

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Gyulladásos izombetegségek kardiális
manifesztációjának vizsgálata**

Dr. Péter Andrea Mária

Témavezető: Dr. Griger Zoltán



DEBRECENI EGYETEM

Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

Debrecen, 2023

Gyulladós izombetegségek kardiális manifesztációjának vizsgálata

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Péter Andrea Mária okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Petrányi Gyula klinikai immunológiai és allergológiai doktori
iskolája keretében

Témavezető: Dr. Griger Zoltán, PhD.

Az értekezés bírálói:

Dr. Végh Judit, PhD.....
Dr. Veres Katalin, PhD.....

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szegedi Andrea, MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Kiss Emese, MTA doktora
Prof. Dr. Szűcs Gabriella, MTA doktora
Dr. Végh Judit, PhD
Dr. Veres Katalin, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A”
épület, tanterem, 2023. november 29. 13:00.

A doktori értekezés előzményei és célkitűzései

Az idiopátiás gyulladással myopathiák ritka immunmediált krónikus gyulladással betegségek, amelyeket a proximális izmok szimmetrikus és progresszív gyengesége jellemez. Ezek közül a polimyozitist (PM) és a dermatomyozitist (DM) krónikus gyulladás, fibrózis, az izomrostok károsodása és nekrozisa jellemzi. A PM patomechanizmusa a CD8+ citotoxikus T-sejtek és makrofágok által okozott perivaszkuláris infiltrációt foglalja magában, míg a DM-ben a gyulladást és a bőrkiütést túlnyomórészt B-sejt-függő humorális mechanizmusok és T-sejt által közvetített citokinek közvetítik.

A szív érintettségét a DM-ben először 1899-ben publikálta Oppenheim. Azóta számos tanulmány megerősítette, hogy a szív érintettsége gyakori, és a PM / DM egyik fő prognosztikai tényezője, mivel az extramuszkuláris és a kardiális érintettség rosszabb prognózissal járnak. A szívizom patológiás leletei, beleértve az aktív myocarditist, a mononukleáris infiltrációt, a fokális fibrózist, a vasculitist, az intima proliferációt és az erek média szklerózisát, azt jelzik, hogy a szív a PM / DM célszerve. Egy metaanalízis (1975–2011; 26 publikáció, 1530 beteg) arra a következtetésre jutott, hogy a szív érintettségének előfordulása myositisben 9% és 72% között változik. A leggyakoribb klinikai szindróma a szívelégtelenség volt, a betegek 32–77%-ánál. Bal kamra (LV) diasztolés diszfunkciót a betegek 42%-ánál találtak, míg a vezetési zavarok 25% -38,5% -ban fordultak elő, és a hyperkinetikus LV kontrakció 6% -12% -ban volt megfigyelhető. Végül a halál okát a betegek 46,3% -ánál azonosították a szívbetegség közvetlen következményeként.

A tanulmányok azt sugallják, hogy a szubklinikai kardiális megnyilvánulások gyakoribbak, de a részleteket még tisztázni kell. Az előfordulási gyakoriság az alkalmazott diagnosztikai módszertől, a beteg kiválasztásától, a betegség beállításától, a vizsgálat típusától és attól függ, hogy szubklinikai vagy klinikai tüneteket vizsgálunk-e.

Az autoimmun miokardiális érintettség diagnózisa nehéz; a rutin elektrokardiográfia (EKG) és az echokardiográfiával, szív mágneses rezonancia képalkotással (MRI) kiegészített laboratóriumi vizsgálatok, valamint a ritkán alkalmazott endomiokardiális biopszia tovább javíthatja a diagnosztikát. Kevés prospektív, részletes, nagy esetszámú echokardiográfiás vizsgálat áll rendelkezésre ebben a betegcsoportban a kardiovaszkuláris érintettségről. Ezek az eredmények főként a korai LV diasztolés diszfunkciót igazolták, amely a szisztolés és diasztolés szívelégtelenség előfutára lehet.

Lu és munkatársai PM/DM-ben szenvedő betegeknél azt találták, hogy a női nem, a késői megjelenés és a betegség hosszú lefolyása 3 független kockázati tényező volt az LV diasztolés diszfunkció kialakulásában. Sőt Wang és munkatársai szignifikáns kapcsolatot mutattak ki a diasztolés értékek változásai és a betegség időtartama között DM-ben szenvedő betegeknél, hasonlóan ahhoz, amit a rheumatoid arthritis (RA) és a szisztémás szklerózis esetében mutattak ki.

