

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ АСПЕКТИ У ХВОРИХ НА МІОКАРДИТ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

©К. В. Миндзів, Н. І. Ярема

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Міокардит, що належить до групи запальних захворювань серцевого м'язу, за оцінкою Всесвітньої федерації серця, є однією з провідних причин раптової смерті, дилатаційної кардіоміопатії та застійної серцевої недостатності.

Мета – проаналізувати клінічні прояви хронічного міокардиту в дорослих пацієнтів різного віку та статі, залежно від фракції викиду, а також дослідити динаміку маркерів запалення і лізису кардіоміоцитів, серцевої недостатності та їх зв'язок із фактором росту фібробластів FGF-23.

Матеріал і методи. В обстеження включили 65 хворих з хронічним міокардитом, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні та амбулаторному лікуванні в кардіодиспансері Тернопільської обласної клінічної лікарні впродовж 2019–2022 років. Хворим проводили клініко-анамнестичне та лабораторно-інструментальне обстеження. Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів у програмі StatSoft Statistica v 10.0.

Результати. У хворих на хронічний міокардит із помірно зниженою та зниженою ФВ ЛШ запальний синдром проявлявся зростанням ШОЕ і фібриногену порівняно з контрольною групою. Цитолітичний синдром проявлявся достовірним підвищенням КФК-МВ у всіх груп обстежених пацієнтів із хронічним міокардитом, незалежно від величини ФВ ЛШ, а підвищення тропоніну Т, порівняно з контролем, було достовірним лише у групі хворих на ХМ із помірно зниженою і зниженою ФВ ЛШ. Установлена пряма достовірна кореляція FGF-23 з СРП ($r=0,410513$, $p=0,001$) та з фібриногеном ($r=0,462285$, $p=0,001$), що підтверджує роль хронічного запального процесу в активації профіброзних процесів у міокарді. У хворих на хронічний міокардит виявлена пряма достовірна кореляція середньої сили між FGF-23 і NT-proBNP ($r=0,495400$, $p=0,0001$), що відображає участь профіброзних процесів у прогресуванні серцевої недостатності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: міокардит; запальна кардіоміопатія; діагностика; фіброз; фактор росту фібробластів FGF-23; серцева недостатність; аритмії.

Вступ. Міокардит, що належить до групи запальних захворювань серцевого м'язу, за оцінкою Всесвітньої федерації серця, є однією з провідних причин несподіваної раптової смерті, дилатаційної кардіоміопатії та застійної серцевої недостатності [1, 2]. При запальному процесі з фіброзом, але без некрозу кардіоміоцитів, який триває більше 6 місяців, перебіг міокардиту визначається як хронічний. Після завершення імунопатологічної реакції, яка виникає в організмі на проникнення в міокард вірусів чи інших тригерних факторів, відбувається не лише елімінація вірусів, а й пошкодження структури міокардіальної тканини, в тому числі кардіоміоцитів, ендотеліоцитів, компонентів міжклітинного матриксу тощо. При цьому на перший план в клінічних проявах виступає дисфункція міокарда, яка періодично маніфестує збільшенням розмірів серця, натомість ознаки запальної реакції і прояви цитолітичного синдрому, здебільшого, не виражені [3]. В науковій літературі все частіше обговорюється патологічний стан міокарда при хронічному міокардиті, який окреслюється як запальна кардіоміопатія, що має ознаки міокардиту в поєднанні з серцевою дисфункцією та зміною параметрів лівого шлуночка і його ремоделюванням. Цей розлад пов'язаний з несприятливим прогнозом унаслідок розвитку дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), серце-

вої недостатності (СН) або аритмії. Хворі на хронічний міокардит перебувають у групі ризику підвищеної летальності або є кандидатами на трансплантацію серця [4]. Причини, з яких частина пацієнтів з міокардитом одужують без залишкового пошкодження міокарда, тоді як у інших розвиваються хронічний міокардит, запальна кардіоміопатія з подальшою дилатаційною кардіоміопатією, на сьогодні залишаються незрозумілими [5].

Метою нашого дослідження було проаналізувати клінічні прояви хронічного міокардиту в дорослих пацієнтів різного віку та статі залежно від фракції викиду, а також дослідити динаміку маркерів запалення і лізису кардіоміоцитів, серцевої недостатності та їх зв'язок із фактором росту фібробластів FGF-23.

Матеріал і методи дослідження. В обстеження включили 65 хворих із хронічним міокардитом, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні і на амбулаторному лікуванні в кардіодиспансері Тернопільської обласної клінічної лікарні впродовж 2019–2022 років. Вік хворих коливався від 18 до 68 років й у середньому склав ($42,6 \pm 1,3$) років. Розподіл хворих за статтю виявив перевагу хронічного міокардиту серед чоловіків – 52 (80,0 %), жінок було 13 (20,0 %).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Хворим проводили клініко-анамнестичне та лабораторно-інструментальне обстеження. Тяжкість перебігу захворювання визначали на підставі стадії СН та функціонального класу (ФК) СН за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA), наявності систолічної дисфункції серця та життєво небезпечних порушень ритму і провідності. Діагноз хронічного міокардиту підтверджувався після розгорнутого клінічного обстеження із застосуванням лабораторних, інструментальних досліджень згідно з Рекомендаціями надання допомоги хворим на міокардит Асоціації кардіологів України 2014 р., а також з урахуванням рекомендацій Європейської асоціації кардіологів «Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy» (ESC) 2020 р. [1, 4]. З лабораторних параметрів оцінювали показники маркерів запалення, зокрема, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивний протеїн (СРП), фібриноген, маркери цитолізу кардіоміоцитів – креатинфосфокіназу МВ (КФК-МВ) і тропонін Т та маркер серцевої недостатності – натрійуретичний пептид (NT-pro BNP). Також було проведено визначення С-кінцевого фрагмента фактора росту фібробластів Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) за допомогою набору ІФА для *in vitro* кількісного визначення концентрації FGF-23 людини в сироватці крові.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, зіставних за віком та статтю з обстеженими пацієнтами.

