

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-35

УДК: 616.127 - 002 - 036.11 + 615.37

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ІМУНОСУПРЕСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ МІОКАРДИТОМ

Чернюк С.В.

ДУ "Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска" НАМН України (Народного ополчення, 5, м. Київ, Україна, 03680)

Відповідальний за листування:
e-mail: vertebrata@bigmir.net

Статтю отримано 5 грудня 2017 р.; прийнято до друку 1 лютого 2018 р.

Анотація. На сьогоднішній день доцільність призначення імуносупресивної терапії глюкокортикоїдами у хворих з міокардитом є одним із дискусійних питань сучасної кардіології. Метою роботи було встановити предиктори ефективності глюкокортикоїдної терапії у хворих з гострим міокардитом. Обстежено 47 хворих з гострим міокардитом, які протягом 6-ти місяців отримували імуносупресивну терапію глюкокортикоїдами. Всім пацієнтам проводили дослідження імунного статусу, ехокардіографію та магнітно-резонансну томографію серця. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Excel XP та Statistica for Windows v. 6.0 з вивченням критерію Ст'юдента, параметричного кореляційного аналізу та розподілом досліджуваних показників за бінарною шкалою. Встановлено, що призначення імуносупресивної терапії хворим з високою активністю імунопатологічних реакцій гуморального типу в дебюті міокардиту через 6 місяців лікування призводить до зниження активності аутоімунного ураження міокарду, поліпшення систолічної функції лівого шлуночка та покращення функціонального класу серцевої недостатності. Встановлено предиктори покращення функціонального класу серцевої недостатності на фоні лікування глюкокортикоїдами: концентрації імуноглобуліна М $>2,5$ г/л, CD19⁺ лімфоцитів $>0,23 \times 10^9$ /л, фактора некрозу пухлини- $\alpha >200$ пг/мл, інтерлейкіну-1 $\beta >150$ пг/мл, вміст циркулюючих імунних комплексів >75 од. опт. пл., титр антитіл до міокарду $>20,0$ умов. од. до початку імуносупресивної терапії, а також відсутність фібротичних змін міокарду лівого шлуночка при МРТ серця. Таким чином, встановлено ранні прогностичні маркери ефективності глюкокортикоїдної терапії у хворих з гострим міокардитом. Подальші дослідження мають бути направлені на пошук критеріїв ефективності імуносупресивної терапії та впровадження в клінічну практику чітких рекомендацій, що будуть містити показання і протипоказання до її проведення у хворих з міокардитом.

Ключові слова: гострий міокардит, глюкокортикоїди, гуморальний імунітет, серцева недостатність.

Вступ

Патогенетично обґрунтоване лікування міокардиту - захворювання, що являє собою запальне ураження серцевого м'язу різноманітної етіології, на сьогодні є одним з найскладніших задач у кардіології. Дослідження, присвячені пошуку нових підходів до вирішення цієї актуальної проблеми, проводяться протягом останніх 30-ти років у багатьох кардіологічних центрах [2, 3, 5, 6]. Однак, дотепер немає єдиної думки щодо необхідності призначення імуносупресивної терапії пацієнтам з міокардитом навіть за наявності результатів ендоміокардіальної біопсії. З одного боку, використання імуносупресивної терапії глюкокортикоїдами (ГК) призводить до зменшення проявів запалення в серцевому м'язі і зниження активності імунопатологічних 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 [4, 8, 10, 11]. На сьогодні існує думка, що призначення імуносупресивної терапії хворим з міокардитом доцільне лише при наявності незаперечних доказів активного запального процесу з превалюванням аутоімунних механізмів [5, 11]. Оскільки донині не існує загальноприйнятих рекомендацій з діагностики і лікування міокардиту, питання призначення або не призначення ГК залишається

дискусійним, тому в роботі зроблена спроба виявлення діагностичних ознак, що можуть слугувати маркерами ефективного використання ГК у хворих з гострим міокардитом.

Метою роботи було встановити предиктори ефективності глюкокортикоїдної терапії у хворих з гострим міокардитом.

