІК + 9{,}19 \times АТ\ до\ КМ + 16{,}9 \times АТ\ до\ \beta_1\text{-}АР + 3{,}40 \times ФНП\text{-}\alpha + 3{,}44 \times ІЛ\text{-}1\beta + 3{,}22 \times TLR2 + 4{,}39 \times TLR4$$

Вірогідність наявності збереженої ФВ ЛШ через 6 місяців лікування ГК оцінюється за формулою:

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

Вірогідність наявності зниженої ФВ ЛШ через 6 місяців лікування ГК оцінюється за формулою:

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

Чутливість запропонованої моделі складає 76,2%, специфічність 79,4%. Позитивна прогностична цінність – 80,2%, негативна прогностична цінність - 74,3%. Перевагою цієї моделі є можливість раннього прогнозування ефективності призначення 6-місячного курсу імуномодифікуючої терапії ГК щодо покращення систолічної функції серця у хворих з міокардитом вже в 1-й місяць від дебюту захворювання, а можливим недоліком є той факт, що модель

потребує проведення поглибленого імунологічного обстеження хворого з визначенням концентрацій кардіоспецифічних антитіл та активності експресії TLR. Тим не менше, як уже неодноразово згадувалось, сучасна концепція діагностики міокардиту визнає необхідність використання комплексу складних високовартісних обстежень і поглиблене імунологічне дослідження є одним із обов'язкових його складових [20, 288, 292]. Отже, застосування цієї моделі, на наше переконання, в сумнівній клінічній ситуації може бути корисним для вирішення питання щодо призначення або не призначення імуномодифікуючої терапії ГК хворому з міокардитом, що обумовлює її високу практичну цінність.

В підрозділах 5.5 та 5.6 представлено результати ROC-аналізу та множинного регресійного аналізу у хворих з гострим міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ (1А та 1Б групи). Теоретичне і практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що за допомогою цих видів статистичного аналізу так само, як і за допомогою дискримінантного аналізу, було встановлено граничні значення певних лабораторних і інструментальних показників, які слугували предикторами певного варіанту клінічного перебігу захворювання.

За результатами ROC-аналізу із побудовою відповідних графічних зображень (так званих ROC-кривих) встановлено предиктори наявності зниженою ФВ ЛШ через 12 місяців спостереження у хворих 1А групи, які не отримували імуномодифікуючу терапію ГК. Такими предикторами виявилися: концентрації в сироватці крові ФНП-α ≥ 15,0 пг/мл ІЛ-1β ≥ 6,0 пг/мл, вміст АТ до β_1-АР ≥ 0,35 од. опт. пл., гіперекспресія TLR4 на рівні ≥ 15,0 СІФ в 1-й місяць від початку захворювання. Отже за допомогою ROC-аналізу було доведено важливу роль імунологічних маркерів як предикторів порушення скоротливої здатності серця у хворих з міокардитом і підтверджено дані, отримані за допомогою кореляційного і дискримінантного аналізу та при підрахунку точного критерію Фішера і критерію X^2 Пірсона.

Окрім цього за допомогою ROC-аналізу було показано, що залучення 6-ти або більше сегментів ЛШ в запальний процес в 1-й місяць від початку міокардиту також є предиктором персистенції зниженої ФВ ЛШ, а предиктором тривалої персистенції епізодів НШТ може слугувати наявність відстроченого контрастування в 5-ти і більше сегментах ЛШ в дебюті міокардиту. Предиктором збереження II або вище функціонального класу СН через 12 місяців слугував низький показник ПГСД ≤ 7,0% в 1-й місяць від початку захворювання, що підтверджує результати низки досліджень, в яких була доведена його цінність для раннього прогнозування перебігу міокардиту [151, 160, 178, 185].

Згідно результатів багатофакторного логістичного регресійного аналізу, найбільш значущими прогностичними маркерами наявності зниженої ФВ ЛШ (≤40%) через 12 місяців спостереження слугували: вміст ФНП-α ≥15,0 пг/мл та ІЛ-1β ≥ 6,0 пг/мл, концентрація АТ до КМ ≥3,0 од. опт. пл., величина ПГСД ≤7,0% (була найбільш значущим фактором, внесок якого становив 53,3%) та ЦГСД ≤6,5%, запальні зміни в ≥6,0 сегментах ЛШ в 1-й місяць від початку захворювання, що в цілому підтверджують результати, отримані при дискримінантному аналізі. Адекватність цієї багатофакторної регресійної моделі була достатньо високою (F= 7,22), модель була точною (R = 0,88) і достовірною (P = 0,022).

Подібна багатофакторна регресійна модель була побудована для виявлення найбільш значимих перемінних (факторів) і їх внеску в збереження II або вище ФК СН через 12 місяців спостереження. Складовими даної моделі були: вміст ІЛ-1β ≥ 6,0 пг/мл, експрессія TLR4 ≥15 СІФ, величини ФВ ЛШ ≤30% та ІКДО ЛШ ≥95 мл/м^2, показник ПГСД ≤7,0%, присутність запальних змін в ≥6,0 сегментах ЛШ, наявність відстроченого контрастування в ≥5,0 сегментах ЛШ в 1-й місяць від початку захворювання, причому найбільші внески мали показник ІКДО ЛШ та присутність запальних змін міокарду - 32,4 та 30,2% відповідно (p<0,001). Отже на основі отриманих граничних значень досліджуваних показників вже в 1-й місяць від дебюту міокардиту можна

прогнозувати тяжкість перебігу серцевої недостатності, що має вплинути на стратегію ведення такого пацієнта.

Наступна багатофакторна модель стосувалась раннього прогнозування тривалої персистенції порушень ритму, зокрема наявності епізодів НШТ через 12 місяців спостереження. Складовими цієї моделі були: величини ФВ ЛШ ≤30% та ІКДО ЛШ ≥95 мл/м^2, показник ПГСД ≤7,0%, присутність запальних змін в ≥6,0 сегментах ЛШ, наявність відстроченого контрастування в ≥5,0 сегментах ЛШ в дебюті захворювання. Адекватність моделі була високою (F= 6,12), так само як її точність (R = 0,83) і достовірність (P = 0,041). Згідно значень β коефіцієнтів, найбільшу значущість у прогнозуванні епізодів НШТ через 12 місяців спостереження мали присутність відстроченого контрастування в ≥5 сегментах ЛШ та збільшення ІКДО ЛШ ≥95 мл/м^2 в 1-й місяць від початку захворювання – їх внески становили 44,1% та 23,2% відповідно.

Останньою і найбільш важливою багатофакторною регресійною моделлю в 1А групі стала модель для прогнозування розвитку серцево-судинних подій протягом наступних 24 місяців від дебюту захворювання. Під серцево-судинними подіями (так званими MACE) ми розуміли, згідно класичного визначення, серцево-судинну смертність та розвиток нефатальних інфарктів і інсультів. Модель характеризувалася достатньо високою адекватністю (F= 5,96), була точною (R = 0,87) і достовірною (P = 0,032). Складовими моделі стали експресія TLR4 ≥15 СІФ, величини ФВ ЛШ ≤30% та ІКДО ЛШ ≥95 мл/м^2, показник ПГСД ≤7,0%, наявність епізодів НШТ, присутність запальних змін в ≥6,0 сегментах ЛШ, наявність відстроченого контрастування в ≥5,0 сегментах ЛШ в 1-й місяць від початку захворювання. Найбільш вагомими прогностичними ознаками можливості розвитку серцево-судинних подій через 2 роки від дебюту міокардиту згідно значень β-коефіцієнтів були 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 ($p<0,001$). Слід додати, що дана регресійна

модель не суперечить, а скоріше підтверджує результати ROC-аналізу, оскільки її складовими стали всі ті ж самі параметри, що і при побудові відповідної ROC кривої, а за допомогою застосування багатофакторного регресійного аналізу вдалося виявити значиму роль в розвитку MACE і для експресії TLR4 ≥15 СІФ та ІКДО ЛШ ≥95 мл/м^2 в дебюті міокардиту.

Завершальним етапом застосування багатофакторного регресійного аналізу за результатами динамічного спостереження стало виявлення предикторів ефективності застосування 6-місячного курсу імуномодифікуючої терапії ГК у хворих з міокардитом, що стало можливим за допомогою проведення відповідного статистичного аналізу в 1Б групі. Під ефективністю лікування ГК ми розуміли наявність збереженої ФВ ЛШ (>40%) через 6 місяців спостереження. Отже предикторами ефективності терапії ГК стали: експрессія TLR2 ≥8 СІФ, експресія TLR4 ≥15 СІФ, ПГСД ≥8,0%, ЦГСД ≥7,5%, наявність запальних змін міокарду і відсутність відстроченого контрастування при проведенні МРТ серця. Найпереконливішим прогностичним маркером, що свідчив на користь ефективності призначення ГК, була експресія TLR4 ≥15 СІФ та відсутність фібротичних змін міокарду в 1-й місяць від початку захворювання – їх внески становили 24,4 та 32,0% відповідно. Виявлення значимої ролі гіперекспресії TLR4 як предиктора ефективності імуносупресивної терапії, як вже згадувалось, було доведено колективом італійських авторів на чолі з C. Chimenti [89]. В нашій науковій роботі було не лише підтверджено отримані ними результати, але і суттєво розширено комплекс лабораторних та інструментальних показників, що мають важливу прогностичну роль при вирішенні питання щодо доцільності застосування імуномодифікуючої терапії ГК у хворих з гострим міокардитом.

Останній 6-й 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 дилатаційною кардіоміопатією (4-та група).

При співставленні результатів вивчення імунного статусу було встановлено, що ХМ у порівнянні з ДКМП відзначається більш вираженою активацією клітинної ланки імунітету (за показниками більшого вмісту $CD3^+8^+$, $CD3^+16^+$ та активності РБТЛм, що характеризує аутосенсибілізацію лімфоцитів до тканин міокарду). У хворих з ДКМП показники активності клітинної ланки, за виключенням РБТЛм, фактично не відрізнялись від таких в контрольній групі здорових осіб. Стосовно показників гуморальної ланки імунітету то ХМ також відзначався більшою їх активністю, що проявлялось більш частим виявленням АТм і більш високим їх середнім титром у порівнянні з ДКМП, вміст IgG та ЦІК також був вищим у хворих 3-ї групи. У хворих з ДКМП у порівнянні з контрольною групою все ж була відмічена більша активність гуморальної ланки імунітету, що проявлялось виявленням АТм приблизно у чверті хворих та достовірно більшим вмістом IgG та ЦІК. Порівняльний аналіз концентрацій кардіоспецифічних антитіл до кардіального міозину та β_1-адренорецептора встановив, що як в 3-й, так і в 4-й групі, вони виявлялись більш ніж у половини хворих, при цьому їх вміст в обох групах був досить високим. Згідно сучасних уявлень про патогенез міокардиту, високий вміст цих кардіоспецифіних антитіл є одним із маркерів хронізації запального процесу в міокарді і деякими дослідниками вважається предиктором трансформації захворювання в ДКМП [94, 102, 104, 215, 217]. Іще одним лабораторним маркером присутності більш активного запального процесу при ХМ у порівнянні з ДКМП стала наявність в 3-й групі більш високих концентрацій прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-1β, ФНП-α та ІЛ-17А, що можна пояснити більш активною експресією TLR2 та TLR4.

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) % (P < 0,05). Підтвердженням гіршої скоротливої здатності ЛШ у хворих з ДКМП стали результати спекл-трекінг ЕхоКГ, що дозволили встановити більші на 25,0 та 28,5 % 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 нижчою швидкістю радіальної глобальної систолічної деформації ЛШ в 4-й групі. Як відомо, порушення радіальної систолічної деформації ЛШ є свідченням глибокого, часто незворотного, ураження скоротливого апарату серцевого м'язу і, слід відзначити, що на відміну від хворих з ДКМП, у пацієнтів з міокардитом навіть зі зниженою ФВ ЛШ (1-ша і 3-тя групи) значного погіршення показників радіальної деформації ЛШ, як правило не спостерігалось, що, на нашу думку, може бути використано для диференційної діагностики ХМ і ДКМП. Закономірною на фоні кращих ЕхоКГ показників, які характеризують скоротливу здатність ЛШ, також виглядає і більша величина пройденої дистанції за результатами 6-хвилинного тесту у хворих з ХМ в порівнянні з ДКМП.

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, що, власне кажучи, і стало одним з основних критеріїв діагнозу ХМ, при цьому у 77,2 % хворих на МРТ-зображеннях візуалізувалося відстрочене контрастування, що свідчить про превалювання фібротичних змін міокарду. Згідно поглядів деяких дослідників і клініцистів, одночасна присутність відстроченого контрастування із МРТ-змінами, які свідчать про активний запальний процес є ознакою хронічного міокардиту, хоча на наш погляд, термін «хронічний» є клінічною характеристикою цієї нозологічної одиниці і повинен в першу чергу враховувати час від дебюту захворювання, тобто 6 і більше місяців, згідно сучасних Стандартів з діагностики і лікування серцево-

судинних захворювань [7]. У хворих з ДКМП запальні зміни при проведенні МРТ серця не визначались, оскільки їх виявлення слугувало б критерієм виключення із 4-ї групи і включення в 3-ю групу з ХМ, відстрочене контрастування виявлялось в 96,1% випадків. Цікаво, що у 2-х хворих з групи ДКМП (3,9%) при проведенні МРТ серця на фоні значної дилатації ЛШ і зниження його систолічної функції та відсутності гемодинамічно значимих стенозів коронарних судин або іншої кардіальної патології не виявлялось ознак відстроченого контрастування. Вірогідним поясненням цього феномену, на наш погляд, є те, що МРТ не має абсолютної діагностичної точності. Однією із важливих диференційно-діагностичних знахідок стало виявлення вдвічі більшої кількості сегментів ЛШ, в яких визначалося відстрочене контрастування, у хворих 4-ї групи у порівнянні з 3-групою - (8,60 ± 0,49) та (4,22 ± 0,27) сегментів відповідно ($P < 0,001$).

