

УДК 616.127-002+616.12-008

Прогнозування перебігу міокардиту на основі комплексного аналізу імунного статусу та структурно-функціонального стану серця

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко

*ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** міокардит, діагностика, прогностичні маркери, систолічна дисфункція

Актуальність проблеми міокардиту обумовлена насамперед тим, що захворювання частіше спостерігається серед осіб молодого працездатного віку і при тяжкому перебігу може призводити до стійкої втрати працездатності, інвалідизації та смерті [2, 3, 4, 6]. Клінічні вияви міокардиту характеризуються значною гетерогенністю, захворювання має непередбачуваний перебіг, що в багатьох випадках обумовлює необхідність застосування комплексу високо-вартісних методів діагностики [3, 7, 8, 10]. Тим не менше, в сучасних умовах жодна з діагностичних методик не має абсолютної точності, й навіть комплексний підхід до діагностики міокардиту не завжди гарантує встановлення діагнозу [2, 9, 12, 16]. Тому одним з актуальних завдань сучасної кардіології є розроблення наукових основ для прогнозування перебігу дифузного міокардиту, що в клінічній практиці може забезпечити поліпшення діагностики захворювання, визначення оптимальної тактики ведення цих хворих та своєчасне призначення адекватного лікування.

На сьогодні недостатньо вивченими при міокардиті залишаються зміни показників варіабельності ритму серця (ВРС), розвиток порушень ритму залежно від особливостей перебігу запального процесу в міокарді й еволюції фібротичних змін серцевого м'яза в динаміці захворювання [5, 13, 15]. Особливо актуальним є виявлення прогностичних маркерів тяжких порушень ритму і провідності, а також систолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) на ранніх стадіях

захворювання, що можливо тільки при динамічному спостереженні [11–13].

Мета роботи – дослідити імунний статус, оцінити показники варіабельності ритму серця, стан систолічної функції лівого шлуночка і дані магнітно-резонансної томографії серця в пацієнтів з міокардитом у динаміці для виявлення прогностичних маркерів несприятливого перебігу міокардиту.

Матеріал і методи

У дослідження залучили 52 пацієнтів з клінічно підозрюваним гострим дифузним міокардитом: 35 (67,3 %) чоловіків і 17 (32,7 %) жінок віком у середньому ($37,3 \pm 2,6$) року. Обстеження проводили тричі: в 1-й місяць від виникнення міокардиту, через 6 і 12 місяців спостереження. Усі пацієнти перебували на обстеженні та стаціонарному лікуванні у відділі некоронарних хвороб серця та ревматології ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Пацієнти на момент залучення мали синусовий ритм та знижену фракцію викиду (ФВ) ЛШ (≤ 40 %) згідно зі стандартами з діагностики й лікування серцево-судинних захворювань [2]. Чотири пацієнти померли в строки між 6-м і 12-м місяцем від початку захворювання. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб – 13 (65 %) чоловіків і 7 (35 %) жінок віком у середньому ($40,1 \pm 2,7$) року.

Діагноз міокардиту встановлювали на основі положень, розроблених робочою групою із

захворювань міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів (2013), і відповідного проекту рекомендацій з діагностики та лікування міокардиту Асоціації кардіологів України [1, 3].

Дослідження було добровільним, усі пацієнти були проінформовані про характер обстежень, що проводяться. Хворі отримували стандартну терапію серцевої недостатності, яка передбачала застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, β -адреноблокаторів, сечогінних, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів [14]. За наявності відповідних показань призначали антикоагулянти й антиаритмічні препарати.

Імунологічні дослідження проводили у відділі імунології ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. У периферичній крові, взятій натще, визначали: 1) інтенсивність проліферативної відповіді лімфоцитів на специфічний антиген міокарда за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів, індукованих міокардом (РБТЛм); 2) частоту виявлення і середній титр антитіл до міокарда за допомогою реакції зв'язування комплементу, вміст імуноглобулінів (Ig) класів М та G методом Manchini; 3) кількість і відсотковий вміст лімфоцитів із антигенними детермінантами CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺ на проточному цитофлуориметрі (Beckman Dickens, США).