Матеріали та методи

Проведено динамічне спостереження 47-ми хворих з гострим міокардитом (ГМ) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), що склала $\approx 40\%$ та наявністю II-го або вище функціонального класу (ФК) СН за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) на момент включення в дослідження [9]. В дослідження було включено 27 (57,4%) чоловіків і 20 (42,6%) жінок, середній вік $(35,8 \pm 2,3)$ роки. Всі пацієнти протягом 6-ти місяців отримували імуносупресивну терапію ГК - призначали преднізолон в дозі 0,25 мг/кг на добу або метилпреднізолон у зівставній дозі. Через 6 місяців спостереження досліджувані пацієнти були розділені на дві групи: група 1 - 29 хворих, в яких було констатовано покращення клінічного перебігу СН за критеріями NYHA - наявність I-го ФК або її відсутність; до 2-ї групи увійшли 18 пацієнтів, у яких не відбулося поліпшення ФК СН - хворі цієї групи характеризувались наявністю

II-го або тяжчого ФК СН. При цьому, пацієнтів, в яких все ж відбувалося покращення ФК СН, але не вище II-го, відносили 2-ї групи. Обстеження в обох групах проводилися в 1-й місяць від дебюту ГМ до призначення імуносупресивної терапії та через 6 місяців лікування.

Досліджувані хворі перебували на стаціонарному лікуванні у відділі некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ ННЦ "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України. Діагноз гострого міокардиту (ГМ) встановлювали на основі положень Робочої групи із захворювань міокарда та перикарда Європейського Товариства Кардіологів (2013 рік) і відповідно стандартів з діагностики і лікування серцево-судинних захворювань Асоціації кардіологів України [1, 2]. Діагноз гострого міокардиту було підтверджено за допомогою магнітно-резонансної томографії серця (МРТ) з відстроченим контрастуванням. У сумнівних випадках для виключення ішемічної хвороби серця проводили коронароентрикулографію або комп'ютерну томографію коронарних судин. Окрім імуносупресивної терапії всі пацієнти отримували стандартну терапію СН, співставну за дозами в обох підгрупах, що включала інгібітори АПФ, бета-блокатори, сечогінні, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів [9].

Лабораторні дослідження включали визначення в периферичній крові: активності реакції бласттрансформації лімфоцитів, індукованих міокардом (РБТЛм); аналіз частоти виявлення і середнього титру антитіл до міокарду (АТм) за допомогою реакції зв'язування комплексу, визначення вмісту імуноглобулінів (Ig) класів М та G методом Mancini та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), лімфоцитів з антигенними детермінантами CD8⁺, CD16⁺ та CD19⁺. Окрім цього проводили дослідження концентрації цитокінів в супернатантах мононуклеарних клітин за допомогою тест-системи "Цитокін": фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) та протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10).

Функціональний клас СН за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Серця (NYHA) оцінювали на основі тесту із 6-хвилинною ходьбою.

Вивчення функціонального стану серця проводили за допомогою трансторакальної ехокардіографії (ЕхоКГ) на ультразвуковому апараті Aplio Artida SSH - 880 CV, Toshiba Medical System Corporation (Японія). Величину ФВ ЛШ обчислювали біплановим методом дисків по Сімпсону [7].

МРТ серця проводили на апараті Toshiba Vantage Titan HSR 1,5 Тесла (Японія). Оцінювали зображення серця по короткій і довгій осі в 3-х режимах: Т1-зваженому через 1-2 хвилини після введення контрастної речовини, Т2-зваженому і режимі відстроченого контрастування через 10-15 хвилин після введення контрасту. В якості контрастної речовини використовували томовіст.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася з використанням програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, USA) і статистичної програми

Statistica for Windows v. 6.0 (Statsoft, USA). Вираховували середню величину (M), похибку середньої величини (m), критерій достовірності (t) і значення достовірності (p). Взаємозв'язок між перемінними визначали за допомогою параметричного кореляційного аналізу. Граничні значення показників і довірчі інтервали встановлювали на основі критерію Ст'юдента за допомогою розподілення досліджуваних показників за бінарною шкалою.

Результати. Обговорення

При проведенні порівняльного аналізу було встановлено, що до призначення лікування ГК обидві групи були співставними за вихідними показниками величини ФВ ЛШ, яка склала в середньому (36,2 \pm 2,3)% в 1-й групі та (34,8 \pm 2,3) у 2-й групі (p>0,05). Крім того, обидві групи були співставними також і за вихідними результатами 6-хвилинного тесту: величина пройденної дистанції в середньому становила (332,1 \pm 23,1) м в 1-й групі та (323,1 \pm 21,8) м у 2-й групі (p>0,05).