Дослідження проведене після підписання поінформованої згоди пацієнтів та виконане з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінкською декларацією (1964–2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів у програмі StatSoft Statistica v 10.0., при відомому числі спостережень (n). Критичний рівень значущості «р» при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні вважали $p < 0,05$. Для визначення відмінностей між кількісними ознаками використовували критерій Манна – Уїтні. Для визначення міри статистичної залежності між показниками обчислювали коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

Результати й обговорення. За результатами проведених обстежень учасників дослідження розподілили на три групи залежно від фракції викиду (ФВ) відповідно до рекомендацій Всеукраїнської асоціації кардіологів 2021 р. та класифікації Європейського товариства кардіологів (European

Society of Cardiology – ESC) 2021 р. [7, 8]. До першої групи увійшли 16 пацієнтів зі збереженою ФВ (50 % і вище), до другої групи – 17 пацієнтів з помірно зниженою ФВ (41–49 %), а до третьої групи – 32 пацієнти зі зниженою ФВ (40 % і менше).

У першій групі, яку склали 16 (24,6 %) хворих зі збереженою ФВ ЛШ, СН I ст. встановлено у 7 (43,8 %) хворих, СН II А ст. – у 9 (56,3 %) пацієнтів. Функціональний клас СН за NYHA оцінювали за клінічними ознаками і на основі тесту із 6-хвилинною ходьбою. ФК II за NYHA було діагностовано у 14 (87,5 %) хворих і у 2 (12,5 %) хворих – ФК III. У переважній більшості хворих I групи (87,5 %) відмічались скарги на задишку (рис. 1), швидку втому при фізичному навантаженні та ходьбі, появу серцебиття. Лише у двох хворих звичайна хода не викликала суб'єктивних відхилень. 9 (56,3 %) пацієнтів відмічало періодичні локальні болі ниючого чи колючого характеру або дискомфорт в ділянці серця. У п'яти (31,3 %) пацієнтів відмічалось періодичне серцебиття. При об'єктивному обстеженні хворих середнє значення систолічного артеріального тиску становило ($130,0 \pm 4,9$) мм рт. ст., а діастолічного – ($82,2 \pm 2,0$) мм рт. ст., без достовірної різниці між чоловіками та жінками. Аускультативно виявляли аритмічну діяльність серця у 7 (43,8 %) пацієнтів, ослаблення I тону – у 12 (75,0 %) хворих, систолічний шум над верхівкою серця – у 9 (56,3 %) пацієнтів, акцент II тону над а. pulmonaris у 3 (18,8 %) хворих. Ослаблене дихання над легеньми або наявність вологих хрипів у нижніх відділах легень вислуховувалось у 6 (37,5 %) хворих. Пастозність нижніх кінцівок спостерігалась у 3 (18,8 %) осіб.

У другій групі, до якої увійшло 17 (26,2 %) хворих із помірно зниженою ФВ ЛШ СН II А діагностовано у 15 (88,2 %), а СН II Б у 2 (11,8 %) пацієнтів. Усі хворі скаржились на швидку втому, задишку при помірному або незначному фізичному навантаженні, ходьбі. Часту появу серцебиття при ходьбі або хвилюванні відмічали 14 (82,4 %) пацієнтів (рис. 1). II ФК за NYHA було діагностовано у 5 (29,4 %) хворих і у 12 хворих (70,6 %) – III ФК. Наявність болю в ділянці серця переважно ниючого характеру, іноді важкості і неприємних відчуттів в ділянці серця, періодичну появу колючого болю без іррадіації відмічали 10 (58,8 %) обстежених. Сistolічний АТ становив ($129,1 \pm 4,5$) мм рт. ст, а діастолічний ($81,2 \pm 2,9$) мм рт. ст. Вірогідної різниці показників САТ і ДАТ між чоловіками та жінками не було. Аускультативно виявляли аритмічну діяльність серця у 11 (64,7 %) хворих у вигляді синусової тахікардії, синусової аритмії, екстрасистолії, фібриляції передсердь, при цьому ослаблення першого тону відмічали у 15 (88,2 %) пацієнтів, посилення II тону над а. pulmonaris у 5 (29,4 %). Вологі

