

Сравнительная оценка динамики показателей иммунного статуса, размеров полости и систолической функции левого желудочка у пациентов с острым диффузным миокардитом в ходе однолетнего проспективного наблюдения



Е.Г. Несукай, С.В. Чернюк

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

Цель работы — исследовать маркеры клеточного и гуморального иммунитета в сопоставлении с динамикой дилатации и систолической функции левого желудочка у больных с острым диффузным миокардитом, по данным годичного наблюдения.

Материалы и методы. Обследовано 38 больных с острым диффузным миокардитом (25 мужчин и 13 женщин) через 1, 6 и 12 мес от начала заболевания. Всем пациентам в периферической венозной крови определяли: количество лимфоцитов с антигенными детерминантами CD8⁺ (цитотоксические Т-клетки), CD16⁺ (Т-киллеры), CD19⁺ (В-лимфоциты), а также рассчитывали величину титра антител к миокарду. Интенсивность пролиферативного ответа лимфоцитов на специфический антиген к тканям миокарда оценивали с помощью реакции бласттрансформации лимфоцитов. Дополнительно в супернатантах мононуклеарных клеток определяли уровни цитокинов: фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1 β , интерлейкина-10 и интерферона- γ . Эхокардиографическое исследование проводили с измерением индексов конечнодиастолического объема и конечносистолического объема левого желудочка, фракции выброса левого желудочка. Всем пациентам также выполняли рентгенографию грудной полости с расчетом кардиоторакального индекса.

Результаты и обсуждение. Концентрации провоспалительных цитокинов через 1 и 6 мес от начала острого диффузного миокардита составили: для интерлейкина-1 β — (156,8 \pm 16,3) и (91,8 \pm 13,4) пг/мл ($p < 0,05$) соответственно, для фактора некроза опухоли α — (214,2 \pm 28,1) и (163,3 \pm 20,1) пг/мл ($p < 0,05$) соответственно, содержание CD8⁺, CD16⁺ через 1 и 6 мес от начала заболевания — (0,66 \pm 0,04) и (0,56 \pm 0,04) $\cdot 10^9$ /л ($p < 0,05$) и (0,34 \pm 0,02) и (0,27 \pm 0,02) $\cdot 10^9$ /л ($p < 0,01$) соответственно, активность реакции бласттрансформации лимфоцитов — (6,9 \pm 0,52) и (4,9 \pm 0,51) % ($p < 0,01$) соответственно, фракция выброса левого желудочка в 1-й месяц от начала заболевания по сравнению с 6-м — (32,3 \pm 2,7) и (39,2 \pm 2,8) % ($p < 0,05$) соответственно, величина индексов конечнодиастолического объема в 1-й месяц по сравнению с 12-м — (116,2 \pm 9,8) и (90,2 \pm 9,6) мл/м² ($p < 0,05$) соответственно. Через 6 мес от начала острого диффузного миокардита повышались средний титр антител к миокарду и содержание CD19⁺ по сравнению с 1-м месяцем — (15,6 \pm 1,5) и (20,6 \pm 1,7) усл. ед. ($p < 0,05$) и (0,17 \pm 0,01) и (0,22 \pm 0,01) $\cdot 10^9$ /л ($p < 0,05$) соответственно. Установлены прямые корреляционные связи между значениями индексов конечнодиастолического объема левого желудочка через 12 мес наблюдения и содержанием интерлейкина-1 β ($r = 0,43$; $p < 0,05$), фактора некроза опухоли α ($r = 0,43$; $p < 0,05$), интерферона- γ ($r = 0,36$; $p < 0,05$) и титром антител к миокарду ($r = 0,39$; $p < 0,05$) в 1-й месяц от начала заболевания, в то время как для интерлейкина-10 эта связь имела противоположную направленность ($r = -0,46$; $p < 0,05$). Отмечены обратные корреляционные связи между фракцией выброса левого желудочка и концентрациями интерлейкина-1 β ($r = -0,56$; $p < 0,05$), фактора некроза опухоли α ($r = -0,62$; $p < 0,01$), активностью реакции бласттрансформации лимфоцитов ($r = -0,76$; $p < 0,01$) и прямой связью с концентрацией интерлейкина-10 ($r = 0,64$; $p < 0,01$).

Стаття надійшла до редакції 12 липня 2013 р.