Céljaink

Vizsgálatainkban az IIM betegek homogén, középkorú, tünetmentes, kardiovaszkuláris rizikófaktoroktól mentes csoportjának komplex kardiológiai vizsgálatát tűztük ki célul, melyet a diagnózis felállításakor végeztünk el, majd a betegeket követtük.

Első vizsgálatunkban célt tűztünk ki magunk elé:

1. Hagyományos és új echokardiográfiás technikák (TDI - szöveti doppler képalkotás) alkalmazásával újonnan diagnosztizált, tünetmentes IIM betegek strukturális és funkcionális miokardiális rendellenességeinek, szisztolés és diasztolés jobb és bal kamra funkcionális paramétereinek felmérését.
2. Az 1 és 3 hónapos követés során talált nem invazív echokardiográfiás eredmények elemzését az adott terápiától függően.

Második vizsgálatunk célja az első vizsgálatban létrehozott IIM homogén betegcsoport 2 éves, non invazív echokardiográfiás követése:

1. A 2 éves utánkövetés során törekedtünk az echokardiográfiás vizsgálatok megismétlésére, a bal és jobb kamra szisztolés és diasztolés funkcióinak meghatározására, valamint az eredmények összehasonlítására az első vizsgálat adataival.
2. A klinikai lefolyás alapján létrehozott monofázisos és polifázisos csoportok hosszú távú echokardiográfiás eredményeit elemeztük és összehasonlítottuk, valamint ezen eredmények lehetséges okait feltártuk.

Betegek és módszerek

Vizsgálati populáció (1. vizsgálat)

A Belgyógyászati Klinikáról (Debrecen) 2012 januárja és 2013 januárja között összesen 30 kórházban ápolott, újonnan diagnosztizált [női/férfi (27/3)] és kardiális klinikai tünetekkel nem rendelkező PM/DM beteget vettünk fel, akiknek átlagéletkora $42,3 \pm 1,6$ év volt. Minden beválasztott beteg teljesítette a Bohan és Peter kritériumok szerinti definitív, vagy valószínű PM/DM diagnózisát. Azokat a betegeket kizártuk a vizsgálatból, akiknek rosszindulatú daganatos megbetegedése, más szisztémás autoimmun betegsége (RA, szisztémás lupus erythematosus, kevert kötőszöveti betegség), egyéb overleap szindrómája, korábban diagnosztizált veleszületett szívbetegsége, reumás láza, hypertóniája (HTN), koszorúér-betegsége, szívbillentyűbetegsége, kardiomiopátiája, aritmiája, diabetes mellitusa, súlyos vesebetegsége (szérum kreatininszint $\geq 130 \mu\text{mol/l}$), vérszegénysége (hemoglobin $\leq 13,5 \text{ g / dl}$ férfiaknál, $\leq 12,0 \text{ g / dl}$ nőknél), pitvarfibrillációja vagy mérsékelt súlyosságot meghaladó mitrális regurgitációja volt igazolható.

A betegeket a diagnózis felállításakor (0. hónap) alaposan megvizsgáltuk, anamnesztikus adatokat gyűjtöttünk, vérnyomásmérés, EKG és fizikális vizsgálat történt, valamint vérmintákat gyűjtöttünk rutin és speciális autoimmun laboratóriumi vizsgálatokhoz. Végül echokardiográfiás vizsgálatot végeztünk, amely hagyományos és TDI méréseket is tartalmazott. Ezt követően a betegek specifikus terápiában részesültek és ugyanazokat az echokardiográfiás vizsgálatokat megismételtük 1 hónappal és 3 hónappal a diagnózis után. Az életkornak megfelelő egészséges populáció szolgált kontrollként (átlagéletkor $44,4 \pm 0,9$ év).

Klinikai jellemzők

Vizsgáltuk a korábbi betegségek jelenlétét, az életkort, a vérnyomást, a pulzusszámot, az izombetegség aktivitását, a tüdőérintettség jelenlétét és a Raynaud-jelet.

