

DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-05>

УДК: 616-002+616.36-008.6]:616.127-004-06:616.127-002:616.12-008.46

К. В. Миндзів^{A, B, C, D}, Н. І. Ярема^{A, E, F}
myndziv@tdmu.edu.ua

ОСОБЛИВОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ТА ЦИТОЛІТИЧНОГО СИНДРОМІВ ТА ЇХ ВПЛИВ НА РОЗВИТОК КАРДІОМІОФІБРОЗУ У ХВОРИХ НА МІОКАРДИТ З СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

АНОТАЦІЯ. Активність та тривалість запального процесу при міокардиті впливає на тяжкість перебігу міокардиту та визначає розвиток кардіоміофіброзу, аритмій, дилатаційного синдрому, виникнення та прогресування серцевої недостатності. Досі не з'ясовані механізми, які впливають на перехід від активного запального процесу до хронічної шлуночкової дисфункції.

Мета. Дослідити особливості перебігу гострого міокардиту та вплив на якість життя хворих, зв'язок показників запального синдрому, лізису кардіоміоцитів і серцевої недостатності з фактором росту фібробластів 23.

Матеріали та методи. Проаналізовано особливості клінічного перебігу гострого міокардиту нез'ясованої етіології у 42 дорослих, лабораторні параметри, пов'язані з тяжкістю перебігу та процесами фіброзування міокарда. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми StatSoft Statistica v 10.0 з відомою кількістю спостережень (n). Розраховували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

Результати. Міокардит був переважно середньо-тяжкого перебігу (69,1 %) із серцевою недостатністю (СН) II А стадії (59,5 %). Складні порушення ритму і провідності були у 35,7% хворих. Встановлено достовірне зростання КФК-МВ і тропоніну Т, яке було більш виражене при тяжкому перебігу міокардиту. Маркери запалення (СРП, фібриноген), лізису кардіоміоцитів (КФК-МВ, тропонін Т) і фактора росту фібробластів 23 (FGF-23) достовірно корелювали між собою. Запальний процес у міокарді сприяв наростанню серцевої недостатності, що підтверджувалось достовірною кореляцією С-реактивний протеїном з NT-pro BNP ($r=0,64$, $p<0,001$).

Висновки. У пацієнтів з гострим міокардитом встановлено прояви вираженого цитолітичного синдрому. Запальний процес був тісно пов'язаний з лізисом кардіоміоцитів та сприяв наростанню серцевої недостатності. Фактор росту фібробластів 23 достовірно підвищувався з наростанням тяжкості перебігу міокардиту та достовірно корелював з маркерами запалення, лізису кардіоміоцитів та серцевої недостатності. Якість життя пацієнтів з гострим міокардитом достовірно знижуються із погіршенням тяжкості перебігу захворювання та вираженістю серцевої недостатності.

Ключові слова: міокардит, серцева недостатність, фактор росту фібробластів FGF-23, якість життя

Для цитування: Миндзів КВ, Ярема НІ. ОСОБЛИВОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ТА ЦИТОЛІТИЧНОГО СИНДРОМІВ ТА ЇХ ВПЛИВ НА РОЗВИТОК КАРДІОМІОФІБРОЗУ У ХВОРИХ НА МІОКАРДИТ З СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;11:37-47. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-05>

Інформація про авторів

Катерина Володимирівна Миндзів, асистент кафедри фізичної терапії, ерготерапії та фізичного виховання, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль,

майдан Волі, 1, 46001, e-mail: myndziv@tdmu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1025-973X>

Надія Іванівна Ярема, д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1, Тернопільський національний медичний університет

імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, майдан Волі, 1, 46001, e-mail: nyarema@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4378-1084>

Вступ

Кардіоміопатія, не пов'язана з ішемічною хворобою серця, особливо міокардит, є поширеним захворюванням серцево-судинної системи в даний час. Всесвітня федерація серця вважає некоронарогенні захворювання міокарда однією з основних причин раптової смерті, дилатаційної кардіоміопатії та

застійної серцевої недостатності (СН) [1, 2, 3, 4]. За даними Глобального реєстру досліджень захворювань, поширеність міокардиту становить 22 випадки на 100 тис. населення на рік [5, 6]. За даними Ammirati et al. міокардит вважається причиною раптової серцево-судинної смерті в 10-42 % випадків у дітей і молодих людей [5, 6].

Міокардит, як запальне захворювання міокарда, діагностується гістологічними, імунологічними та імуногістологічними методами і може бути зумовлений прямим чи опосередкованим впливом інфекції, інвазії паразитів чи найпростіших, хімічних і фізичних факторів, а також виникати при алергії, аутоімунних захворюваннях і трансплантації серця. Захворювання має різноманітну етіологію та шляхи розвитку, переважно зустрічається у молодого, працездатного населення, призводить до тривалої тимчасової непрацездатності, а важкі випадки є причиною інвалідності та смерті хворих [2, 6]. На сьогодні немає консенсусу щодо механізмів, які визначають процес трансформації гострого міокардиту у хронічну форму та розвитку хронічної шлуночкової дисфункції, що негативно впливає на перебіг захворювання і прогноз [6]. Своєчасна діагностика гострого міокардиту є складною не тільки через варіабельність ступеня вираженості симптомів, але й у зв'язку з відсутністю абсолютно специфічних симптомів і діагностичних критеріїв, тому необхідне подальше вивчення клінічних, етіопатогенетичних особливостей перебігу міокардиту з метою прогнозування несприятливого перебігу захворювання та своєчасного етіопатогенетичного лікування [2].

Мета: дослідити особливості перебігу гострого міокардиту та вплив на якість життя у пацієнтів кардіологічного відділення Тернопільської обласної клінічної лікарні (ТОКЛ), а також зв'язок показників запального синдрому, лізису кардіоміоцитів і серцевої недостатності з фактором росту фібробластів FGF-23.