За результатами МРТ серця раннє контрастування на Т1 зображеннях та посилення інтенсивності сигналу на Т2 зображеннях, що є проявами активного запального процесу та свідчать про набряк і гіперемію міокарду, в обох групах виявлялися приблизно з однаковою частотою - у 92,6% випадків у 1-й групі й у 90% випадків у 2-й групі в дебюті захворювання. При цьому слід відмітити, що відстрочене контрастування на Т1 зображеннях, яке свідчить про фібротичні зміни міокарду і може бути присутнім одночасно зі змінами запального характеру, у хворих 2-ї групи спостерігалось у 45% випадків, у той час як в 1-й групі ці зміни виявлялись втричі рідше - лише в 14,8% випадків.

При вивченні показників імунного статусу в обох групах було виявлено суттєві відмінності. Так, у пацієнтів 1-ї групи було виявлено значно більш виражену ак-

Таблиця 1. Показники імунного статусу у хворих на гострий міокардит до початку курсу лікування ГК.

| Показники | Величина показника (M \pm m) в групах | |
|----------------------------------|---|-------------------|
| | 1-а група | 2-а група |
| Титр АТм, умов. од. | 20,2 \pm 1,7 | 13,8 \pm 1,3** |
| Вміст IgG, г/л | 15,30 \pm 1,22 | 13,88 \pm 1,42 |
| Вміст IgM, г/л | 2,72 \pm 0,30 | 1,84 \pm 0,24** |
| Вміст ЦІК, од.опт.пл. | 85,3 \pm 5,9 | 58,1 \pm 4,4** |
| Активність РБТЛм, % | 7,21 \pm 0,64 | 6,70 \pm 0,50 |
| Вміст CD8 ⁺ , x109/л | 0,55 \pm 0,06 | 0,49 \pm 0,05 |
| Вміст CD16 ⁺ , x109/л | 0,39 \pm 0,03 | 0,36 \pm 0,03 |
| Вміст CD19 ⁺ , x109/л | 0,23 \pm 0,02 | 0,17 \pm 0,01* |
| ФНП- α , пг/мл | 234,2 \pm 30,2 | 151,9 \pm 22,4* |
| ІЛ-1 β , пг/мл | 196,3 \pm 20,3 | 135,6 \pm 15,1* |
| ІЛ-10, пг/мл | 151,2 \pm 15,1 | 181,4 \pm 23,9 |

Примітки: різниця показників достовірна порівняно із тими в 1-й групі: * - p<0,05; ** - p<0,01.

тивність імунopatологічних реакцій, що проявлялось у стимуляції насамперед гуморальних аутоімунних механізмів (див. табл. 1).

Про вищу активність гуморальної ланки імунітету у хворих 1-ї групи в порівнянні з 2-ю групою свідчив на 31,7% вищий титр АТм ($p < 0,01$), на 32,4% і 31,9 більша концентрація відповідно ІgM та ЦІК ($p < 0,01$), а також на 26,1% більший вміст CD19+ лімфоцитів ($p < 0,05$), які при трансформації в плазматичну клітину відповідають за синтез антитіл. Крім того, в 1-й групі було виявлено більший вміст прозапальних цитокінів в супернатантах мононуклеарних клітин, а саме ФНП- α та ІЛ-1 β на 35,0 та 31,1 % відповідно ($p < 0,05$) у порівнянні з таким у 2-й групі, а вміст протизапального ІЛ-10 достовірно не відрізнявся. При цьому, показники клітинної ланки імунітету, а саме вміст цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8 $^+$), Т-кілерів (CD16 $^+$) та активність РБТЛм достовірно не відрізнялись.

Аналіз результатів досліджень через 6 місяців лікування ГК виявив достовірні відмінності відносно пройденої дистанції при проведенні тесту із 6-хвилинною ходьбою: в 1-й групі величина пройденої дистанції складала ($472,7 \pm 29,3$) м, а в 2-й групі цей показник склав ($362,5 \pm 27,0$) м ($p < 0,05$). Також в 1-й групі через 6 місяців лікування ГК величина ФВ ЛШ була вищою у порівнянні з такою в 2-й групі - показники становили ($47,2 \pm 3,1$) та ($39,5 \pm 3,0$) % відповідно ($p < 0,05$). Таким чином, в 1-й групі через 6 місяців було відмічено достовірний приріст величини ФВ ЛШ на 23,3% ($p < 0,01$), а в 2-й групі приріст цього показника склав лише 11,9% і не був достовірним. Отримані дані свідчать про суттєву позитивну динаміку щодо проявів СН на фоні лікування ГК у хворих з високою активністю імунopatологічних реакцій в дебюті захворювання.

