

цукрознижуючої терапії на частоту раку та виживаності. У жінок з цукровим діабетом 2 типу виявлено підвищений ризик раку молочної залози [OR = 3,30; 95% ДІ (2,59-4,22); p<0,001]. Ожиріння і декомпенсація цукрового діабету є факторами онкогенезу у хворих з діабетом 2 типу. Вплив різних видів гіпоглікемічної терапії на частоту і виживаність хворих на рак молочної залози не доведено. Виявлено більш високий ризик смерті від раку молочної залози до 5 років у жінок з цукровим діабетом 2 типу порівняно з пацієнтами без діабету [OR = 4,80; 95% ДІ (2,96-7,81); p<0,001].

Ключові слова: цукровий діабет, ризик раку, рак молочної залози, виживаність пацієнтів.

Стаття надійшла 2.07.18 р.

гіпоглікемічної терапії на частоту раку і виживаності. У жінок з цукровим діабетом 2 типу виявлено достовірне підвищення ризика раку молочної залози [OR = 3,30; 95% ДІ (2,59-4,22); p<0,001]. Ожиріння і декомпенсація цукрового діабету являються факторами онкогенезу у хворих з діабетом 2 типу. Вплив різних видів гіпоглікемічної терапії на частоту і виживаність хворих на рак молочної залози не доказано. Виявлен більш високий ризик смерті від раку молочної залози до 5 лет у лиц с сахарным діабетом 2 типа по сравнению с пациентами без діабета [OR = 4,80; 95% ДІ (2,96-7,81); p<0,001].

Ключевые слова: сахарный діабет, ризик раку, рак молочної залози, виживаність пацієнтів.

Рецензент Геращенко С.Б.

DOI 10.26724/2079-8334-2019-2-68-34-39

УДК: 616127-002-037-073+616.017

Т.І. Гавриленко, С.В. Чернюк, О.А. Підгайна, Н.О. Рижкова, Л.В. Якушко
ДУ «НЦІ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ

ВИЗНАЧЕННЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ І ПРОГНОСТИЧНОЇ РОЛІ ІМУНОЛОГІЧНИХ БІОМАРКЕРІВ У ПАЦІЄНТІВ З МІОКАРДИТОМ

e-mail: vertebrata@bigmir.net

Метою роботи було встановити діагностичні та прогностичні імунологічні біомаркери порушення структурно-функціонального стану серця та персистенції серцевої недостатності у хворих з міокардитом. Досліджено 70 пацієнтів з гострим міокардитом із серцевою недостатністю II або вище функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA) та зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), що складала $\leq 40\%$. Обстеження проводили в 1-й місяць від дебюту захворювання та через 12 місяців спостереження. Встановлено, що в дебюті захворювання міокардит характеризується наявністю активних запальних змін міокарду, які виявляються при магнітно-резонансній томографії серця і супроводжуються активацією імунопатологічних реакцій клітинного і гуморального типу, синтезом ефektorних Т-лімфоцитів, антиміокардіальних антитіл та прозапальних цитокінів, що обумовлює дилатацію та систолічну дисфункцію ЛШ. Доведено вплив високого вмісту антиміозинових антитіл ($\geq 3,0$ од. опт.) та антитіл до β_1 -адренорецептора ($\geq 0,35$ од. опт.) в 1-й місяць від дебюту міокардиту на наявність активних запальних змін міокарду (набряку та гіперемії) через 12 місяців спостереження та високої активності сенсibiliзованих до тканини міокарду Т-лімфоцитів ($\geq 7,0\%$) в 1-й місяць від дебюту міокардиту на наявність систолічної дисфункції ЛШ (ФВ $\leq 40\%$) через 12 місяців.

Ключові слова: міокардит, імунний статус, антитіла до міокарду, цитокіни, структурно-функціональний стан серця.

Робота є фрагментом НДР «Провести аналіз біомаркерів міокардиту та встановити предиктори його трансформації в дилатаційну кардіоміопатію» (№ держреєстрації 0118U003026).