Az izombetegség aktivitását a Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT, 2. verzió, 2005) szerint értékeltük, vizuális analóg pontszám (VAS) felhasználásával. A tüdő nagy felbontású CT vizsgálatát is elvégeztük a radiológiai rendellenességek [tüdőfertőzések, fibrózis, tuberkulózis és intersticiális tüdőbetegség (ILD)] kivizsgálására. A kórházi kezelés első napján elvégzett laboratóriumi értékelés többek között a teljes koleszterint, a trigliceridet, a vércukorszintet, a húgysavat, a kreatin-kinázt (CK) és egy autoimmun panelt tartalmazott (anti-dsDNA, anti-SRP, anti-Scl-70, és myositis profile 3 Blot Strip: Ro52, OJ, EJ, Pl-12, Pl-7, SRP, anti-Jo1, PM-Scl75, PM-Scl100, Ku, és Mi-2B).

A diagnózis felállítását követően a specifikus terápia nagy dózisú (0,5-1-2-3 mg/kg/nap) kortikoszteroidot (prednizolon vagy metilprednizolon) jelentett 4 héten keresztül, melyet fokozatosan csökkentettük (10 hét alatt heti 4 mg-mal). Protonpumpa-gátlókat, káliumot és diuretikumot (furoszemidet) alkalmaztunk a kortikoszteroidok mellékhatásainak (gyomor-bélrendszeri fekélyek, vérzés, hypokalaemia és folyadékretenció) megelőzésére, kiegészítő terápiaként. Az esetek 30%-ában béta-blokkolókra is szükség volt. A második vonalbeli kezelést akkor vezettük be, amikor a beteg általános állapota romlott a kortikoszteroidok szedése ellenére, vagy amikor súlyos dysphagia vagy tüdőfibrózis fordult elő. A ciklosporint (5 mg/kg/nap, 2,5–3,5 mg/kg/napra csökkentve 1–2 hónap után) adtuk a kortikoszteroidkezeléshez ILD-ben szenvedő betegeknél, ha szteroidok szedése alatt nem jelentkezett javulás.

Vizsgálati populáció (2. vizsgálat)

A második vizsgálat során ugyanazt a betegcsoportot követtük 2 évig, mint az első vizsgálatban. A 30 IIM beteg közül (nő/férfi: 27/3) 2 beteg esett ki a követés során. Egyiküknél új EKG-rendellenességek alakultak ki (RV nyomásterhelés jelei és PM - scleroderma overlap szindróma igazolódott pulmonális hipertóniával), míg a másik betegnél emlőrákot diagnosztizáltak. A követés során a betegeket két csoportra osztottuk: monofázisos (n = 16) és polifázisos (n = 12) csoportokra.

A monofázisos csoportban a kezelés és szteroid dóziscsökkentés mellett nem alakult ki relapszus a követés során, míg a polifázisos csoportban a követési időszakban relapszusok fordultak elő. A különböző csoportok echokardiográfiás eredményeit összehasonlítottuk az életkorban és nemben illesztett egészséges kontrollcsoporttal (n = 26).

A 2 éves követés során újabb fizikális vizsgálatot, vérnyomásmérést, EKG-t és echokardiográfiát végeztünk. A rutin laboratóriumi vizsgálatok mellett az autoimmun panelt (anti-DNS, anti-SRP szalag: Ro52, OJ, EJ, Pl-12, Pl-7, SRP, anti-Jo1, PM-Scl75, PM-Scl100, Ku és Mi-2B) laboratóriumi instrukciók alapján membránfixált blot technikával (Euroline Myositis Antigen Profile4, EuroImmun, Lübeck, Germany) újraértékeltek.

Klinikai jellemzők

A diagnózis idején megerősített autoimmun profil nem változott (anti-Jo 1: 20%, anti-PM/Scl-100: 3,3%). A követés 24 hónapja alatt beállított új terápia a következőképpen alakult: metotrexát: 16,6%, ciklofoszfamid: 6,6%, rituximab: 6,6%), azonban szteroidot az esetek 100%-ában alkalmaztunk. 30 beteg közül 7-nél volt enyhe hypertonia (átlagos szisztolés RR: 140±5 Hgmm, átlagos diasztolés RR: 90±3 Hgmm). Újonnan kialakuló cukorbetegséget nem lehetett kimutatni a követési időszak alatt.