Матеріали і методи

В процесі дослідження нами було обстежено 42 хворих на гострий неуточненого міокардит. Хворі на міокардит лікувалися протягом 2020-2022 років у кардіологічному відділенні Тернопільської обласної клінічної лікарні. Усі обстежені пацієнти проживали у Тернопільській області. Вік хворих коливався від 18 до 65 років та в середньому становив $(42,1 \pm 1,6)$ роки, тобто це було населення працездатного віку. Аналіз за статтю показав перевагу щодо чоловіків 34 (80,9 %), а жінок було 8 (19,1 %).

За результатами обстеження встановлено, що у 73,8 % хворих початок захворювання був

пов'язаний із застудою та переохолодженням, ще у 26,2 % пацієнтів не вдалося встановити причину виникнення хвороби.

Діагноз міокардиту встановлювали на підставі ретельного вивчення клінічних ознак, даних анамнезу та результатів лабораторно-інструментальних досліджень. Тяжкість перебігу визначалася об'ємом ураження міокарда (вогнищевий або дифузний міокардит), стадією і функціональним класом (ФК) серцевої недостатності, наявністю систолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), загрозливих для життя порушень ритму і провідності. Усім пацієнтам проводили загальноприйняте клініко-лабораторне обстеження, відповідно до рекомендацій 2014 року Української асоціації кардіологів щодо лікування хворих на міокардит, а також враховували рекомендації Європейської асоціації кардіологів (ESC) 2020 р. [1, 6]. Аналізували наступні показники маркерів запалення: швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), фібриноген, С-реактивний протеїн (СРП); маркерів лізису кардіоміоцитів (креатинфосфокіназа-МВ (КФК-МВ) і тропонін Т); маркерів серцевої недостатності (натрійуретичний пептид (NT-pro BNP)). Усім обстеженим провели визначення фактора росту фібробластів Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) як фактора ризику міокардіофіброзу. Визначення рівня С-кінцевого фрагменту FGF-23 в сироватці крові проводили за допомогою набору імуно-ферментного аналізу для *in vitro* діагностики фірми «Elabscience» (США), згідно з відповідною методикою.

Для оцінки якості життя у пацієнтів з гострим міокардитом з проявами СН було проведено опитування із застосуванням Мінесотського опитувальника (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Методика полягала у опитуванні пацієнта щодо наявності фізичних, психологічних симптомів серцевої недостатності, фізично-соціальної функції, а також психоемоційних функцій. При обрахунку результатів підсумовувалися відповіді на 21 запитання, кожне з яких оцінювалося пацієнтом за 6-бальною шкалою Лікєрта, де 0 – відсутність ознаки, 5 – значно виражене порушення. Згідно методики 0 – це найкраща якість життя, 105, відповідно, найгірша.

До контрольної групи увійшло 15 практично здорових осіб, співставних за віком і статтю з обстеженими хворими.

Дослідження проводили після підписання поінформованої згоди обстежених пацієнтів та виконане з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», які були затверджені 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.

Отримані результати опрацьовували статистично в програмі StatSoft Statistica v 10.0. з використанням сформованої бази та при відомому числі спостережень (n). За допомогою критерію Манна-Уїтні визначали відмінності між кількісними ознаками. Статистичну залежність між показниками обчислювали, використовуючи коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

Дослідження виконувалося у рамках науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (№ державної реєстрації 0118U000361).

Результати

За отриманими результатами обстежень встановили наявність міокардиту середньої тяжкості у 29 (69,1 %) госпіталізованих хворих (I група), тяжкий перебіг захворювання діагностовано у 13 (30,9 %) пацієнтів (II група). У хворих на неуточнений міокардит середньої тяжкості середній вік становив $(36,7 \pm 3,2)$ років, а у пацієнтів із тяжким перебігом – $(44,3 \pm 2,9)$ роки.

На інтенсивний біль в ділянці серця, не пов'язаний з фізичним навантаженням скаржились 11 (26,2 %) хворих. Біль був ниючого або колючого характеру та не іррадіював. Ще 5 (11,9 %) хворих відмічали

дискомфорт за грудиною. Задишка, яка посилювалась при незначному фізичному навантаженні була у 33 (78,6 %) обстежених та у низки пацієнтів передувала виникненню болю в ділянці серця. 39 (92,8 %) пацієнтів відмічали підвищену втому, 16 (38,1 %) – відчуття серцебиття, перебоїв в роботі серця були у 12 (28,6 %). Температура підвищувалась до субфебрильних цифр у 12 (28,6 %) хворих на неуточнений міокардит, 7 (16,7 %) пацієнтів відмічали наявність синкопальних та передсинкопальних станів в анамнезі. У результаті аналізу супутніх діагнозів була виявлена гіпертонічна хвороба I ст. у 1 хворого, гіпертонічна хвороба II ст. у 8 пацієнтів, ішемічна хвороба серця у 2 обстежених, хронічний холецистит у 1 пацієнта, аліментарно-конституційного ожиріння у 1 хворого та хронічний тонзиліт у фазі ремісії у 2 пацієнтів.

При аналізі даних об'єктивного обстеження пацієнтів встановлено, що середнє значення систолічного артеріального тиску становило $(129,8 \pm 4,9)$ мм рт. ст., а діастолічного – $(77,2 \pm 1,4)$ мм рт. ст. У 26 хворих (61,9 %) спостерігалася аритмічна активність серця, у 35 (83,3 %) пацієнтів – ослаблення першого тону, у 11 (26,2 %) – систолічний шум над верхівкою серця, у 8 (19,1 %) – посилення другого тону над аортою. При аускультатії легень встановлено ослаблене дихання або наявність вологих хрипів у нижніх відділах у 11 (26,2 %) обстежених. У 15 (35,7 %) хворих відмічено наявність периферичних набряків або пастозності нижніх кінцівок.