Холтеровське моніторування електрокардіограми (ЕКГ) проводили на апараті Philips Digitrack TM-plus 3100A, оцінювали відсоткову кількість шлуночкових (ШЕ) і надшлуночкових (НШЕ) екстрасистол, наявність пароксизмів нестійкої шлуночкової тахікардії (НШТ), показники ВРС: середньоквадратичне відхилення інтервалів між шлуночковими комплексами (SDNN), корінь квадратний із середньої суми квадратів різниці інтервалів між шлуночковими комплексами (RMSSD), відношення потужності спектра високочастотних коливань (HF) до потужності низькочастотних коливань (LF) інтервалу між шлуночковими комплексами (HF/LF).

Для дослідження структурно-функціонального стану серця всім пацієнтам проводили трансторакальну ехокардіографію на ультразвуковому діагностичному апараті Aplio Artida SSH-880 CV, Toshiba Medical System Corporation (Японія). Перед дослідженням визначали зріст і масу тіла пацієнтів, за таблицями обчислювали площу поверхні тіла (S).

У 2D-режимі в період систоли та діастоли обчислювали кінцеводіастолічний (КДО) і кінцевосистолічний (КСО) об'єм ЛШ, ФВ ЛШ оцінювали біплановим методом дисків за Сімпсоном. Отримані показники КДО і КСО ЛШ співвідносили до площі поверхні тіла й отримували індексовані показники – ІКДО та ІКСО ЛШ. За допомогою спекл-трекінг ехокардіографії вимірювали величини повздовжньої глобальної систолічної деформації (ПГСД), циркулярної глобальної систолічної деформації (ЦГСД), радіальної глобальної систолічної деформації (РГСД).

Магнітно-резонансну томографію (МРТ) серця проводили на апараті Toshiba Vantage Titan HSR 1,5 Тл (Японія). Оцінювали зображення серця по короткій і довгій осі в трьох режимах: Т1-зваженому через 1–2 хвилини після введення контрастної речовини, Т2-зваженому і режимі відстроченого контрастування через 10–15 хв після введення контрасту. Як контрастну речовину використовували томовіст.

Для статистичної обробки даних було створено комп'ютерну базу даних за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, США) і статистичної програми Statistica 6.0 (Statsoft, США). Вираховували середню величину (M), похибку середньої величини (m). Статистичну значущість різниці показників у різних клінічних групах визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. При $P < 0,05$ відмінності вважали статистично значущими. Взаємозв'язок між змінними визначали за допомогою параметричного кореляційного аналізу. Для побудови математичної моделі використовували дискримінантний аналіз.

Результати та їх обговорення

У результаті динамічного спостереження встановлено, що частота виявлення антитіл до міокарда у пацієнтів з дифузним міокардитом у 1-й місяць від початку захворювання становила 39,3 %, через 6 міс – 60,7 %, а через 12 міс спостереження – 28,5 %. У контрольній групі антитіл до міокарда не виявлено. При цьому середній титр антитіл до міокарда був максимальним через 6 міс від виникнення дифузного міокардиту, а через 12 міс реєстрували його зниження на 36,0 % ($P < 0,01$), що свідчить про зменшення активності автоімунних реакцій гуморального типу (табл. 1).

Таблиця 1

Динамічні зміни показників імунного статусу в пацієнтів з дифузним міокардитом ($M \pm m$)

Показник	1-й місяць	Через 6 міс	Через 12 міс	Норма
Антитіла до міокарда, ум. од.	15,5±1,6	17,8±1,5	11,4±1,4* ^{oo}	0–10
IgG, г/л	12,3±0,8	18,8±0,8*	12,5±0,7 ^{oo}	7,0–14,0
IgM, г/л	2,03±0,16	1,60±0,14**	1,19±0,09** ^{oo}	0,7–1,5
ЦІК, од. опт. густ.	70,7±5,9	86,7±6,6*	39,7±3,5** ^{oo}	20–40
Активність РБТЛМ, %	8,07±0,61	5,02±0,55**	3,71±0,30**	1,0–4,0
CD8 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,68±0,05	0,44±0,03*	0,40±0,03**	0,4–0,6
CD16 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,46±0,04	0,35±0,03*	0,31±0,03**	0,2–0,4
CD19 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,41±0,04	0,47±0,04	0,28±0,02* ^o	0,2–0,4

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в 1-й місяць від початку захворювання: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$; через 6 міс від початку захворювання: ^o $P < 0,05$, ^{oo} $P < 0,01$. ЦІК – циркулюючі імунні комплекси.