Несукай Олена Геннадіївна, д. мед. н., проф., гол. наук. співр.
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5. Тел. (44) 501-30-85

© О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, 2013

Выводы. Для острого диффузного миокардита, сопровождающегося ранней дилатацией и систолической дисфункцией левого желудочка, характерна выраженная активизация системных иммуновоспалительных реакций (высокие концентрации интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли α , интерферона- γ) и реакций клеточного звена иммунитета (высокое содержание CD8⁺, CD16⁺ и высокая активность реакции бласттрансформации лимфоцитов). Снижение активности иммуновоспалительных реакций и клеточного звена иммунитета происходит через 6 мес от дебюта диффузного миокардита, сопровождается активизацией гуморального звена иммунитета (повышение частоты выявления титра антител к миокарду и их среднего титра, концентрации CD19⁺) и ассоциируется с увеличением фракции выброса левого желудочка. Показатели активности иммуновоспалительной реакции при остром диффузном миокардите находятся в прямой корреляционной связи с величиной индексов конечнодиастолического объема левого желудочка, а также значением кардиоторакального индекса и в обратной корреляционной связи с фракцией выброса левого желудочка, тогда как для противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 корреляционные связи имеют противоположную направленность.

Ключевые слова: миокардит, клеточный иммунитет, цитокины, антитела к миокарду, дилатация, систолическая дисфункция.

Острый диффузный миокардит (ОДМ) является распространенным заболеванием с высокими показателями инвалидности и смертности, особенно пациентов работоспособного возраста [1, 6, 7, 9, 13]. До настоящего времени недостаточно изучены изменения показателей иммунного статуса при длительном наблюдении в сопоставлении с динамикой дилатации полости и снижения сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с острым миокардитом [2, 10, 15, 16, 17, 18]. Актуальность исследования обусловлена важностью поиска ранних иммунологических маркеров дисфункции миокарда на последующих этапах развития заболевания и попыткой расширить представления об особенностях течения иммунопатологических реакций при миокардите.

Цель работы — исследовать маркеры клеточного и гуморального иммунитета в сопоставлении с динамикой дилатации и систолической функции левого желудочка у больных с острым диффузным миокардитом, по данным годовичного наблюдения.

Материалы и методы

Обследовано 38 больных с ОДМ (25 мужчин и 13 женщин) в первый месяц заболевания, через 6 и 12 мес наблюдения. Всех пациентов обследовали и лечили в отделении некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины в период с 2009 по 2012 г.

При постановке диагноза ОДМ использовали критерии Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА), учитывающей «большие» и «малые» проявления заболевания — объективные признаки поражения миокарда, возникшие *de novo* после инфекции [3, 4, 8]. К «большим» критериям относятся: признаки застойной сердечной недостаточности (СН) через 10 сут и более после инфекции, кардиомегалию, патологические изменения электрокардиограммы (ЭКГ). Эти три критерия выявляли у 100 % пациентов. Среди «малых» критериев миокардита тахикардию наблюдали в 65,7 % случаев, ослабление I тона — в 52,6 % и ритм галопа — в 13,1 %. Диагноз острого миокардита устанавливали в соответствии с рекомендациями НУНА при наличии не менее двух

«больших» или одного «большого» и двух «малых» критериев в сочетании с данными анамнеза, подтверждающими недавно перенесенную острую инфекцию или обострение хронической.

У всех пациентов была систолическая дисфункция ЛЖ, в соответствии с последней редакцией «Классификации, стандартов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний», используемых в Украине, фракция выброса (ФВ) ЛЖ ≤ 45 % [4].

В исследование не включали пациентов с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, тяжелой клапанной патологией любого генеза, системными аутоиммунными заболеваниями, ревматизмом, сахарным диабетом, другими эндокринными заболеваниями и нарушениями обмена веществ, сопровождающимися поражением сердечной мышцы, пациентов с онкологическими заболеваниями, проходящих курс иммуномодулирующей или иммуносупрессивной терапии, лиц в возрасте старше 50 лет.

Все больные с ОДМ получали стандартную терапию по поводу сердечной недостаточности, включавшую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики [12, 14]. Нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, иммуносупрессанты, ингибиторы фосфодиэстеразы, препараты интерферона и другие лекарственные средства, способные прямо влиять на иммунный статус и не имеющие четкой доказательной базы при миокардите, не использовали [11–13].