За результатом проведених обстежень було встановлено I стадія СН у 11 (26,2 %) хворих, СН II А – у 24 (57,1 %) і СН II Б – у 7 (16,7 %) пацієнтів згідно з класифікацією М. Д. Стражеска і В. Х. Василенка. I функціональний клас (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця – NYHA за результатами тесту 6-хвилинної ходи встановлено у 8 (19,0 %) хворих, ФК II – у 12 (28,6 %), ФК III – у 21 (50 %) пацієнтів (рис. 1), а у 1 (2,4 %) – IV ФК (NYHA).

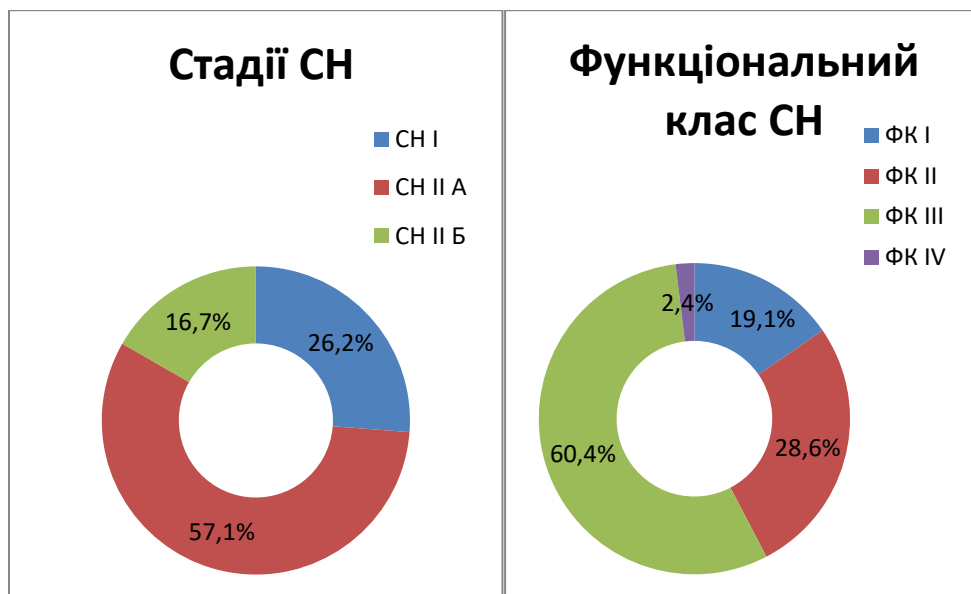


Рисунок 1. Розподіл хворих на міокардит за стадією СН та ФК (NYHA)

Fig. 1. Distribution of patients with myocarditis according to the stage of HF and FC (NYHA)

Обстежені хворі були поділені на групи в залежності від тяжкості перебігу міокардиту: I групу склало 29 (69,1 %) пацієнтів з перебігом середньої тяжкості, а II групу – 13 (30,9 %) хворих з тяжким перебігом.

Оскільки, як відомо, міокардит – це ураження серцевого м'язу запального характеру, нами проводилося визначення маркерів запалення, а саме ШОЕ, СРП та фібриногену (табл. 1). Встановлено, що ШОЕ, СРП та фібриноген в усіх хворих з міокардитом були достовірно вищими у порівнянні з контролем. Середні показники ШОЕ у хворих

з середньо-тяжким перебігом перевищували дані контрольної групи у 2,1 рази ($p < 0,05$), а СРП – у 4,2 рази ($p < 0,05$). ШОЕ та СРП достовірно зростали при порівнянні даних групи хворих з середньо-тяжким та тяжким перебігом. Так, ШОЕ у хворих з тяжким перебігом було на 27,3 % вище ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з середньо-тяжким перебігом, а рівень СРП у II групі перевищував показники I на 35,4 % ($p < 0,05$). Однак, виявлено, що фібриноген достовірно не відрізнявся при порівнянні груп середньо-тяжкого і тяжкого перебігу.

Таблиця 1. Лабораторні показники у пацієнтів з гострим міокардитом ($M \pm m$)Table 1. Laboratory parameters in patients with acute myocarditis ($M \pm m$)

Показники	I група (середньо-тяжкий перебіг) (n=29)	II група (n=13) (тяжкий перебіг)	Контрольна група (n=15)	p
ШОЕ, мм/год	16,8 ± 1,2*	23,1 ± 1,8*	8,1 ± 0,9	=0,02
СРП, мг/л	13,7 ± 1,8*	21,2 ± 2,6*	3,3 ± 0,2	=0,03
КФК-МВ, Од/л	28,6 ± 1,4*	38,9 ± 2,9*	7,4 ± 0,7	=0,001
Фібриноген, г/л	4,6 ± 0,5*	4,8 ± 0,7*	2,9 ± 0,2	=0,6
Тропонін Т, нг/мл	32,6 ± 1,4*	71,7 ± 4,3*	17,7 ± 0,5	=0,001
NT-pro BNP, пг/мл	1286,4 ± 201,3*	3086,9 ± 401,2*	84,2 ± 3,8	=0,001
FGF-23, пг/мл	129,8 ± 8,6*	171,6 ± 16,9*	41,8 ± 3,9	=0,04

Примітка. * - достовірна різниця показників груп хворих і контрольної групи;
p – достовірність різниці між середньо-тяжким і тяжким перебігом міокардиту.

Дані наукової літератури підтверджують діагностичних критеріїв для виявлення цінність тропоніну Т та КФК-МВ як міокардиту. Більше 50 % пацієнтів з

підтвердженим біопсією міокардитом мають підвищений рівень тропоніну Т [6, 7, 8] Рівні маркерів цитолізу (КФК-МВ та тропоніну Т) були проаналізовані для виявлення наявності пошкодження міокарда та його можливого взаємозв'язку з маркерами запального процесу. Наявність цитолітичного синдрому підтверджувалась достовірним зростанням КФК-МВ та тропоніну Т у всіх пацієнтів у порівнянні з контрольною групою. У хворих II групи КФК-МВ перевищував показники пацієнтів з середньо-тяжким перебігом у 1,4 рази ($p=0,001$). Тропонін Т у I групі перевищував показники контролю у 1,8 рази ($p=0,0004$), а у II групі у 4,1 рази ($p=0,0001$). Також спостерігалися достовірно вищі показники тропоніну Т у групі з тяжким перебігом, порівняно з середньо-тяжким ($p=0,001$).