Таблиця 2

Порівняльний аналіз динамічних змін даних холтерівського моніторингу ЕКГ у пацієнтів з дифузним міокардитом

Показник	1-й місяць	Через 6 міс	Через 12 міс
НШЕ, %	2,04±0,20	0,66±0,08**	0,52±0,07**
ШЕ, %	3,54±0,27	1,03±0,12**	0,86±0,11**
Наявність НШТ, %	35,3	17,6	12,5
SDNN, мс	78,7±7,2	96,3±7,5*	106,9±8,1**
RMSSD, мс	28,3±3,2	34,8±4,1	38,0±3,5*
HF, мс ²	1610,0±122,5	1660,0±130,5	1505,9±116,4
LF, мс ²	1805,0±152,0	1785,0±153,4	1250,5±131,8** ^{oo}
HF/LF	0,89±0,08	0,93±0,08	1,20±0,09* ^o

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в 1-й місяць від початку захворювання: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$; через 6 міс від початку захворювання: ^o $P < 0,05$, ^{oo} $P < 0,01$.

Через 6 міс від виникнення дифузного міокардиту вміст імуноглобулінів класу G та ЦІК був вищим відповідно на 34,6 та 18,5 % порівняно з вихідним ($P < 0,01–0,05$), в той час як концентрація гострофазового імуноглобуліну M була найвищою на початку захворювання, а через 6 і 12 міс зафіксовано її статистично значуще зниження ($P < 0,01$). Ці дані можна пояснити високим вмістом CD19⁺ протягом перших 6 міс від початку захворювання (як відомо CD19⁺ належать до В-лімфоцитів, які при трансформації в плазматичну клітину відповідають за синтез антитіл, зокрема антиміокардальних).

За допомогою порівняльного аналізу показників клітинної ланки імунітету виявлено статистично значущу різницю щодо рівнів CD8⁺, CD16⁺ та активності РБТЛМ, які були більшими відповідно на 35,3, 23,9 і 38,8 % в 1-й місяць порівняно з такими через 6 міс ($P < 0,01–0,05$). Встановлені відмінності свідчать про більш активну автосенсибілізацію Т-лімфоцитів до тканин міокарда та їх більшу цитотоксичну активність у 1-й місяць від початку захворювання і є доказом високої активності клітинної ланки імунітету. Через 12 міс від

початку захворювання реєстрували значне зниження активності імунопатологічних реакцій як клітинного, так і гуморального типу, про що свідчило статистично значуще зменшення досліджуваних імунологічних показників (див. табл. 1).

Порівняно з контрольною групою здорових осіб усі імунологічні показники, визначені в 1-й місяць від початку захворювання і через 6 міс, були статистично значуще вищими ($P < 0,01$). Через 12 міс від початку захворювання більшість імунологічних показників статистично значуще не відрізнялася від таких у контрольній групі, за винятком рівнів IgG та ЦІК, які були вищими відповідно на 24,5 і 29,8 % ($P < 0,05$), що свідчить про вищу активність гуморальної ланки імунітету.

Аналіз даних ХМ ЕКГ показав, що найбільшу кількість ШЕ і НШЕ виявляли при гострому запальному процесі в міокарді в 1-й місяць від виникнення дифузного міокардиту, однак вже через 6 міс спостерігали зменшення їх кількості втричі (табл. 2). При спостереженні протягом 12 міс встановлено, що в 1-й місяць від початку міокардиту пароксизми НШТ виявлялися у 35,3 % хворих, а при повторному обстеженні

Таблиця 3
Ехокардіографічні показники в пацієнтів з дифузним міокардитом

Показник	1-й місяць	Через 6 міс	Через 12 міс
ІКДО ЛШ, мл/м ²	109,3±6,8	98,4±7,1	92,2±6,1*
ІКСО ЛШ, мл/м ²	73,8±5,3	59,0±5,2*	47,2±4,0**
ФВ ЛШ, %	32,5±2,7	41,1±2,8*	48,7±2,8***°
ПГСД, %	7,3±1,1	10,7±1,2*	12,0±1,3**
ЦГСД, %	8,1±1,2	9,4±1,4	11,4±1,3*
РГСД, %	16,9±2,3	17,5±2,6	21,2±2,6

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в 1-й місяць від початку захворювання: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$; через 6 міс від початку захворювання: ° $P < 0,05$.