Иммунологические исследования проводили в лаборатории иммунологии ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины. В периферической венозной крови, взятой натощак, исследовали следующие иммунологические показатели:

- количество лимфоцитов с антигенными детерминантами CD8⁺ (цитотоксические Т-клетки), CD16⁺ (Т-киллеры), CD19⁺ (В-лимфоциты), с использованием моноклональных антител фирмы Biorprobe BW (Нидерланды). Учет реакции проводили на проточном цитофлюориметре Beckton Dickinson (США). Интенсивность пролиферативного ответа лимфоцитов на специфический антиген к

тканям миокарда оценивали с помощью реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ_М). Величину титра антител к миокарду (АТ_М) рассчитывали при помощи реакции связывания комплемента;

- дополнительно в супернатантах мононуклеарных клеток методом иммуноферментного анализа определяли уровни цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО- α) с использованием тест-системы фирмы ProCon (Россия), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) с использованием тест-системы «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия) и интерферона- γ (ИФ- γ) — Amersham (США). Супернатанты получали после 24 ч инкубации при температуре 37 °С.

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате Imagic-5000 (Kontron Medical, Франция). В В-режиме в апикальной четырехкамерной позиции измеряли конечнодиастолический (КДО) и конечносистолический (КСО) объемы ЛЖ, а также рассчитывали ФВ ЛЖ биплановым методом дисков по Симпсону [5]. Индексы КДО (ИКДО) и КСО (ИКСО) ЛЖ получали путем вычисления соотношения КДО и КСО ЛЖ к площади поверхности тела. Всем пациентам также выполняли рентгенографию грудной полости в прямой передней проекции на рентгеновском аппарате Shimadzu (Япония) с расчетом кардиоторакального индекса (КТИ).

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием программ Microsoft Excel 2003 и Statistica 6. Достоверность различий показателей определяли на основании t-критерия Стьюдента. Различия показателей в группах пациентов считали достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента парной корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

За 12 мес наблюдения смертельный исход ОДМ зафиксирован у 4 (10,5 %) пациентов к 6-му месяцу и у 6 (15,7 %) к 12-му от начала заболевания. Частота выявления основных критериев диагностики миокардита в соответствии с рекомендациями NYHA постепенно уменьшалась (табл. 1).

В табл. 2 приведена динамика изменений функционального класса СН, диагностированных по критериям NYHA у пациентов в течение 12 мес наблюдения. Признаки СН не выявляли у 5 (13,1 %) пациентов через 6 мес и у 8 (21,0 %) через 12 мес наблюдения.

Частота выявления АТ_М составила: в первый месяц от начала заболевания — 34 %, через 6 мес — 58 %, а через 12 мес — 28 % случаев. Средний титр АТ_М достоверно увеличивался к 6-му месяцу заболевания в среднем на 41,0 % ($p < 0,01$), а через 12 мес установлено его достоверное уменьшение практически до исходного уровня (табл. 3). Увеличение среднего титра антител к миокарду свидетельствует об активизации реакций гуморального иммунитета. Подтверждают это представленные в табл. 3 данные, свидетельствующие о достоверном повышении через 6 мес от начала заболевания концентрации В-лимфоцитов (CD19⁺) в периферической крови, которые при трансформации в плазматическую клетку ответственны за синтез аутоантител. К 12-му месяцу по сравнению с 6-м наблюдали достоверное уменьшение титра АТ_М и концентрации В-лимфоцитов ($p < 0,05$).

Что касается показателей клеточного звена иммунитета, то максимальные концентрации CD8⁺ и CD16⁺ выявляли в первый месяц от начала заболевания, затем через 6 мес наблюдали их уменьшение на 17,8 и 25,9 % соответственно ($p < 0,05$).