З метою підтвердження наявності СН у обстежених хворих, а також показань до терапії і моніторингу її ефективності було проведено визначення NT-pro BNP. Встановлено значне достовірне підвищення NT-pro BNP у хворих обох груп у порівнянні з контролем. Так, у пацієнтів I групи цей показник був у 12,8 разів вище, ніж у контрольній групі ($p=0,006$), а у хворих II групи зріс у 30,8 разів ($p=0,0001$). При цьому

значення NT-pro BNP у групі з тяжким перебігом міокардиту були у 2,4 рази вищі, ніж у пацієнтів з середньотяжким перебігом ($p=0,001$). Оскільки концентрація пептиду в сироватці крові, за результатами нашого дослідження, була достовірно вищою у хворих II групи, можна стверджувати про асоціацію рівня NT-pro BNP з тяжкістю перебігу захворювання.

У всіх пацієнтів з гострим неуточненим міокардитом було проведено дослідження рівня FGF-23. Встановлено, що в обох групах хворих FGF-23 достовірно перевищував показники контрольної групи. Так, у пацієнтів I групи цей показник зростав у 3,1 рази ($p<0,05$), а II групи – у 3,8 рази ($p<0,05$) порівняно з контролем. При аналізі рівня FGF-23 у групі з тяжким перебігом встановлено зростання на 24,4 % у порівнянні з середньо-тяжким перебігом ($p=0,04$). Отримані нами результати свідчать про тісний взаємозв'язок FGF-23 з профіброзними процесами у серці в умовах запального ураження міокарда. Ці процеси посилюються з наростанням тяжкості перебігу міокардиту.

Для встановлення взаємозв'язків між лабораторними показниками був здійснений розрахунок коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (табл. 2).

Таблиця 2. Кореляція між лабораторними показниками у пацієнтів з гострим міокардитом.

Table 2. Correlation between laboratory indicators in patients with acute myocarditis.

Показники	ШОЕ	СРП	Фібриноген	КФК-МВ	Тропонін Т	NT-pro BNP	FGF-23
ШОЕ		$r=0,22$, $p>0,14$	$r=0,11$, $p>0,48$	$r=0,27$, $p>0,07$	$r=0,31$, $p<0,03$	$r=0,32$, $p<0,02$	$r=0,33$, $p<0,02$
СРП	$r=0,22$, $p>0,14$		$r=0,28$, $p<0,03$	$r=0,51$, $p<0,001$	$r=0,58$, $p<0,001$	$r=0,64$, $p<0,001$	$r=0,55$, $p<0,001$
Фібриноген	$r=0,11$, $p>0,48$	$r=0,29$, $p<0,03$		$r=0,13$, $p>0,6$	$r=0,13$, $p>0,4$	$r=0,19$, $p>0,2$	$r=0,45$, $p<0,001$
КФК-МВ	$r=0,27$, $p>0,07$	$r=0,51$, $p<0,001$	$r=0,09$, $p>0,6$		$r=0,52$, $p<0,001$	$r=0,32$, $p<0,03$	$r=0,44$, $p<0,003$
Тропонін Т	$r=0,31$, $p<0,03$	$r=0,60$, $p<0,001$	$r=0,13$, $p>0,4$	$r=0,52$, $p<0,001$		$r=0,58$, $p<0,001$	$r=0,46$, $p<0,001$
NT-pro BNP	$r=0,33$, $p<0,02$	$r=0,64$, $p<0,001$	$r=0,19$, $p>0,2$	$r=0,32$, $p<0,03$	$r=0,56$, $p<0,001$		$r=0,47$, $p<0,001$
FGF-23	$r=0,34$, $p<0,02$	$r=0,55$, $p<0,001$	$r=0,45$, $p<0,001$	$r=0,43$, $p<0,003$	$r=0,46$, $p<0,001$	$r=0,46$, $p<0,001$	

За отриманими даними встановлено наявність достовірних зв'язків між СРП та

маркерами цитолізу: КФК-МВ ($r=0,51$, $p<0,001$) та тропоніну Т ($r=0,60$, $p<0,001$).

Також СРП достовірно корелював з фібриногеном ($r=0,29$, $p<0,03$), NT-pro BNP ($r=0,64$, $p<0,001$) та FGF-23 ($r=0,55$, $p<0,001$).

ШОЕ достовірно корелювала з підвищенням тропоніну T ($r=0,31$, $p<0,03$) та NT-pro BNP ($r=0,32$, $p<0,02$), а також з FGF-23 ($r=0,33$, $p<0,02$). Кореляційний аналіз виявив прямий достовірний зв'язок середньої сили між рівнями КФК-МВ та NT-pro BNP ($r=0,32$, $p<0,03$), КФК-МВ та FGF-23 ($r=0,44$, $p<0,003$), та між рівнями КФК-МВ і тропоніну T ($r=0,52$, $p<0,001$). Зростання тропоніну T, в свою чергу, мало достовірний зв'язок з підвищенням NT-pro BNP ($r=0,58$, $p<0,001$). Рівні FGF-23 достовірно корелювали з показником фібриногену ($r=0,45$, $p<0,001$) та тропоніну T ($r=0,46$, $p<0,001$). Також встановлено значну пряму кореляцію між FGF-23 та рівнями маркера серцевої недостатності – NT-pro BNP ($r=0,46$, $p<0,001$).

При оцінці показників якості життя за допомогою Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire було виявлено, що середні значення бального індексу якості життя у пацієнтів з тяжким перебігом міокардиту становили ($59,5 \pm 1,8$), а у групі з перебігом середньої тяжкості – ($49,9 \pm 1,9$). За даними аналізу встановлено достовірне підвищення суми балів у пацієнтів II групи ($p=0,002$), що вказує на погіршення якості життя з наростанням серцевої декомпенсації та тяжкості перебігу міокардиту.