При проведенні порівняльного аналізу результатів ХМЕКГ, не зважаючи на присутність активних запальних змін міокарду, виявлених на МРТ, у хворих 3-ї групи у порівнянні з 4-ю групою виявлялась менша відсоткова кількість ШЕ і майже вдвічі рідше реєструвалась НШТ, БНПГ та ФП. Взагалі, виявлення епізодів НШТ у 41,1 % хворих з ДКМП свідчить про тяжкість захворювання і є прогностично несприятливим фактором, ключове значення якого в розвитку серцево-судинних подій, зокрема раптової кардіальної смерті, було доведене не в одному проспективному клінічному дослідженні [52, 55, 135, 217, 297, 298].

Таким чином, підсумовуючи результати порівняльного аналізу лабораторних та інструментальних досліджень у хворих 3-ї і 4-ї групи, слід зазначити, що хворі з ХМ характеризувались більшою активністю імунопатологічних реакцій, однак більш виражені порушення структурно-функціонального стану серця та більша частота виявлення порушень ритму і провідності були відмічені у хворих з ДКМП. Найбільш вірогідною причиною цих відмінностей виступає наявність дифузних фібротичних змін міокарду із залученням великої кількості сегментів ЛШ в патологічний процес у хворих з

ДКМП, що обумовлювало виражену дилатацію ЛШ та тяжкі порушення його скоротливої здатності за всіма ехокардіографічними показниками і проявлялось навіть значним порушенням радіальної систолічної деформації ЛШ.

За результатами комплексного кореляційного аналізу було встановлено, що у хворих з ХМ, на відміну від ДКМП, гіперекспресія TLR мала чітку асоціацію із активацією імунопатологічних реакцій клітинного та гуморального типу і продукцією прозапальних цитокінів. Ці дані є свідченням суттєвого впливу гіперекспресії TLR2 та TLR4 в потенціюванні імунної відповіді та активації імунопатологічних реакцій у хворих з міокардитом, з іншого боку, в патогенезі ДКМП експресія TLR2 та TLR4, очевидно, не має настільки суттєвого значення.

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 в групі 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. Зокрема, в 4-й групі звернула на себе увагу наявність сильних зворотних кореляційних зв'язків між концентраціями кардіоспецифічних антитіл до кардіального міозину та β_1-адренорецептора і ФВ ЛШ, ПГСД і ЦГСД. Окремо слід наголосити про

наявність таких самих зв'язків цих АТ з показником РГСД – (r = -0,66; P<0,02) та (r = -0,76; P<0,01) відповідно.

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, серед імунологічних показників мав тільки вміст кардіоспецифічних антитіл. Останнє кореспондує із даними, отриманими іншими дослідниками, і свідчить про важливу роль кардіоспецифічних антитіл в патогенезі прогресуючого ураження серця у хворих з ДКМП [72, 226]. Стосовно шлуночкових порушень ритму, таких як ШЕ і НШТ, то їх наявність і кількість напряму корелювала з ІКДО ЛШ та зворотно із показниками скоротливої здатності ЛШ (ФВ ЛШ та ПГСД) в обох групах, однак у хворих з 4-ї групи додатково виявлялись достовірні зворотні кореляційні зв'язки цих порушень ритму із ЦГСД та РГСД. Наявність порушень ритму в обох групах також чітко асоціювалась із кількістю сегментів ЛШ, в яких визначалось відстрочене контрастування, і особливо сильні кореляційні зв'язки виявлялись у хворих з ДКМП.

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 β_1-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 певними структурно-функціональними порушеннями, а саме об'ємом фібротичного ураження ЛШ і зниженням ФВ ЛШ ≤ 30% та ПГСД ≤ 6,5 %.

Велика кількість сегментів ЛШ, уражених запальними змінами (≥ 6), у хворих з ХМ (таку саму залежність пригадуємо і у хворих 1-ї групи з гострим міокардитом) 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. Окрім цього, як в 3-й, так і в 4-й групі, було доведено безпосередній вплив великої кількості сегментів ЛШ, уражених фібротичними змінами, на відсоткову кількість шлуночкових екстрасистол і присутність епізодів НШТ.

Завершальним етапом статистичного аналізу у хворих з ХМ і ДКМП було проведення багатофакторного регресійного аналізу з метою встановлення граничних значень лабораторних і структурно-функціональних показників, що можуть слугувати маркерами серцевої недостатності і наявності епізодів НШТ. 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%, так само як і присутність запальних змін в ≥6,0 сегментах ЛШ та відстроченого контрастування в ≥5,0 сегментах ЛШ, а найбільш значущими з них були ІКДО ЛШ та велика кількість сегментів ЛШ, в яких реєструвалось відстрочене контрастування на МРТ.

У хворих з ДКМП спостерігалась дещо інша картина - так, 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. Причому 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.

Таким чином, нами було виділено комплекс діагностичних ознак, що можуть слугувати додатковими критеріями при проведенні диференційної діагностики хронічного міокардиту та ДКМП: 1) хронічний міокардит характеризується активацією імунопатологічних реакцій клітинного і гуморального типу та підвищенням вмісту прозапальних цитокінів відносно референтних значень; під час проведення спекл-трекінг ехокардіографії зниження показників ЦГСД та РГСД не є настільки вираженим як при ДКМП, а на МРТ-зображеннях серця обов'язковою є наявність набряку і/або гіперемії міокарду у вигляді раннього контрастування на Т1-зображеннях та посилення інтенсивності Т2-сигналу, а також менший ніж при ДКМП об'єм фібротичного ураження ЛШ; 2) для дилатаційної кардіоміопатії, на відміну від хронічного міокардиту, характерною є відсутність активації імунопатологічних реакцій за виключенням збільшення вмісту кардіоспецифічних антитіл до β_1-адренорецептора та кардіального міозину, значне зниження показників циркулярної і радіальної глобальної деформації міокарду, і, найважливіше, відсутність запальних змін серцевого м'яза на фоні великої кількості сегментів ЛШ, в яких візуалізується відстрочене контрастування при проведенні МРТ серця.

Отже, підсумовуючи все вищевикладене, маємо зазначити, що завдяки достатньому об'єму вибірки, проведенню повторних обстежень в динаміці і використанню поглиблених методів статистичного аналізу в дисертаційній роботі було досягнуто поставленої мети, а саме вдалося удосконалити сучасні підходи до діагностики, прогнозування перебігу і лікування хворих з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією. Основними науковими здобутками дисертаційної роботи, на нашу думку, є 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 аналіз доцільності призначення імуномодифікуючої терапії ГК і визначення предикторів ефективності її застосування.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі здійснено теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення актуальної проблеми кардіології - проведено наукове обґрунтування 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., експресія 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 експресія 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 супроводжувалося 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 обґрунтовано 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:

$Y_0/(Y_1 + Y_0)\times100\%$

Чутливість моделі прогнозування персистенції СН складає 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). Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих з міокардитом).

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:

$Y_1/(Y_1 + Y_0)\times100\%$

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

$Y_0/(Y_1 + Y_0)\times100\%$

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 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.

2. 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.

3. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В., Кириченко Р.М. 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.

4. Коваленко ВМ, Лутай МІ, Сіренко ЮМ, Сичов ОС, редактори Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування. Київ: МОРІОН; 2016. 192 с.

5. Коваленко ВМ, Лутай МІ, Сіренко ЮМ, Сичов ОС, редактори Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування. Київ: МОРІОН; 2018. 223 с.

6. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Воронков ЛГ, Книшов ГВ, Ілляш МГ, Рябенко ДВ, Целуйко ВЙ, Чернюк СВ. Діагностика та лікування міокардиту: рекомендації робочої групи з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України (проект). Укр. кардіол. журн. 2014;3: 15 - 21.

7. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Федьків СВ, Чернюк СВ, Кириченко Р.М. Динаміка показників структурно-функціонального стану серця та порушень серцевого ритму в пацієнтів з міокардитом протягом 12 місяців спостереження. Укр. кардіол. журн. 2018; 1: 73 - 79.

8. 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.

9. 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.

10. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ, Даниленко АА.Значение спекл-трекинг эхокардиографии в дифференциальной диагностике хронического диффузного миокардита и дилатационной кардиомиопатии. Укр. кардіол. журн. 2013; 1: 64 – 69.

11. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ, Кириченко РМ, Тітов ЄЮ Гіреш ЙЙ. Імуносупресивна терапія у хворих на міокардит: обґрунтування для використання в клінічній практиці. Український кардіологічний журнал. 2019; 4: 7 – 18.

12. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ, Кириченко РМ, Тітова НС, Гіреш ЙЙ, Дмитриченко ОВ. Клінічний перебіг гострого міокардиту зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Укр. кардіол. журн. 2019; 3(26): 62-68.

13. Коваленко ВН, Несукай ЕГ, Чернюк СВ. Миокардит: современный взгляд на этиологию и патогенез заболевания. Укр. кардіол. журн. 2012; додаток 2: 84-92.

14. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ, Кириченко РМ. Дмитриченко ОВ. Патент України на корисну модель № 117660, МПК А61В 5/02 (2006.01). Спосіб диференційної діагностики дифузного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії. Заявник і власник патенту ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. – Заявл. 22.06.2016; опубл. 10.07.2017, Бюл. № 3. – С. 30.

15. 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. Укр. кардіол. журн. 2017; додаток 1: 123.

16. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ, Кириченко РМ. Патент України на корисну модель № 113051, МПК А61В 8/14 (2006.01). Спосіб диференційної діагностики дифузного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії. Заявник і власник патенту ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. – Заявл. 22.06.2016; опубл. 10.01.2017, Бюл. № 1. – С. 21.

17. 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 - 75.

18. 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: С. 126.

19. 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.

20. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ. Даниленко ОО, Кириченко РМ, Гіреш ЙЙ, Тітов ЄЮ, Поленова НС. Міокардит: сучасний стан проблеми і пошук нових підходів до діагностики. Український кардіологічний журнал. 2016; 6: 15 – 24.

21. Коваленко ВН, Несукай ЕГ, Чернюк СВ, Даниленко АА. Значение спекл-трекинг эхокардиографии в дифференциальной диагностике

хронического дифузного миокардита и дилатационной кардиомиопатии. Укр. кардіол. журн. 2013 березень; 1: 64 –69

22. Коваленко ВН, Несукай ЕГ, Чернюк СВ. Роль современных неинвазивных методик визуализации сердца в диагностике миокардита. Укр. кардіол. журн. 2013 липень; 3: 101 – 108.

23. Несукай ЕГ, Чернюк СВ. Характеристика иммунного статуса, оксидативного стресса и функционального состояния сердца у пациентов с миокардитом в динамике заболевания. Укр. кардиол. журн. 2013 листопад; 5: 35 – 40.

24. Поляков ВП, Николаевский ЕН, Пичко АГ. Некоронарогенные и инфекционные заболевания сердца. Самара. 2010. 355 с.

25. Рябенко ДВ, Ершова ЕБ, Ялынская ТА. Магнитно-резонансная томография и ее диагностические возможности в кардиологии. Серцева недостатність. 2016 Вересень; 2: 14-22.

26. Рябенко ДВ. Дилатационная кардиомиопатия: актуальные аспекты иммунопатогенеза, достижения и перспективы новых подходов к лечению. Серцева недостатність та коморбідні стани. 2011 Квітень;1:12-22.

27. Рябенко ДВ. Современное состояние проблемы миокардитов. Серцева недостатність та коморбідні стани. 2018 Квітень;1:36-42

28. Силин АЮ, Лесняк ВН. Магнитно-резонансная томография сердца в клинической практике. Клиническая практика. 2013; 1: 67 – 76.

29. Синицын ВЕ, Мершина ЕА, Ларина ОМ. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике кардиомиопатии. Клинический и экспериментальный хирургический журнал имени академика Б.В. Петровского. 2014; 1: 54 – 63.

30. Сторожаков ГИ, Гендлин Г Е, Тронина О А. Миокардиты. Сердечная недостаточность. 2009; 10 (1): 46 – 52.

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

32. Чернюк СВ, Кириченко РМ. Вивчення динамічних змін варіабельності ритму серця у хворих з міокардитом. Львівський медичний часопис. 2017; 3(23): 4 – 9.

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

34. Чернюк СВ, Козлюк АС. Вивчення ефективності застосування глюкокортикоїдів у хворих з хронічним міокардитом. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018; 4: 686-690.

35. Чернюк СВ, Козлюк АС. Опрацювання нових підходів до діагностики дифузного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії. Львівський медичний часопис. 2018; 3(24): 10 – 16.

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

37. 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.

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

39. 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.

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

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

42. Al-Akchar M, Kiel J. Acute Myocarditis.StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-.2018 Dec 2.

43. Ammirati E, Cipriani M, Camici PG. New concepts in fulminant myocarditis and risk of cardiac mortality.Oncotarget. 2017 Sep 30;8(49):84624-84625. doi: 10.18632/oncotarget.21393. eCollection 2017 Oct 17.

44. Ammirati E, Veronese G, Brambatti M, Merlo M, Cipriani M, Potena L. eu al. Fulminant Versus Acute Nonfulminant Myocarditis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction.J Am Coll Cardiol. 2019 Jul 23;74(3):299-311. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.063

45. Ammirati E, Veronese G, Cipriani M, Moroni F, Garascia A, Brambatti M, et al. Acute and Fulminant Myocarditis: a Pragmatic Clinical Approach to Diagnosis and Treatment.Curr Cardiol Rep. 2018 Sep 26;20(11):114. doi: 10.1007/s11886-018-1054-z.

46. Amoah BP, Yang H, Zhang P, Su Z, Xu H. Immunopathogenesis of Myocarditis: The Interplay Between Cardiac Fibroblast Cells, Dendritic Cells, Macrophages and CD4+ T Cells.Scand J Immunol. 2015 Jul;82(1):1-9. doi: 10.1111/sji.12298.

47. Andréoletti L, Lévêque N, Boulagnon C, et al. Viral causes of human myocarditis. Arch Cardiovasc Dis. 2009;102:559–68

48. Anzini M, Moretti M, Merlo M, Perkan A, Bussani R, Sinagra G. Controversial issues and working practice in myocarditis: from scientific data to clinical grounds. G Ital Cardiol (Rome). 2013 Jul-Aug;14(7-8):504-16. doi: 10.1714/1308.14459.

49. Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, Monti L, Dellegrottaglie S, Moro C, et al. Cardiac MR with late gadolinium enhancement in acute myocarditis with preserved systolic function: ITAMY Study. J Am Coll Cardiol. 2017 Oct 17;70(16):1977-1987. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.044.

50. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, et al. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. J Am Coll Cardiol. 2014;64(3):304e318

51. Asatryan B. Cardiac Sodium Channel Dysfunction and Dilated Cardiomyopathy: A Contemporary Reappraisal of Pathophysiological Concepts.J Clin Med. 2019 Jul 12;8(7). pii: E1029. doi: 10.3390/jcm8071029.

52. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 48: 1977 – 1985.

53. Baessler B, Luecke C, Lurz J, Klingel K, von Roeder M, de Waha S, et al. Cardiac MRI Texture Analysis of T1 and T2 Maps in Patients with Infarctlike Acute Myocarditis. Radiology. 2018;00:1-9 https://doi.org/10.1148/ radiol.2018180411.

54. Bakalakos A, Ritsatos K, Anastasakis A. Current perspectives on the diagnosis and management of dilated cardiomyopathy Beyond heart failure: a Cardiomyopathy Clinic Doctor's point of view. Hellenic Journal of Cardiology. 2018;XXX:1-8. https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.05.008.

55. Baker RL, Koelling TM. Prognostic value of ambulatory electrocardiography monitoring in patients with dilated cardiomyopathy. J Electrocardiol. 2005; 38(1):64 – 8.

56. Baksi AJ, Kanaganayagam GS, Prasad SK. Arrhythmias in viral myocarditis and pericarditis. Card Electrophysiol Clin. 2015 Jun;7(2):269-81. doi: 10.1016/j.ccep.2015.03.009

57. Baldeviano GC, Barin JG, Talor MV, Srinivasan S, Bedja D, Zheng D, et al. Interleukin-17A Is Dispensable for Myocarditis but Essential for the Progression to Dilated Cardiomyopathy. Circulation Research May 28, 2010; 1646-55. Downloaded from http://ahajournals.org by on July 16, 2019.

58. Balistreri CR, Candore G, Colonna-Romano G, Lio D, Caruso M, Hoffmann E, et al. Role of Toll-like receptor 4 in acute myocardial infarction and longevit y. JAMA 2004; 292: 2339–2340

59. Bao J, Sun T, Yue Y, Xiong S. Macrophage NLRP3 inflammasome activated by CVB3 capsid proteins contributes to the development of

viral myocarditis. Mol Immunol. 2019 Jul 20;114:41-48. doi: 10.1016/j.molimm.2019.07.012. [Epub ahead of print]

60. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005 Jan 20;352(3):225-37.

61. Basic D, Gupta S, Kwong RY. Parvovirus B19-induced myocarditis mimicking acute myocardial infarction. Circulation. 2010;121:e40–e42 https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181d310ea.

62. Baxan N, Papanikolaou A, Salles-Crawley I, Lota A, Chowdhury R, Dubois O, et al. Characterization of acute TLR-7 agonist-induced hemorrhagic myocarditis in mice by multi-parametric quantitative cardiac MRI. Dis Model Mech. 2019 Jul 19. pii: dmm.040725. doi: 10.1242/dmm.040725. [Epub ahead of print].

63. Bejiqi R, Retkoceri R, Maloku A, Mustafa A, Bejiqi H, Bejiqi R. The Diagnostic and Clinical Approach to Pediatric Myocarditis: A Review of the Current Literature.Open Access Maced J Med Sci. 2019 Jan 4;7(1):162-173. doi: 10.3889/oamjms.2019.010. eCollection 2019 Jan 15

64. Beling A, Kespohl M.Proteasomal Protein Degradation: Adaptation of Cellular Proteolysis With Impact on Virus-and Cytokine-Mediated Damage of Heart Tissue During Myocarditis.Front Immunol. 2018 Nov 28;9:2620. doi: 10.3389/fimmu.2018.02620. eCollection 2018.

65. Besler C, Schuler G, Lurz P. Myocarditis in the differential diagnosis of cardiomyopathies. Endomyocardial biopsy or MRI?.Herz. 2015 Jun;40(4):607-15. doi: 10.1007/s00059-015-4229-z.

66. Biestroek PS, Beek AM, Germans T, Niessen H, Van Rossum A. Diagnosis of myocarditis: current state and future perspectives. Int J Cardiol. 2015 Jul 15;191:211-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.008.

67. Blagova O, Osipova Y, Nedostup A, Kogan E, Zaitsev A, Fomin V. Diagnostic Value of Different Noninvasive Criteria of Latent Myocarditis in

Comparison with Myocardial Biopsy.Cardiology. 2019;142(3):167-174. doi: 10.1159/000499865. Epub 2019 Jun 12

68. Blauwet LA, Cooper LT. Idiopathic giant cell myocarditis and cardiac sarcoidosis. Heart Fail Rev. 2012;18:733–46

69. Błyszczuk P. Myocarditis in Humans and in Experimental Animal Models. Front Cardiovasc Med. 2019 May 16;6:64. doi: 10.3389/fcvm.2019.00064. eCollection 2019

70. Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. N. Engl. J. Med. 2010; 362: 1248 – 1249.

71. Bohl S, Wassmuth R, Abdel-Aty H, et al. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging reveals typical patterns of myocardial injury in patients with various forms of non-ischemic heart disease. Int. J. Cardiovasc. Imaging. 2008; 24: 597 – 607.

72. Bracamonte-Baran W, Čiháková D. Cardiac Autoimmunity: Myocarditis. Adv Exp Med Biol. 2017;1003:187-221. doi: 10.1007/978-3-319-57613-8_10.

73. Breinholt JP, Dreyer WJ, Moulik M, Denfield SW, Kim JJ, Jefferies JL, et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of cardiac transplant patients. J. Heart Lung Transp. 2010; 29: 739 – 46.

74. Brown PF, Miller C, Di Marco A, Schmitt M. Towards cardiac MRI based risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy.Heart. 2018 Oct 30. pii: heartjnl-2018-313767. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313767. [Epub ahead of print]

75. Buggey J, ElAmm CA.Myocarditis and cardiomyopathy.Curr Opin Cardiol. 2018 May;33(3):341-346. doi: 10.1097/HCO.0000000000000514.

76. Bull S, White SK, Piechnik SK, Flett AS, Ferreira VM, Loudon M, et al. Human non-contrast T1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis. Heart. 2013;99:932–7. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303052.

77. Caforio AL, Marcolongo R, Jahns R, Fu M, Felix SB, Iliceto S. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and

management. Heart Fail Rev. 2013 Nov;18(6):715-32. doi: 10.1007/s10741-012-9364-5.

78. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 2013 Sep;34(33):2636-48, 2648a-2648d. doi: 10.1093/eurheartj/eht210.

79. Caforio ALP, Malipiero G, Marcolongo R, Iliceto S.Myocarditis: A Clinical Overview. Curr Cardiol Rep. 2017 Jul;19(7):63. doi: 10.1007/s11886-017-0870-x.

80. Cannata' A, Artico J, Gentile P, Merlo M, Sinagra G Myocarditis evolving in cardiomyopathy: when genetics and offending causes work together..Eur Heart J Suppl. 2019 Mar;21(Suppl B):B90-B95. doi: 10.1093/eurheartj/suz033. Epub 2019 Mar 29

81. Chan P, Xie Y, Shen E, Li G, Yu Y, Zhang C, et al. Astragaloside IV excepts attenuates myocardial fibrosis by inhibiting TGF B1 signaling in coxakievirus-induced myocarditis. Eur. J. Pharmacol. 2011; 47: 190 – 5.

82. Chen P, Baldeviano GC, Ligons DL. M. V. Talor J. G. Barin, Rose NR, et al. Susceptibility to autoimmune myocarditis is associated with intrinsic differences in CD4(+) cells. Clin. Exp. Immunol. 2012; 169 (2): 79 – 88.

83. Chen R, Lu A, Wang J, Ma X, Zhao L, Wu W, Du Z, Fei H, Lin Q, Yu Z, Liu H. Using machine learning to predict one-year cardiovascular events in patients with severe dilated cardiomyopathy.Eur J Radiol. 2019 Aug;117:178-183. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.06.004. Epub 2019 Jun 11.

84. Chen W, Jeudy J. Assessment of myocarditis: Cardiac MR, PET/CT, or PET/MR?Curr Cardiol Rep. 2019 Jun 26;21(8):76. doi: 10.1007/s11886-019-1158-0

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

86. Cherniuk S. Speckle-tracking parameters as predictors of left ventricular systolic dysfunction in patients with myocarditis. Zaporozhye Medical Journal. 2018 July-Aug; 4(109): 471 – 474. DOI: 10.14739/2310-1210. 2018.4.135543.

87. Cherniuk SV. Search for prognostic markers of heart failure in patients with clinically suspected myocarditis. Reports of Vinnitsia national medical university. 2016; 2(20): 396 – 399.

88. Childs H, Friedrich MG. Cardiovascular magnetic resonance imaging in myocarditis. Prog Cardiovasc Dis. 2011 Nov-Dec;54(3):266-75. doi: 10.1016/j.p

89. Chimenti C, Verardo R, Scopelliti F, Grande C, Petrosillo N, Piselli P, et al. Myocardial expression of Toll-like receptor 4 predicts the response to immunosuppressive therapy in patients with virus-negative chronic inflammatory cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2017 Jul;19(7):915-925. doi: 10.1002/ejhf.796.

90. Comarmond C, Cacoub P Myocarditis in auto-immune or auto-inflammatory diseases. Autoimmun Rev. 2017 Aug;16(8):811-816. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.021

91. Cooper Jr LT. Myocarditis. N Engl J Med. 2009;360:1526–38

92. Cooper LT Jr, Keren A, Sliwa K, et al. The global burden of myocarditis: part 1: a systematic literature review for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 study. Glob Heart 2014;9:121–9

93. Cooper LT, Fairweather DO. We see only what we look for: imaging cardiac inflammation. Circ Cardiovasc Imaging. 2013 Mar 1;6(2):165-6. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000166.

94. Cooper LT. Myocarditis: from bench to bedside. Humana Press. Totowa. New Jersey. 2003; 256 – 267; 354 – 358.

95. Corsten M, Heggermont W, Papageorgiou AP, et al. The microRNA-221/-222 cluster balances the antiviral and inflammatory response in viral myocarditis. Eur Heart J. 2015;36:2909–19.

96. Corsten MF, Dennert R, Jochems S, Kuznetsova T, Devaux Y, Hofstra L, et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. Circ. Cardiovasc. Genet. 2010; 3: 499 – 506.

97. Corsten MF, Heymans S, Verhsen W. Macrophage microRNA-155 promotes cardiac hypertrophy and failure. Circulation. 2013; 128:1420 – 32.

98. Corsten MF, Schroen B, Heymans S. Inflammation in viral myocarditis: friend or foe? Trends Mol Med. 2012 Jul;18(7):426-37. doi: 10.1016/j.molmed.2012.05.00

99. Crişan S, Tint D, Petrescu L. Therapeutic Advances in Emergency Cardiology: A Focus on Acute Myocarditis. Am J Ther. 2019 Mar/Apr;26(2):e294-e300. doi: 10.1097/MJT.0000000000000921

100. Cunningham MW, Myers J, Cooper L, Kem D, Stavrakis S, Shevach E, et al. Cardiac myosin and the Th17 immunophenotype in human autoimmune myocarditis (HUM1P.252). J Immunol. May 1, 2015; 194 (1 Supplement): 52.1.

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

102. Dec GW, The Natural History of Acute Dilated Cardiomyopathy. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2014; 125: 76–87.

103. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. Eur Heart J.(2008) 29:2073–82. doi: 10.1093/eurheartj/ehn296

104. Di marco A, Anguera I, Schmitt M, et al. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. JACC Heart Fail. 2017;5(1):28e38

105. Doerner J, Bunck AC, Michels G, Maintz D, Baessler B. Incremantal value of cardiovascular magnetic resonance feature tracking derived atrial and ventricular strain parameters in a comprehensive approach for the diagnosis of acute myocarditis. Eur J. Radiol. 2018 July; 104:120-128. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.05.012.

106. Dominguez F, Kuhl U, Pieske B, Garcia-Pavia P, Tschope C. Update on Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: reemergence of endomyocardial biopsy. Rev. Cardiol. 2016; 69 (2): 178 – 87.

107. Ebert M, Richter S, Dinov B, Zeppenfeld K, Hindricks G. Evaluation and management of ventricular tachycardia in patients with dilated cardiomyopathy.

Heart Rhythm. 2019 Apr;16(4):624-631. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.10.028. Epub 2018 Oct 26.

108. Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL, Shry E A, Stajduhar KC, Potter RN, et al. Sudden death in young adults: a 25year review of autopsies in military recruits. Ann InternMed. 2004 Dec 7;141:829-34.

109. Eichhorn C, Bière L, Schnell F, Schmied C, Wilhelm M, Kwong RY, et al. Myocarditis in Athletes Is a Challenge: Diagnosis, Risk Stratification, and Uncertainties. JACC Cardiovasc Imaging. 2019 Jun 7. pii: S1936-878X(19)30446-2. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.039. [Epub ahead of print].

110. Ekström K, Lehtonen J, Kandolin R, et al. Longterm outcome and its predictors in giant cell myocarditis. Eur J Heart Failure 2016 Jul 13 [E-pubahead of print]

111. Elamm C, Fairweather DL, Cooper LT. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. Heart. 2012 Jun; 98(11):835-40. doi: 10.1136/heartjnl-2012-301686.

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

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

114. Escher F, Kühl U, Lassner D, Poller W, Westermann D, Pieske B, Tschöpe C, Schultheiss HP. Long-term outcome of patients with virus-negative chronic myocarditis or inflammatory cardiomyopathy after immunosuppressive therapy. Clin Res Cardiol**.** 2016;105:1011–1020. doi: 10.1007/s00392-016-1011-z.

115. Escher F, Lassner D, Kuhl U, Gross U, Westermann D, Poller W, et al. Analysis of endomyocardial biopsies in suspected myocarditis—diagnostic value of left versus right ventricular biopsy. Int J Cardiol. 2014;177:76–8

116. Esher F, Tschoepe C, Lassner D, Schultheiss H P. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: from diagnosis to treatment. Turc. Cardiol. Dem. Ars 2015 Dec;43(8):739-48. doi: 10.5543/tkda.2015.47750.