На сьогоднішній день міокардит багатьма провідними вітчизняними і зарубіжними вченими розглядається як одна з найбільш складних проблем кардіології з точки зору діагностики, прогнозування перебігу та вибору оптимальної тактики лікування. Труднощі діагностики міокардиту обумовлені широким розмаїттям клінічної симптоматики, непередбачуваним перебігом та необхідністю застосування лабораторних і інструментальних методів дослідження, що однак не гарантує встановлення вірного діагнозу. Основним принципом діагностики міокардиту є застосування комплексного підходу, що включає дослідження імунного статусу, електрокардіографію і холтеровське моніторування ЕКГ, ехокардіографію та найсучасніші методики візуалізації серця - магнітно-резонансну томографію або однофотонну чи позитронну емісійну томографію [2, 3, 4, 12].

Тим не менше, слід зауважити, що нові можливості для вдосконалення діагностики та прогнозування перебігу міокардиту відкриваються завдяки останнім дослідженням щодо ролі імунопатологічних реакцій з проявами аутоімунізації, гіперреакції, імуносупресії в організмі хворого як патогенетичної основи запального процесу в міокарді [5, 6, 8]. Тому актуальним є з'ясування зв'язку між аутоімунним ураженням серцевого м'язу та прогресуванням структурно-функціональних змін серця, що при несприятливому перебігу захворювання супроводжуються наявністю резистентної серцевої недостатності (СН) та завершуються формуванням фенотипу дилатаційної кардіоміопатії [7, 10, 12].

За кілька останніх десятиліть проведена велика кількість досліджень, які підтверджують провідну роль антиміокардіальних антитіл, імуноглобулінів різних класів, прозапальних і протизапальних цитокінів, реакцій клітинного імунітету та інших біомаркерів в прогресуванні дисфункції серця при міокардиті [2, 13, 14]. При цьому слід відзначити, що визначення рівнів

імунологічних та інших біомаркерів при міокардиті має більше не діагностичну, а прогностичну цінність щодо розвитку і прогресування СН і повинно виконуватись та аналізуватись в динаміці захворювання [6, 10].

В патогенезі запальних захворювань міокарда поряд з прямою пошкоджувальною дією інфекції або токсичного фактору важлива роль відводиться аутоімунним порушенням. Наявність антиміокардіальних антитіл у хворих з міокардитом, а також високий ризик розвитку дилатаційної кардіоміопатії при наявності високого титру антитіл підтверджує аутоімунну природу запальних захворювань міокарду. Вважається, що основним призначенням імунітету є не тільки боротьба з мікроорганізмами, більшу частину яких імунна система не знищує, а ідентифікація і зберігання динамічної складності «свого» антигенного складу на протязі всього життя. З цих позицій аутоімунітет можна розглядати як найважливіший інструмент очищення організму від постійно відмираючих клітин і шкідливих продуктів обміну. В результаті аномальні рівні аутоантитіл в сироватці крові можуть слугувати маркерами початкових патологічних процесів в будь-яких органах і тканинах, в тому числі в міокарді.

Метою роботи було встановити діагностичні та прогностичні імунологічні біомаркери порушення структурно-функціонального стану серця та персистенції серцевої недостатності у хворих з міокардитом.

Матеріал та методи дослідження. Досліджено 70 пацієнтів з гострим міокардитом – 45 (64,3 %) чоловіків і 25 (35,7 %) жінок, середній вік ($37,2 \pm 2,3$) роки, які знаходились на стаціонарному лікуванні у відділі некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України з 2016 по 2018 роки. Обстеження проводили в 1-й місяць від дебюту захворювання та через 12 місяців спостереження. Всі досліджувані пацієнти мали СН II або вище функціонального класу (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації серця (НУНА) та знижену фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), що складала $\leq 40\%$ згідно актуальних на день включення в дослідження стандартів з діагностики і лікування серцево-судинних захворювань [1].