Обговорення

Клінічна картина перебігу міокардиту є різноплановою і залежить від багатьох факторів, зокрема, вираженості запального процесу та поширення ураження міокарда. За патогенезом, клінічними проявами, особливостями перебігу та наслідками міокардиту можна розглядати як гетерогенну групу захворювань, що базуються на спільній гістологічній ознаці — запальному процесі міокарда. Однак, незважаючи на об'єднуючу ознаку, тяжкість перебігу та наслідки захворювання важко передбачити та спрогнозувати, оскільки у 40-60% випадків порушення функції міокарда може відновлюватися спонтанно [9, 10]. У ряді інших випадків може розвиватися дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП), і такі пацієнти часто потребують трансплантації серця [5, 6, 11, 12].

За даними численних спостережень, 5-річна виживаність без трансплантації серця у пацієнтів з ендоміокардіально підтвердженим міокардитом становить 55-80%. Деякі хворі на міокардит раптово помирають, і діагноз міокардиту встановлюється при розтині [10, 11].

Запальний синдром у обстежених нами пацієнтів проявлявся зростанням та ШОЕ. Хоча, за даними літератури ШОЕ і СРП не є специфічними показниками для міокардиту, деякі автори зазначають, що ці показники є позитивними у 80-95 % випадків [5, 6]. Цю інформацію підтверджують і отримані дані проведеного нами дослідження, за результатами якого можна стверджувати про домінуючу роль запального процесу у розвитку клінічного перебігу гострого міокардиту, коли клінічні прояви запальної відповіді організму можуть бути проявами багатьох патогенних шляхів, значною мірою залежати від етіології, яка не завжди може бути встановлена. Різноманіття патогенетичних шляхів може бути результатом прямого проникнення у міокард інфекційних агентів або впливу токсинів, що виділяються патогенами безпосередньо в міокарді чи пошкодження судинного ендотелію [6].

Хоча імунна відповідь організму на запальний процес, зазвичай, специфічна і залежить від етіології міокардиту, загальні ознаки запалення включають інфільтрацію кардіоміоцитів, що призводить до кардіоміолізису і, як наслідок, до патологічного ремоделювання позаклітинного матриксу та прогресування фіброзу міокарда. Активність і поширеність запального процесу у хворих на міокардит тісно пов'язана з тяжкістю захворювання, але навіть якщо клінічні прояви міокардиту неочевидні, вид, ступінь і тривалість запальної реакції організму також визначають результат захворювання, а саме можливість одужання пацієнта без ускладнень, або ж розвитку фіброзу, дилатаційної кардіоміопатії, серцевої недостатності, порушень ритму [8, 12].

З метою встановлення наявності цитолітичного синдрому та підтвердження діагнозу гострого міокардиту застосовують визначення біомаркерів некрозу міокарда (тропонін T, КФК-МВ). За даними деяких

авторів, існує слабка кореляція між виділенням тропоніну Т та тяжкістю серцевої дисфункції [6, 13]. Інші ж науковці стверджують, що у більшості гістологічно підтверджених випадків міокардиту відмічено достовірне зростання маркерів кардіолілізу [8]. Виявлені зміни рівня КФК-МВ та тропоніну Т у нашому дослідженні відображають розвиток цитолітичного синдрому, який, очевидно, виникає внаслідок прямого ураження міокарда з пошкодженням цитоскелету чи руйнування структури кардіоміоцитів з можливою наступною неконтрольованою реакцією імунної системи, яка продовжується навіть після зникнення тригерного фактору [14]. У пацієнтів з тяжким перебігом міокардиту етіологічні чинники можуть викликати розпад компонентів клітин міокарда (дистрофіну і саркогліканового комплексу). Як наслідок, відбуваються зміни структури кардіоміоцитів, порушується регулювання скоротливої функції серця, що обумовлює некроз, або апоптоз кардіоміоцитів. Такі процеси проявляються зростанням маркерів цитолізу та прогресування серцевої недостатності [15].

Серцева недостатність – це комплексний клінічний синдром, що визначає перебіг і прогноз у хворих серцево-судинною патологією, зокрема і міокардитом. За даними авторів, щорічна смертність у пацієнтів з СН I, або безсимптомною дисфункцією ЛШ становить 10 %, а при IV ФК СН цифри сягають 50 % [16]. На сьогоднішній день багато питань щодо виникнення та прогресування серцевої недостатності у пацієнтів з запальними захворюваннями міокарда залишаються без відповіді. Проте, автори одноставно відмічають вплив запального пошкодження серця на процеси патологічного ремоделювання та фіброзу і, як наслідок, розвиток серцевої недостатності [17, 18]. Отримані нами результати дослідження підтверджують дані світової літератури. Так, маркери цитолізу (КФК-МВ та тропонін Т) достовірно корелювали з СРП, а також з NT-pro BNP, що свідчить про те, що запальний процес проковує пошкодження кардіоміоцитів, та раптову серцеву смерть [3, 22, 23, 24]. Таким чином, отримані дані свідчать про те, що запальний синдром при гострому міокардиті спричинює пошкодження кардіоміоцитів,

що в свою чергу призводить до розвитку серцевої недостатності.