через 6 і 12 міс відзначено вдвічі меншу частоту НШТ, що, ймовірно, пов'язано як зі зменшенням активності імунозапальних реакцій, так і з прийомом антиаритмічної терапії (див. табл. 2).

При вивченні показників ВРС були виявлені більш виражені її порушення в 1-й місяць захворювання, зокрема встановлено меншу величину SDNN на 18,3 % ($P < 0,05$) порівняно з такою через 6 міс спостереження, а також меншу на 25,3 % величину RMSSD порівняно з такою через 12 міс. Окрім цього, в 1-й місяць від початку захворювання відношення HF/LF порівняно з аналогічним через 12 міс було на 25,8 % меншим (див. табл. 2). Підтвердженням більш виражених порушень регуляції серцевого ритму у хворих з дифузним міокардитом на початку захворювання є представлені вище дані про більшу кількість у них ШЕ і НШЕ, а також частіші пароксизми НШТ.

Порівняльний аналіз даних ехокардіографії, що проводилася в різні строки від виникнення дифузного міокардиту, встановив що в 1-й місяць від початку захворювання величини ІКДО та ІКСО були статистично значуще більшими, ніж через 12 міс спостереження (табл. 3). ФВ ЛШ статистично значуще зросла вже через 6 міс, причому ця тенденція утрималася і через 12 міс від початку захворювання.

За результатами спекл-трекінг ехокардіографії в 1-й місяць від початку захворювання показники повздовжньої і циркулярної деформації міокарда ЛШ були найнижчими. Збільшення ПГСД на 31,8 % від вихідного значення спостерігали через 6 міс від початку захворювання ($P < 0,05$), а через 12 міс збільшився і показник ЦГСД на 28,9 % ($P < 0,05$). Показник радіальної деформації міокарда ЛШ протягом 12 міс спостереження статистично значуще не змінився (див. табл. 3).

Таким чином, більш виражені ознаки ремоделювання ЛШ зі збільшенням його об'єму і зни-

Таблиця 4
Дані МРТ серця у хворих з дифузним міокардитом при динамічному спостереженні

Показник	1-й місяць	Через 12 міс
Гіперемія	47,0 %	12,5 %
Набряк	70,1 %	18,7 %
Некроз/фіброз	17,6 %	87,5 %

женням скоротливої здатності виявлялися в 1-й місяць від виникнення дифузного міокардиту, що, очевидно, можна пов'язати з високою активністю імунопатологічних реакцій клітинного і гуморального імунітету. На тлі зниження активності автоімунних реакцій клітинного типу через 6 міс від виникнення дифузного міокардиту відбувалося часткове відновлення систолічної функції ЛШ, а через 12 міс, коли спостерігалось значне зменшення активності обох ланок імунітету, виявлялося статистично значуще зменшення розміру ЛШ.

При проведенні МРТ серця з контрастуванням у пацієнтів з дифузним міокардитом в 1-й місяць від початку захворювання гіперемію виявляли в 47,0 % випадках, набряк стінок серцевого м'яза – в 70,1 %, відстрочене накопичення контрасту, яке свідчить про некротичні та/або фібротичні зміни міокарда, – в 17,6 % випадків (табл. 4). Через 12 міс гіперемію і набряк реєстрували значно рідше – відповідно у 12,5 і 18,7 % пацієнтів, водночас фібротичні зміни міокарда відзначено у 87,5 % хворих.

Набряк і гіперемія, відзначені в пацієнтів з дифузним міокардитом у 1-й місяць від початку захворювання, є діагностичним критерієм активного запального процесу в серцевому м'язі й пояснюють виражену активацію імунопатологічних реакцій зі значним підвищенням титру антитіл до міокарда, активності РБТЛм, збільшенням вмісту CD8⁺, CD16⁺, IgM, що було описано вище.