Т а б л и ц а 1

Изменение клинических показателей у больных с диффузным миокардитом в течение 12 мес наблюдения, %

Длительность периода от начала заболевания, мес	Изменения ЭКГ	Кардиомегалия	Тахикардия
1 (n = 38)	100	100	92,1
6 (n = 34)	91,1	76,4	35,3
12 (n = 32)	65,6	34,3	28,1

Т а б л и ц а 2

Изменение функционального класса сердечной недостаточности у больных с диффузным миокардитом в течение 12 мес наблюдения, %

Длительность периода от начала заболевания, мес	I ФК	II ФК	III ФК	IV ФК
1 (n = 38)	0	52,6	42,1	5,3
6 (n = 34)	20,7	41,3	34,4	2,6
12 (n = 32)	33,3	50,0	16,7	0

Т а б л и ц а 3

Показатели иммунного статуса у пациентов с диффузным миокардитом в различные сроки от начала заболевания

Показатель	1 мес	6 мес	12 мес
Титр АТ _М , усл. ед.	15,6 ± 1,5	20,6 ± 1,7*	15,9 ± 1,7 [#]
РБТЛ _М , %	6,90 ± 0,52	4,90 ± 0,51**	4,20 ± 0,47**
CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,66 ± 0,04	0,56 ± 0,04*	0,51 ± 0,04**
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,34 ± 0,02	0,27 ± 0,02**	0,28 ± 0,02*
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,17 ± 0,01	0,22 ± 0,01*	0,18 ± 0,01 [#]
ФНО-α, пг/мл	214,2 ± 28,1	163,3 ± 20,1*	149,6 ± 19,9**
ИФ-γ, пг/мл	196,3 ± 26,3	135,6 ± 15,1	123,2 ± 17,7**
ИЛ-1β, пг/мл	156,8 ± 16,3	91,8 ± 13,4**	85,9 ± 10,6**
ИЛ-10, пг/мл	127,6 ± 17,5	192,4 ± 20,1*	195,2 ± 22,0**

Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в первый месяц от начала заболевания: * p < 0,05, ** p < 0,01.

Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми через 6 мес от начала заболевания: [#] p < 0,05.

Активность РБТЛ_М, характеризующая аутосенсбилизацию лимфоцитов к тканям миокарда, была максимальной в первый месяц от начала заболевания, а через 6 и 12 мес она снижалась (p < 0,01).

Высокая активность клеточного иммунитета в дебюте заболевания закономерно сопровождалась максимально высоким содержанием провоспалительных цитокинов — ФНО-α, ИФ-γ и ИЛ-1β, в то время как концентрация противовоспалительного ИЛ-10 была наименьшей (см. табл. 3). Через 6 и 12 мес снижалась активность системной воспалительной реакции, характеризующаяся достоверным уменьшением концентрации провоспалительных цитокинов и повышением содержания ИЛ-10 (p < 0,05).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в острую стадию миокардита, в первую очередь, активизируются реакции клеточного иммунитета, что сопровождается выработкой провоспалительных цитокинов, а при переходе воспалительного процесса в хроническую стадию через 6 мес от начала заболевания происходит переключение иммунного ответа на гуморальный тип с активизацией В-лимфоцитов и выработкой кардиоспецифических аутоантител.

При анализе инструментальных показателей установлено, что наиболее существенное изменение полости ЛЖ и снижение его сократительной способности наблюдали в первый месяц от начала заболевания, о чем свидетельствовали наибольшие показатели ИКДО и ИКСО ЛЖ, КТИ и низкая величина ФВ ЛЖ (табл. 4). Достоверное увеличение ФВ ЛЖ происходило уже к 6-му месяцу от дебюта диффузного миокардита, а ИКДО и КТИ уменьшались только через 12 мес от начала заболевания (p < 0,05).

Динамика изменения размеров полости ЛЖ и систолической функции ЛЖ может иметь связь с изменениями активности иммуновоспалительной реакции. Так, наиболее выраженное угнетение систолической функции ЛЖ и увеличение его полости наблюдали в острую стадию заболевания, когда выраженность иммунопатологических реакций клеточного типа была максимальной. Через 6 и 12 мес от начала заболевания постепенно восстанавливалась систолическая функция ЛЖ и уменьшались признаки его дилатации, что наблюдалось на фоне уменьшения активности к 6-му месяцу клеточного, а к 12-му — и гуморального звена иммунитета.

Т а б л и ц а 4

Показатели систолической функции и величина полости ЛЖ у пациентов с диффузным миокардитом в различные сроки от начала заболевания

Показатель	1 мес	6 мес	12 мес
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	116,2 ± 9,8	96,4 ± 9,4	90,2 ± 9,6*
ИКСО ЛЖ, мл/м ²	83,9 ± 7,9	55,2 ± 5,9*	46,1 ± 5,1**
ФВ ЛЖ, %	32,3 ± 2,7	39,2 ± 2,8*	44,1 ± 3,1**
КТИ, усл. ед.	0,63 ± 0,04	0,58 ± 0,04	0,53 ± 0,03*

Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в первый месяц от начала заболевания: * p < 0,05, ** p < 0,01.