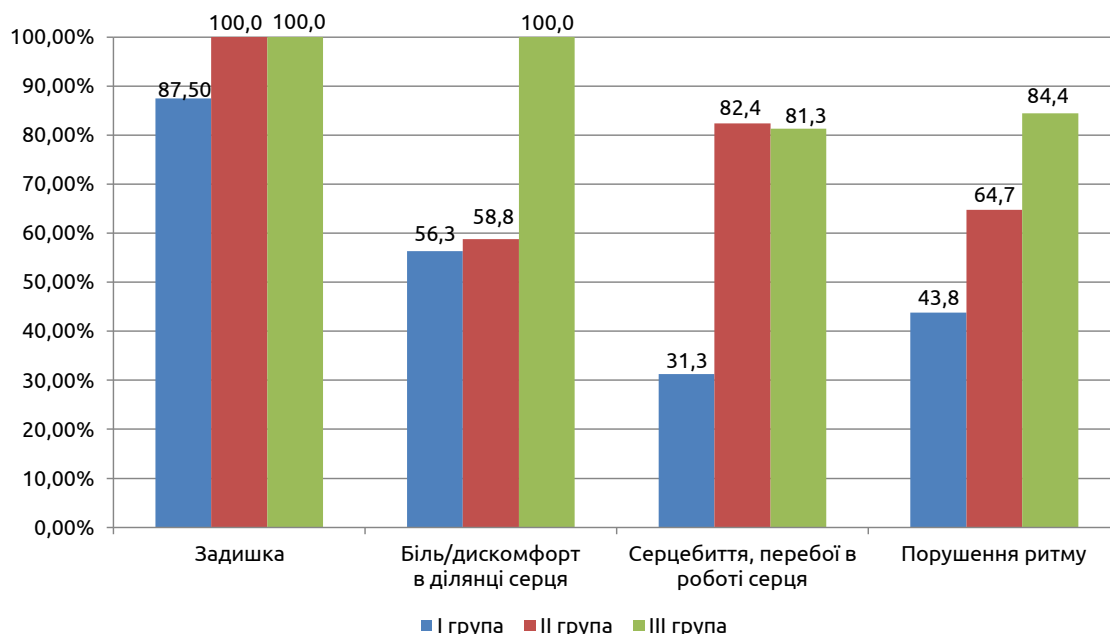


Рис. 1. Клінічна характеристика обстежених груп хворих.

хрипи в нижніх відділах легень або ослаблення дихання вислуховувались у 14 (82,4 %) хворих, а незначні й помірні периферичні набряки спостерігались у 10 (58,8 %) з обстежених пацієнтів II групи.

До третьої групи увійшли 32 (49,2 %) пацієнти зі зниженою ФВ ЛШ: 21 (65,6 %) з СН II А, 11 (34,4 %) – з СН II Б. У 9 хворих (28,1 %) встановлено II ФК СН за NYHA, ФК III у 21 (65,6 %) осіб, ФК IV у 2 (6,3 %) обстежених. У хворих даної групи частіше спостерігався больовий синдром, переважно без іррадіації. Здебільшого це був біль ниючого чи стискаючого характеру в ділянці серця. У частини хворих біль був колючого характеру, або у вигляді неприємних відчуттів та важкості у ділянці серця, як у спокої, так і при фізичному та психоемоційному навантаженні. Задишку при фізичному чи психоемоційному навантаженні відмічали усі обстежені (рис. 1). Періодичне серцебиття, особливо на фоні звичайного фізичного навантаження та ходи, відмічали 26 пацієнтів (81,3 %), а наяв-

ність перебоїв в роботі серця – 30 (93,8 %) хворих. При об'єктивному обстеженні хворих середнє значення систолічного артеріального тиску становило (109,2±2,4) мм рт. ст., а діастолічного – (75,5±1,5) мм рт. ст. У 27 (84,4 %) хворих при аускультативній встановлено аритмічну діяльність серця, ослаблення I тону в 29 (90,6 %), а акцент II тону над а. pulmonalis у 15 (46,9 %) пацієнтів. Над нижніми відділами легень вологі хрипи вислуховувались у 25 (78,1 %) обстежених. Периферичні набряки різної інтенсивності були у 19 (59,4 %) хворих III групи.

За даними лабораторно-інструментальних обстежень оцінювали наявність та ступінь вираження запального та цитолітичного синдромів, а також зміни маркера серцевої недостатності NT-pro BNP та фактора росту фібробластів FGF-23 у пацієнтів з міокардитом та проявами серцевої недостатності в залежності від величини фракції викиду (табл. 1).

Таблиця 1. Маркери запального процесу у пацієнтів з хронічним міокардитом

Показники	Контрольна група (n=20)	Група I (n=16)	Група II (n=17)	Група III (n=32)
ШОЕ, мм/год	8,1±1,1	8,9±1,1	15,3±1,8* p ¹⁻² =0,002	18,2±1,4* p ¹⁻³ =0,0001 p ²⁻³ =0,09
СРП, мг/л	3,3±0,2	3,1±0,3	3,5±0,4 p ¹⁻² =0,6	6,6±0,7* p ¹⁻³ =0,001 p ²⁻³ =0,002
Фібриноген, г/л	2,9±0,2	3,9±0,3*	4,1±0,2* p ¹⁻² =0,7	4,9±0,3* p ¹⁻³ =0,01 p ²⁻³ =0,1

Примітка. * – достовірна різниця з контролем, p<0,05; p¹⁻² – достовірність різниці між I та II групами; p¹⁻³ – достовірність різниці між I та III групами; p²⁻³ – достовірність різниці між II та III групами.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Результати проведеного нами дослідження, зокрема, аналіз показників запального процесу (ШОЕ, СРП, фібриноген) у хворих на ХМ, підтверджують дані наукової літератури. Так, рівень ШОЕ у хворих на ХМ зі збереженою ФВ (I група) не перевищував середні значення показників контрольної групи, але при наростанні ознак серцевої недостатності показники запальної компоненти стають більш вираженими: при помірно зниженій ФВ (II група) ШОЕ достовірно зростає у 1,9 раза в порівнянні з показниками груп контролю, а у хворих зі зниженою ФВ (III група) – у 2,2 раза.