Таблиця 5

Роль лабораторних та інструментальних показників, визначених в 1-й місяць після виникнення дифузного міокардиту, в прогнозуванні збереження зниженої ФВ ЛШ через 12 місяців спостереження

Показник	ВШ (95 % ДІ)	P
IgM	1,46 (0,71–1,65)	<0,05
IgG	0,76 (0,70–1,34)	>0,05
CD8 ⁺	1,72 (0,93–2,50)	<0,05
CD16 ⁺	1,89 (1,38–2,41)	<0,05
CD19 ⁺	0,77 (0,63–1,51)	>0,05
Антитіла до міокарда	3,53 (1,82–4,54)	<0,01
Активність РБТЛм	3,91 (2,41–5,89)	<0,01
SDNN	2,03 (1,50–2,71)	<0,05
ФВ ЛШ	4,75 (3,30–6,84)	<0,02
ІКДО ЛШ	5,22 (3,19–7,34)	<0,01
ПГСД	3,71 (2,09–4,53)	<0,01
ЦГСД	1,20 (0,82–2,02)	>0,05
РГСД	0,66 (0,44–1,02)	>0,05

Примітка. ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

З іншого боку, через 12 міс при проведенні МРТ серця ознаки активного запалення серцевого м'яза виявлялися значно рідше, що пояснюється значним зниженням активності імунopatологічних реакцій. Таким чином, результати дослідження імунного статусу в пацієнтів з дифузним міокардитом у динаміці захворювання підтверджуються даними, отриманими при МРТ серця.

Найбільш значущу роль у прогнозуванні збереження зниженої ФВ ЛШ через 12 міс після початку дифузного міокардиту встановлено для підвищеного вмісту IgM, CD8⁺, CD16⁺, високого титру антитіл до міокарда і високої активності РБТЛм, низьких величин SDNN, ФВ ЛШ і ПГСД та високого показника ІКДО ЛШ (табл. 5).

Таким чином, відібрано найбільш інформативні показники для створення прогностичної моделі персистентного зниження ФВ ЛШ протягом 12 міс.

Проведення повторних обстежень пацієнтів із дифузним міокардитом через 12 міс спостереження дозволило побудувати прогностичну модель, використання якої з певною вірогідністю вже в 1-й місяць від початку захворювання дає можливість спрогнозувати збереження систолічної дисфункції ЛШ (ФВ ЛШ ≤ 40 %) через 12 міс.

Прогностичну модель побудовано за допомогою дискримінантного аналізу, до складу моделі увійшли показники з найбільшими значеннями ВШ для збереження зниженої ФВ ЛШ та лямбди Вілкса і найменшими значеннями P,

отриманими в 1-й місяць від початку захворювання. Статистична значущість моделі: F=3,88; P=0,0367.

Основа моделі становлять два рівняння, за допомогою яких вже в 1-й місяць від початку дифузного міокардиту можна оцінити вірогідність того чи іншого варіанту перебігу захворювання: Y₁ – для наявності збереженої ФВ ЛШ через 12 міс спостереження, Y₀ – для наявності зниженої ФВ ЛШ.

$$Y_1 = -51,2 + 5,3 \cdot \text{IgM} + 12,4 \cdot \text{CD8}^+ + 14,1 \cdot \text{CD16}^+ + 1,06 \cdot \text{титр антитіл до міокарда} + 2,61 \cdot \text{активність РБТЛм} - 0,36 \cdot \text{SDNN} - 0,44 \cdot \text{ФВ ЛШ} - 0,36 \cdot \text{ПГСД} + 0,15 \cdot \text{ІКДО ЛШ}.$$

$$Y_0 = -77,1 + 5,3 \cdot \text{IgM} + 14,4 \cdot \text{CD8}^+ + 16,3 \cdot \text{CD16}^+ + 1,18 \cdot \text{титр антитіл до міокарда} + 2,89 \cdot \text{активність РБТЛм} - 0,27 \cdot \text{SDNN} - 0,49 \cdot \text{ФВ ЛШ} - 0,51 \cdot \text{ПГСД} + 0,16 \cdot \text{ІКДО ЛШ}.$$

Ймовірність наявності збереженої ФВ ЛШ через 12 міс оцінювали за формулою:

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

Ймовірність наявності зниженої ФВ ЛШ через 12 міс оцінювали за формулою:

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

Чутливість запропонованої моделі становить 82,1 %, специфічність – 80,1 %. Позитивна прогностична цінність – 81,6 %, негативна прогностична цінність – 76,0 %. Практична значущість цієї моделі очевидна, оскільки з її допомогою в 1-й місяць від початку дифузного міокардиту з високою статистично значущістю можна прогнозувати подальший перебіг захворювання.