Частота виявлення активних запальних змін при проведенні МРТ серця через 6 місяців від початку ГМ у 1-й групі знизилась до 40,7%, а фібротичні зміни у цих хворих виявлялись у 25,9% випадків. Друга група через 6 місяців лікування характеризувалася менш сприятливим перебігом захворювання - зміни запального характеру спостерігались у 70% випадків, а частота виявлення відстроченого контрастування, що свідчить про фібротичні зміни міокарду збільшилася з 45 до 65%.

Слід відзначити, що на фоні лікування ГК в 1-й групі через 6 місяців лікування відбулося значне зниження активності гуморальної ланки імунітету порівняно із показниками, визначеними в дебюті захворювання і представленими в таблиці 1: так, було відмічено зниження середнього титру АТм на 43,2% ($p < 0,01$), концентрації гострофазового ІgM на 30,4% ($p < 0,02$), вмісту ЦІК на 43,2% ($p < 0,01$). Крім цього, в 1-й групі через 6 місяців спостереження було встановлено зменшення вмісту прозапальних цитокінів - ФНП- α на 56,3% ($p < 0,001$) та ІЛ-1 β на 28,5% ($p < 0,05$), а також приріст вмісту протизапального ІЛ-10 на 25,8% ($p < 0,01$). У 2-й групі суттєвої динаміки імунopatологічних показників через

Таблиця 2. Роль імунopatологічних показників, визначених у 1-й місяць після початку міокардиту, щодо наявності І-го ФК СН або її відсутності через 6 місяців лікування глюкокортикоїдами.

| Показник в перший місяць від дебюту міокардиту | Відношення шансів (OR) |
|--|------------------------------------|
| IgM (> 2,5 г/л) | 1,76 (CI 0,92 - 2,05; $p < 0,05$) |
| ЦІК (> 75 од. опт. пл.) | 2,13 (CI 1,58 - 3,60; $p < 0,05$) |
| CD19+ (> 0,23x10 ⁹ /л) | 2,51 (CI 1,87 - 4,01; $p < 0,02$) |
| Титр АТм (> 20,0 умов. од) | 4,66 (CI 3,80 - 5,77; $p < 0,01$) |
| ФНП- α (> 200 пг/мл) | 6,09 (CI 4,86 - 7,39; $p < 0,01$) |
| ІЛ-1 β (> 150 пг/мл) | 6,18 (CI 4,96 - 7,69; $p < 0,01$) |

6 місяців виявлено не було.

При проведенні кореляційного аналізу показників, визначених в дебюті захворювання до призначення ГК, у 1-й групі було встановлено наявність зворотних зв'язків між величиною середнього титру АТм, а також концентрацією ІgM та величиною ФВ ЛШ ($r = -0,71$; $p < 0,01$) і ($r = -0,59$; $p < 0,02$) відповідно. Крім того, вміст ФНП- α і ІЛ-1 β також мав зворотні зв'язки з ФВ ЛШ - ($r = -0,57$; $p < 0,02$) і ($r = -0,49$; $p < 0,05$) відповідно. Таким чином, зниження систолічної функції ЛШ у 1-й групі мало чіткий зв'язок із активністю аутоімунних реакцій гуморального типу та підвищенням концентрації прозапальних цитокінів. Натомість у 2-й групі достовірних кореляційних зв'язків між імунopatологічними маркерами та ФВ ЛШ виявлено не було, однак слід відмітити наявність сильного кореляційного зв'язку між наявністю фібротичних змін міокарду ЛШ та зниженням його ФВ - ($r = -0,83$; $p < 0,01$).

Наступним етапом нашої роботи стало виявлення імунopatологічних маркерів, визначених в дебюті захворювання, що можуть слугувати предикторами покращення ФК СН після 6-місячного курсу імуносупресивної терапії. На основі вивчення критерія Ст'юдента та розподілення досліджуваних імунopatологічних показників за бінарною шкалою, було встановлено граничні значення цих показників, що слугували предикторами наявності І-го ФК СН або її відсутності у хворих 1-ї групи. В таблиці 2 представлено відношення шансів щодо ролі показників імунного статусу, визначених в перший місяць від дебюту ГМ, в наявності І-го ФК СН або її відсутності через 6 місяців імуносупресивної терапії.