Фактори росту фіброblastів регулюють широкий спектр біологічних функцій, а саме, клітинну проліферацію, відновлення тканин, виживання, міграцію та диференціювання [19]. Згідно з найсучаснішими науковими даними, FGF-23 обговорюється як перспективний біомаркер і предиктор серцево-судинного ризику. FGF-23 експресується у своїй більшості остеоцитами та остеобластами, пригнічує реабсорбцію фосфатів із сечі і знижує активний рівень вітаміну D, а саме $1\alpha, 25\text{-дигідроксिवітаміна D}_3$ ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) у нирках [20, 21]. Нещодавні дослідження вказують на можливість вироблення FGF-23 в серці та збільшення його концентрації в умовах серцевого ремоделювання та серцевої недостатності незалежно від функції нирок. На клітинному рівні FGF-23 експресується в кардіоміоцитах та інших клітинах, включаючи серцеві фіброblastи, гладкі м'язи судин, ендотеліальні клітини коронарних артерій, а також в запальних макрофагах. Сучасні дані свідчать про те, що секретований серцевими міоцитами FGF-23 може стимулювати профіброзні фактори в міоцитах, індукуючи у фіброblastах процеси, які пов'язані з фіброзом, а отже, зумовлюючи паракринним механізмом і серцевий фіброз. Також FGF-23 індукує прогіпертрофічні гени та сприяє прогресуванню ГЛШ аутокринним і паракринним способом [22].

FGF-23 бере участь у збереженні структурної цілісності серця шляхом активації і трансформації фіброblastів до фенотипу міофіброblastів. У фізіологічних умовах цей механізм є адаптивним, проте в умовах запального процесу серцеві фіброblastи реагують на профіброзні фактори посиленням проліферації та міграції клітин, що призводить до фіброзування серцевого м'язу і проявляється збільшенням жорсткості міокарда, порушенням скоротливості та електричної активності міокарда, проковує виникнення порушень ритму, прогресування серцевої недостатності проковує зростання профіброзного маркеру FGF-23 і, як наслідок, відбувається розвиток серцевої недостатності.

За даними авторів у 25 % пацієнтів із вираженою дисфункцією ЛШ спостерігається розвиток хронічної систолічної дисфункції, ще 25 % прогресує до кінцевої стадії кардіоміопатії. За даними деяких авторів близько половини хворих страждає на ДКМП через декілька років після перенесеного, гістологічно підтвердженого міокардиту [9, 11].

Досі існують суперечки щодо механізмів, які визначають перехід від початкового тригера до запалення міокарда та від гострого ураження міокарда до хронічної дисфункції, проте численні результати досліджень вказують на важливість подальшого вивчення процесів, які обумовлюють перебіг міокардиту, впливають на прогресування серцевої недостатності і, як наслідок не лише істотно погіршують якість життя пацієнтів, але й призводять до необхідності трансплантації серця або смерті [6, 25].

Висновки

1. У всіх обстежених пацієнтів з гострим міокардитом встановлено прояви вираженого цитолітичного синдрому, що підтверджувалося достовірним зростанням КФК МВ і тропоніну Т, яке було більш виражене при тяжкому перебігу міокардиту.

2. Встановлено тісний зв'язок запального процесу і лізису кардіоміоцитів що підтверджувалося прямою достовірною кореляцією між рівнями СРП та КФК-МВ ($r=0,51$, $p<0,001$). Запальний процес у міокарді сприяв наростанню серцевої недостатності, що підтверджувалося достовірною кореляцією СРП з NT-pro BNP ($r=0,64$, $p<0,001$).

3. Рівень фактора росту фібробластів FGF-23 достовірно підвищувався у всіх хворих у порівнянні з контрольною групою та був достовірно вищим у хворих з тяжким перебігом порівняно з середньо-тяжким.

4. Маркери запалення, лізису кардіоміоцитів та серцевої недостатності достовірно корелювали з FGF-23, що підтверджує вплив FGF-23 на характер, тяжкість перебігу міокардиту, прогресування серцевої недостатності.

5. Параметри якості життя у пацієнтів з гострим неуточненим міокардитом достовірно знижуються із погіршенням тяжкості перебігу захворювання та вираженістю серцевої недостатності що підтверджується індексом якості життя ($59,5 \pm 1,8$) у групі з тяжким перебігом та у групі з перебігом середньої тяжкості – ($49,9 \pm 1,9$).

Список літератури

1. Kovalenko VM, Nesukay EG, Cherniuk SV, Kozliuk AS, Kirichenko RM. Диагностика та лікування міокардиту. УКЖ [інтернет]. 9Вер2021 [cited 27Квіт2023];28(3):67-8. DOI: <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.3.6788>
2. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ., Поленова НС, Кириченко РМ, Гіреш ЙЙ, та ін. Диагностика міокардиту як одна з актуальних проблем кардіології. Український кардіологічний журнал. 2020;4(27):78–89. DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.4.7889>
3. Valiton V, Carballo D, Seebach JD, Meyer P. La myocardite en 2020 [Myocarditis in 2020]. Revue medicale suisse. 2020;16(696):1133–1139. PMID: 32496701.
4. Lampejo T, Durkin SM, Bhatt N, Guttman O. Acute myocarditis: aetiology, diagnosis and management. Clinical medicine (London, England). 2021;21(5):e505–e510. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0121>
5. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P et.al. Registro Lombardo delle Miocarditi. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. Circulation. 2018;138(11):1088–1099. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319>
6. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et.al. Management of Acute Myocarditis and

- Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. Circulation. Heart failure. 2020;13(11):e007405. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405>
7. Waliany S, Neal J, Reddy S, Wakelee H, Shah SA, Srinivaset et. al. Myocarditis Surveillance With High-Sensitivity Troponin I During Cancer Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. J Am Coll Cardiol CardioOnc. 2021;3(1):137–139. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.004>
8. Al-Akchar M, Shams P, Kiel J. Acute Myocarditis. [Updated 2022 Nov 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 28722877.
9. Escher F, Kühl U, Lassner D, Schultheiss HP. Cardiomyopathies - The special entity of myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. Journal of Cardiology and Cardiovascular Medicine. (2019);4:053-070. DOI: <https://doi.org/10.29328/journal.jccm.1001041>
10. Kim MJ, Jung HO, Kim H, Bae Y, Lee SY, Jeon DS. 10-year survival outcome after clinically suspected acute myocarditis in adults: A nationwide study in the pre-COVID-19 era. PLoS One. 2023;18(1):e0281296. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281296>