Величина ШОЕ також достовірно відрізнялась між хворими I і II ($p=0,002$) та I і III груп ($p=0,0001$), тоді як між показниками ШОЕ у II і III групах хворих достовірної різниці ми не виявили.

Інший показник запалення, СРП, у хворих I та II груп достовірно не відрізнявся від показника контрольної групи, але при порівнянні рівня СРП у хворих із зниженою ФВ ЛШ (III група) та контролем різниця виявилася достовірною. III група показала вищі показники СРП і в порівнянні з група-

ми хворих із збереженою (I група) ($p=0,001$) та помірно зниженою ФВ ЛШ (II група) ($p=0,002$).

В обстежених хворих виявились більш значними зміни фібриногену. Цей показник у всіх групах хворих достовірно відрізнявся від контрольних значень. При міжгруповому аналізі рівень фібриногену був достовірно вищим лише у хворих із зниженою ФВ ЛШ (III група) при порівнянні з даними I групи. Отримані результати свідчать про персистенцію запальних процесів у міокарді у хворих на ХМ, при цьому привертає увагу зв'язок активності запальних змін із величиною ФВ ЛШ.

Був проведений аналіз маркерів лізису кардіоміоцитів (КФК-МВ, тропонін Т), серцевої недостатності (NT-рго BNP) та фіброзу (FGF-23) у пацієнтів з ХМ. Було встановлено, що рівень КФК-МВ був достовірно вищим в усіх групах, порівняно з контрольною. При вивченні величини показників КФК-МВ у хворих на ХМ різних груп ми виявили достовірну різницю між I та III групами. Достовірної відмінності рівня КФК-МВ між хворими інших груп не було встановлено (табл. 2).

Таблиця 2. Маркери лізису кардіоміоцитів, серцевої недостатності та фактора росту фібробластів FGF-23 у пацієнтів із хронічним міокардитом

Показники	Контрольна група (n=20)	Група I (n=16)	Група II (n=17)	Група III (n=32)
Тропонін Т, нг/мл	17,7±0,5	18,3±1,2	20,6±1,1* $p^{1-2}=0,2$	25,7±1,3* $p^{1-3}=0,001$ $p^{2-3}=0,01$
КФК-МВ, Од/л	7,4±0,7	23,8±1,7*	25,6±1,6* $p^{1-2}=0,4$	28,5±0,9* $p^{1-3}=0,01$ $p^{2-3}=0,07$
NT-рго BNP, пг/мл	100,2±3,8	245,5±26,3*	816,9±77,3* $p^{1-2}=0,0001$	2562,7±347,6* $p^{1-3}=0,0001$ $p^{2-3}=0,001$
FGF-23, пг/мл	41,8±3,9	175,5±16,7*	226,9±18,8* $p^{1-2}=0,04$	280,3±10,8* $p^{1-3}=0,0001$ $p^{2-3}=0,01$

Примітка. * – достовірна різниця з контролем, $p<0,05$; p^{1-2} – достовірність різниці між I та II групами; p^{1-3} – достовірність різниці між I та III групами; p^{2-3} – достовірність різниці між II та III групами.

Особливістю динаміки рівня тропоніну Т у плазмі крові в пацієнтів з ХМ є відсутність достовірних змін цього показника при збереженій фракції викиду (I група) порівняно з контролем. Але при наростанні тяжкості СН, зниженні ФВ, показники тропоніну Т достовірно відрізняються від контрольної групи та значно різняться між II і III групами. Тропонін Т у хворих на хронічний міокардит був достовірно вищим, як у хворих із помірно зниженою ФВ ЛШ (II гр.) ($p=0,03$), так і у хворих зі зниженою ФВ ЛШ (III гр.) ($p=0,0003$), порівняно з контрольною групою.

Рівень КФК-МВ у всіх обстежених пацієнтів був достовірно вищим, ніж у контрольній групі.

При цьому достовірною була лише різниця показників у пацієнтів із збереженою та зниженою ФВ, тобто між I і III групами ($p=0,01$). Отримані дані дослідження КФК-МВ і тропоніну Т свідчать про те, що хронічний запальний процес супроводжується явищами цитолізу кардіоміоцитів, що, імовірно, зумовлює зниження функціональної здатності кардіоміоцитів, погіршує перебіг захворювання, впливаючи на зниження систолічної функції серця.

Маркер серцевої недостатності NT-рго BNP достовірно перевищував показники здорових осіб у всіх групах пацієнтів з ХМ, а також достовірно підвищувався зі зниженням рівня ФВ ЛШ. Так, у хво-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

рих I групи цей показник зростав у 2,5 раза, порівняно з контролем, а у II та III групах у 8,2 та у 25,6 раза відповідно. Різниця величини NT-про BNP між групами хворих на ХМ була достовірною, що підтверджує наростання цього показника зі зниженням ФВ ЛШ.