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб – 13 (65 %) чоловіків і 7 (35 %) жінок, середній вік ($40,1 \pm 2,7$) роки.

Діагностику міокардиту здійснювали на основі положень Робочої групи із захворювань міокарда та перикарда Європейського Товариства Кардіологів (від 2013-го року) і відповідного проекту рекомендацій з діагностики та лікування міокардиту Асоціації кардіологів України [1, 18]. Обстеження і лікування досліджуваних хворих проводили на основі Стандартів з діагностики і лікування серцево-судинних захворювань Всеукраїнської Асоціації кардіологів за 2018 рік [1]. Всі пацієнти дали добровільну письмову згоду на проведення досліджень і були проінформовані про характер обстежень, що проводяться.

Пацієнти отримували стандартну терапію СН, включаючи інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) та бета-блокатори в співставних дозах, сечогінні, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів [11]. При наявності відповідних показань призначалися антикоагулянти і антиаритмічні засоби. Глюкокортикоїди, цитостатичні препарати та інші лікарські засоби, що здійснюють прямий вплив на імунологічну реактивність організму, включені в дане дослідження хворі, не отримували.

Імунологічні дослідження проводили у відділі імунології та біохімії ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. В периферичній крові, взятій натще, визначали:

1. Кількість і відсотковий вміст лімфоцитів (Лф) із антигенними детермінантами $CD3^+4^+$, $CD3^+8^+$, $CD3^+16^+$, $CD3^+19^+$ на проточному цитофлюориметрі (Becton Dickinson, США);

2. інтенсивність проліферативної відповіді лімфоцитів на специфічний антиген міокарду за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛм) морфологічним методом;

3. рівні прозапальних цитокінів – 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;

4. частоту виявлення і середній титр антитіл до міокарду (АТм) за допомогою реакції зв'язування комплементу (РЗК);

5. кардіоспецифічні антитіла до L-міозину та $\beta 1$ -адренорецепторів за допомогою тест-системи ЕЛІ-Вісцеротест «Імункулус»;

Дослідження структурно-функціонального стану серця всім пацієнтам здійснювали за допомогою трансторакальної ехокардіографії (ЕхоКГ) на ультразвуковому діагностичному апараті

Aplio Artida SSH – 880 CV, Toshiba Medical System Corporation (Японія). У 2D- режимі в період систоли та діастоли обчислювали кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ, співвідносили до площі поверхні тіла і отримували індексований показник – ІКДО ЛШ, ФВ ЛШ оцінювали біплановим методом дисків по Сімпсону [9].

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 (T1 ранне контрастування) та режимі T1 відстроченого контрастування через 10–15 хв. після введення контрастного розчину. В якості контрастної речовини використовували томовіст.

Для статистичної обробки даних була створена комп'ютерна база даних за допомогою 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). 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 визначення критерію χ^2 Пірсона для 1-го ступеня свободи та точного критерію Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення. При проведенні порівняльного аналізу показників клітинної ланки імунітету було встановлено, що у хворих на міокардит вміст Т-Лф кілерів/супресорів ($CD3^+8^+$), Т-Лф з природною кілерною активністю ($CD3^+16^+$) та кількість сенсibilізованих до тканини міокарду лімфоцитів (за активністю РБТЛм) в 1-й місяць від дебюту захворювання були більшими на 32,2; 29,3 та 48,0 % ($P < 0,01$) відповідно у порівнянні з такими через 12 місяців спостереження (див. табл. 1). Встановлені відмінності свідчать про більш активну аутосенсibilізацію Т-Лф до тканин міокарду та їх більшу цитотоксичну активність в гострій стадії міокардиту. При цьому вміст всіх досліджуваних показників клітинної ланки імунітету в 1-й місяць від дебюту захворювання достовірно відрізнявся від аналогічних в контрольній групі.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика показників клітинної і гуморальної ланок імунітету у хворих з міокардитом