117. Fairweather D, Cooper LT, Blauwet LA. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy. Curr Probl Cardiol. 2013 Jan; 38(1): 7–46 .doi: 10.1016/j.cpcardiol.2012.07.003

118. Fairweather D, Guilarte TR, Cooper LT. Biomarker and more: can translocator protein 18kDa predict recovery from brain injury and myocarditis? Biomark Med. 2014;8:605–7.

119. Fairweather D, Yusung S, Friscacho S, Barret M, Gatewood S, Steele R, et al. IL-12 receptor beta 1 and Toll-like receptor 4 increase IL-1 beta- and IL -18 associated myocarditis and coxackievirus replication. J. Immunol. 2008; 170: 731 – 7.

120. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, et al. T_1 Mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: Comparison to T_2-Weighted and late gadolinium enhanced imaging. JACC : CARDIOVASCULAR IMAGING. okt. 2013; 6 (1 0): 1 0 4 8 – 5 8.

121. Frey T, Arain N. Pediatric Viral Myocarditis - A Review. S D Med. 2018 Jan;71(1):29-34.

122. Freyhardt P, Gutberlet M, Schultheiss HP, Hamm B, et al. Magnetic resonance imaging findings in acute myocarditis and correlation with immunohistological parameters. Eur Radiol. 2011 Jun; 21(6):1259-66. doi: 10.1007/s00330-010-2022-1.

123. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J. Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a Journal of the American College of Cardiology White Paper . J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 53 (17): 1475 – 87.

124. Frustaci A, Chimenti C. Immunosuppressive Therapy in Myocarditis. Circulation Journal. January 2015;79(1): 4-7.

125. Frustaci A, Chimenti C. Immunosuppressive therapy in virus-negative inflammatory cardiomyopathy. Heart Metab. 2014; 62: 18-21.

126. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory

cardiomyopathy: the TIMIC study. Eur Heart J. 2009; 30:1995–2002. doi: 10.1093/eurheartj/ehp249.

127. Fung G, Luo H, Qiu Y, Yang D, McManus B.Myocarditis.Circ Res. 2016 Feb 5;118(3):496-514. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306573

128. Gaaloul A, et al. Sudden unexpected death related to enterovirus myocarditis: histopathology, immunohistochemistry and molecular pathology diagnosis at post-mortem. BMC Infectious Diseases. 2012. № 12. P. 212.

129. Gannon MP, Schaub E, Grines CL, Saba SG. State of the art: Evaluation and prognostication of myocarditis using cardiac MRI. J Magn Reson Imaging. 2019 Jun;49(7):e122-e131. doi: 10.1002/jmri.26611. Epub 2019 Jan 13.

130. Gilotra NA, Minkove N, Bennett MK, et al. Lack of relationship between serum cardiac troponin I level and giant cell myocarditis diagnosisand outcomes. J Card Fail. 2016;22:583-5

131. Ginsberg F, Parrillo JE. Eosinophilic Myocarditis. Heart Failure Clinic. October 2005;1(3): 419–29. DOI: https://doi.org/10.1016/j.hfc. 2005.06.013.

132. Ginsberg F, Parrillo JE. Fulminant myocarditis.Crit Care Clin. 2013 Jul;29(3):465-83. doi: 10.1016/j.ccc.2013.03.004.

133. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis forthe Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015;386:743–800.

134. Goitein O, Matetzky S, Beinart R, Di Segni E, Hod H, Bentancur A, et al. Acute myocarditis: noninvasive evaluation with cardiac MRI and transthoracic echocardiography. Am. J. Rentgenology. 2009; 192: 254 – 8.

135. Goldberger JJ, Subacius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden Cardiac Death Risk Stratification in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. JACC. 2014; 63(18):1879–89. DOI: 10.1016/j. jacc.2013.12.021.

136. Gonzalez J. A., Kramer C.M. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. Curr. Heart Fail. Rep. 2015. Vol. 12. № 4. P. 276 – 283.

137. Gräni C, Eichhorn C, Bière L, Murthy VL, Agarwal V, Kaneko K, et al. Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Tissue Characterization in Risk Stratifying Patients With Suspected Myocarditis. JACC. 2017; 70(16):1964–76.http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc .2017.08.050.

138. Grün S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, et al. Long-Term Follow-Upof Biopsy-Proven Viral Myocarditis.Predictors of Mortality and Incomplete Recovery. Journal of the American College of Cardiology. May 2012; 59(18):1604-15. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.007.

139. Guang-Yi C, Li-Sha G, Yue-Chun L.Role of Heart Rate Reduction in the Management of Myocarditis.Curr Pharm Des. 2018;24(3):365-378. doi: 10.2174/1381612824666180111105923

140. Guglin M, Nallamshetty L. Myocarditis: diagnosis and treatment.Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2012 Dec;14(6):637-51. doi: 10.1007/s11936-012-0204-7.

141. Gutberlet M, Spors B, Thoma T, Bertram H. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologicaly detected inflammation and viral persistence 1. Radiology. March 2008;246(2):401-9.DOI: 10.1148/radiol.2461062179.

142. Gutierrez FR, Sesti-Costa R, Silva GK, Trujillo ML, Guedes PM, Silva JS. Regulation of the immune response during infectious myocarditis. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2014 Feb;12(2):187-200. doi: 10.1586/14779072. 2014.879824

143. Hagar A, Pu XB, Chen SJ, Shah JP, Chen M. Clinical characteristics, treatment and prognosis of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a tertiary center experience. J Geriatr Cardiol. 2019 Apr;16(4):320-328. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.04.004.

144. Hammond-Haley M, Allen C, Patterson T, Redwood SR. Myocarditis mimicking acute aortic dissection. BMJ Case Rep. 2019 Jul 16;12(7). pii: e230592. doi: 10.1136/bcr-2019-230592.

145. Hamoudi A, Vais D, Taqi V. H1N1 Influenza Causing Fulminant Myocarditis Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation. Cureus. 2019 May 14;11(5):e4665. doi: 10.7759/cureus.4665.

146. Han L.N., Wang Y.T., Liu J.W., Ding G.L. The protective role of interlrukn-6 monoclonal antibody on experimental autoimune myocarditis and its mechanism. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi. 2014. Vol. 30. P. 119 – 123.

147. Hantson P. Mechanisms of toxic cardiomyopathy. Clin Toxicol (Phila). 2019 Jan;57(1):1-9. doi: 10.1080/15563650.2018.1497172. Epub 2018 Sep 27

148. Harvala H., Broberg E., Benschop K., et al. Recommendations for enterovirus diagnostics and characterisation within and beyond Europe. Journal of Clinical Virology. 2018. Vol. 101. P. 11 – 17.

149. Hase H, SaitoT, Yamazaki H, Kuno T, Tabei R, Kodaira M, et al. Successful treatment using corticosteroids in early phase of eosinophilic myocarditis with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis Journal of Cardiology CasesVolume 14, Issue 6, December 2016, Pages 177-180.

150. Hazebroek MR, Moors S, Dennert R, van den Wijngaard A, Krapels I, Hoos M, Verdonschot J, Merken JJ, de Vries B, Wolffs PF, Crijns HJ, Brunner-La Rocca HP, Heymans S. Prognostic relevance of gene-environment interactions in patients with dilated cardiomyopathy: applying the MOGE(S) classification. J Am Coll Cardiol**.** 2015; 66:1313–1323. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.023.

151. He J, Yang L. Value of three-dimensional speckle-tracking imaging in detecting left ventricular systolic function in patients with dilated cardiomyopathy. Echocardiography. 2019 Jul 3. doi: 10.1111/echo.14427. [Epub ahead of print]

152. Heidecker BB, Kittleson MM, Kasper EK, Wittstein IS, Champion HC, Russell SD, et al. Transcriptomic biomarkers for the accurate diagnosis of myocarditis. Circulation. 2011 Mar 22; 123(11): 1174–1184.

153. Hékimian G, Combes A. Myocarditis. Rev Med Interne. 2017Aug; 38(8):531-538. doi: 10.1016/j.revmed.2016.12.022. Epub 2017 Feb 2.

154. Hendry R.G., Bilawchuk L.M., Marchant D.J. Targeting matrix metalloproteinase activity and expression for the treatment of viral myocarditis. J. Cardiovasc. Transl. Res. 2014. Vol. 7 (2). P. 212 – 215.

155. Herda LR, Felix SB Staudt A. Immunoadsorption in patients with dilated cardiomyopathy. Atherosclerosis Supplements. 29 December 2009;10(5): 126-8. https://doi.org/10.1016/S1567-5688(09)71826-4.

156. Hessel FP, Wegner C, Muller J, Glaveris C, Wasem J. Economic evaluation and survival analysis of immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.Eur.J. health econ. February 2004; 5(1): 58–63.

157. Heymans S. Myocarditis and heart failure: need for better diagnostic, predictive and therapeutic tools. Eur Heart J. 2007 Jun;28(11):1279-80.

158. Heymans S. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. J. Am coll. Cardiol. 2016; 68: 2348–2364. http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.937.

159. Hinojar R, Nagel E, Puntmann VO. T1 mapping in myocarditis – headway to a new era for cardiovascular magnetic resonance. Expert Rev. Cardiovasc. Therap. 2015; 13(8): 871 – 874.

160. Hsiao J F, Koshino Y, Bonnichsen CR, Yu Y, Miller FA, Pelica PA, et al. Speckle tracking echocardiography in acute myocarditis. Int. J. Cardiovasc. Imag. 2013 Feb;29(2):275-84. doi: 10.1007/s10554-012-0085-6.

161. Hua X, Song J Immune cell diversity contributes to the pathogenesis of myocarditis.Heart Fail Rev. 2019 May 2. doi: 10.1007/s10741-019-09799-w. [Epub ahead of print]

162. Huber SA. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: etiology and pathogenesis. Curr. Pharm. Des. 2016; 22 (4): 408 –26.

163. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/ NASCI/SCMR 2010 Expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American college of cardiology foundation task force on the expert consensus documents. J Am Coll Cardiol. 2010 Jun 8;55(23):2614-62.

164. Iacoviello M, Forleo C, Guida P, Romito R, Sorgente A, Sorrentino S, et al. Ventricular repolarization dynamicity provides independent prognostic information

toward major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2007 Jul 17;50(3):225-31.

165. Ichikawa R, Sumitomo N, Komori A, Abe Y, Nakamura T, Fukuhara J, et al. Follow-up Evaluation of Electrocardiogram and Arrhythmias in Children With Fluminant Myocarditis. Circulation Journal. February 2011;75(4):932-8. DOI: 10.1253/circj.CJ-10-0918.

166. Ikeda U, Kasai H, Izawa A, Koyama J, Yazaki Y, Takahashi M, et al. Immunoadsorption Therapy for Patients with Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure. Curr Cardiol Rev. 2008 Aug; 4(3): 219–222. doi: 10.2174/157340308785160534.

167. Ilyas S, Fawad A, Ilyas H, Hameed A, Awan ZA, Zehra A, Ilyas M, Fazli A Echomorphology of cardiomyopathy: review of 217 cases from 1999 to 2010. J Pak Med Assoc. 2013 Apr;63(4):454-8.

168. Imazio M, Cooper LT. Management of myopericarditis. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2013; 11: 193 – 201.

169. Jammal Addin MB, Young D, McCarrison S, Hunter L. Dilated cardiomyopathy in a national paediatric population.Eur J Pediatr. 2019 Aug;178(8):1229-1235. doi: 10.1007/s00431-019-03404-w. Epub 2019 Jun 11

170. Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathya JACC . 2016; 67 (25): 2996 – 3010.

171. Jeuthe S, Wassilew K, OH-Ici D, Da Silva TF, Munch F, Berger F, et al. Myocardial T1 maps reflect histological findings in acute and chronic stades of myocarditis in a rat model. J. Cardiovasc. Magn. Reson. 2016; 18:19.

172. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes M, Anderson KP, et al., Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med. May 20,2004;350:2151-8. DOI: 10.1056/NEJMoa033088.

173. Kadkhodayan A, Chareonthaitawee P, Raman SV, Cooper LT. Imaging of inflammation in unexplained cardiomyopathy. JACC Cardiovasc. Imaging. 2016; 9(5): 603 – 17.

174. Kandolf R, Klingel K, Mertsing H. Molecular studies on enteroviral heart disease: patterns of acute and persistent infections. Eur. Heart J. 2012; 23:779 – 92.

175. Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. Circ Heart Failure 2013;6:15–22.

176. Kang M, An J Viral Myocarditis.StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-.2019 Mar 8.

177. Kanzler H, Barrat FJ, Hessel EM, Coffman RL. Therapeutic targeting of innate immunity with Toll-like receptor agonists and antagonists. Nature Medicine. June 2007; 13(5):552-9 DOI: 10.1038/nm1589.

178. Kasner M, Sinning D, Escher F, Lassner D, Kuhl U, Schultheiss HP, et al. The utility of speckle tracking imaging in the diagnostic of acute myocarditis, as proven byendomyocardial biopsy. Int J Cardiol. 2013;168:3023–4.

179. Kaya Z, Katus HA, Rose NR. Cardiac troponins and autoimmunity: their role in the pathogenesis of myocarditis and of heart failure. Clin Immunol. 2010;134:80–8

180. Kaya Z, Leib C, Katus HA. Autoantibodies in heart failureand cardiac dysfunction. Circ Res. 2012; 110:145–58. doi: 10.1161/CIRCRESAHA. 111.24336

181. Khalil H, Alzahrani T. Cardiomyopathy Imaging. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-2019 Apr 16

182. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, et al. Update on myocarditis. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 59 (9): 779-792. doi:10.1016/j.jacc.2011.09.074.

183. Kircher M, Lapa C. Novel Noninvasive Nuclear Medicine Imaging Techniques for Cardiac Inflammation. Curr Cardiovasc Imaging Rep. Feb 2017; 10: 6. DOI 10.1007/s12410-017-9400-x.

184. Knowlton KU. Dilated Cardiomyopathy. Circulation. 2019 May 14; 139(20):2339-2341. doi: 10.1161/CIRCULATION AHA.119.040037.