Статистично значущу роль щодо високої вірогідності покращення ФК СН на фоні 6-місячного курсу лікування ГК було встановлено для концентрації ІgM >2,5 г/л та ЦІК >75 од. опт. пл., вмісту CD19+ >0,23x10⁹/л, титру АТм >18,0 умов. од., концентрацій ФНП- α >200 пг/мл та ІЛ-1 β >150 пг/мл визначених у 1-й місяць від дебюту ГМ. Особливо важливим, на наш погляд, став той факт, що відсутність фібротичних змін міокарду на МРТ серця до початку лікування ГМ, також мала суттєве прогностичне значення щодо ефективного використання ГК в аспекті відновлення ФК СН - 5,44 (CI 3,80 - 6,56; $p < 0,01$).

Таким чином, у результаті проведених досліджень

було встановлено що хворі 1-ї групи, які в дебюті захворювання характеризувались високою активністю імунопатологічних реакцій здебільшого гуморального типу, стали відповідачами на імуносупресію. Вірогідно в цій групі хворих систолічна дисфункція серця та клінічні прояви СН були обумовлені в першу чергу патологічним впливом антиміокардіальних антитіл та прозапальних цитокінів, що підтверджується результатами кореляційного аналізу. Як відомо ГК є досить потужним імуносупресивним засобом і своєчасне їх призначення призвело до значного зниження активності імунопатологічних реакцій, зокрема гуморального типу, результатом чого стало суттєве збільшення ФВ ЛШ та зменшення вираженості клінічних проявів СН.

З іншого боку в 2-й групі, в якій не спостерігалось достовірного збільшення ФВ ЛШ та поліпшення клінічного перебігу СН (за результатами 6-хвилинного тесту), очевидно, що імуносупресивна терапія виявляється малоєфективною. Це можна пояснити відсутністю значимого впливу імунопатологічних реакцій на систолічну функцію серця в цій групі. Вірогідними причинами низької ефективності ГК в 2-й групі на нашу думку можуть бути: наявність фібротичних змін у 45% пацієнтів вже в дебюті захворювання, активна реплікація вірусу в міокарді, відсутність точки прикладання їх ефекту внаслідок відносно невисокої активності імунопатологічної реакції. Призначення імуносупресивної терапії такої категорії хворих не є доцільним і може призвести до небажаних наслідків: активації реплікації вірусів в міокарді внаслідок пригнічення імунної відповіді, стимуляції фібротичних процесів із порушенням скоротливої функції серця, затримки рідини в організмі і перевантаження серця об'ємом, збільшення маси тіла і додаткового навантаження на серцевий м'яз, крім того, не слід забувати про досить великий спектр

побічних ефектів, пов'язаних з довготривалим використанням ГК.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У хворих з високою активністю імунопатологічних реакцій гуморального типу в дебюті міокардиту призначення імуносупресивної терапії ГК через 6 місяців лікування призводить до зниження активності аутоімунного ураження міокарду, поліпшення систолічної функції лівого шлуночка та покращення функціонального класу серцевої недостатності, натомість за помірної активності імунопатологічних реакцій та наявності фібротичних змін міокарду лікування ГК не призводить до значимого поліпшення скоротливої функції серця та покращення клінічного перебігу серцевої недостатності і супроводжується досить частим виявленням фібротичних змін міокарду при МРТ серця.

2. Встановлено предиктори покращення функціонального класу СН у разі призначення терапії ГК у хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка: концентрації імуноглобуліна М >2,5 г/л, CD19⁺ лімфоцитів >0,23x10⁹/л, фактора некрозу пухлини-α >200 пг/мл, інтерлейкіну-1β >150 пг/мл, вміст циркулюючих імунних комплексів >75 од. опт. пл., титр антитіл до міокарду >20,0 умов. од. до початку імуносупресивної терапії, а також відсутність фібротичних змін міокарду лівого шлуночка при МРТ серця.

Подальші дослідження, що стосуються використання імуносупресивної терапії для лікування гострого міокардиту, мають бути направлені на пошук критеріїв її ефективності та впровадження в клінічну практику чітких рекомендацій, що будуть містити показання і протипоказання до застосування такого підходу до ведення хворих з міокардитом.