Показники	Величина показника (M±m)		
	1-й місяць	через 12 міс.	Референтні значення
Активність РБТЛм, %	8,03 ± 0,48	4,18 ± 0,32**	3,30 ± 0,25**°
Вміст Т-кілерів/супресорів ($CD3^+8^+$), $\times 10^9$ /л	0,56 ± 0,05	0,38 ± 0,04**	0,39 ± 0,04**
Вміст Т-лімфоцитів з природною кілерною активністю ($CD3^+16^+$), $\times 10^9$ /л	0,41 ± 0,04	0,29 ± 0,03**	0,30 ± 0,03*
Вміст В-лімфоцитів ($CD3^+19^+$), $\times 10^9$ /л	0,24 ± 0,02	0,18 ± 0,02*	0,17 ± 0,01*
Титр АТм, умов. од.	17,2 ± 1,4	12,8 ± 1,3*	11,5 ± 1,2**
Антиміозинові АТ, од. опт. пл	3,84 ± 0,24	2,62 ± 0,22**	1,43 ± 0,32**°
АТ до β_1 -адренорецептора, од. опт. пл.	0,43 ± 0,04	0,33 ± 0,03*	0,29 ± 0,03**

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно із такими в 1-й місяць: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$. Різниця показників достовірна порівняно із такими через 12 місяців: ° – $P < 0,05$.

При дослідженні показників гуморальної ланки імунітету було встановлено, що частота виявлення АТм в дебюті захворювання склала 64,2 %, в той час як через 12 місяців АТм виявлялись лише у 28,6 % хворих, в контрольній групі АТм виявлялись в 5 % випадків (у одного пацієнта). При цьому середній титр АТм, визначений в 1-й місяць, був вищим на 25,6 % ($P < 0,02$) в порівнянні з таким через 12 місяців спостереження.

Крім цього, було досліджено концентрації кардіоспецифічних антитіл і встановлено, що в 1-й місяць від початку міокардиту спостерігався більший на 32,7% ($P < 0,01$) вміст антитіл до L-міозину та антитіл до β_1 -адренорецептора на 23,3% ($P < 0,05$) у порівнянні з такими через 12 місяців, що свідчить про поліклональну імунореактивацію, яка спостерігається при таких інфекційних процесах, яким є гострий міокардит.

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 більш високим вмістом антиміокардіальних антитіл та більшою активністю сенсibilізованих Т-лімфоцитів.

На наступному етапі дослідження імунологічних біомаркерів нами було вивчено концентрації прозапальних і протизапальних цитокінів у хворих з міокардитом (табл. 2).

Порівняльна характеристика вмісту цитокінів в сироватці крові у хворих з міокардитом

Показники	Величина показника (M±m) в групах		
	1-й місяць	через 12 міс.	Референтні значення
ІЛ-6, пг/мл	14,2 ± 1,3	11,2 ± 0,9 *	2,8±0,7**°
ІЛ-17А, пг/мл	13,20 ± 0,92	7,12 ± 0,52**	2,03±0,81**°
ФНП-α, пг/мл	17,2 ± 1,1	9,2 ± 0,8**	0,6±0,4**°
ІЛ-10, пг/мл	12,1 ± 1,1	24,1 ± 2,2**	1,8 ± 0,6**°

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно із такими в 1-й місяць: * – P < 0,05; ** – P < 0,01; Різниця показників достовірна порівняно із такими через 12 місяців: ° – P < 0,01.

За результатами порівняльного аналізу було встановлено, що в дебюті міокардит характеризувався найбільшим вмістом прозапальних цитокінів в сироватці крові: в 1-й місяць спостерігався значно підвищений рівень ІЛ-6, ІЛ-17А, ФНП-α відносно референтних значень. Через 12 місяців спостереження вміст ІЛ-6 та ІЛ-17А знизився 21,1% та 46,1% відповідно (P < 0,05-0,01), концентрація ФНП-α знизилась на 46,% (P < 0,01), тоді як концентрація ІЛ-10 в дебюті захворювання була в двічі нижчою в порівнянні з такою через 12 місяців. Отримані результати свідчать, що в дебюті міокардита спостерігається активна імунозапальна реакція, яка через 12 місяців лікування стає набагато менш вираженою.