Módszerek

Hagyományos echokardiográfia:

A transthoracalis echokardiográfiát Acuson Sequoia Siemens AG szívtultrahangos készülékkel végeztük, 1–5 MHz-es transducerrel. Minden mérést egyetlen vizsgáló végzett, aki vak volt a beteg/kontroll státuszra. Minden beteget a standard bal parasternális és apikális echoablakokban vizsgáltunk, normál légzés mellett.

A bal pitvari (LA) átmérőt, az LV végdiasztolés és végszisztolés átmérőt 2D és M módú echokardiográfiával határoztuk meg az Európai Echokardiográfias Szövetség kritériumai alapján. Az LV ejekciós frakciót (EF) Simpson-módszer szerint számítottuk ki. A mitrális

beáramlási sebességeket pulzatilis Doppler-módszerrel értékeltük apikális 4 üregi metszetben, a mintavétel helye a mitrális coaptáció csúcsa volt. Megmértük a korai csúcs (E) és a késői csúcs diasztolés transzmitrális áramlási sebességeket (A), és kiszámítottuk az E/A arányt az LV diasztolés funkció jellemzésére. Ezenkívül megmértük a korai transzmitrális áramlási lassulási időt (DT), az LV diasztolés funkciójának másik markerét. Az RV funkciót a frakcionált terület változásával írtuk le [RV FAC: (end-diasztolés RV area – end-systolés RV area)/end-diasztolés RV area].

A mitrális annulus síkjának szisztolés előremozdulását (MAPSE) és a tricuspis annulus síkjának szisztolés előremozdulását (TAPSE) M mód módszerrel mértük a bal és a jobb kamra longitudinális funkciójának meghatározására. A TAPSE-t úgy számítottuk ki, hogy az M mód kurzort a tricuspis annulusra helyeztük a standard apikális 4 üregi metszetben, és megmértük az endokardiális felület hosszirányú elmozdulását a végdiasztolés és a végszisztolés között. A MAPSE-t hasonló módszerrel kaptuk a mitrális annulusban. A pulmonalis artériás szisztolés nyomást (PASP) a tricuspis regurgitációs csúcssebesség mérésével számítottuk ki. Azoknál a betegeknél, akiknél mérhető tricuspis regurgitáció volt, a RV kiáramlási traktusának elzáródása hiányában, az RV szisztolés nyomása megegyezik a PASP-vel. A mérések átlagértékeit 3 egymást követő ütés eredményeiből számítottuk ki.

TDI mérések:

Minden TDI mérést az Európai Echokardiográfias Társaság irányelveinek és szabványainak megfelelően végeztünk. A TDI Doppler-elveket alkalmaz a szívizommozgások sebességének mérésére: csúcs miokardiális szisztolés sebesség (s), korai miokardiális diasztolés sebesség (e') és késői miokardiális diasztolés sebesség (a').

A pulzatilis hullámú szöveti Doppler-t mindkét csoportban körülbelül 60/s képkockasebességgel végeztük. A TDI adatokat a mitralis és tricuspis annulus laterális részén mértük.

Az s sebesség a laterális annulusnál jól jellemzi a longitudinális szisztolés működést. Regionális falmozgási eltérések hiányában a posterior és septalis mitralis annulusból nyert TDI sebességek nem adnak további információt a kamrai funkcióról, ezért csak a laterális sebességéket mértük.

A mitralis és tricuspid annulus e' sebessége az LV és RV miokardiális relaxációra jellemző. Amíg a szívizom relaxációja (transmitrális beáramlási görbe alapján) a kor vagy a betegség előrehaladásával változik, az e'-t kevésbé vagy egyáltalán nem befolyásolja az előterhelés. A mitrális annulus a' sebessége korrelál az LA funkcióval, amely korai diasztolés diszfunkció esetén nő, és csökken, ha a pitvari funkció romlik. Ezenkívül az E/e' arány, egy előterheléstől független tényező, jól alkalmazható az LV töltési nyomás becslésére. $E/e' \leq 8$ normál LV végdiasztolés nyomást jelez.