Висновки

1. Прогностичними маркерами, за допомогою яких в 1-й місяць від виникнення дифузного міокардиту можна оцінити ймовірність збереження систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих з міокардитом через 12 місяців, є вміст імуноглобуліну М; рівень лімфоцитів CD8⁺ і CD16⁺; активність реакції бласттрансформації лімфоцитів, індукованих міокардом; середній титр антитіл до міокарда; середньоквадратичне відхилення інтервалів між шлуночковими комплексами; індекс кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуночка; фракція викиду лівого шлуночка; повздовжня глобальна систолічна деформація лівого шлуночка.

2. Розроблено математичну модель, що характеризується високою чутливістю і специфічністю та вже в 1-й місяць від виникнення дифуз-

ного міокардиту дозволяє судити про майбутнє довготривале порушення структурно-функціонального стану серця.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – В.К., О.Н. С.Ч.; збір матеріалу, опрацювання літературних джерел, статистична обробка даних, написання тексту – С.Ч., Р.К.; редактування тексту – О.Н.

Література

1. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Воронков Л.Г., Книшов Г.В., Ілляш М.Г., Рябенко Д.В., Целуйко В.Й., Чернюк С.В. Діагностика та лікування міокардиту: рекомендації робочої групи з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України (проект) // Укр. кардіол. журн. – 2014. – № 3. – С. 15–21.
2. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В. Класифікація міокардиту, перикардиту, інфекційного ендокардиту // Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова. – К.: Моріон, 2016. – 192 с.
3. Caforio A.L.P., Pankweit S., Arbustini E. 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. – Vol. 34. – P. 2422–2436.
4. Heymans S. Myocarditis and heart failure: need for better diagnostic, predictive and therapeutic tools // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1279–1280.
5. Huber S.A. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: etiology and pathogenesis // Curr. Pharm. Des. – 2016. – Vol. 22. – P. 408–426.
6. Imazio M., Cooper L.T. Management of myopericarditis // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2013. – Vol. 11. – P. 193–201.
7. Kadkhodayan A., Chareonthaitawee P., Raman S.V., Cooper L.T. Imaging of inflammation in unexplained cardiomyopathy // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2016. – Vol. 9 (5). – P. 603–617.
8. Kuhl U. Schultheiss H.P. Viral myocarditis // Swiss Med. Wkly. – 2014. – Vol. 144. – P. 971–984.
9. Magnani J.W., Danic H.J., Di Salvo T.G. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical and hemodynamic predictors // Am. Heart J. – 2006. – P. 463–470.
10. Maisch B., Ruppert V., Pankweit S. Management of fulminant myocarditis: a diagnosis in search of its etiology but with therapeutic options // Cur. Heart Fail. Rep. – 2014. – Vol. 11. – P. 166–167.
11. Sachedeva S., Song X., Dham N. et al. Analysis of clinical parameters and cardiac magnetic resonance imaging as predictors of outcome in pediatric myocarditis // Am. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 115. – P. 499–504.
12. Saji T., Matsuura H., Hasegawa K. et al. Comparison of the clinical presentations, treatment and outcome of fulminant and acute myocarditis // Circ. J. – 2012. – P. 1222–1228.
13. Shauer F., Gotsman I., Keren A. et al. Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment // Isr. Med. Assoc. – 2013. – Vol. 15. – P. 180–185.
14. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37. – P. 2129–2200.
15. Ukena C., Mahford F., Kinderman I. et al. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis // Eur. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13. – P. 398–405.
16. Yajima T., Knowlton K.U. Viral myocarditis: from the perspective of the virus // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 2615–2624.

Надійшла 25.09.2017 р.

Прогнозирование течения миокардита на основе комплексного анализа иммунного статуса и структурно-функционального состояния сердца

В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Цель работы – исследовать иммунный статус, показатели вариабельности ритма сердца, состояние систолической функции левого желудочка (ЛЖ) и данные магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с миокардитом в динамике для выявления прогностических маркеров неблагоприятного течения миокардита.

Материал и методы. Обследовано 52 пациента с клинически подозреваемым острым диффузным миокардитом: 35 (67,3 %) мужчин и 17 (32,7 %) женщин. Исследования проводили трижды: в первый месяц после возникновения миокардита, через 6 и 12 месяцев наблюдения. Все пациенты на момент включения имели синусовый ритм и сниженную фракцию выброса ЛЖ ($\leq 40\%$). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Всем пациентам в динамике проводили исследование иммунного статуса, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию и спекл-трекинг эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию сердца.