Т а б л и ц а 5

Корреляционные связи между иммунологическими показателями в первый месяц от начала заболевания и размерами полости и систолической функцией ЛЖ через 12 мес наблюдения

Показатель	ФВ ЛЖ	ИКДО ЛЖ	КТИ
ИЛ-1 β	$r = -0,56; p < 0,05$	$r = 0,43; p < 0,05$	$r = 0,31; p > 0,05$
ИЛ-10	$r = 0,64; p < 0,01$	$r = -0,46; p < 0,05$	$r = -0,38; p < 0,05$
ФНО- α	$r = -0,62; p < 0,01$	$r = 0,43; p < 0,05$	$r = 0,30; p > 0,05$
ИФ- γ	$r = -0,26; p > 0,05$	$r = 0,36; p < 0,05$	$r = 0,47; p < 0,05$
Титр АТ _М	$r = -0,49; p < 0,05$	$r = 0,39; p < 0,05$	$r = 0,16; p > 0,05$
РБТЛ _М	$r = -0,76; p < 0,01$	$r = 0,30; p > 0,05$	$r = 0,38; p < 0,05$

При помощи корреляционного анализа мы изучили взаимосвязь иммунологических показателей в первый месяц после дебюта ОДМ и данных инструментальных методов исследования через 12 мес от начала заболевания для выделения тех иммунологических маркеров, которые могли бы быть в дальнейшем использованы для раннего прогнозирования выраженности остаточных нарушений систолической функции ЛЖ вследствие воспалительного процесса в миокарде. Данные корреляционного анализа представлены в табл. 5.

Достоверные корреляционные связи между размерами полости ЛЖ и его систолической функцией (ИКДО и ФВ ЛЖ, КТИ) различной силы и направленности с концентрациями ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИФ- γ , ФНО- α , активностью РБТЛ_М и титром АТ_М могут свидетельствовать о прогностической ценности определения этих лабораторных показателей на ранних стадиях диффузного миокардита.

Таким образом, комплексный анализ показателей иммунного статуса в сочетании с показателями дилатации и систолической функции сердца у пациентов с ОДМ позволил установить взаимосвязь активности иммунопатологических реакций с процессами дилатации полости ЛЖ и нарушением его сократительной способности, а также выявить лабораторные маркеры, ассоциированные с сохранением кардиомегалии и систолической дисфункции ЛЖ через 12 мес от начала заболевания.

Выводы

Для острого диффузного миокардита, сопровождающегося ранней дилатацией и систолической дисфункцией левого желудочка, характерна выраженная активизация системных иммуновоспалительных реакций (высокие концентрации интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли α , интерферона- γ) и реакций клеточного звена иммунитета (высокое содержание CD8⁺, CD16⁺ и высокая активность реакции бласттрансформации лимфоцитов).

Снижение активности иммуновоспалительных реакций и клеточного звена иммунитета происходит через 6 мес от дебюта диффузного миокардита, сопровождается активизацией гуморального звена иммунитета (повышение частоты выявления антител к миокарду и их среднего титра, концентрации CD19⁺) и ассоциируется с увеличением фракции выброса левого желудочка.

Показатели активности иммуновоспалительной реакции при остром диффузном миокардите находятся в прямой корреляционной связи с величиной индексов конечнодиастолического объема левого желудочка, а также значением кардиоторакального индекса и в обратной корреляционной связи с фракцией выброса левого желудочка, тогда как для противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 корреляционные связи имеют противоположную направленность.

Литература

1. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. Миокардит // Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко.— К.: Морион, 2008.— 971 с.
2. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Чернюк С.В. Миокардит: новые подходы к решению актуальных проблем // Укр. ревматол. журн.— 2009.— № 1.— С. 11–16.
3. Поляков В.П., Николаевский Е.Н., Пичко А.Г. Некоронарогенные и инфекционные заболевания сердца.— Самара, 2010.— 355 с.
4. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка.— К.: ПП ВМБ.— 2011.— 96 с.
5. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография: второе изд.— М.: Практика, 2005.— 344 с.
6. Bazzani C., Cavazzana I., Ceribelli A. et al. Cardiological features in idiopathic inflammatory myopathies // J. Cardiovasc. Med.— 2010.— Vol. 11.— P. 906–911.
7. Blauwet L.A., Cooper L.T. Myocarditis // Prog. Cardiovasc. Dis.— 2010.— Vol. 54 (2).— P. 274–288.
8. Cooper L.T. Myocarditis from bench to bedside // Humana Press Totowa, New Jersey, 2003.— P. 256–267, 354–358.
9. Dennert R., Crijns H.L., Heymans S. Acute viral myocarditis // Eur. Heart J.— 2008.— Vol. 29.— P. 2073–2082.