Statisztikai elemzés:

A statisztikát GraphPad Prism 5.02 software (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) használatával végeztük. Mindkét vizsgálatban a numerikus adatokat $\text{mean} \pm \text{SEM}$ formában ábráztuk. A folyamatos változókat a különböző csoportokba vagy nonparametrikus Kruskal-Wallis teszttel, vagy Bonferroni post-hoc teszttel együttesen elvégzett variancia analízissel (ANOVA) hasonlítottuk össze, a normalitás teszt eredményétől függően (D'Agostino-Pearson, illetve Shapiro-Wilk, $\alpha=0.05$). A P értékek <0.05 esetén tekintettük az eredményeket statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

1. vizsgálat

Alapjellemzők:

A 30 beteg közül 23-nak volt PM-je és 7-nek DM-je. A vizsgálati populációt véletlenszerűen választottuk ki, és megfelelt az országunkban meglévő általános prevalencia eredményeknek. A betegek nem voltak hypertóniások. Fiziológiás átlagos vérnyomást regisztráltunk (szisztolés RR: 120 ± 2 Hgmm, diasztolés RR: 76 ± 1 Hgmm), és az átlagos pulzusszám 85 ± 1 ütés/perc volt. A fizikális vizsgálat során nem találtunk specifikus eltéréseket, sem az EKG-n érdemi rendellenességeket.

Echokardiográfiás eredmények:

A diagnózis idején a kamrai átmérők - hasonlóan a kontrollcsoportéhoz - a normál tartományban voltak, és változatlanok maradtak a követési időszak alatt. Echokardiográfiás méréseket végeztünk az LV és RV szisztolés és diasztolés funkciójának értékelésére.

Az LV globális szisztolés funkcióját a hagyományosan használt változó, a Simpson-módszerrel mért EF jellemeztük, amely a normál tartományban volt, s normokinetikus LV-re utal a 3 hónap során. Az M módban mért longitudinális LV szisztolés funkció (MAPSE) a harmadik hónapban jelentősen nőtt a kiindulási értékhez képest.

Emellett az érzékenyebb és részletesebb TDI módszerrel mért LV szisztolés funkció jelentős változásokat mutatott: kezdetben az átlagos mitrális laterális szisztolés sebesség (laterális s) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontrolloké; a következő 3 hónap végére érte el a kontroll értékeket. Ezek a hagyományos echocardiográfiás módszerekkel mért adatok fiziológiai globális szisztolés LV funkcióra utalnak; mindazonáltal a TDI módszerrel egy kezdeti romlott LV szisztolés funkciót figyeltek meg. A funkció javult az immunszuppresszív terápia bevezetésével párhuzamosan.

LV diasztolés funkció:

Az LV diasztolés funkciót a transzmitrális beáramlás Doppler-mintázatának (E/A arány, DT) jellemzésével és az LV szívizom laterális annulus TDI mérésével (laterális e' és a' sebességek) értékeltük. A transzmitrális beáramlás Doppler-görbéjéből számított E/A arány a diagnózis időpontjában a normál tartományban volt, majd ezt követően jelentősen csökkent. E változóval összhangban a DT jelentősen nőtt a követési időszakban. Ezzel párhuzamosan a korai diasztolés laterális miokardiális relaxációs sebesség (laterális e') szignifikánsan csökkent a követési időszak első hónapjában, és csökkenő tendenciát mutatott a harmadik havi kontrollhoz képest. A késői diasztolés laterális myocardialis relaxációs sebesség (laterális a') szignifikánsan magasabb volt a harmadik hónapban, mint az egészséges kontrollok, mind a PM/DM-ben szenvedő betegek kiindulási értékéhez képest. Az E/e' arányt – amelyet a mitrális beáramlás E sebességéből és a TDI laterális e' sebességéből számítottunk ki – általában az LV töltési nyomás becslésére használják.

A diagnózis felállításkor a PM/DM-ben szenvedő betegeknél ez az eredmény hasonló volt a kontrollokéhoz. Ezen érték jelentősen nőtt a követési időszakban; azonban nem érte el a 8-as határértéket, ami magas LV töltési nyomásra utalna.