Список посилань

1. Коваленко, В. М. Лутай, М. І., Сіренко, Ю.М. & Сичов, О.С. (Ред.). (2016). *Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування*. Київ: ПП ВМБ.
2. Caforio, A. L. P., Pankuweit, S., Arbustini, E., Basso, C., Gimeno-Blanes, J., Felix, S. B. ... Elliott, P. M. (2013). 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.*, 34, 2422-2436. doi: 10.1093/eurheartj/ehs210.
3. Frustaci, A. & Chimenti, C. (2015). Immunosuppressive therapy in myocarditis. *Circulation J.*, 79, 4-7. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1192.
4. Fung, G., Luo, H., Qin, Y., Yang, D. & McManus, B. (2016). *Myocarditis*. *Circ. Res.*, 118 (3), 496-514. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306573.
5. Guglin, M. D. & Nalamshty, L. (2012). Myocarditis: diagnosis and treatment. *Cardiovasc Med.*, 14, 637-651. doi: 10.1007/s11936-012-0204-7.
6. Lang, R., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afzal, J., Armstrong, A., Ernande L. ... Jens-Uwe Voigt. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification in adults: an update from the American Society of echocardiography and European Association of cardiovascular imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 28 (1), 3-38. Retrieved from <http://www.jse.gr.jp/ChamberQuantification2015.pdf>.
7. Lu, C., Qin, F., Yan, Y., Liu, T., Li, J. & Chen, H. (2016). Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cardiovasc. Med.*, 17, 631-637. doi: 10.2459/JCM.000000000000134.
8. Pollak, A., Kontorovich, A., Fuster, V. & Dec, W. (2015). Viral myocarditis - diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat. rev. cardiol.*, 12, 670-680. doi: 10.1038/nrcardio.2015.108.
9. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, S. ... van der Meer, P. (2016). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 37, 2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
10. Shauer, F., Gotsman, I., Keren, A., Zwas, D. R., Hellman, Y., Durst, R. & Admon, D. (2013). Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment. *J. Isr. Med. Assoc.*, 15 (3), 180-185. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23662385>.
11. Sinagra, G., Anzini, M., Pereira, N. L., Bassani, R., Finochiarro, G., Bartunek, J. & Merlo, M. (2016). Myocarditis in clinical practice. *Mayo Clin. Proc.*, 91 (9), 1256-1266. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.05.013>.

References

1. Kovalenko, V. M. Lutai, M. I., Sirenko, Yu.M. & Sychoy, O.S. (Red.). (2016). *Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia: klasyfikatsiia, standarty diahnozyky ta likuvannia. [Cardiovascular diseases: classification, standards of diagnosis and treatment]*. Kyiv: PP VMB - Kiev: PP VMB.
2. Caforio, A. L. P., Pankuweit, S., Arbustini, E., Basso, C., Gimeno-Blanes, J., Felix, S. B. ... Elliott, P. M. (2013). 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.*, 34, 2422-2436. doi: 10.1093/eurheartj/ehz210.
3. Frustaci, A. & Chimenti, C. (2015). Immunosuppressive therapy in myocarditis. *Circulation J.*, 79, 4-7. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1192.
4. Fung, G., Luo, H., Qin, Y., Yang, D. & McManus, B. (2016). Myocarditis. *Circ. Res.*, 118 (3), 496-514. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306573.
5. Guglin, M. D. & Nalamshetty, L. (2012). Myocarditis: diagnosis and treatment. *Cardiovasc Med.*, 14, 637-651. doi: 10.1007/s11936-012-0204-7.
6. Lang, R., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afzal, J., Armstrong, A., Ernande L. ... Jens-Uwe Voigt. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification in adults: an update from the American Society of echocardiography and European Association of cardiovascular imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 28 (1), 3-38. Retrieved from <http://www.jse.gr.jp/ChamberQuantification2015.pdf>.
7. Lu C., Qin F., Yan Y., Liu, T., Li, J. & Chen, H. (2016). Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cardiovasc. Med.*, 17, 631-637. doi: 10.2459/JCM.000000000000134.
8. Pollak, A., Kontorovich, A., Fuster, V. & Dec, W. (2015). Viral myocarditis - diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat. rev. cardiol.*, 12, 670-680. doi: 10.1038/nrcardio.2015.108.
9. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, S. ... van der Meer, P. (2016). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 37, 2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
10. Shauer, F., Gotsman, I., Keren, A., Zwas, D. R., Hellman, Y., Durst, R. & Admon, D. (2013). Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment. *J. Isr. Med. Assoc.*, 15 (3), 180-185. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23662385>.
11. Sinagra, G., Anzini, M., Pereira, N. L., Bassani, R., Finochiarro, G., Bartunek, J. & Merlo, M. (2016). Myocarditis in clinical practice. *Mayo Clin. Proc.*, 91 (9), 1256-1266. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.05.013>.