10. Elamm C., Fairweather D.L., Cooper L.T. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis // *Heart*.— 2012.— Vol. 96.— P. 835–840.
11. Heymans S. Myocarditis and heart failure: need for better diagnostic, predictive and therapeutic tools // *Eur. Heart J.*— 2007.— Vol. 28.— P. 1279–1280.
12. Howlett J.G., McKelvie R.S., Arnold J.M. et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure, update 2009.— P. diagnosis and management of right-sided heart failure, myocarditis, device therapy and recent important clinical trials // *Can. J. Cardiol.*— 2009.— Vol. 25 (2).— P. 85–105.
13. Kuhl U., Schultheiss H.P. Viral myocarditis: diagnosis, aetiology and management // *Drugs*.— 2009.— Vol. 69.— P. 1287–1302.
14. Matsumori A. Treatment options in myocarditis: what we know from experimental data and how it translates to clinical trials // *Herz*.— 2007.— Vol. 32 (6).— P. 452–456.
15. Pankuweit S., Maisch B. The viral heart disease // *Internist*.— 2010.— Vol. 51 (7).— P. 836–843.
16. Rose N.R. Myocarditis: infection versus autoimmunity // *J. Clin. Immunol.*— 2009.— Vol. 29.— P. 730–737.
17. Schultheiss H.P., Kuhl U., Cooper L.T. The management of myocarditis // *Eur. Heart J.*— 2011.— Vol. 32.— P. 2616–2625.
18. Tousilus D., Antoniadis C., Stefanadis C. et al. Assessing inflammatory status in cardiovascular disease // *Heart*.— 2007.— Vol. 93.— P. 1001–1007.

Порівняльна оцінка динаміки показників імунного статусу, розмірів порожнини і систолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів з гострим дифузним міокардитом під час однорічного проспективного спостереження

О.Г. Несукай, С.В. Чернюк

ДУ «Національний науковий центр „Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска“ НАМН України», Київ

Мета роботи — дослідити маркери клітинного та гуморального імунітету в порівнянні з динамікою дилатації і систолічної функції лівого шлуночка у хворих з гострим дифузним міокардитом за результатами однорічного спостереження.

Матеріали і методи. Обстежено 38 хворих з гострим дифузним міокардитом (25 чоловіків і 13 жінок) через 1, 6 і 12 міс від початку захворювання. У всіх пацієнтів у периферичній венозній крові визначали: кількість лімфоцитів з антигенними детермінантами CD8⁺ (цитотоксичні Т-клітини), CD16⁺ (Т-кілери), CD19⁺ (В-лімфоцити), а також розраховували величину титру антитіл до міокарда. Інтенсивність проліферативної відповіді лімфоцитів на специфічний антиген до тканин міокарда оцінювали за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів. Додатково в супернатантах мононуклеарних клітин визначали рівні цитокінів: фактора некрозу пухлини α , інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-10 і інтерферону- γ . Ехокардіографічне дослідження проводили з вимірюванням індексів кінцеводіастолічного і кінцевосистолічного об'єму лівого шлуночка, фракції викиду лівого шлуночка. Всім пацієнтам також виконували рентгенографію грудної порожнини з розрахунком кардіоторакального індексу.