185. Kostakou PM, Kostopoulos VS, Tryfou ES, Giannarisloannis VD, Christoforos ER, Olimpios D, et al. Subclinical left ventricukar dysfunction and correlation with regional strain analysis in myocarditis with normal ejection fraction. A new diagnostic criterion. Intern. J.Cardiol. 2018 May; 259: 116-121. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.0158.

186. Kotanidis CP, Bazmpani MA, Haidich AB, Karvounis C, C Antoniades,TD. Karamitsos. Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. JACC: Cardiovascular Imaging. November 2018;11(11):1583-90. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.12.008.

187. 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.

188. Kuchynka P, Palecek T, Cerny V, Masek M, Lambert L, Vitkova I, el al. Current diagnostic and therapeutic aspects of eosinophilic myocarditis. Biomed. Res. Int. 2016; 10: 28 – 29.

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

190. Kuhl U, Lassner D, Gast M, et al. Differential cardiac microRNA expression predicts the clinical course in human enterovirus cardiomyopathy. Circ Heart Fail. 2015;8:605–18.

191. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. Circulation. 2003 Jun 10;107(22):2793-8. doi: 10.1161/01.

192. Kühl U, Schultheiss HP. Myocarditis: early biopsy allows for tailored regenerative treatment. Dtsch Arztebl Int. 2012 May;109(20):361-8. doi: 10.3238/arztebl.2012.0361.

193. Kuhl U, Schultheiss HP. Viral myocarditis. Swiss Med Wkly. 2014 Oct 2;144:w14010. doi: 10.4414/smw.2014.14010.

194. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Imaging. 2014;7(2):250e258.

195. Kwong RY, Ge Y, Nagel E. Are we ready to treat dilated cardiomyopathy differently, using LGE guidance? JACC Cardiovasc Imaging. 2018 Sep 6. pii: S1936-878X(18)30726-5. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.08.005. [Epub ahead of print].

196. Kyto V, Sipila J, Rautava P. Gender differences in myocarditis: a nation wide study in Finland. Eur. Heart J. August 2013; 34(suppl 1): 3505-3505.

197. Lagan J, Schmitt M, Miller CA. Clinical applications of multi-parametric CMR in myocarditis and systemic inflammatory diseases. Int J Cardiovasc Imaging. 2018 Jan;34(1):35-54. doi: 10.1007/s10554-017-1063-9

198. Laissy JP, Hyafil F, Feldman LJ, Juliard JM , Schouman-Claeys E, Steg PG, et al. Differentiating acute myocardial infarction from myocarditis: diagnostic value of early-and delayed-perfusion cardiac MR imaging. Radiology. 2005; 237(1):75 – 82.

199. Lang R, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification in adults: an update from the American Society of echocardiography and European Asssociation of cardiovascular imaging. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2015; 28(1): 1 – 38. http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003.

200. Lazaros G, Oikonomou E, Tousoulis D. Established and novel treatment options in acute myocarditis, with or without heart failure. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2017;15(1):25e34.

201. Leone O, Pieroni M, Rapezzi C, Olivotto I. The spectrum of myocarditis: from pathology to the clinics. Virchows Arch. 2019 Jul 11. doi: 10.1007/s00428-019-02615-8.

202. Lewandrowski KB. Special topics: cardiac markers in myocarditis: cardiac transplant rejection and conditions other than acute coronary syndrome. Clin Lab Med. 2014 Mar;34(1):129-35, vii. doi: 10.1016/j.cll.2013.11.004

203. Lewek J, Kaczmarec K, Cygankiewicz I, Wranicz JK, Plaszynski P. Inflammation and arrhythmias: potential mechanisms and clinical implications. Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. 2014; 12(9): 1077 – 1085.

204. Li Yue-Chun, Ge Li-Sha, Guan Xue-Qiang, Lin Jia-Feng. The Mechanism of Carvedilol in Experimental Viral Myocarditis. Current Pharmaceutical Design. April 2012; 18(12):1620-4.

205. Liang JJ, Hebl VB, DeSimone CV, et al. Electrogram guidance: a method to increase the precision and diagnostic yield of endomyocardial biopsy for suspected cardiac sarcoidosis and myocarditis. J Am Coll Cardiol HF. 2014;2:466–73.

206. Libby P. Fanning the flames: inflammation in cardiovascular diseases. Cardiovasc. Res. 2015. Vol. 107. № 3. P. 307 – 309.

207. Linder D, Li J, Savvatis K, Klingel K, Blankenberg S, Tschope C, el al. Cardiac fibroblasts aggravate viral myocarditis: cell specific coxackievirus B3 replication. Mediators Inflamm. 2014; 10: 519 – 28.

208. Lisewski U, Shi Y, Wrackmeyer U, Fischer R, Chen C, Schirdewan A, et al. The tight junction protein CAR regulates cardiac conduction and cell-cell communications. J. Exp. Med. 2008; 205 (10): 2369 – 79.

209. Liu YL, Wu W, Xue Y, Gao M, Yan Y, Kong Q, et al. MicroRNA-21 and -146b in the pathogenesis of viral myocarditis by regulating TH-17 differentiation. Arch. Virol. 2013; 158: 1953 – 63.

210. Lu C, Qin F, Yan Y, Liu T, Li J, Chen H. Immunosupressive treatment for myocarditis: a meta-analysisof randomized controlled trials. J. Cardiovasc. Med. 2016 Aug; 17(8):631-637.

211. Luetkens JA, Doerner J, . Thomas DK, Dabir D, Gieseke J, . Sprinkart AM, et al. Acute Myocarditis: Multiparametric Cardiac MR Imaging.Radiology. 2014; 273:383–392. https://doi.org/10.1148/radiol. 14132540.

212. Luo H, Wong G, Wong B. Protein degradation systems in viral myocarditis leading to dilated cardiomyopathy. Cardiovasc. Res. 2010; 85 (2): 347 – 56.

213. Lurz P, LueckeC, Eitel I, Föhrenbach F, Frank C, Grothoff M, et al. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis The MyoRacer-Trial. JACC. 2016; 67(15):1800 – 11. https://doi.org / 10.1016/j.jacc.2016.02.013.

214. Lurz P., Eitel I., Adam J, Steiner J, Grothoff M, Desch S, et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis // JACC Carsdiovasc. Imaging. 2012 May1;5(5): 513 – 24.

215. Luyt CE, Hékimian G, Ginsberg F. What's new in myocarditis? Intensive Care Med. 2016 Jun;42(6):1055-7. doi: 10.1007/s00134-015-4017-5.

216. Machino-Ohtsuka T, Tajiri K, Kimura T, Sakai S, Sato A, Yoshida T et al. Tenascin-Caggravates autoimmune myocarditis via dendritic cell activation and Th17 cell differentiation. J Am Heart Assoc. 2014; 3: e001052.

217. Magnani JW, Danic HJ, Di Salvo TG. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical and hemodynamic predictors. Am. Heart J. 2006; 151(2): 463 – 470.

218. Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, et al.Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? Eur Heart J. 2011;32:897–903.

219. Mahrholdt H, Greuilich S. Prognosis in myocarditis. J. Am. Col. Cardiol. 2017; 70: 1988–1990. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.062.

220. Maisch B, Alter P. Treatment options in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy : Focus on i. v. immunoglobulins.Herz. 2018 Aug;43(5):423-430. doi: 10.1007/s00059-018-4719-x

221. Maisch B, Hufnagel G, Schönian U, Hengstenberg C. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease (ESETCID).Eur Heart J. (1995) 16:173–5

222. Maisch B, Pankuweit S. Current treatment options in (peri)myocarditisand inflammatory cardiomyopathy. Herz. 2012; 37:644–56.doi: 10.1007/s00059-012-3679-9

223. Maisch B, Pankuweit S. Standard and etiology-directed evidence-based therapies in myocarditis: state of the art and future perspectives.Heart Fail Rev. 2013 Nov;18(6):761-95. doi: 10.1007/s10741-012-9362-7.

224. Maisch B, Ristic AD, Pankuweit S. Inflammatory cardiomyopathy and myocarditis. Herz. 2017 Jun; 42(4):425-438. doi: 10.1007/s00059-017-4569-y

225. Maisch B, Ruppert V, Pankuweit S. Management of fulminant myocarditis: a diagnosis in search of its etiology but with therapeutic options. Curr Heart Fail Rep. 2014; 11:166–77. doi: 10.1007/s11897-014-0196-6.

226. Maisch B. Cardio-Immunology of Myocarditis: Focus on Immune Mechanisms and Treatment Options. Frontiers in Cardiovascular Medicine 2019 Apr 12;6: 48. doi: 10.3389/fcvm.2019.00048.

227. Marchant DJ, Boyd JH, Lin DC, Granville DJ, Garmaroudi FS, McManus BM. Inflammation in myocardial diseases. Circ. Res. 2012; 110(1): 126 – 44.

228. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities:Task Force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 2015;66:2362–71

229. Mason JW, O’Connel JB, Hershkowitz A, Rose NR, McManus BM,Billingham ME, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy formyocarditis. The myocarditis treatment trial investigators. N Engl J Med.(1995) 33:269–75

230. Mason JW. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. Cardiovasc. Res. 2003 Oct; 60(1): 5-10. https://doi.org/10.1016/S0008-6363(03)00437-1.

231. Massilamany C, Huber SA, Cunningham MW, Reddy J. Relevance of molecular mimicry in the mediation of infectious myocarditis. J Cardiovasc Trans Res. 2014 Mar;7(2):165-71. doi: 10.1007/s12265-013-9519-3.

232. Matshela MR. The role of echocardiography in acute viral myocarditis. Cardiovasc J Afr. 2019 Apr 11;30:1-6. doi: 10.5830/CVJA-2018-069. [Epub ahead of print].

233. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Kitas GD. Multimodality imaging and the emerging role of cardiac magnetic resonance in autoimmune myocarditis. Autoimmun Rev. 2012 Dec;12(2):305-12. doi: 10.1016/j.autrev.2012.05.005.

234. Meng Y, Sun T, Wu C, Dong C, Xiong S. Calpain regulates CVB3 induced viral myocarditis by promoting autophagic flux upon infection.Microbes Infect. 2019 Jul 15. pii: S1286-4579(19)30077-2. doi: 10.1016/j.micinf.2019.07.001. [Epub ahead of print]

235. Merken J, HazebroekM, Van Paassen P, Verdonschot J, Van Empel V, Knackstedt C, et al. Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy Circulation: Heart Failure. 2018;11:e004228. DOI: 10.1161/ CIRCHEARTFAILURE.117.004228.

236. Merlo M, Zaffalon D, Stolfo D, Altinier A, Barbati G, Zecchin M, et al. ECG in dilated cardiomyopathy: specific findings and long-term prognostic significance. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2019 Apr 9. doi: 10.2459/JCM.0000000000000804. [Epub ahead of print].

237. Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. Eur J Heart Fail, 2018:20(2);228-239. https://doi.org/10.1002/ejhf.1103.

238. Mewton N, Dernis A, Bresson D, Zouaghi O, Croisille P, Flocard E, et al. Myocardial biomarkers and delayed enhancened cardiac magnetic resonance relationship in clinically suspected myocarditis and insight on clinical outcome. J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown, Md). 2015; 16(10): 696 – 703.

239. Mirna M, Paar V, Kraus T, Sotlar K, Wernly B, Pistulli R,et al. Autoimmune myocarditis is not associated with left ventricular systolic dysfunction. Eur J Clin Invest. 2019 May 24:e13132. doi: 10.1111/eci.13132

240. Mitruţ R, Stepan AE, Mărgăritescu C, Andreiana BC, Kesse AM, Simionescu CE, Militaru C. Immunoexpression of MMP-8, MMP-9 and TIMP-2 in dilated cardiomyopathy. Rom J Morphol Embryol. 2019; 60(1):119-124.

241. Monney P, Locca D, Muzzarelli S, Hullin R, Jeanrenaud X, Schwitter J. Cardiac magnetic resonance in acute myocarditis: a new non-invasive diagnostic gold standard?.Rev Med Suisse. 2012 May 30;8(343):1177-83.

242. Monney P.A., Sekhri N., Burchell T. Acute myocarditis presenting as acute coronary syndrome: role of early cardiac magnetic resonance in its diagnosis. Heart. 2011; 97: 1312 – 18.

243. Moslehi JJ, Brinkley DM, Meijers WC. Fulminant Myocarditis: Evolving Diagnosis, Evolving Biology, Evolving Prognosis.J Am Coll Cardiol. 2019 Jul 23;74(3):312-314. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.026

244. Myers JM, Cooper LT, Kem DC, Stavrakis S, Kosanke SD,5. Shevach EM, et al. Cardiac myosin-Th17 responses promote heart failure in human myocarditis. JCI Insight. 2016;1(9):e85851. https://doi.org/10.1172/ jci.insight.85851.

245. Nikolaou M, Lazaros G, Karavidas A, Hatzianastasiou S, Miliopoulos D,Adamopoulos S. Recurrent viral myocarditis: The emerging link toward dilated cardiomyopathy. Hellenic J Cardiol. 2018 JaneFeb;59(1):60e-63.

246. Nindl V, Maier R, Ratering D, et al. Cooperation of Th1 and Th17 cells determines transition from autoimmune myocarditis to dilated cardiomyopathy. Eur J Immunol. 2012;42:2311–21.

247. Nishant S, Dermot MJ. Myocarditis in the Athlete. JACC ; Jan 31, 2018. https://www.acc.org/latest-in-cardiology /articles/ 2018 /01/18/ 15/00/myocarditis-in-the-athlete.

248. Nowak J, Wasilewski J, Reichman-Warmusz E, Spinczyk B, Głowacki J, Miszalski-Jamka K, et al. The relationship between late gadolinium enhancement imaging and myocardial biopsy in the evaluation of chronic heart failure patients

with suspected myocarditis // Kardiochir. Torakochirurgia Pol. 2014 Dec; 11(4): 404 – 8.

249. Pandey S, Rajasurya V. Nonviral Myocarditis.StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-2019 Mar 21

250. Pankuweit S, Klingel K.Viral myocarditis: from experimental models to molecular diagnosis in patients. Heart Fail Rev. 2013 Nov;18(6):683-702. doi: 10.1007/s10741-012-9357-4.