При вивченні динамічних змін структурно-функціонального стану серця було встановлено, що в 1-й місяць від дебюту міокардита ІКДО ЛШ становив 105,7 ± 6,9 мл/м², а величина ФВ ЛШ складала 33,7 ± 2,2 %. Через 12 місяців на фоні лікування відмічалось достовірне зменшення ІКДО ЛШ до 86,4 ± 5,4 мл/м² (P < 0,05) та приріст ФВ ЛШ до 41,7 ± 2,6% (P < 0,02).

Аналіз результатів МРТ серця показав, що в гострому періоді у більшості хворих з міокардитом виявляються активні запальні зміни, про що свідчить виявлення раннього контрастування на T1-зважених зображеннях в 64,7% випадків та посилення інтенсивності сигналу на T2-зважених зображеннях, що характеризують відповідно набряк і гіперемію міокарду (рис. 1). Натомість через 12 місяців спостереження частота виявлення активних запальних змін зменшилась вдвічі, при цьому значно частіше виявлялись фібротичні зміни міокарду, свідченням чого була наявність відстроченого контрастування в 63,5% випадків.

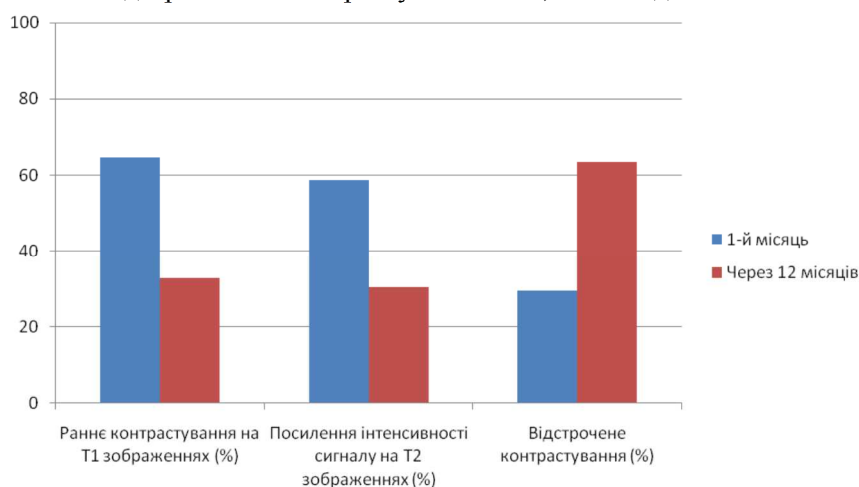


Рис. 1. Еволюція змін при МРТ серця у хворих з міокардитом протягом 12-ти місячного спостереження.

антиміозинних АТ ($\geq 3,0$ од. опт. пл.) та АТ до β_1 -адренорецептора ($\geq 0,35$ од. опт. пл.) в 1-й місяць від дебюту міокардиту на наявність активних запальних змін міокарду (набряку та гіперемії) через 12 місяців спостереження – (P = 0,023) та (P = 0,031) відповідно. Отримані дані було підтверджено за допомогою критерію χ^2 Пірсона, що склав для антиміозинних 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, було доведено вплив високої сенсibiliзації лімфоцитів до тканин міокарду (РБТЛм $\geq 7,0$ %) в 1-й місяць від дебюту міокардиту на наявність систолічної дисфункції ЛШ (ФВ ≤ 40 %) через 12 місяців спостереження – значення точного критерію Фішера склало (P = 0,041).