11. Fu M, Kontogeorgos S, Thunström E, Zverkova Sandström T, Kroon C, Bollano E et al. Trends in myocarditis incidence, complications and mortality in Sweden from 2000 to 2014. *Scientific reports*. 2022;12(1):1810. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05951-z>
12. Suresh A, Martens P, Tang WHW. Biomarkers for Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *Current heart failure reports*. 2022;19(5):346–355. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11897-022-00569-8>
13. Gilotra NA, Minkove N, Bennett MK, Tedford RJ, Steenbergen C, Judge DP et al. Lack of relationship between serum cardiac troponin i level and giant cell myocarditis diagnosis and outcomes. *J Card Fail*. 2016;22:583–585. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.12.022>
14. Badorff C, Lee GH, Lamphear BJ, Martone ME, Campbell KP, Rhoads RE, Knowlton KU. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nat Med*. 1999;5(3):320-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/6543>
15. Basso C. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2022;387(16):1488-1500. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2114478>
16. Василенко АМ. Павлова ЮВ. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на міокардит при різних ступенях серцевої недостатності та на тлі лікування. *Медичні перспективи*. 2010;15(2):47-53. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mp_2010_15_2_12
17. Xuan Y, Chen C, Wen Z, Wang DW. The Roles of Cardiac Fibroblasts and Endothelial Cells in Myocarditis. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022;9:882027. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.882027>
18. Jiang W, Xiong Y, Li X, Yang Y. Cardiac Fibrosis: Cellular Effectors, Molecular Pathways, and Exosomal Roles. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8:715258. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.715258>
19. Petit I, Levy A, Estrach S, Féral CC, Trentin AG, Dingli F et al. Fibroblast growth factor-2 bound to specific dermal fibroblast-derived extracellular vesicles is protected from degradation. *Sci Rep*. 2022;12(1):22131. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26217-8>
20. Ishigami J, Honda Y, Karger AB, Coresh J, Selvin E, Lutsey PL et al. Changes in Serum Intact Fibroblast Growth Factor 23 Concentrations From Midlife to Late Life and Their Predictors in the Community: The ARIC Study. *Mayo Clinic proceedings. Innovations, quality & outcomes*. 2022;6(3):209–217. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2022.03.002>
21. Nakano T, Kishimoto H, Tokumoto M. Direct and indirect effects of fibroblast growth factor 23 on the heart. *Frontiers in endocrinology*. 2023;14:1059179. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1059179>
22. Leifheit-Nestler M, Haffner D. Paracrine Effects of FGF23 on the Heart. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:278. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00278>
23. Elzayat RS, Bahbah WA, Elzaiat RS, Elgazzar BA. Fibroblast growth factor 23 in children with or without heart failure: a prospective study. *BMJ paediatrics open*. 2023;7(1):e001753. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2022-001753>
24. Hao H, Li X, Li Q, Lin H, Chen Z, Xie J et al. FGF23 promotes myocardial fibrosis in mice through activation of β -catenin. *Oncotarget*. 2016;7(40):64649–64664. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11623>
25. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT Jr. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(21):2348–2364. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.937>

Отримано: 11.04.2023 року
Прийнято до друку: 09.06.2023 року

K. Myndziv^{A, B, C, D}, N. Yarema^{A, E, F}
myndziv@tdmu.edu.ua

FEATURES OF INFLAMMATORY AND CYTOLYTIC SYNDROMES AND THEIR INFLUENCE ON THE DEVELOPMENT OF CARDIOMYOFIBROSIS IN PATIENTS WITH MYOCARDITIS WITH HEART FAILURE

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

ABSTRACT. The activity and duration of the inflammatory process in myocarditis affects the severity of the course of myocarditis and determines the development of cardiomyofibrosis, arrhythmias, dilatation syndrome, the occurrence and progression of heart failure. The mechanisms that affect the transition from an active inflammatory process to chronic ventricular dysfunction have not yet been elucidated.

Aim. To study the peculiarities of the course of acute myocarditis and the impact on the quality of life of patients, the relationship between indicators of the inflammatory syndrome, cardiomyocyte lysis and heart failure with FGF-23.

Materials and methods. The clinical course of acute myocarditis of unknown etiology in 42 adults, laboratory parameters related to the severity of the course and the processes of myocardial fibrosis were analyzed. Statistical

processing of the research results was carried out using the StatSoft Statistica v 10.0 program with a known number of observations (n). Spearman's rank correlation coefficient was calculated.

Results. Myocarditis was mainly of medium-severe course (69.1%) with heart failure (HF) of II A stage (59.5%). 35.7% of patients had complex rhythm and conduction disorders. A reliable increase in Creatine Kinase-MB and troponin T was established, which was more pronounced in severe myocarditis. Markers of inflammation (CRP, fibrinogen), cardiomyocyte lysis (Creatine Kinase-MB, troponin T) and fibroblast growth factor 23 (FGF-23) were reliably correlated with each other. The inflammatory process in the myocardium contributed to the growth of heart failure, which was confirmed by a reliable correlation of CRP with NT-pro BNP ($r=0.64$, $p<0.001$).

Conclusions. In patients with acute myocarditis, manifestations of pronounced cytolytic syndrome were established. The inflammatory process was closely related to the lysis of cardiomyocytes and contributed to the development of heart failure. Fibroblast growth factor FGF-23 significantly increased with increasing severity of myocarditis and significantly correlated with markers of inflammation, cardiomyocyte lysis, and heart failure. The quality of life of patients with acute myocarditis significantly decreases with the worsening of the severity of the course of the disease and the severity of heart failure.