Результаты. Выявлены предикторы сохранения систолической дисфункции сердца через 12 месяцев наблюдения: содержание иммуноглобулинов класса М (отношение шансов (ОШ) 1,46; 95 % ДИ 0,71–1,65; $P < 0,05$), лимфоцитов CD8⁺ (ОШ 1,72; ДИ 0,93–2,50; $P < 0,05$) и CD16⁺ (ОШ 1,89; ДИ 1,38–2,41; $P < 0,05$), активность реакции бласттрансформации лимфоцитов, индуцированных миокардом (ОШ 3,91; ДИ 2,41–5,89; $P < 0,01$), средний титр антител к миокарду (ОШ 3,53; ДИ 1,82–4,54; $P < 0,01$), среднеквадратическое отклонение интервалов между желудочковыми комплексами (ОШ 2,03; ДИ 1,50–2,71; $P < 0,05$), индекс конечнодиастолического объема ЛЖ (ОШ 5,22; ДИ 3,19–7,34; $P < 0,01$), фракция выброса ЛЖ (ОШ 4,75; ДИ 3,30–6,84; $P < 0,02$), продольная глобальная деформация ЛЖ (ОШ 3,71; ДИ 2,09–4,53; $P < 0,01$), определенные в первый месяц после возникновения миокардита. Построена прогностическая модель с использованием вышеизложенных показателей, чувствительность которой составила 82,1 %, специфичность – 80,1 %, положительная прогностическая ценность – 81,6 %, отрицательная прогностическая ценность – 76,0 %.

Выводы. Выявлены прогностические маркеры, при помощи которых в первый месяц после возникновения миокардита можно оценить вероятность сохранения систолической дисфункции ЛЖ через 12 месяцев, и построена математическая модель для раннего прогнозирования последующего длительного нарушения структурно-функционального состояния сердца.

Ключевые слова: миокардит, диагностика, прогностические маркеры, систолическая дисфункция.

Myocarditis course predicting based on complex studies of immune status and morphofunctional heart condition

V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, S.V. Cherniuk, R.M. Kirichenko

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim – complex assessment of immune status, heart rate variability, left ventricular (LV) systolic function and cardiac magnetic resonance in patients with myocarditis for the detection of prognostic markers associated with unfavourable course of the disease.

Material and methods. We examined 52 patients with clinically suspected acute diffuse myocarditis – 35 men (67.3 %) and 17 women (32.7 %). The patients underwent examination three times: within the 1st month after disease onset, after 6 and 12 months of observation. All patients at inclusion had sinus rhythm and LV ejection fraction ≤ 40 %. Control group consisted of 25 healthy individuals. Patients underwent dynamic assessment of immune state indicators, Holter ECG monitoring, echocardiography and speckle-tracking, as also cardiac magnetic resonance.

Results. Early predictors of the impaired systolic function after 12 months were: serum concentration of immunoglobulin M (OR 1.46, CI 0.71–1.65, $P < 0.05$), CD8⁺ (OR 1.72, CI 0.93–2.50, $P < 0.05$) and CD16⁺ (OR 1.89, CI 1.38–2.41, $P < 0.05$) lymphocytes, myocardium induced blasttransformation lymphocyte activity (OR 3.91, CI 2.41–5.89, $P < 0.01$), mean myocardial autoantibody titer (OR 3.53, CI 1.82–4.54, $P < 0.01$), SDNN (OR 2.03, CI 1.50–2.71, $P < 0.05$), LV end-diastolic volume index (OR 5.22, CI 3.19–7.34, $P < 0.01$), LV ejection fraction (OR 4.75, CI 3.30–6.84, $P < 0.02$), LV longitudinal global systolic strain (OR 3.71, CI 2.09–4.53, $P < 0.01$) obtained within the 1st month after disease onset. As a result we built prognostic model that is characterized by specificity 82.1 %, sensitivity 80.1 %, positive predictive value 81.6 %, negative predictive value 76.0 % and comprises mentioned above markers.

Conclusion. Early prognostic markers that might be used during the 1st month after myocarditis onset for the assessment of persistent LV systolic dysfunction were detected that enabled creation of the mathematic model for the early predicting prolonged impairment of heart function in patients with myocarditis.

Key words: myocarditis, diagnosis, prognostic markers, systolic dysfunction.