В обговоренні отриманих результатів слід зазначити, що дослідження показників імунного статусу у хворих з міокардитом в дебюті захворювання виявило високу прогностичну цінність таких імунологічних біомаркерів як специфічні антитіла до кардіального міозину та до β_1 -адренорецептора, а також сенсibiliзованих до міокардіальної тканини Т-лімфоцитів, щодо

При проведенні кореляційного аналізу було встановлено, що високий вміст антиміозинних АТ та АТ до β_1 -адренорецептора в 1-й місяць від дебюту захворювання асоціювався зі зниженою ФВ ЛШ через 12 місяців спостереження ($r = -0,76$ та $r = -0,71$ відповідно; P < 0,01).

Шляхом визначення точного критерію Фішера було доведено вплив високого вмісту

довготривалої персистенції запального процесу в міокарді та порушення скоротливої здатності ЛШ. Очевидно, що об'єм запального ураження міокарду ЛШ кардіоспецифічними антитілами, сенсibilізованими лімфоцитами та прозапальними цитокінами в дебюті захворювання має суттєве значення для подальшого перебігу міокардиту і прогнозу у конкретного пацієнта. В цьому аспекті, на нашу думку, важливість отриманих результатів полягає в тому, що висока активність імунopatологічних реакцій в дебюті міокардиту могла б слугувати основою для розробки переліку показань до призначення імуносупресивної терапії цій категорії хворих. До того ж, отримані результати можуть бути підґрунтям для відбору пацієнтів для проведенням подальших досліджень із вивченням впливу імуносупресивної терапії на аутологічну реактивність імунної системи і показники структурно-функціонального стану серця у хворих з гострим міокардитом

Таким чином, в результаті проведених досліджень було встановлено, що в дебюті захворювання міокардит характеризується активацією імунopatологічних реакцій: синтезом ефektorних сенсibilізованих до міокарду Т-лімфоцитів, антиміокардіальних аутоантител та гіперпродукцією прозапальних цитокінів. Висока активність імунopatологічних реакцій в 1-й місяць від початку міокардиту асоціюється з дилатацією та систолічною дисфункцією ЛШ і наявністю активних запальних змін міокарду як в дебюті захворювання, так і через 12 місяців спостереження.

Висновки

1. Встановлено, що в дебюті захворювання міокардит характеризується наявністю активних запальних змін міокарду, які виявляються при МРТ серця і супроводжуються активацією імунopatологічних реакцій клітинного і гуморального типу, синтезом ефektorних Т-лімфоцитів, антиміокардіальних антител та прозапальних цитокінів, що обумовлює дилатацію та систолічну дисфункцію ЛШ.

2. Доведено прямий вплив високого вмісту антиміозинових АТ ($\geq 3,0$ од. опт.) та АТ до β_1 -адренорецептора ($\geq 0,35$ од. опт.) в 1-й місяць від дебюту міокардиту на наявність активних запальних змін міокарду (набряку та гіперемії) через 12 місяців спостереження та високої активності РБТЛм ($\geq 7,0\%$) в 1-й місяць від дебюту міокардиту на наявність систолічної дисфункції ЛШ (ФВ $\leq 40\%$) через 12 місяців.