Key words: myocarditis, heart failure, fibroblast growth factor FGF-23, quality of life

For citation: Myndziv I, Yarema N. Features of inflammatory and cytolytic syndromes and their influence on the development of cardiomyofibrosis in patients with myocarditis with heart failure. Actual problems of modern medicine. 2023;11:37-47. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-05> (in Ukrainian)

Information about author

Kateryna Myndziv, Assistant Professor of the Department of Physical Therapy, Occupational Therapy and Physical Education, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maydan

Voli, 1, 46001, Ternopil, Ukraine, e-mail: myndziv@tdmu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1025-973X>
Nadiya Yarema, DSc, Medicine, Professor of Higher Education Institution of the Department of Internal Medicine No.1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maydan Voli, 1, 46001, Ternopil, Ukraine, e-mail: nyarema@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4378-1084>

References

- Kovalenko VM, Nesukay EG, Cherniuk SV, Kozliuk AS, Kirichenko RM. Diagnosis and treatment of myocarditis. UJC [Internet]. 9Sep.2021 [cited 16Mar.2023];28(3):67-8. [in Ukrainian]. DOI: <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.3.6788>.
- Kovalenko VM, Nesukay EG, Cherniuk SV, Polenova NS, Kirichenko RM, Giresh II, Titov EY, Kozliuk AS, Botsiuk YA. Diagnosis of myocarditis as one of the actual problems in cardiology. UJC [Internet]. 1Oct.2020 [cited 16Mar.2023];27(4):78-9. [in Ukrainian]. DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.4.7889>
- Valiton V, Carballo D, Seebach JD, Meyer P. La myocardite en. [Myocarditis in 2020]. Rev Med Suisse. 2020; 16(696):1133-1139. French. PMID: 32496701.
- Lampejo T, Durkin SM, Bhatt N, Guttman O. Acute myocarditis: aetiology, diagnosis and management. Clin Med (Lond). 2021; 21(5):e505-e510. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0121>
- Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P, et al. Registro Lombardo delle Miocarditi. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. Circulation. 2018; 138(11):1088-1099. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319>
- Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. Circ Heart Fail. 2020; 13(11):e007405. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405>
- Waliany S, Neal JW, Reddy S, Wakelee H, Shah SA, Srinivas S, et al. Myocarditis Surveillance with High-Sensitivity Troponin I During Cancer Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors. JACC CardioOncol. 2021; 3(1):137-139. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.004>
- Al-Akchar M, Shams P, Kiel J. Acute Myocarditis. [Updated 2022 Nov 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 28722877.
- Escher F, Tschöpe C, Lassner D, Schultheiss HP. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: from diagnosis to treatment. Turk Kardiyol Dern Ars. 2015; 43(8):739-48. DOI: <https://doi.org/10.29328/journal.iccm.1001041>
- Kim MJ, Jung HO, Kim H, Bae Y, Lee SY, Jeon DS. 10-year survival outcome after clinically suspected acute myocarditis in adults: A nationwide study in the pre-COVID-19 era. PLoS One. 2023; 18(1):e0281296. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281296>
- Fu M, Kontogeorgos S, Thunström E, Zverkova Sandström T, Kroon C, Bollano E, Schaufelberger M, Rosengren A. Trends in myocarditis incidence, complications and mortality in Sweden from 2000 to 2014. Sci Rep. 2022; 12(1):1810. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05951-z>
- Suresh, A., Martens, P. & Tang, W.H.W. Biomarkers for Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. Curr Heart Fail Rep. 2022; 19: 346–355. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11897-022-00569-8>
- Gilotra NA, Minkove N, Bennett MK, Tedford RJ, Steenbergen C, Judge DP, et al. Lack of Relationship Between Serum Cardiac Troponin I Level and Giant Cell Myocarditis Diagnosis and Outcomes. J Card Fail. 2016; 22(7):583-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.12.022>
- Mohamud Y, Li B, Bahreyni A, Luo H. Mitochondria Dysfunction at the Heart of Viral Myocarditis: Mechanistic Insights and Therapeutic Implications. Viruses. 2023; 15(2):351. DOI: <https://doi.org/10.1038/6543>
- Basso C. Myocarditis. N Engl J Med. 2022; 387(16):1488-1500. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2114478>
- Vasylenko A, Pavlova Yu. Structural and functional changes of the heart in patients with myocarditis with various degrees of heart failure and on the background of treatment. Medycyna. 2010;15(2):47-53. [in Ukrainian]. Available: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mp_2010_15_2_12
- Xuan Y, Chen C, Wen Z, Wang DW. The Roles of Cardiac Fibroblasts and Endothelial Cells in Myocarditis. Front Cardiovasc Med. 2022; 9:882027. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.882027>
- Jiang W, Xiong Y, Li X, Yang Y. Cardiac Fibrosis: Cellular Effectors, Molecular Pathways, and Exosomal Roles. Front Cardiovasc Med. 2021; 8:715258. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.715258>
- Petit I, Levy A, Estrach S, Féral CC, Trentin AG, Dingli F, et al. Fibroblast growth factor-2 bound to specific dermal fibroblast-derived extracellular vesicles is protected from degradation. Sci Rep. 2022; 12(1):22131. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26217-8>
- Ishigami J, Honda Y, Karger AB, Coresh J, Selvin E, Lutsey PL, Matsushita K. 18-year change in serum intact fibroblast growth factor 23 from midlife to late life and risk of mortality: the ARIC Study. Eur J Endocrinol. 2022; 187(1):39-47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.03.002>
- Nakano T, Kishimoto H, Tokumoto M. Direct and indirect effects of fibroblast growth factor 23 on the heart. Front Endocrinol (Lausanne). 2023; 14:1059179. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1059179>
- Leifheit-Nestler M, Haffner D. Paracrine Effects of FGF23 on the Heart. Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 9:278. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00278>

23. Elzayat RS, Bahbah WA, Elzaia RS, Elgazzar BA. Fibroblast growth factor 23 in children with or without heart failure: a prospective study. *BMJ Paediatr Open*. 2023; 7(1):e001753. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2022-001753>
24. Hao H, Li X, Li Q, Lin H, Chen Z, Xie J, et al. FGF23 promotes myocardial fibrosis in mice through activation of β -catenin. *Oncotarget*. 2016; 7(40):64649-64664. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11623>
25. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT Jr. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(21):2348-2364. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.937>

Received: 11.04.2023

Accepted: 09.06.2023