Рівень FGF-23 в усіх групах хворих на ХМ був достовірно вищим у порівнянні з контролем. Зокрема, у I групі FGF-23 зріс у 4,2 рази порівняно зі здоровими особами, у II групі – у 5,4 разів, а у III групі – у 6,7 рази. Ми виявили достовірну різницю між рівнями FGF-23 у хворих на ХМ із збереженою ФВ ЛШ (I група) та у пацієнтів з помірно зниженою ФВ ЛШ (II група) ($p=0,04$). При цьому показ-

ник FGF-23 у II групі був на 29,3 % вищим, порівняно з I групою. Достовірним було зростання рівня FGF-23 у III групі хворих на ХМ, порівняно з I групою пацієнтів ($p= 0,0001$). При цьому рівень FGF-23 у III групі зріс на 59,7 %, порівняно з I групою. Достовірною також була різниця FGF-23 між хворими II та III груп ($p= 0,01$). Відмічався вищий середній рівень FGF-23 на 23,5 % у III групі, порівняно з II групою. Отримані дані свідчать про те, що систолічна дисфункція наростає з посиленням фібротичних процесів у міокарді.

У всіх обстежених хворих із хронічним міокардитом проаналізовані показники коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (табл. 3).

Таблиця 3. Взаємозв'язок показників за коефіцієнтом кореляції Спірмена

Показники	ШОЕ	СРП	Фібриноген	КФК-МВ	Тропонін Т	NT-про BNP	FGF-23
ШОЕ		$r=0,438677$ ($p=0,0003$)	$r=0,112959$ ($p=0,4$)	$r=0,145112$ ($p=0,2$)	$r=0,161985$ ($p=0,2$)	$r=0,199486$ ($p=0,1$)	$r=0,159944$ ($p=0,2$)
СРП	$r=0,438677$ ($p=0,0003$)		$r=0,254905$ ($p=0,04$)	$r=0,288318$ ($p=0,02$)	$r=0,258771$ ($p=0,04$)	$r=0,221372$ ($p=0,08$)	$r=0,317826$ ($p=0,01$)
Фібриноген	$r=0,112959$ ($p=0,4$)	$r=0,254905$ ($p=0,04$)		$r=0,273481$ ($p=0,03$)	$r=0,260845$ ($p=0,04$)	$r=0,310572$ ($p=0,01$)	$r=0,462842$ ($p=0,0001$)
КФК-МВ	$r=0,1451122$ ($p=0,2$)	$r=0,288318$ ($p=0,02$)	$r=0,273481$ ($p=0,03$)		$r=0,336463$ ($p=0,01$)	$r=0,193101$ ($p=0,1$)	$r=0,095161$ ($p=0,6$)
Тропонін Т	$r=0,161985$ ($p=0,2$)	$r=0,258771$ ($p=0,04$)	$r=0,260845$ ($p=0,04$)	$r=0,336463$ ($p=0,01$)		$r=0,480876$ ($p=0,0001$)	$r=0,362828$ ($p=0,003$)
NT-про BNP	$r=0,199486$ ($p=0,1$)	$r=0,221372$ ($p=0,08$)	$r=0,310572$ ($p=0,01$)	$r=193101$ ($p=0,1$)	$r=0,480876$ ($p=0,0001$)		$r=0,528055$ ($p=0,0001$)
FGF-23	$r=0,147602$ ($p=0,2$)	$r=0,417206$ ($p=0,01$)	$r=0,462842$ ($p=0,0001$)	$r=0,095161$ ($p=0,6$)	$r=0,362828$ ($p=0,003$)	$r=0,528055$ ($p=0,0001$)	

За даними аналізу встановлена наявність прямого достовірного зв'язку середньої сили між рівнем ШОЕ та СРП ($r=0,438677$, $p=0,0003$). В свою чергу, СРП достовірно корелював з фібриногеном ($r=0,254905$, $p=0,04$), КФК-МВ ($r=0,288318$, $p=0,02$), тропоніном Т ($r=0,258771$, $p=0,04$) та FGF-23 ($r=0,317826$, $p=0,01$). Кореляція була достовірною між рівнем фібриногену та тропоніном Т ($r=0,268308$, $p=0,03$), фібриногеном та КФК-МВ ($r=0,273481$, $p=0,03$), а між фібриногеном та FGF-23 ($r=0,462842$, $p=0,0001$) та між фібриногеном та NT-про BNP ($r=0,310572$, $p=0,01$) було встановлено зв'язок середньої сили. Як відомо, під час запального процесу активуються інфламаторні механізми, які можуть спричиняти лізис кардіоміоцитів. Ці запальні процеси, які персистують у хворих на хронічний міокардит і обумовлюють цитолітичні зміни, очевидно, можуть активувати профіброзні процеси та стимулювати синтез FGF-23.

Показники КФК-МВ достовірно корелювали з рівнем тропоніну Т ($r=0,336463$, $p=0,01$). Між рівнями тропоніну Т та NT-про BNP встановлено достовірний зв'язок середньої сили ($r=0,480876$, $p=0,0001$). Важливим є те, що між тропоніном Т та FGF-23 та-

кож виявлена пряма достовірна кореляція ($r=0,362828$, $p=0,003$) і між показниками FGF-23 та NT-про BNP встановлена достовірна кореляція середньої сили ($r=0,528055$, $p=0,0001$). Отримані результати акцентують увагу на ролі FGF-23, як важливій ланці патогенезу запальної кардіоміопатії, пов'язаної з тривалими субклінічними запальними явищами в міокарді з процесами цитолізу кардіоміоцитів і, як наслідок, вказані зміни зумовлюють міокардіофіброз з прогресуванням систолічної дисфункції ЛШ та розвитком серцевої декомпенсації.