Список літератури

1. Kovalenko VM, Lutay MI, Sirenko YUM, Sychoy OS. Cardio-vascular diseases: classification, diagnostic and treatment standards. Kyiv, MORION; 2016. 223 p. [in Ukrainian].
2. 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; 34: 2422–2436.
3. Fung G, Luo H, Qiu Y, Yang D, McManus B. Myocarditis. Circ. Res. 2016; 118: 496–514.
4. Heymans S. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. J. Am. Coll. Cardiol. 2016; Vol. 68: 2348–2364.
5. Huber SA. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: etiology and pathogenesis. Curr. Pharm. Des. 2016; 22: 408 – 426.
6. Grun S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S. Long-term follow-up of biopsy-proven myocarditis. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 59 (18): 1604-1615.
7. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M et al. Update on myocarditis. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 59 (9): 779-792.
8. Krejci J, Mlejnek D, Sochorova D., Nemecek P. Inflammatory cardiomyopathy: a current view on pathophysiology, diagnosis and treatment. BioMed Res. Int. 2016; Article ID 4087632.
9. 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 Association of cardiovascular imaging. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2015; 28(1): 1 – 38.
10. Mahrholdt H, Greulich S. Prognosis in myocarditis J. Am. Col. Cardiol. 2017; 70: 1988–1990.
11. 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.
12. Sinagra GF, Anzini M, Pereira NL, Bussani R, Finochiarro G. et al. Myocarditis in clinical practice. Mayo Clin. Proc. 2016; 91(9): 1256-1266.
13. Van Linthout S, Tchoepe C. Viral myocarditis: a prime example for endomyocardial biopsy-guided diagnosis and therapy. Curr. Opin. Cardiol. 2018; 33:325-333.
14. Yang Y, Lv J, Jiang S, Ma Z, Wang D. et al. The emerging role of Toll-like receptor 4 in myocardial inflammation. Cell death and disease. 2016; 7. e2234.

Реферати

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ РОЛИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С МИОКАРДИТОМ

Гавриленко Т.И., Чернюк С.В., Подгайна Е.А., Рыжкова Н.А., Якушко Л.В.

Целью работы было установить диагностические и прогностические иммунологические биомаркеры нарушения

THE ASSESSMENT OF DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF IMMUNOLOGIC BIOMARKERS IN PATIENTS WITH MYOCARDITIS

Gavrilenko T.I., Cherniuk S.V., Pidgaina O.A., Ryzhkova N.A., Yakushko L.V.

The aim of the study was to establish immunologic biomarkers of the heart structural and functional

структурно-функціонального стану серця і персистенції серцевої недостатності у пацієнтів з міокардитом. Исследовано 70 пацієнтів з острым міокардитом с серцевою недостатністю II или выше функціонального класу по класифікації Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA) и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), которая составила $\leq 40\%$. Обследование проводили в 1-й месяц от дебюта заболевания и через 12 месяцев наблюдения. Установлено, что в дебюте заболевания миокардит характеризуется наличием активных воспалительных изменений миокарда, которые выявлялись при магнитно-резонансной томографии сердца и сопровождались активацией иммунопатологических реакций клеточного и гуморального типа, синтезом эффекторных Т лимфоцитов, антимиокардиальных антител и провоспалительных цитокинов, что обусловило дилатацию и систолическую дисфункцию ЛЖ. Доказано влияние высокого содержания актомиозиновых антител ($\geq 3,0$ ед. опт. пл.), антител к $\beta 1$ -адренорецептору ($\geq 0,35$ ед. опт. пл.) в 1-й месяц от дебюта миокардита на наличие активных воспалительных изменений миокарда (отека и гиперемии) через 12 месяцев наблюдения, а также высокой активности сенсibilизированных к ткани миокарда Т-лимфоцитов ($\geq 7,0\%$) в 1-й месяц от дебюта миокардита на наличие систолической дисфункции ЛЖ (ФВ $\leq 40\%$) через 12 месяцев.

Ключевые слова: миокардит, иммунный статус, антитела к миокарду, структурно-функціональное состояние сердца.

Стаття надійшла 5.08.18 р.

impairment and heart failure persistence in patients with myocarditis. We studied 70 patients with acute myocarditis and heart failure II or above NYHA class and left ventricular (LV) ejection fraction (EF) $\leq 40\%$. The examination was performed in the 1-st month from the disease onset and after 12 months of follow-up. It was established that in the debut of the disease myocarditis is characterized by the presence of active inflammatory changes in the myocardium, which were detected by cardiac magnetic resonance imaging and accompanied by the activation of immunopathological reactions of cell and humoral type, synthesis of effector T- lymphocytes, anti-myocardial antibodies and proinflammatory cytokines, which caused dilatation and systolic LV dysfunction. The high content of anti-myosin antibodies (≥ 3.0 opt. sq. units) and antibodies to $\beta 1$ -adrenergic receptors (≥ 0.35 opt. sq. units) on the 1-st month from the onset of myocarditis was associated with active inflammatory changes of the myocardium (oedema and hyperemia) after 12 months of follow-up and high activity of sensitized to myocardium T lymphocytes ($\geq 7.0\%$) in the 1-st month from the debut of myocarditis was followed by the presence of LV systolic dysfunction (EF $\leq 40\%$) after 12 months.