Ezek az adatok azt mutatják, hogy diasztolés diszfunkció jelent meg a követési időszakban; azonban nem sikerült szignifikáns korrelációt kimutatni a diasztolés változók és az MDAAT VAS pontszámmal értékelt betegségaktivitás között (E/A: $r_2 = 0,7181$, $p = 0,3563$; E/e': $r_2 = 0,6961$, $p = 0,3717$)

Pulmonalis artériás szisztolés nyomás és RV funkció:

Pulmonalis HTN nem volt kimutatható a vizsgált populációban: az átlagos PASP $34,17 \pm 1,91$ Hgmm volt, és nem változott szignifikánsan a 3 hónap alatt (sorrendben $34,71 \pm 1,61$; $34,12 \pm 1,81$, 1 és 3 mos), normális PASP-t jelez, ezért a pulmonalis HTN nem valószínű a vizsgálati populációnk 3 hónapos követési időszaka alatt.

A FAC által jellemzett RV szisztolés funkció szignifikánsan javult a 3 hónap alatt a fiziológiai tartomány alatti kiindulási értékhez képest. Ehhez hasonlóan a longitudinális RV szisztolés funkció (TAPSE) is jelentősen nőtt a harmadik hónapban a kezdeti értékhez képest. Továbbá a tricuspíd annulus szisztolés sebessége (tricuspíd s) szignifikánsan csökkent a PM/DM-ben szenvedő betegeknél a kontrollcsoporthoz képest, de szignifikánsan emelkedett a követési időszak alatt, megközelítve a kontroll normokinetikus RV szisztolés funkciót.

A tricuspídális korai diasztolés sebesség (tricuspíd e') mely RV diasztolés funkcióra jellemző - ellentétes változásokat mutatott a bal kamra laterális e'-jéhez képest, a diagnózis idején PM/DM-ben szenvedő betegeknél és a szubnormális szintről, szignifikánsan emelkedett a követés első hónapjában. A tricuspíd a' sebesség is növekvő tendenciát mutatott a betegcsoportban, de a különbségek nem érték el a szignifikancia szintjét. Úgy tűnik, hogy az LV mellett az RV szisztolés és diasztolés funkciója is érintett a PM/DM-ben szenvedő betegeknél.

2. vizsgálat

Klinikai jellemzők:

28 IIM beteg adatait értékeltük, akik befejezték a követéses vizsgálatot. Az átlagéletkor a diagnózis felállításakor $41,9 \pm 1,6$ év volt, a nő/férfi arány 25/3 volt. A myositis profle 3 Blot Strip (anti-Jo 1: 6/28, anti-PM/Scl-100: 1/28, anti-PM-scl-75: 3/28) diagnóziskor végzett autoimmun profilt line-blot assay-vel revideáltuk (Euroline Myositis Antigen Profle4) és 4 új autoantitest pozitívítást tudtunk kimutatni (1 anti-Mi2, 1 anti-TIF1 γ , 2 anti-NXP2). A 24 hónap alatt új terápiát vezettünk be az alábbiak szerint: metotrexát 5 esetben, ciklofoszfamid 2 esetben és rituximab 2 esetben; A szteroidot az esetek 100% -ában kaptak a betegek.

Az átlagos vérnyomás (130/78 Hgmm) a követési időszak végén valamivel magasabb a kiindulási értékhez és a kontrollhoz képest; Ezért 28-ból 7 betegnél a vizsgálat végére enyhe

hypertonia alakult ki. Újnan kialakuló cukorbetegséget nem lehetett kimutatni a követési időszak alatt.

Echokardiográfiás eredmények:

A jobb pitvar (RA: $29,9\pm 0,5$ mm, $30,5\pm 0,7$ mm, $31,9\pm 1,1$ mm, $29,9\pm 0,8$ mm) és a jobb kamra méretei (RV1: $25,6\pm 0,3$ mm, $26,7\pm 0,8$ mm, $26,8\pm 1,3$ mm, $27,8\pm 1,4$ mm; RV2: $26,0\pm 0,7$ mm, $25,2\pm 0,7$ mm, $28,1\pm 2,4$ mm, $27,2\pm 1,1$ mm; RV3: $55,6\pm 1,1$ mm, $57,3\pm 1,8$ mm, $56,5\pm 2,4$ mm, a normál tartományban voltak, és nem változtak sem a kontrollokhoz, sem a kiindulási értékhez képest a követés során. Az LV átmérők szintén a normál tartományban voltak. Nem észleltünk jelentős változásokat az LVESD-ben ($30,0\pm 0,9$ mm, $28,2\pm 0,8$ mm, $34,6\pm 2,4$ mm, $30,3\pm 1,4$ mm; kontroll, alap, monofázisos, polifázisos) vagy az LVEDD-ben ($49,3\pm 1,0$ mm, $47,1\pm 1,1$ mm, $44,0\pm 1,8$ mm, $50,3\pm 1,4$ mm; kontroll, alap, monofázisos, polifázisos). $50,3\pm 2,8$ mm; RVSA: $9,4\pm 0,3$ cm², $11,0\pm 0,8$ cm², $9,3\pm 0,4$ cm², $9,3\pm 0,5$ cm²; RVDA: $17,1\pm 1,1$ cm², $16,5\pm 0,6$ cm², $16,6\pm 0,7$ cm², $17,3\pm 0,9$ cm²; kontroll, alap, monofázisos, polifázisos)

LV szisztolés funkció:

Az LV globális szisztolés funkcióját a hagyományosan használt paraméter, a Simpson módszerével mért EF jellemezte. A kontrollokhoz képest mindkét alcsoportban szignifikánsan károsodott LVEF-et észleltünk a követés végén; azonban kifejezettebb volt csökkenés a polifázisos csoportban, ahol szignifikánsan alacsonyabb volt, a kiindulási vagy a monofázisos csoporthoz képest. ($62,6\pm 0,6\%$, $60,9\pm 0,9\%$, $58,1\pm 0,6\%$, $51,7\pm 0,7\%$; kontroll, alap, monofázisos, polifázisos).

Az M-móddal értékelt hosszanti bal kamrai szisztolés előremozdulás (MAPSE) szignifikánsan csökkent a polifázisos csoportban szenvedő betegeknél a vizsgálat kezdeti értékeihez és a kontrollcsoporthoz képest ($18,5\pm 0,6$ mm, $18,0\pm 0,7$ mm, $17,7\pm 1,0$ mm, $14,5\pm 0,6$ mm; kontroll, alap, monofázisos, polifázisos).

A TDI módszerrel mért LV szisztolés funkció jelentős változásokat mutatott: a mitralis laterális szisztolés sebesség (laterális s') mindkét alcsoportban jelentősen alacsonyabb volt 2 év után, mint a diagnózis idején; Ezenkívül a polifázisos csoportban figyelemre méltóan csökkent az S' sebesség (10,4±0,3 cm/s, 8,6±0,4 cm/s, 8,6±0,4 cm/s, 6,4±0,4 cm/s; kontroll, alap, monofázisos, polifázisos). A fenti eredmények megerősítik a szubklinikai bal kamra diszfunkciót mindkét alcsoportban a vizsgálatunk végén, amelyet a TDI módszerrel is ki lehet mutatni a betegség előrehaladásának kezdetén. LV diasztolés funkciót a transzmitrális infow Doppler-mintázat (E/A, DT) jellemzésével és az LV szívizom laterális szegmensének TDI mérésével (laterális e' és laterális a' sebességek) értékeltük.

A vizsgálat megkezdésekor semmilyen diasztolés rendellenességet nem lehetett kimutatni; azonban I. fokozatú diasztolés diszfunkció jelentkezett mind a monofázisos, mind a polifázisos csoportban: jelentősen alacsonyabb E/A arány, hosszabb DT-t mértünk a polifázisos és a monofázisos csoportban a kontrollokhöz és a kiindulási időponthoz képest (E/A arány: 1,33±0,02, 1,32±0,1, 0,84±0,06, 0,68±0,04; DT: 144,7±3,2 mp, 158,3±5,7 mp, 182,8±15,4 mp, 190,8±7,6 mp; kontroll, alap, monofázisos, polifázisos). Ennek megfelelően a korai diasztolés laterális miokardiális sebesség (laterális e') csökkent (12,9±0,2 cm/s, 12,3±0,6 cm/s, 8,7±0,9 cm/s, 7,4±0,3 cm/s; kontroll, alap, monofázisos, polifázisos) és a késői diasztolés myocardialis sebesség (laterális a') jelentősen nőtt a két betegcsoportban a követési időszak végén (10,7±0,3 cm/sec), 11,1±0,8 cm/s, 15,4±1,2 cm/s, 17,3±0,8 cm/s; kontroll, alap, monofázisos, polifázisos).