251. Pankuweit S., Luers C., Richter A., Ruppert V., Gelbrich G., Maisch B. Influence of different aetiologies on clinical course and outcome in patients with dilated cardiomyopathy. Eur. J. Clin. Invest. 2015. Vol. 45. P. 906 – 917.

252. Park CH, Choi EY, Greiser A, Paek MY, Hwang SH, Kim TH. Diagnosis of acute global myocarditis using cardiac MRI with quantitative t1 and t2 mapping: case report and literature review.Korean J Radiol. 2013 Sep-Oct;14(5):727-32. doi: 10.3348 /kjr.2013.14.5.727

253. Peretto G, Sala S, Rizzo S, De Luca G, Campochiaro C, Sartorelli S. Arrhythmias in myocarditis: state of the art. Heart Rhythm Case Reports. May 2019; 16(5): 793–801. DOI: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.11.024.

254. Pettit MA, Koyfman A, Foran M. Myocarditis. Pediatr Emerg Care. 2014 Nov;30(11):832-5; quiz 836-8. doi: 10.1097/PEC.0000000000000272.

255. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 2016;37(23):1850e1858

256. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur. Heart J. 2016; 37: 2129–2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.

257. Ponsiglione A, Lassandro G, Stanzione A, Barbuto L, Nappi C, Dell'Aversana S, et al. Acute myocarditis secondary to mushrooms ingestion as assessed by cardiac MRI: a case report and review of the literature. J Cardiovasc Med. 2019 Jul 16. doi: 10.2459/JCM.0000000000000837.

258. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): Randomized controlled trial. Lancet. 2003;362:7–13.

259. Porcari A, De Angelis G, Romani S, Paldino A, Artico J, Cannatà A, et al. Current diagnostic strategies for dilated cardiomyopathy: a comparison of imaging techniques. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2019 Jan;17(1):53-63. doi: 10.1080/14779072.2019.1550719. Epub 2018 Nov 26.

260. Pradhan R, Nautiyal A, Singh S Diagnosis of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: A systematic review. Int J Cardiol. 2019 Jul 11. pii: S0167-5273(19)31300-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.07.025. [Epub ahead of print]

261. Puntmann VO, Zeiher AM, Nagel E. T1 and T2 mapping in myocarditis: seeing beyond the horizon of Lake Louise criteria and histopathology.Expert Rev Cardiovasc Ther. 2018 May;16(5):319-330. doi: 10.1080/14779072.2018.1455499. Epub 2018 Mar 26.

262. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Kelle S, et al. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy: All-Cause Mortality and Heart Failure. JACC Cardiovasc Imaging. 2016 Jan;9(1):40-50. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.12.001.

263. Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, Mayr M, Karim R, Rhode K, et al. Native T1-mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. JACC Cardiovasc Imaging. 2013 Apr; 6(4):475-84.

264. Qin F, Yan Y, Liu T, Li J, Chen H. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2016 Aug;17(8):631-7. doi: 10.2459/JCM.0000000000000134.

265. Radunski UK, Lund GK, StehningC, Schnackenburg B, Bohnen S, AdamG, et al. CMR in Patients With Severe Myocarditis. Diagnostic Value of

Quantitative Tissue Markers Including Extracellular Volume Imaging. JACC: Cardiovasc Imaging. 2014; 7 (7): 667 – 75.

266. Raimondi F, Iserin F, Raisky O, et al. Myocardial inflammation on cardiovascular magnetic resonance predicts left ventricular function recovery in children with recent dilated cardiomyopathy.Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015;16:756–62.

267. Rapezzi C., Arbustini E., Caforio A.L., et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases. Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. P. 1448 – 1458.

268. Reddy J, Massilamany C, Buskiewicz I, Huber SA. Autoimmunity in viral myocarditis.Curr Opin Rheumatol. 2013 Jul;25(4):502-8. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283620036.

269. Reichart D, Magnussen C, Zeller T, Blankenberg S. Dilated Cardiomyopathy - From Epidemiologic to Genetic Phenotypes A Translational. Review of Current Literature. J Intern Med. 2019 May 27. doi: 10.1111/joim.12944. [Epub ahead of print].

270. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults.Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 20;(5):CD004370. doi: 10.1002/14651858.CD00437

271. Robinson MR, Levy WC Modeling Outcomes for Ventricular Tachycardia Ablation in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: Balancing Benefit and Risk.JACC Clin Electrophysiol. 2019 Jul;5(7):814-816. doi: 10.1016/j.jacep.2019.06.001.

272. Rodriguez J, Schulz S, Giraldo BF, Voss A. Risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy patients using cardiovascular coupling analysis. Front Physiol. 2019 Jul 9;10:841. doi: 10.3389/fphys.2019.00841. eCollection 2019.

273. Roller FC, Harth S, Schneider C, Krombach GA. T1, T2 mapping and extracellular volume fraction (ECV): application, value and further perspectives in

myocardial inflammation and cardiomyopathies. // Rofo. 2015 Sep;187(9):760-70. doi: 10.1055/s-0034-1399546

274. Rose NR. Critical cytokine pathways to cardiac inflammation. J Interferon Cytok Res. (2011) 31:705–9. doi: 10.1089/jir.2011.0057

275. Rose NR. Learning from myocarditis: mimicry, chaos and black holes. F1000Prime. Rep. 2014;6:25. Published online 2014 May 6. doi: 10.12703/P6-25.

276. Röttgen R., Christiani R., Freyhardt P., et al. Magnetic resonance imaging findings in acute myocarditis and correlation with immunohistological parameters. Eur Radiol. 2011. № 21(6). P. 1259 – 1266.

277. Rutschow S., Leshka S., Westermann D., Puhl K., Weitz F., Jaeger S., Zeichardt H., Noutsias M. Left ventricular enlargement in coxsakievirus-B3 induced myocarditis ongoing inflammation and an imbalance of the matrix degrading system. Eur. Pharmacol. 2010. Vol. 630. P. 145 – 151.

278. Sachedeva S, Song X, Dham N, Heath DM, De Biasi RL. Analysis of clinical parameters and cardiac magnetic resonance imaging as predictors of outcome in pediatric myocarditis Am J Cardiol. 2015 Feb 15;115(4):499-504. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.11.029.

279. Saeed M, Liu H, Liang CH, Wilson MW. Magnetic resonance imaging for characterizing myocardial diseases. Int J Cardiovasc Imaging. 2017 Sep;33(9):1395-1414. doi: 10.1007/s10554-017-1127-x.

280. Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. Myocarditis. Lancet. 2012 Feb. 25; 379(9817):738–47.

281. Saito S, Toda K, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Hata H, Yoshioka D, et al. Diagnosis, medical treatment, and stepwise mechanical circulatory support for fulminat myocarditis.J Artif Organs. 2018 Jun;21(2):172-179. doi: 10.1007/s10047-017-1011-4.

282. Saji T, Matsuura H, Hasegawa K, Nishikawa T, Yamamoto E, Ohki H, et al. Comparison of the clinical presentations, treatment and outcome of fulminant and acute myocarditis. Circ J. 2012;76(5):1222-8.

283. Sanz J. Evolving diagnostic and prognostic imaging of the various cardiomyopathies. Ann N Y Acad Sci. 2012 Apr;1254:123-30. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06490.

284. Sawamura A, Okumura T, Ito M, Ozaki Y, Ohte N, Amano T, et al. Prognostic Value of Electrocardiography in Patients With Fulminant Myocarditis Supported by Percutaneous Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation - Analysis From the CHANGE PUMP Study.; CHANGE PUMP Investigators. Circ J. 2018 Jul 25;82(8):2089-2095. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0136. Epub 2018 Jun.

285. Schnell F, Claessen G, La Gerche A, Bogaert J, Lentz PA, Claus P, et al. Subepicardial delayed gadolinium enhancement in asymptomatic athletes: let sleeping dogs lie? British Journal of Sports Medicine. July 2015;50(2): 111-7. DOI: 10.1136/bjsports-2014-094546.

286. Schultheiss HP, Piper C, Sowade K, Karason JF, Kapp G, Groetzbach F, et al. The effect of subcutaneous treatment with interferon-beta-1b over 24 weeks on safety, virus elimination and clinical outcome in patients with chronic viral cardiomyopathy. Eur Heart J. 2009; 30.

287. Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, Escher F, Hershberger RE, Lipshultz SE, et al. Dilated cardiomyopathy. Nat Rev Dis Primers. 2019 May 9;5(1):32. doi: 10.1038/s41572-019-0084-1.

288. Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis. Eur Heart J 2011;32:2616–25

289. Schultheiss HP, Piper C, Sowade O, Waagstein F, Kapp JF, WegscheiderK, et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: effects ofinterferon-b treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. ClinRes Cardiol. (2016) 105:763–3. doi: 10.1007/s00392-016-0986-9.

290. Schumm J, Greulich S, Wagner A, Grün S, Ong P, Bentz K, et al. Cardiovascular magnetic resonance risk stratification in patients with clinically suspected myocarditis. J Cardiovasc Magn Reson. 2014 Jan 26;16:14. doi: 10.1186/1532-429X-16-14.

291. Seferovic PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad5 M, Ben Gal T, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Associationof the European Society of Cardiology European Journal of Heart Failure (2019) 21, 553–576. doi:10.1002/ejhf.1461.

292. Shah Z, Mohammed M, Vuddanda V, Ansari MW, Masoomi R, Gupta K. National Trends, Gender, Management, and Outcomes of Patients Hospitalized for Myocarditis. Am J Cardiol. 2019 Jul 1;124(1):131-136. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.03.036. Epub 2019 Apr

293. Shammas NW, Padaria RF, Coyne EP. Pericarditis, myocarditis, and other cardiomyopathies. Prim Care. 2013 Mar;40(1):213-36. doi: 10.1016/j.pop.2012.11.009.

294. Shauer A, Gotsman I, Keren A, Zwas DR, Hellman Y, Durst R, et al. Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment. Isr Med Assoc J. 2013 Mar;15(3):180-5.

295. Shih JA, Shih JA. Small steps for idiopathic giant cell myocarditis.Curr Heart Fail Rep. 2015 Jun;12(3):263-8. doi: 10.1007/s11897-015-0260-x.

296. Shore S, Grau-Sepulveda MV, Bhatt DHeidenreich PA, Eaen ZJ, HernandezAF, Yancy CW, Fonarow GC. Characteristics, treatments, and outcomes ofhospitalized heart failure patients strati浼ed by etiologies of cardiomyopathy. JACC Heart Fail 2015;3:906– 916.

297. Siepen F., Buss S.J., Messroghli D., et al. T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy. Eur. Heart. J. 2015. Vol. 16. P. 210 – 216.

298. Silva MC, Magalhaes TA, Meira ZM, Rassi CH, Andrade AC, Gutierrez PS, et al. Myocardial fibrosis progression in Duchenne and Becker muscular dystrophy: a randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2017; 2:190–199.

299. Sinagra GF, Anzini M, Pereira NL, Bussani R, Finochiarro G, et al. Myocarditis in clinical practice. Mayo Clin. Proc. 2016; 91(9): 1256-1266. http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.05.013.

300. Singhal A, Khangembam BC, Seth S, Patel C. Equilibrium Radionuclide Angiography in Evaluation of Left Ventricular Mechanical Dyssynchrony in Patients with Dilated Cardiomyopathy: Comparison with Electrocardiographic Parameters and Speckle-Tracking Echocardiography. Indian J Nucl Med. 2019 Apr-Jun;34(2):88-95. doi: 10.4103/ijnm.IJNM_165_18

301. Small EM, Olson EN. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology. Nature. 2011;469:336–42.

302. Soraya H, Clanachan AS, Rameshrad M, Maleki-Dizaji N, Ghazi-Khansari M, Garjani A.Chronic treatment with metformin suppresses toll-like receptor 4 signaling and attenuatesleft ventricular dysfunction following myocardial infarction. Eur J Pharmacol. 15 August 2014; 737:77–84.

303. Staudt A, Felix SB. Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy Transfusion and Apheresis Science. November 2007; 37(2):187-90. https://doi.org/10.1016/j.transci.2007.08.008.

304. Stensaeth K.Y., Hoffmann P., Fossum E., et al. Cardiac magnetic resonance visualizes acute and chronic myocardial injuries in myocarditis. Int. J. Cardiovasc. Imaging. 2011. № 28. P. 327 – 337.

305. Stewart G.C., Lopez-Molina J., Gottumukkala R.V., et al. Myocardial parvovirus b19 persistence: lack of association with clinicopathologic phenotype in adults with heart failure. Circ Heart Fail. 2011. № 4. P. 71 – 78.

306. Swirski FK, Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. Nat Rev Immunol. (2018) 18:733–44.doi: 10.1038/s41577-018-0065-8.

307. Tada Y, Suzuki J. Oxidative stress and myocarditis.urr Pharm Des. 2016;22(4):450-71.

308. Takamura C., Suzuki J., Ogava M., Watanabe R., Tada Y., Maejima Y., Akazava H., Komura I., Isobe M. Supposition of murine autoimmune myocarditis achieved with direct renin inhibition. J. Cardiol. 2015. P. 295 – 296.

309. Trachtenberg BH, Hare JM. Inflammatory cardiomyopathic syndromes. Circulation Research. 2017; 121(7): 803–818.

310. Trochu JN, Piriou N, Toquet C, Bressollette C, Valleix F, Le Tourneau T, Gueffet JP. Myocarditis. Rev Med Interne. 2012 Oct;33(10):567-74. doi: 10.1016/j.revmed.2012.04.008

311. Tschöpe C, Cooper LT, Torre-Amione G, Van Linthout S. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults. Circ Res. 2019 May 24;124(11):1568-1583. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313578

312. Ukena C, Mahford F, Kinderman I, Kandolf R, Bohm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. Eur. Heart Fail. 2011;13:398 – 405.

313. Ukena C., Kinderman M., Mahford F., Geisel J., Lepper P.M., Kandolf R., Bohm M., Kinderman I. Diagnostic and prognostic validity of different biomarkers in patients with suspected myocarditis. Clin. Res. Cardiol. 2014. Vol. 103. P. 743 – 751.

314. Uppu SC, Shah A, Weigand J, et al. Two dimensional speckle-tracking-derived segmental peak systolic longitudinal strain identifies regional myocardial involvement in patients with myocarditis and normal global left ventricular systolic function. Pediatr Cardiol. 2015;36:950–9.