Відомо, що міокардит, як запальне захворювання серцевого м'яза, може перебігати тривалий час, при цьому втрачаючи ознаки гострого запального процесу. Триваюче пошкодження кардіоміоцитів викликає розвиток хронічного ремоделювання і дилатаційного синдрому, які здебільшого супроводжуються ознаками зниження насосної серцевої функції і виникненням неішемічної серцевої недостатності [8]. Так, частота міокардиту у випадках нез'ясованої серцевої недостатності оцінюється в 9,6% [9].

За даними наукової літератури, ХМ клінічно проявляється періодично маніфестуючою дис-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

функцією міокарда та збільшенням розмірів порожнин серця, натомість ознаки запальної реакції і прояви цитолітичного синдрому, здебільшого, мало виражені. Вважається, що причиною різноманітності клінічних проявів хронічного міокардиту є не лише імунні порушення, які виникають при гострому міокардиті, а й участь імуноактивних клітин в елімінації пошкоджених клітин міокарда та їх здатність сприяти необоротному ураженню міокарда шляхом пошкодження здорових кардіоміоцитів [10]. Унаслідок тривалої й часто надмірної активації імунної системи стимулюється утворення протизапальних та профібротичних субстанцій, зокрема таких як фактори росту фібробластів, які, з однієї сторони, сприяють відновленню ушкодженого міокарда шляхом стимуляції утворення фібробластів та макрофагів II типу, які здатні продукувати колаген, відновлювати позаклітинний матрикс, і зумовлювати формування сполучної тканини. Безсумнівно, що окрім змін в імунній системі, на формуванні клінічних проявів хронічного міокардиту позначається як об'єм запального ураження міокарда, так і ступінь ремоделювання серця і порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Відомо, що серцева недостатність є клінічним синдромом, який визначає перебіг і прогноз у пацієнтів з міокардитом. Стандартним методом, який використовується для підтвердження наявності та вираженої серцевої недостатності є визначення NT-рго BNP. Результати проведених нами досліджень у хворих на хронічний міокардит відображають підвищення рівня NT-рго BNP при зростанні активності запального процесу.

Хронічний міокардит визначається як триваючий запальний процес із фіброзом, але без некрозу міоцитів [3]. Фіброз є одним із найважливіших факторів, що впливають на прогноз захворювання та є ознакою кардіоміопатій, які сприяють смертності від серцевої недостатності [11].

Фактори росту фібробластів (FGF), які сигналізують та регулюють широкий спектр біологічних функцій, включаючи клітинну проліферацію, виживання, міграцію та диференціювання клітин в організмі. Ці білки здатні сприяти проліферації фібробластів, регенерації пошкоджених тканин, включаючи шкіру, кровоносні судини, м'язи, жиру тканину, сухожилля/зв'язки, хрящі, кістки, зуби та нерви. Фактор росту фібробластів (FGF) 23 – це фосфатний гормон, який головним чином секретується остеоцитами для підтримки фосфатного та мінерального гомеостазу. За даними деяких авторів, у хворих із хронічною хворобою нирок і в деяких інших категоріях пацієнтів підвищені рівні циркулюючого FGF-23 пов'язані з патологічним серцевим ремоделюванням, тобто гіпертрофією лівого шлуночка, фіброзом міокарда,

гострою і хронічною серцевою недостатністю та підвищеною серцево-судинною смертністю. Фібробласти не експресують FGF-23, проте є дані окремих авторів, що FGF-23 секретується і кардіоміоцитами, що, таким чином, може сприяти серцевому фіброзу лише через підвищені рівні циркуляції в крові та/або через паракринні механізми [12–15].

За результатами нашого дослідження було встановлено достовірне зростання рівня FGF-23 у всіх групах пацієнтів із хронічним міокардитом, порівняно з контрольною групою. При цьому ми спостерігали вищі рівні FGF-23 у групах хворих із помірно зниженою та особливо зі зниженою ФВ ЛШ, а також при підвищенні показників запалення та пошкодження кардіоміоцитів. За даними аналізу показників коефіцієнта рангової кореляції Спірмена ми виявили, що FGF-23 достовірно корелював з СРП ($r=0,410513$, $p=0,001$), а також спостерігали достовірний зв'язок між FGF-23 та фібриногеном ($r=0,462285$, $p=0,001$). Крім цього, ми встановили кореляційний зв'язок середньої сили між FGF-23 та тропоніном Т ($r=0,399956$, $p=0,001$) та між FGF-23 та NT-рго BNP ($r=0,495400$, $p=0,0001$), що підтверджує тісний зв'язок механізмів запалення і цитолізу з формуванням фіброзних змін у міокарді та розвитком серцевої недостатності.

Висновки. 1. У хворих на хронічний міокардит із помірно зниженою та зниженою ФВ ЛШ запальний синдром проявлявся зростанням ШОЕ і фібриногену, порівняно з контрольною групою.

2. Цитолітичний синдром проявлявся достовірним підвищенням КФК-МВ у всіх груп обстежених пацієнтів з хронічним міокардитом, незалежно від величини ФВ ЛШ, а підвищення тропоніну Т у порівнянні з контролем було достовірним лише у групі хворих на ХМ із помірно зниженою і зниженою ФВ ЛШ.