Key words: myocarditis, immune state, antibodies to myocardium, morphofunctional condition of heart.

Рецензент Скрипник І.М.

DOI 10.26724/2079-8334-2019-2-68-39-43

УДК 616-658+616.055+616.89-008.42+616.89-008.44+616.12-009.86+616.211-008+616.34

С.І. Генік¹, В.А. Гриб¹, О.О. Дорошенко¹, Л.Т. Максимчук¹, С.М. Генік¹, Я.І. Генік²

¹Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ

²Івано-Франківська обласна клінічна лікарня, Івано-Франківськ

НЕМОТОРНІ ПРОЯВИ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

e-mail: sofia2185@gmail.com

Для хвороби Паркінсона (ХП) характерний широкий спектр немоторних симптомів (НМС), оцінка яких може допомогти в диференційній діагностиці різних видів паркінсонізму. Все частіше з'являються повідомлення про гендерні та вікові відмінності НМС при ХП та їх особливі відношення до моторних феноменів захворювання. Обстежено 44 хворих старшої вікової групи (60-74 років) з найбільш вираженими НМС згідно уніфікованої шкали оцінки ХП (UPDRS) (по'язаними із ХП, а не з іншими захворюваннями), без рухових ускладнень, яким додатково проведено оцінку стану з використанням Шкали для оцінки немоторних проявів ХП (Non-Motor Symptom assessment scale for Parkinson's Disease (NMS-PD)). Загальні показники за шкалою NMS-PD в групі жінок з ХП були вищими, ніж в чоловіків ($p=0,038$), та відповідно у 13,2 та 8,5 разів перевищували показники в групі контролю ($p=0,002$). Відмічено, що спектр НМС у обстежених гендерних групах дещо відрізняється, зокрема показник за доменом "сечовипускання" у групі жінок достовірно підвищувався порівняно з групою чоловіків ($p=0,003$). Найбільш істотні кореляційні зв'язки ($p<0,05$) спостерігалися між МС та такими НМС, як "серцево-судинні порушення, включаючи падіння", "сон / стомлюваність", "сексуальна функція", "різне" у групі чоловіків, та "настрій / пізнання", "шлунково-кишковий тракт", "сечовипускання" у групі жінок. Результати проведеного дослідження показали, що спектр НМС у різних статевих групах з ХП приблизно однаковий. Однак, у жінок додатково спостерігаються розлади уваги та пам'яті, а сечовипускання порушується в більшій мірі, ніж в чоловіків. Вважаємо, що у обстежених пацієнтів спостерігався особливий підтип ХП з переважанням НМС, що потребує окремого підходу до діагностики та лікування.

Ключові слова: немоторні симптоми, хвороба Паркінсона, шкала для оцінки немоторних проявів хвороби Паркінсона, моторні симптоми хвороби Паркінсона.

Робота є фрагментом НДР «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи та обміну речовин», № державної реєстрації 0115U007142.

Для ХП характерний широкий спектр НМС, в тому числі закрепи, розлади сну, зору та нюху, настрою та кардіальної функції [3, 10, 15]. Вони можуть виникати як задовго до виникнення МС, так і з'являтися під час розгорнутої клінічної картини, значно погіршуючи якість життя пацієнтів [6, 10, 14]. Оцінка немоторних феноменів може бути вирішальною для диференціації різних видів паркінсонізму. Зокрема, є дані про ефективність дослідження нюхової функції, візуалізації дофамінового транспортера, кардіальної скінтиграфії симпатичної іннервації для підтвердження