315. Van Den Hoogen P, Van Den Akker F, Deddens JC, Sluijter JP. Heart failure in chronic myocarditis: a role for microRNAs**?** Curr. Genomics. 2015 Apr; 16(2): 88–94.

316. Van Linthout S, Tschöpe C.Viral myocarditis: a prime example for endomyocardial biopsy-guided diagnosis and therapy.Curr Opin Cardiol. 2018 May;33(3):325-333. doi: 10.1097/HCO.0000000000000515.

317. Van Tassell BW, Raleigh JM, Abbate A. Targeting interleukin – 1 in heart failure and inflammatory heart disease. Curr Heart Fail Rep. 2015 Feb;12(1):33-41. doi: 10.1007/s11897-014-0231-7.

318. Verdonschot J, Hazebroek† M, Merken J, Debing Y, Dennert R, Brunner-La Rocca HP et al. Relevance of cardiac parvovirus B19 in myocarditis and dilated cardiomyopathy: review of the literature. European Journal of Heart Failure. 2016; 18: 1430–1441.

319. Vereznokova HP, Hul AH, Lifantieva NO, Zharinov OYo. Acute myocarditis manifested be signs of ST-elevation acute coronary syndrome. Zaporozhye medical journal. 2019; 21(3): 406-410.

320. Vermes E, Childs H, Faris P, et al. Predictive value of CMR criteria for LV functional improvement in patients with acute myocarditis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014;15:1140–4.

321. Veronese G, Ammirati E, Cipriani M, Frigerio M. Fulminant myocarditis: Characteristics, treatment, and outcomes .Anatol J Cardiol. 2018 Apr;19(4):279-286. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.8170. Epub 2018 Mar 13.

322. Voigt A, Elgeti T, Durmus T, Beling M, Elgeti T, Butleret C, al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Dilated Cardiomyopathy in Adults — Towards Identification of Myocardial Inflammation. Eur. Radiol. J. 2011; 21(5): 925 – 35.

323. Wang B, Xi X, Lei X, Zhang X, Cui S, Wang J, et al. Enterovirus 71 protease 2Apro targets MAVS to inhibit anti-viral type I interferon responses. PLoS Pathog. 2013 Mar; 9(3):e1003231. doi: 10.1371/journal.ppat.1003231.

324. Wang C, Sun H, Song Y, Ma Z, Zhang G, Gu X et al. Pterostilbene attenuates inflammation in rat heart subjected to ischemia-reperfusion: role of TLR4/NF-kappaB signaling pathway. Int J Clin Exp Med. 2015; 8(2): 1737–1746. Published online 2015 Feb 15.

325. Wang D, Li S, Jiang J, Yan J, Zhao C, Wang Y, Chinese society of cardiology expert consensus statement on the diagnosis and treatment of adult fulminant myocarditis. Section of Precision Medicine Group of Chinese Society of Cardiology; Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology; Working Group of Adult Fulminant Myocarditis. Sci China Life Sci. 2019 Feb;62(2):187-202. doi: 10.1007/s11427-018-9385-3. Epub 2018 Dec 3

326. Watanabe K, Arozal W, Sari FR , Arumugam S, Thandavarayan RA, SuzukiK, et al. The Role of Carvedilol in the Treatment of Dilated and Anthracyclines-Induced Cardiomyopathy.Pharmaceuticals (Basel). 2011 May; 4(5): 770–781. Published online 2011 May 24. doi: 10.3390/ph4050770.

327. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. Lancet. 2017 Jul 22;390(10092):400-414.doi:10.1016/S0140-6736(16)31713-

328. Weithauser A, Witkowski M, Rauch U. The Role of Protease-Activated Receptors for the Development of Myocarditis: Possible Therapeutic Implications.Curr Pharm Des. 2016;22(4):472-84.

329. Woudstra L, Juffermans LJM, van Rossum AC, Niessen HWM, Krijnen PAJ Infectious myocarditis: the role of the cardiac vasculature.Heart Fail Rev. 2018 Jul;23(4):583-595. doi: 10.1007/s10741-018-9688-x.

330. Wrigley BJ, Lip GY, Shantsilla E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure. Eur J Heart Fail. 2011 Nov;13(11):1161-71.

331. Wu B, Li J, Ni H, Zhuang X, Qi Z, Chen Q, et al. TLR4 Activation Promotes the Progression of Experimental Autoimmune Myocarditis to Dilated Cardiomyopathy by Inducing Mitochondrial Dynamic Imbalance. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. Published 26 June 2018. https://doi.org/10.1155/2018/3181278.

332. Wu LL, Han B. Diagnosis and treatment of myocarditis. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2014 Dec;16(12):1283-8.

333. Yajima T, Knowlton KU. Viral myocarditis: from the perspective of the virus. Circulation. 2009 May 19;119(19):2615-24.

334. Yajima T. Viral myocarditis: potential defense mechanisms within the cardiomyocyte against virus infection.Future Microbiol. 2011 May;6(5):551-66. doi: 10.2217/fmb.11.40. cad.2011.09.003

335. Yan L, Hu F, Yan X, et al. Inhibition of microRNA-155 ameliorates experimental autoimmune myocarditis by modulating Th17/Treg immune response. J Mol Med (Berl) 2016;94:1063–79.

336. Yang F, Mo W, Tan B, Wei X, Wang H. Increased frequency of follicular helper T cells in mice viral myocarditis is relevant with anti-ANT autoantibody. Virol J. 2015; 12:20. Published online 2015 Feb 11. doi: 10.1186/s12985-015-0257-9.

337. Yang Y, Lv J, Jiang S, Ma Z, Wang D, Hu W, et al. The emerging role of Toll-like receptor 4 in myocardial inflammation. Cell Death and Disease. 2016;7: e2234; doi:10.1038/cddis.2016.140; published online 26 May 2016.

338. Yen CY, Hung MC, Wong YC, Chang CY, Lai CC, Wu KG Role of intravenous immunoglobulin therapy in the survival rate of pediatric patients with acute myocarditis: A systematic review and meta-analysis.Sci Rep. 2019 Jul 18;9(1):10459. doi: 10.1038/s41598-019-46888-0

339. Yilmaz A, Ferreira V, Klingel K, Kandolf R, Neubauer S, Sechtem U. Role of cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) in the diagnosis of acute and chronic myocarditis. Heart Fail Rev. 2013;18:747–60. doi: 10.1007/s10741-012-9356-5.

340. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. Circulation. 2010;122(9):900–909. doi: 10.1161/CIRCULATION AHA. 109.924167.

341. Yuan Z, Shioji K, Kihara Y, Takenaka H, Onozawa Y, Kishimoto C. Cardioprotective effects of carvedilol on acute autoimmune myocarditis: anti-inflammatory effects associated with antioxidant property. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;286:H83–H90. doi: 10.1152/ajpheart.00536.2003.

342. Yusuf SW, Sharma J, Durand JB, Banchs J. Endocarditis and myocarditis: a brief review. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2012 Sep;10(9):1153-64. doi: 10.1586/erc.12.107.

343. Zareba W. Holter Electrocardiogram Parameters in Risk Stratification of Arrhythmic Events in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. More Studies Are Needed. JACC. July 2007; 50(3): 232-233. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.036.

344. Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Moretti M. Prognostic role of non-sustained ventricular tachycardia in a large cohort of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Ital Heart J. Sep 2005; 6(9):721–7.

345. Zeppenfeld K. Ventricular tachycardia ablation in nonischemic cardiomyopathy.JACC Clin Electrophysiol. 2018 Sep;4(9):1123-1140. doi: 10.1016/j.jacep.2018.06.014. Epub 2018 Aug 29

346. Zhao L, Fu Z. Roles of Host Immunity in Viral Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy. J Immunol Res. 2018 May 7;2018:5301548. doi: 10.1155/2018/5301548.

347. Zorzi A, Perazzolo Marra M, Rigato I, Rigato I, De Lazzari M, Susana A, et al. Nonischemic left ventricular scar as a substrate of life-threatening ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in competitive athletes. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2016; 9(7). Originally published 1 Jul 2016. https://doi.org/ 10.1161/CIRCEP.116.004229

ДОДАТОК А

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 С.В. 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 С.В. 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 безпосередню 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 безпосередню 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 міокардиту 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 безпосередню 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 міокардиту 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 А61В5/0402 (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, прийняв безпосередню участь в написанні тексту тез та підготовці до друку).

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

Результати досліджень було оприлюднено у вигляді доповідей на наступних медичних форумах і конференціях:

1. Прогностичні маркери дисфункції лівого шлуночка у пацієнтів з міокардитом. С.В. Чернюк. Англомовний конкурс молодих вчених. V Науково-практична конференція Української асоціації фахівців із серцевої недостатності «Серцева недостатність як між фахова проблема: здобутки та перспективи», 23-24 квітня 2015 р., м Київ.
2. Left ventricular dysfunction prognosing in patient with myocarditis. S.V. Cherniuk. Секція молодих вчених, частина I (доповіді англійською мовою). XVI Національний конгрес кардіологів України, 23-25 вересня 2015 р.
3. Вивчення імунного статусу та структурно-функціонального стану серця у хворих з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією. С.В. Чернюк. Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених, присвячена 25-річчю від дня заснування НАМН України 23 березня 2018 року, м. Київ.
4. Аналіз структурно-функціонального стану лівих відділів серця на основі спекл-трекінг ехокардіографії при різних серцево-судинних захворюваннях. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Даниленко О.О., Чернюк С.В., Тітов Є.Ю. Науково-практична конференція «Стрес та серцево-судинні захворювання: національна стратегія в сучасних умовах України» 4-5 березня 2015 р., м. Київ.
5. Міокардит під маскою гострого коронарного синдрому. О.Г. Несукай, С.В. Чернюк. Науково-практичне засідання «В допомогу практикуючому лікарю». XVI Національний конгрес кардіологів України, 23-25 вересня 2015 р.

6. Зниження показників варіабельності ритму серця як прогностичний маркер розвитку аритмій у пацієнтів з міокардитом і систолічною дисфункцією ЛШ. С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко. VII Науково-практична конференція Української асоціації фахівців із серцевої недостатності «Імплементація оновлених Європейських стандартів з діагностики та лікування серцевої недостатності в Україні: науково-практичні аспекти» 18-19 квітня 2017 р., м Київ.
7. Можливості МРТ і КТ в діагностиці запальних уражень серця у ревматологічних і кардіологічних пацієнтів. С.В. Чернюк. VII Національний конгрес ревматологів України 18-20 жовтня 2017 р. м. Київ
8. Міокардит: сучасний стан проблеми та пошук нових можливостей для діагностики і лікування. В.М. Коваленко, С.В. Чернюк. Спільне пленарне засідання Всеукраїнської Асоціації кардіологів та Асоціації кардіохірургів України. XIX Національний конгрес кардіологів України 26-28 вересня 2018 року
9. Використання лабораторних досліджень в діагностиці міокардитів. С.В. Чернюк, Т.І. Гавриленко, Л.В. Якушко, Н.О. Рижкова. Секційне засідання «Лабораторна діагностика хворих на серцево-судинні захворювання» XIX Національний конгрес кардіологів України 26-28 вересня 2018 року
10. Диференційна діагностика міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії і обгрунтування патогенетичного лікування хворих з периміокардитом. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Рябенко Д.В., Чернюк С.В. Засідання за результатами наукових робіт Інституту за 2017 рік. Стражесківські читання «Актуальні питання сучасної кардіології» 1-2 березня 2018 року.
11. Роль імунологічних біомаркерів у прогнозуванні клінічного перебігу міокардиту. В. Чернюк, Т.І. Гавриленко, Л.В. Якушко, О.А. Підгайна. Секційне засідання «Науково-діагностичні дослідження в кардіологічній практиці» XX Національний конгрес кардіологів України 25-27 вересня 2019 року.

12. Сучасні можливості діагностики міокардиту в Україні. Чернюк С.В. Пленарне засідання «Хвороби міокарда, ендокарда та клапанів серця». XX Національний конгрес кардіологів України 25-27 вересня 2019 року.
13. Prognostic role of speckle-tracking echocardiography in patients with myocarditis. S. Cherniuk. Конгрес Європейського Товариства кардіологів, Барселона 26-30 серпня 2017.

Основні положення дисертаційної роботи були представлені і обговорені на засіданні Апробаційної ради ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України від 28.08.2019 р. (протокол № 8/19).

ДОДАТОК В

Акти впровадження результатів дослідження

„З А Т В Е Р Д Ж У Ю"
Заступник директора з клінічної
роботи ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім.
акад. М.Д. Стражеска» НАМН України,
проф. Корнацький В.М.

_____ «18» жовтня 2017 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:
Спосіб лікування хворих з гострим дифузним міокардитом з призначенням 6-місячного курсу глюкокортикостероїдів.
2. ***Ким запропоновано, адреса, виконавці:***
Відділ некоронарних хвороб серця ревматології (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5), В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, О.В. Циж, С.В. Чернюк, Козлюк А.С.
3. ***Джерело інформації***.
Матеріали остаточного звіту по науково-дослідній роботі відділу некоронарних хвороб серця та ревматології за темою: «Розробити нові підходи до диференційної діагностики та обгрунтування патогенетичного лікування хворих з міокардитом» (строки виконання 2015 – 2017 рр., № держреєстрації 0115U003368)
4. ***Де впроваджено***: поліклініка ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
5. ***Строки впровадження:***
серпень 2017 р. – жовтень 2017 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 29 випадків
7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям**: покращення якості лікування гострого дифузного міокардиту

Показники	За даними	
Покращення якості лікування гострого дифузного міокардиту	Розробників	організації, що впроваджує
	31%	33%

Відповідальний за впровадження, завідуючий
поліклініки ДУ ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

_____ Циж О.В.

«18» жовтня 2017 р.

„З А Т В Е Р Д Ж У Ю"
Директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України акад. НАМН України,
проф. Коваленко В.М.

«14» червня 2017 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:
Спосіб прогнозування збереження серцевої недостатності у хворих з гострим дифузним міокардитом.

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

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

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

5. ***Строки впровадження:***
квітень 2017 р. – червень 2017 р.