3. Встановлена пряма достовірна кореляція FGF-23 з СРП ($r=0,410513$, $p=0,001$) та з фібриногеном ($r=0,462285$, $p=0,001$), що підтверджує роль хронічного запального процесу в активації профіброзних процесів у міокарді.

4. У хворих на хронічний міокардит виявлена пряма достовірна кореляція середньої сили між FGF-23 і NT-ргоBNP ($r=0,495400$, $p=0,0001$), що відображає участь профіброзних процесів у прогресуванні серцевої недостатності.

Перспективи подальших досліджень. На даний час немає визначених клінічних маркерів для встановлення прогнозу у пацієнтів із хронічним міокардитом, тому існує потреба як у пошуку маркерів прогнозування хронічного міокардиту, так і в удосконаленні методів діагностики хронічного запального процесу в міокарді.

1. 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 / A. Caforio, S. Pankuweit, E. Arbustini [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – No. 34 (33). – P. 2648a–2648d. DOI: 10.1093/eurheartj/eh210.
2. Sudden cardiac death caused by myocarditis in persons aged 1-49 years: a nationwide study of 14 294 deaths in Denmark / T. Lynge, E. Nielsen, B. Gregers Winkel [et al.] // *Forensic Sci. Res.* – 2019. – No. 4. – P. 247–256. DOI: 10.1080/20961790.2019.1595352.
3. Діагностика та лікування міокардиту / В. М. Коваленко, О. Г. Несукай, С. В. Чернюк [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2021. № 28 (3). – С. 67–88. DOI: 10.31928/1608-635X-2021.3.6788.
4. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy / E. Ammirati, M. Frigerio, D. E. Adler [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2020. – Vol. 13. – P. e007405. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405.
5. Рекомендації всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики та лікування міокардиту / В. М. Коваленко, О. Г. Несукай, С. В. Чернюк [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2021. – № 85 (3). – С. 1–17. <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.85.16392>.
6. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2021. – No. 42 (36). – P. 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
7. AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / P. A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar [et al.] // *Circulation.* – 2022. – No. 145. – P. 895–1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063.
8. Trachtenberg B. H. Inflammatory Cardiomyopathic Syndromes / B. H. Trachtenberg, J. M. Hare // *Circ. Res.* – 2017. – No. 121 (7). – P. 803–818. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310221. PMID: 28912184.
9. Blauwet L. A. Myocarditis / L. A. Blauwet, L. T. Cooper // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2010. – No. 52. – P. 274–288. DOI: 10.1016/j.pcad.2009.11.006.
10. Corsten M. F. Inflammation in Viral Myocarditis: Friend or Foe? / M. F. Corsten, B. Schroen, S. Heymans // *Heymans Trends Mol. Med.* – 2012. – No. 18. – P. 426–437. DOI: 10.1016/j.molmed.2012.05.005.
11. Gross M. L. Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia-beyond coronary heart disease / M. L. Gross, E. Ritz // *Semin Dial.* – 2008. – No. 21 (4). – P. 308–318. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2008.00454.x. PMID: 18627569.
12. Fibroblast growth factors: biology, function, and application for tissue regeneration / Y. R. Yun, J. E. Won, E. Jeon [et al.] // *J. Tissue Eng.* – 2010. DOI: 10.4061/2010/218142. PMID: 21350642; PMCID: PMC3042641.
13. Fibroblast growth factor 23 is induced by an activated renin-angiotensin-aldosterone system in cardiac myocytes and promotes the pro-fibrotic crosstalk between cardiac myocytes and fibroblasts / M. Leifheit-Nestler, F. Kirchhoff, J. Nespore [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2018. – No. 33 (10). – P. 1722–1734. DOI: 10.1093/ndt/gfy006. PMID: 29425341.
14. Elevation of circulating but not myocardial FGF23 in human acute decompensated heart failure / I. A. Andersen, B. K. Huntley, S. S. Sandberg [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2016. – No. 31. – P. 767–772. DOI: 10.1093/ndt/gfv398.
15. Association of fibroblast growth factor-23 levels and angiotensin-converting enzyme inhibition in chronic systolic heart failure / P. Wohlfahrt, V. Melenovsky, M. Kotrc [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2015. – No. 3. – P. 829–839. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.05.012.

REFERENCES

1. Caforio, A.L., Pankuweit, S., Arbustini, E., Basso, C., Gimeno-Blanes, J., Felix, S.B., Fu, M., ... Tavazzi, L. (2013). Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*, 34(33), 2636-2648d. DOI: 10.1093/eurheartj/eh210.
2. Lynge, T. H., Nielsen, T. S., Gregers Winkel, B., Tfelt-Hansen, J., & Banner, J. (2019). Sudden cardiac death caused by myocarditis in persons aged 1-49 years: a nationwide study of 14 294 deaths in Denmark. *Forensic sciences research*, 4(3), 247-256. DOI: 10.1080/20961790.2019.1595352.
3. Kovalenko, V.M., Nesukay, E.G., Cherniuk, S.V., Kozliuk, A.S., & Kirichenko, R.M. (2021). Diahnostyka ta likuvannya miokardyту [Diagnosis and treatment of myocarditis]. *Ukrainskyy kardiologichnyi zhurnal – Ukrainian Journal of Cardiology*, 28(3), 67-88. DOI: 10.31928/1608-635X-2021.3.6788 [in Ukrainian].
4. Ammirati, E., Frigerio, M., Adler, E.D., Basso, C., Birnie, D.H., Brambatti, M., ... & Camici, P.G. (2020). Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Car-
- diomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circulation. Heart failure*, 13(11). DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405.
5. Kovalenko, V.M., Nesukay, E.G., Cherniuk, S.V., Kozliuk, A.S., & Kirichenko, R.M. (2021). Rekomendatsii vseukrainskoi asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnostyky ta likuvannya miokardyту [Recommendations of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine on diagnosis and treatment of myocarditis]. *Ukrainskyy kardiologichnyi zhurnal – Ukrainian Journal of Cardiology*, 28(3), 1-17. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.85.16392 [in Ukrainian].
6. McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., ... Lainscak, M. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*, 42(36), 3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
7. Heidenreich, P.A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L.A., Byun, J.J., Colvin, M.M., Deswal, A., ... Yancy, C.W. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(17), 1757-1780. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.011.