Чернюк С.В.

ОСНОВАНІЕ ІСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИОКАРДИТОМ

Аннотация. На сегодняшний день целесообразность назначения иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами у больных с миокардитом является одним из дискуссионных вопросов современной кардиологии. Целью работы было установить предикторы эффективности глюкокортикоидной терапии у больных с острым миокардитом. Обследовано 47 больных с острым миокардитом, которые в течение 6 месяцев получали иммуносупрессивную терапию глюкокортикоидами. Всем пациентам проводили исследование иммунного статуса, эхокардиографию и магнитно-резонансную томографию сердца. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения Excel XP и Statistica for Windows v. 6.0 с изучением критерия Стьюдента, параметрического корреляционного анализа и распределения исследуемых показателей по бинарной шкале. Установлено, что назначение иммуносупрессивной терапии больным с высокой активностью иммунопатологических реакций гуморального типа в дебюте миокардита через 6 месяцев лечения приводит к снижению активности аутоиммунного поражения миокарда, восстановлению систолической функции левого желудочка и улучшению функционального класса сердечной недостаточности. Выявлены предикторы улучшения функционального класса сердечной недостаточности на фоне иммуносупрессивной терапии: концентрация иммуноглобулина M > 2,5 г/л, CD19⁺ лимфоцитов > 0,23x10⁹/л, фактора некроза опухоли-α > 200 пг/мл, интерлейкина-1β > 150 пг/мл, содержание циркулирующих иммунных комплексов > 75 ед. опт. пл., титр антител к миокарду > 20,0 усл. ед. до начала иммуносупрессивной терапии, а также отсутствие фибротических изменений миокарда левого желудочка при МРТ сердца. Таким образом, установлены ранние прогностические маркеры эффективности глюкокортикоидной терапии у больных с острым миокардитом. Дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск четких критериев эффективности иммуносупрессивной терапии и внедрение в клиническую практику рекомендаций, которые будут содержать показания и противопоказания к ее проведению у больных с миокардитом.

Ключевые слова: острый миокардит, глюкокортикоиды, гуморальный иммунитет, сердечная недостаточность.

Cherniuk S.V.

RATIONALE FOR THE USE OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDITIS

Annotatoin. To date, the expediency of immunosuppressive treatment with corticosteroids in patients with myocarditis is one of the most controversial issues of modern cardiology. The purpose of the study was to establish predictors of corticosteroid therapy efficiency in patients with acute myocarditis. 47 patients with acute myocarditis were examined, who received immunosuppressive therapy for 6 months. All patients underwent for immune state assessment, echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. Statistical processing of the results was performed using Excel XP and Statistica for Windows v. 6.0 programming studying Student's criterion, parametric correlation analysis and distribution of the studied indicators by binary scale. It has been established that the appointment of immunosuppressive therapy in patients with high activity of immunopathological reactions of humoral type in the debut of myocarditis after 6 months of treatment leads to a decrease in the activity of autoimmune damage of the myocardium, recovery of left ventricular systolic function and improvement of heart failure functional class. The predictors of heart failure functional class improvement after 6-months of corticosteroid treatment were determined as: concentrations of immunoglobulin M > 2,5 g/l, CD19⁺ lymphocytes > 0,23x10⁹/l, tumor necrosis factor α > 200 pg/ml, interleukin-1β > 150 pg/ml, content of circulating immune complexes > 75 un. opt. sq., titre of antibodies to myocardium > 20.0 conv. un. before the start of immunosuppressive therapy, as well as the absence of fibrotic changes in the left ventricular myocardium on cardiac MRI. Thus, early prognostic markers of the effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with acute myocarditis were established. Further research should focus on the search for criteria of immunosuppressive therapy effectiveness and the introduction of clear recommendations for clinical practice that will contain indications and contraindications for its management in patients with myocarditis.

Key words: acute myocarditis, corticosteroids, humoral immunity, heart failure.