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

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

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

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

Адарічев В.В.

«14» червня 2017 р.

„З А Т В Е Р Д Ж У Ю"
Перший проректор Національної
медичної академії післядипломної освіти ім.
П.Л. Шупика, член-кор. НАМН України,
д.м.н., проф. Вдовиченко Ю.П.

_____ «16» Липня 2018 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:
Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності при гострому міокардиті зі зниженою фракцією викиду ЛШ.

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

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

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

5. ***Строки впровадження:***
січень 2018 р. – квітень 2018 р.

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

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

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

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

«16» Липня 2018 р.

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

_____ В.Ф. Дімова
«04» вересня 2018 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу: Спосіб прогнозування розвитку шлуночкових порушень серцевого ритму у хворих з гострим дифузним міокардитом.

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

3. Джерело інформації.
Матеріали статті В.М.Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко Прогнозування перебігу міокардиту на основі комплексного аналізу імунного статусу та структурно-функціонального стану серця.
Український кардіологічний журнал. 2017. № 5. С. 68 – 73.

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

5. Строки впровадження:
лютий 2018 р. – червень 2018 р.

6. Загальна кількість впроваджень: 46 випадків

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

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

8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кардіо-диспансерного відділення О.В. Ільчишина
«04» вересня 2018 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.О. головного лікаря КМКЛ №7 м. Києва

_____ Коткіна І.В.
«14» вересня 2018 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:
Спосіб лікування хворих з гострим міокардитом призначенням 6-місячного курсу глюкокортикоїдів

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

3. Джерело інформації.
Матеріали остаточного звіту по науково-дослідній роботі відділу некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України за темою: «Розробити нові підходи до диференційної діагностики та обґрунтування патогенетичного лікування хворих з міокардитом»
(строки виконання 2015-2017 рр. № держреєстрації 0115U003368

4. Де впроваджено: Терапевтичне відділення КМКЛ №7, м. Київ.

5. Строки впровадження:
Січень 2018 р. – червень 2018 р.

6. Загальна кількість впроваджень: 24 випадки

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: покращення якості лікування хворих з гострим міокардитом.

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

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

Зав. відділення терапії КМКЛ №7 м. Києва Т.Д. Воронова

«14» вересня 2018 р.

«З А Т В Е Р Д Ж У Ю»
В.о.проректора
з науково-педагогічної (наукової) роботи
Одеського національного
медичного університету,
д.мед.н., професор
_____ Вастьянов Р.С.
«29» серпня 2019 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:
Спосіб диференційної діагностики хронічного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії.
2. ***Ким запропоновано, адреса, виконавці:***
Відділ некоронарних хвороб серця та ревматології (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5), Виконавці: н.с., к.м.н. Чернюк Сергій Володимирович
3. ***Джерело інформації***.
Патент України на корисну модель № 117660, МПК А61В 5/02 (2006.01). Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ, Кириченко РМ. Дмитриченко ОВ. Спосіб диференційної діагностики дифузного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії. Заявник і власник патенту ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. – Заявл. 22.06.2016; опубл. 10.07.2017, Бюл. № 3. – С. 30.
4. ***Впроваджено***: в учбовий процес кафедри внутрішньої медицини № 4 ОНМедУ.
5. ***Строки впровадження:***
травень 2019 р. – серпень 2019 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 49 випадків
7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям**: покращення якості діагностики дифузного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії

Показники	За даними	
Покращення якості діагностики міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії	Розробників	організації, що впроваджує
	35%	37%

Відповідальний за впровадження:
професор кафедри внутрішної медицини №4 ОНМедУ,
д.мед.н. Ковалевська Л.А.

«29» серпня 2019 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Керівник закладу в якому
проведено впровадження

Ковальчук Ірина Миротніков
«30» травня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження КПКВ 6561040
Спосіб застосування імуносупресивної терапії глюкокортикоїдами у хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

2. Ким і коли запропонований
Чернюк Сергій Володимирович
Відділ некоронарних хвороб серця та ревматології (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5).

3. Джерело інформації
Стаття. Чернюк СВ. Обгрунтування використання імуносупресивної терапії у пацієнтів з гострим міокардитом. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018; 1:185-190.

4. Де і коли впроваджено березень 2019 р. – травень 2019 р

Загальна кількість спостережень: 40 випадків

5. Результати застосування за період з 1 березня по 24 травня 2019
кількість позитивних результатів 12
кількість невизначених результатів не має
кількість негативних результатів не має

6. Ефективність провадження 34 %
покращення якості прогнозування серцевої недостатності у хворих гострим міокардитом

7. Зауваження та пропозиції не має

«30» травня 2019

Романенко О.О.
(відповідальний за впровадження)
заступник головного лікаря з медичної частини ЛКП №8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
проф. В.В. М'ясоєдов
«03» червня 2019 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.)
   «Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих з інфарктом міокарду».

2. Ким і коли запропонований
   Чернюк Сергій Володимирович
   Відділ некоронарних хвороб серця та ревматології (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5).

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)
   Патент України на винахід № 116864 МПК A61B5/0402 (2006.01). Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих з міокардитом. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В., Кириченко Р.М. 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.

4. Де і коли впроваджено: березень 2019 р. – травень 2019 р.
   кафедра клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету

5. Результати застосування методу за період
   з 11 лютого по 03 червня 2019р.

6. Ефективність впровадження: покращення якості прогнозування серцевої недостатності у хворих гострим міокардом.

7. Зауваження, пропозиції: зауважень немає.

Відповідальний за впровадження
Зав. кафедри клінічної фармакології
та внутрішньої медицини
д. мед.н., професор І.І.Князькова

"З А Т В Е Р Д Ж У Ю"
Проректор з науково-педагогічної роботи
Харківського національного
медичного університету
д.мед.н., проф. В. Д. Марковський

_____

«10» червня 2019 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:
Спосіб застосування імуносупресивної терапії глюкокортикоїдами у хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

2. ***Ким запропоновано, адреса, виконавці:***
Відділ некоронарних хвороб серця та ревматології (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5), Виконавці: н.с., к.м.н. Чернюк Сергій Володимирович

3. ***Джерело інформації***.
Стаття. Чернюк СВ. Обгрунтування використання імуносупресивної терапії у пацієнтів з гострим міокардитом. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018; 1:185-190.

4. ***Де впроваджено:*** Кафедра внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології ім. академіка Л.Т. Малої

5. ***Строки впровадження:***
квітень 2019 р. – червень 2019 р.

6. **Загальна кількість спостережень**: 40 випадків

7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям**: покращення якості лікування хворих з гострим міокардитом

Показники	За даними	
Покращення якості лікування хворих з міокардитом	Розробників	Організації, що впроваджує
	28%	28%

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри внутрішньої медицини №2,
клінічної імунології та алергології ім.
академіка Л.Т. Малої
доктор медичних наук, професор Кравчун П. Г.

«10» червня 2019 р.

"З А Т В Е Р Д Ж У Ю"
Проректор з науково-педагогічної (навчальної) роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова
д.мед.н., проф. Ю. Й. Гумінський
"30" 08 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів дисертаційної роботи Чернюка С.В. «Міокардит: розробка і удосконалення критеріїв діагностики, прогнозування перебігу та оптимізація підходів до лікування» у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

1. *Назва роботи:* «Міокардит: розробка і удосконалення критеріїв діагностики, прогнозування перебігу та оптимізація підходів до лікування»

2. *Автор:* к.мед.н. Чернюк С.В., науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України.

3. *Пропозиція для впровадження:* Комплекс діагностичних критеріїв гострого міокардиту зі зниженою фракцією викиду ЛШ: зв'язок клінічних проявів з інфекційно-запальним процесом, наявність II або вище функціонального класу серцевої недостатності, поява шлуночкової екстрасистолії ≥1,0% і/або епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії, порушення локальної і глобальної скоротливості лівого шлуночка (ЛШ), зниження величини показника поздовжньої систолічної деформації ЛШ ≤7,0% і його швидкості ≤0,70 c^{-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%. Діагностичні критерії гострого міокардиту зі збереженою фракцією викиду ЛШ: зв'язок клінічних проявів з інфекційно-запальним процесом, поява шлуночкової екстрасиситолії ≥1,0% і або епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії, поява змін сегмента ST і/або зубця T при добовому моніторуванні ЕКГ, зниження величини показника поздовжньої систолічної деформації ЛШ ≤10,0, наявність запальних змін міокарду на при МРТ серця, активність реакції бласттрансформації лімфоцитів, індукованих міокардом ≥6,0%.

4. *Актуальність дослідження:* На сьогоднішній день міокардит є однією з небагатьох кардіологічних нозологій, для яких донині в жодній розвиненій країні світу не розроблено валідизованих рекомендацій з діагностики і лікування цього захворювання. В нинішній час особливої актуальності набуває пошук нових діагностичних та диференційно-діагностичних маркерів і створення сучасних алгоритмів діагностики міокардиту. 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. Однак слід зауважити, що в деяких випадках діагностика цих захворювань потребує динамічного спотереження за хворим протягом тривалого часу. Необхідно відмітити, що актуальним і до цього часу невирішеним завданням сучасної кардіологічної науки є пошук ранніх діагностичних маркерів тяжкого перебігу міокардиту, а саме: предикторів смерті, трансформації захворювання в дилатацйну кардіоміопатію, персистенції серцевої недостатності і життєвонебезпечних порушень серцевого ритму.

5. *Установа-розробник:* ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

6. *Джерела інформації:*

- Чернюк С.В. 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.
- Чернюк СВ, Козлюк АС, Кириченко РМ. Інструментальна діагностика міокардиту: сучасні можливості. Лікарська справа. 2018; 3-4(1147): 63 – 67.
- Чернюк СВ, Козлюк АС. Опрацювання нових підходів до діагностики дифузного міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії. Львівський медичний часопис. 2018;3(24): 10 – 16.
- Cherniuk S. Speckle-tracking parameters as predictors of left ventricular systolic dysfunction in patients with myocarditis. Zaporozhye Medical Journal. 2018 July-Aug; 4(109): 471 – 474. DOI: 10.14739/2310-1210. 2018.4.135543.
- Cherniuk SV. Search for prognostic markers of heart failure in patients with clinically suspected myocarditis. Reports of Vinnitsia national medical university. 2016; 2(20): 396 – 399.

7. *Базова установа, що проводить впровадження:* Кафедра внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

8. *Термін впровадження:* 04.03.2019 – 20.07.2019 рр.

9. *Форма впровадження:* результати досліджень впроваджено в навчальний процес під час викладання розділу: «Захворювання органів серцево-судинної системи».

10. *Кількість студентів, які прослухали курс:* 500.

11. *Соціально-економічний ефект:* покращання підготовки молодих фахівців з актуальних питань кардіології, зокрема діагностики запальних захворювань міокарду.

12. *Матеріали наукових досліджень та результати їх впровадження* розглянуті на засіданні кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова 30.08.2019 року (протокол № 1).

Відповідальний за впровадження

М. А. Станіславчук
д.мед.н., проф., завідувач кафедри
внутрішньої медицини № 1

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
В.о. головного лікаря
Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №2 філії «ЦОЗ» АТ «УЗ»
_____ Л.Б. Дрофа
"27" 06 2019 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:
Спосіб застосування імуносупресивної терапії глюкокортикоїдами у хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.
2. ***Ким запропоновано, адреса, виконавці:***
Відділ некоронарних хвороб серця та ревматології (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5), Виконавці: н.с., к.м.н. Чернюк Сергій Володимирович
3. ***Джерело інформації***.
Стаття. Чернюк СВ. Обгрунтування використання імуносупресивної терапії у пацієнтів з гострим міокардитом. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018; 1:185-190.
4. ***Де впроваджено***: Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті №2 філії «ЦОЗ» АТ «УЗ».
5. ***Строки впровадження:***
квітень 2019 р. – червень 2019 р.
6. **Загальна кількість спостережень**: 40 випадків
7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям**: покращення якості лікування хворих з гострим міокардитом

Показники	За даними	
Покращення якості лікування хворих з міокардитом	Розробників	Організації, що впроваджує
	28%	28%

Відповідальний за впровадження

«27» 06 2019 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар
КП « Криворізька міська клінічна лікарня №2» ДОР
К.м.н., доцент Світловський О.А.

«02» липня 2019 р.

Акт впровадження

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:
Спосіб застосування імуносупресивної терапії глюкокортикоїдами у хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

2. ***Ким запропоновано, адреса, виконавці:***
Відділ некоронарних хвороб серця та ревматології (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5), Виконавці: н.с., к.м.н. Чернюк Сергій Володимирович

3. ***Джерело інформації***.
Стаття. Чернюк СВ. Обгрунтування використання імуносупресивної терапії у пацієнтів з гострим міокардитом. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018; 1:185-190.

4. ***Де впроваджено***:

5. ***Строки впровадження:***
квітень 2019 р. – червень 2019 р.

6. **Загальна кількість спостережень**: 44 випадків

7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям**: покращення якості лікування хворих з гострим міокардитом

Показники	За даними	
Покращення якості лікування хворих з міокардитом	Розробників	Організації, що впроваджує
	28%	28%

Відповідальний за впровадження
зав. кардіологічним **відділенням** Соломкіна Ю.В. ПІБ

«02» липня 2019 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор комунального
некомерційного підприємства
«Тернопільська комунальна
міська лікарня №2»
Кміта В.В.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб застосування імуносупресивної терапії глюкокортикоїдами у хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Відділ некоронарних хвороб серця та ревматології (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5).
3. **Прізвище, ім'я, по-батькові виконавців:** Виконавці: проф. Гребеник М.В., доц. Зелененька Л.І., Орищин Л.Ю.
4. **Джерело інформації:** Стаття. Чернюк СВ. Обгрунтування використання імуносупресивної терапії у пацієнтів з гострим міокардитом. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018; 1:185-190.
5. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2».
6. **Термін впровадження:** травень 2019 р. – вересень 2019 р.
7. **Проведено досліджень:** 5.

Ефективність впровадження: покращення якості лікування хворих з гострим міокардитом

Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження

Зав. кафедри, проф. кафедри
терапії і сімейної медицини
ННІ ПО
Гребеник М.В.