8. Trachtenberg, B.H., & Hare, J.M. (2017). Inflammatory Cardiomyopathic Syndromes. *Circulation research*, 121(7), 803-818. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310221.

9. Blauwet, L.A., & Cooper, L. (2010). Myocarditis. *Progress in cardiovascular diseases*, 52(4), 274-288. DOI: 10.1016/j.pcad.2009.11.006.

10. Corsten, M.F., Schroen, B., & Heymans, S. (2012). Inflammation in viral myocarditis: friend or foe? *Trends in molecular medicine*, 18(7), 426-437. DOI: 10.1016/j.molmed.2012.05.005.

11. Gross, M.L., & Ritz, E. (2008). Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia-beyond coronary heart disease. *Seminars in dialysis*, 21(4), 308-318. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2008.00454.x.

12. Yun, Y.R., Won, J.E., Jeon, E., Lee, S., Kang, W., Jo, H., Jang, J.H., Shin, U.S., & Kim, H.W. (2010). Fibroblast growth factors: biology, function, and application for tissue regeneration. *Journal of tissue engineering*, 2010. DOI: 10.4061/2010/218142.

13. Leifheit-Nestler, M., Kirchhoff, F., Nesporek, J., Richter, B., Soetje, B., Klintschar, M., Heineke, J., & Haffner, D. (2018). Fibroblast growth factor 23 is induced by an activated renin-angiotensin-aldosterone system in cardiac myocytes and promotes the pro-fibrotic crosstalk between cardiac myocytes and fibroblasts. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*, 33(10), 1722-1734. DOI: 10.1093/ndt/gfy006.

14. Andersen, I.A., Huntley, B.K., Sandberg, S.S., Heublein, D.M., & Burnett, J.C., Jr (2016). Elevation of circulating but not myocardial FGF23 in human acute decompensated heart failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 31(5), 767-772. DOI: 10.1093/ndt/gfv398.

15. Wohlfahrt, P., Melenovsky, V., Kotrc, M., Benes, J., Jabor, A., Franekova, J., Lemaire, S., Kautzner, J., & Jarolim, P. (2015). Association of Fibroblast Growth Factor-23 Levels and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Chronic Systolic Heart Failure. *JACC. Heart failure*, 3(10), 829-839. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.05.012.

CLINICAL AND FUNCTIONAL ASPECTS IN MYOCARDITIC PATIENTS WITH HEART FAILURE

©K. V. Myndziv, N. I. Yarema

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. Myocarditis belongs to the group of inflammatory diseases of the heart muscle, according to the World Heart Federation and is one of the leading causes of sudden death, dilated cardiomyopathy and congestive heart failure.

The aim – to analyze the clinical manifestations of chronic myocarditis in adult patients of different age and genders, depending on the ejection fraction, and to investigate the dynamics of inflammation markers and cardiomyocyte lysis, heart failure, and their association with fibroblast growth factor FGF-23.

Material and Methods. The survey included 65 patients with chronic myocarditis who were undergoing inpatient treatment in the cardiology department and outpatient treatment in the cardiology dispensary of the Ternopil Regional Clinical Hospital during 2019-2022. Patients underwent clinical and anamnestic and laboratory and instrumental examination. Statistical processing of the research results was carried out using the created database of examined patients in the StatSoft Statistica v 10.0 program.

Results. In patients with chronic myocarditis and moderately reduced and reduced left ventricular ejection fraction (LV EF), the inflammatory syndrome manifested with an increase in ESR and fibrinogen compared to the control group. The cytolysis syndrome was evident with a significant increase in CK-MB in all groups of examined patients with chronic myocarditis, regardless of the LVEF value, and the increase in troponin T compared to the control was only significant in the group of patients with chronic myocarditis and moderately reduced and reduced LV EF. A direct significant correlation between FGF-23 and CRP (correlation coefficient $r=0.410513$, $p=0.001$) and fibrinogen (correlation coefficient $r=0.462285$, $p=0.001$) was established, confirming the role of chronic inflammatory processes in the activation of profibrotic processes in the myocardium. In patients with chronic myocarditis, a direct significant correlation of moderate strength was found between FGF-23 and NT-proBNP (correlation coefficient $r=0.495400$, $p=0.0001$), reflecting the involvement of profibrotic processes in the progression of heart failure.

KEY WORDS: myocarditis; inflammatory cardiomyopathy; diagnostic; fibrosis; fibroblast growth factor FGF-23; heart failure; arrhythmias.

Отримано 22.07.2023

Електронна адреса для листування: myndziv@tdmu.edu.ua