Результати та обговорення. Концентрації прозапальних цитокінів через 1 і 6 міс від початку гострого дифузного міокардиту становили: для інтерлейкіну-1 β — (156,8 \pm 16,3) і (91,8 \pm 13,4) пг/мл ($p < 0,05$) відповідно, для фактора некрозу пухлини α — (214,2 \pm 28,1) і (163,3 \pm 20,1) пг/мл ($p < 0,05$) відповідно, вміст CD8⁺, CD16⁺ через 1 і 6 міс від початку захворювання — (0,66 \pm 0,04) і (0,56 \pm 0,04) $\cdot 10^9$ /л ($p < 0,05$) відповідно та (0,34 \pm 0,02) і (0,27 \pm 0,02) $\cdot 10^9$ /л ($p < 0,01$) відповідно, активність реакції бласттрансформації лімфоцитів — (6,9 \pm 0,52) і (4,9 \pm 0,51) % ($p < 0,01$) відповідно, фракція викиду лівого шлуночка в 1-й місяць від початку захворювання порівняно з 6-м — (32,3 \pm 2,7) і (39,2 \pm 2,8) % ($p < 0,05$) відповідно, величина індексів кінцеводіастолічного об'єму в 1-й місяць порівняно з 12-м — (116,2 \pm 9,8) і (90,2 \pm 9,6) мл/м² ($p < 0,05$) відповідно. Через 6 міс від початку гострого дифузного міокардиту підвищувалися середній титр антитіл до міокарда і вміст CD19⁺ порівняно з 1-м місяцем — (15,6 \pm 1,5) і (20,6 \pm 1,7) ум. од. ($p < 0,05$) та (0,17 \pm 0,01) і (0,22 \pm 0,01) $\cdot 10^9$ /л ($p < 0,05$) відповідно. Встановлені прямі кореляційні зв'язки між значеннями індексів кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуночка через 12 міс спостереження і вмістом інтерлейкіну-1 β ($r = 0,43$; $p < 0,05$), фактора некрозу пухлини- α ($r = 0,43$; $p < 0,05$), інтерферону- γ ($r = 0,36$; $p < 0,05$) і титром антитіл до міокарда ($r = 0,39$; $p < 0,05$) у 1-й місяць від початку захворювання, тоді як для інтерлейкіну-10 цей зв'язок мав протилежне спрямування ($r = -0,46$; $p < 0,05$). Помічено зворотні кореляційні зв'язки між фракцією викиду лівого шлуночка і концентраціями інтерлейкіну-1 β ($r = -0,56$; $p < 0,05$), фактора некрозу пухлини α ($r = -0,62$; $p < 0,01$) та активністю реакції бласттрансформації лімфоцитів ($r = -0,76$; $p < 0,01$) і прямий зв'язок із концентрацією інтерлейкіну-10 ($r = 0,64$; $p < 0,01$).

Висновки. Для гострого дифузного міокардиту, що супроводжується ранньою дилатацією і систолічною дисфункцією лівого шлуночка, характерна виражена активізація системних імунозапальних реакцій (високі концентрації інтерлейкіну-1 β , фактора некрозу пухлини α , інтерферону- γ) і реакції клітинної ланки імунітету (високий вміст CD8⁺, CD16⁺ і висока активність реакції бласттрансформації лімфоцитів). Зниження активності імунозапальних реакцій і клітинної ланки імунітету відбувається через 6 міс від дебюту дифузного міокардиту, супроводжується активізацією гуморальної ланки імунітету (підвищення частоти виявлення титру антитіл до міокарда і їхнього середнього титру, концентрації CD19⁺) і асоціюється із збільшенням фракції викиду лівого шлуночка. Показники активності імунозапальної реакції при гострому дифузному міокардиті перебувають у прямому кореляційному зв'язку з величиною індексів кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуночка, а також значенням кардіоторакального індексу і в зворотному кореляційному зв'язку з фракцією викиду лівого шлуночка, тоді як для протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 кореляційні зв'язки мають протилежне спрямування.

Ключові слова: міокардит, клітинний імунітет, цитокіни, антитіла до міокарда, дилатація, систолічна дисфункція.

Comparative evaluation of the dynamics of immune status, cavity size and systolic function of left ventricle in patients with acute diffuse myocarditis during a one-year prospective follow-up

E.H. Nesukay, S.V. Cherniuk

SI «National Scientific Centre „M.D. Strazhesko Institute of Cardiology“ of NAMS of Ukraine», Kyiv

The purpose – to examine markers of cellular and humoral immunity compared with the dynamics of dilatation and systolic left ventricular function in patients with acute diffuse myocarditis according to the results of one year follow-up.

Materials and methods. We examined 38 patients with acute diffuse myocarditis (25 men and 13 women) at 1, 6 and 12 months of onset. In all patients we studied venous peripheral blood with detection of the number of lymphocytes with antigenic determinants of CD8⁺ (cytotoxic T cells), CD16⁺ (T killer cells), CD19⁺ (B lymphocytes) and the expected value of titers of antibodies to myocardium. The intensity of the proliferative response of lymphocytes to the specific antigen of myocardial tissue was evaluated by the reaction of blast-cell transformation of lymphocytes. Additionally, the levels of cytokines were determined in the supernatants of mononuclear cells: tumor necrosis factor α , interleukin-1 β , interleukin-10 and interferon- γ . Echocardiography was performed with the assessment of the indexes of LV end-diastolic and end-systolic volume, LV ejection fraction. Cardiothoracic index was measured by chest roentgen.

Results and discussion. The concentrations of proinflammatory cytokines at 1 and 6 months from the onset of acute diffuse myocarditis were as follows: for interleukin-1 β – (156.8 \pm 16.3) and (91.8 \pm 13.4) pg/ml ($p < 0.05$), respectively, for tumor necrosis factor α – (214.2 \pm 28.1) and (163.3 \pm 20.1) pg/ml ($p < 0.05$), respectively, the content of CD8⁺, CD16⁺ at 1 and 6 months of onset – (0.66 \pm 0.04) and (0.56 \pm 0.04) 10⁹/l ($p < 0.05$), respectively, and (0.34 \pm 0.02) and (0.27 \pm 0.02) 10⁹/l ($p < 0.01$), respectively, the activity of blast-cell transformation reaction of lymphocytes – (6.9 \pm 0.52) and (4.9 \pm 0.51) % ($p < 0.01$), respectively, the ejection fraction of left ventricle in the 1st month of onset compared with the 6th month – (32.3 \pm 2.7) and (39.2 \pm 2.8) % ($p < 0.05$), respectively, the value of end-diastolic volume index in the 1st month versus the 12th month – (116.2 \pm 9.8) and (90.2 \pm 9.6) ml/m² ($p < 0.05$), respectively. After 6 months from the onset of acute diffuse myocarditis, median titer of antibodies to attack and content of CD19⁺ compared with the 1st month raised – (15.6 \pm 1.5) and (20.6 \pm 1.7) conv. units. ($p < 0.05$) vs. (0.17 \pm 0.01) and (0.22 \pm 0.01) 10⁹/l ($p < 0.05$), respectively. We identified the direct correlation between the value of LV end-diastolic volume index measured after 12 months of observation and the levels of interleukin-1 β ($r = 0.43$; $p < 0.05$), tumor necrosis factor α ($r = 0.43$; $p < 0.05$), interferon- γ ($r = 0.36$; $p < 0.05$) and titer of antibodies to attack ($r = 0.39$; $p < 0.05$) in the first month of the disease, while for the anti-inflammatory interleukin-10 this correlation had an opposite direction ($r = -0.46$; $p < 0.05$). We observed an inverse correlation between left ventricular ejection fraction and concentration of interleukin-1 β ($r = -0.56$; $p < 0.05$), tumor necrosis factor α ($r = -0.62$; $p < 0.01$) and activity of blast-cell transformation of lymphocyte reaction ($r = -0.76$; $p < 0.01$) and a direct relationship with the concentration of interleukin-10 ($r = 0.64$; $p < 0.01$).

Conclusions. Acute diffuse myocarditis accompanied by early dilatation and left ventricular systolic dysfunction is characterized by distinct activation of systemic immunoinflammatory reactions (high concentrations of interleukin-1 β , tumor necrosis factor α , interferon- γ) and the reaction of cellular immunity (high content of CD8⁺, CD16⁺ and high activity of blast-cell transformation of lymphocyte reaction). Reduced activity of immunoinflammatory responses and cellular immunity occurs after 6 months of debut of diffuse myocarditis, accompanied by activation of humoral immunity (increased frequency of detection of antibody titer to the myocardium and their mean titer, concentration of CD19⁺), and is associated with increased left ventricular ejection fraction. Indicators of activity of immunoinflammatory response in acute diffuse myocarditis are in direct correlation with the value of left ventricular end-diastolic volume indices and the value of cardiothoracic index; they are in reverse correlation with left ventricular ejection fraction, whereas for the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 the correlations have the opposite direction.

Key words: myocarditis, cellular immunity, cytokines, antimyocardial antibodies, dilatation, systolic dysfunction.