Az E/e' arány - a mitrális infow E sebességéből és a TDI laterális e' sebességéből számítva általában az LV -i töltőnyomás becslésére használják - mindkét csoportban szignifikánsan magasabb volt a kontrollcsoporthoz és a kiindulási értékhez képest (5,8±0,2, 5,0±0,2, 8,7±0,6, 9,0±0,4; kontroll, alap, monofázisos, polifázisos). Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a diasztolés diszfunkció (I. fokozat - csökkent relaxáció) mind a monofázisos,

mind a polifázisos csoportban megjelenik. A nagyobb LA átmérő jelenléte támogatja a diasztolés funkció kifejezettebb károsodását a polifázisos csoportban (32,1±0,6 mm, 32,2±0,7 mm, 33,3±0,8 mm, 37,8±0,6 mm; kontroll, alap, monofázisos, polifázisos).

A RV funkció jellemzésére RV funkciós paramétereket (FAC, TAPSE), a tricuspídális szisztolés sebességet (tricuspid s') és a pulmonalis artériás szisztolés nyomást használtuk. Kiinduláskor csökkent FAC és tricuspid s' sebességek voltak mérhetőek, amelyek csökkent globális RV szisztolés funkciót mutattak (FAC: 45,6±1,8%, 37,0±1,5%, 41,0±1,6%, 32,7±1,4%; tricuspid s': 13,1±0,3 cm/s, 9,6±0,4 cm/s, 9,3±0,5 cm/s, 7,8±0,2 cm/s; kontroll, alap, monofázisos, polifázisos); azonban a hosszanti RV szisztolés funkció hasonló volt a kontrollcsoportéhoz (TAPSE: 22,7±0,5 mm, 22,3±0,7 mm, 21,3±0,7 mm, 18,1±0,3 mm; kontroll, alap, monofázisos, polifázisos).

Az RV szisztolés funkciója nem csökkent tovább a monofázisos csoportban a követési időszak végén; azonban további romlást észleltünk a polifázisos csoportban, amint azt az egyes szisztolés RV paraméterek további csökkenése alátámasztja.

Ezenkívül RV diasztolés diszfunkciót is találtunk a három betegcsoportban, amely a polifázisos alcsoportban volt a legkifejezettebb, amelyet a tricuspídális korai diasztolés sebességének csökkenése jellemez (tricuspid e': 13,3±0,5 cm/s, 10,7±0,6 cm/s, 9,4±0,7 cm/s, 7,2±0,3 cm/s; kontroll, alap, monofázisos, polifázisos) és a tricuspídális késői diasztolés sebességének növekedése (tricuspid a': 11,5±0,4 cm/s, 14,6±0,9 cm/s, 14,3±0,9 cm/s, 15,1±0,7 cm/s; kontroll, alap, monofáz, polifázisos), hasonlóan a bal szívben megfigyelthez.

Ezek az eredmények szubklinikai RV szisztolés diszfunkciót (FAC, TAPSE, tricuspid s') és RV diasztolés diszfunkciót (tricuspid e', a') mutatnak, amely a vizsgálat végére a polifázisos csoportban lett a legsúlyosabb. A pulmonalis hypertonia közvetlen vagy közvetett echokardiográfiás jeleit egyik csoportban sem tudtuk kimutatni.

Megbeszélés

(Mindkét vizsgálat eredményei alapján)

Első vizsgálatunk, tudomásunk szerint, az első longitudinális vizsgálat, amely TDI módszerrel igazolt szisztolés diszfunkciót a jobb és bal kamrában, a diagnózis idején középkorú IIM betegeknél, akik tünetmentesek voltak és nem szenvednek szív- és érrendszeri betegségben. A kezdeti fázisban észlelt szisztolés diszfunkció szignifikánsan javult a követési időszakban, miközben a betegeket immunszuppresszív terápiával kezelték. Ezzel párhuzamosan echokardiográfiás eredményeink megerősítették a diasztolés diszfunkciót, ami összhangban van más kutatók eredményeivel. A hagyományos echokardiográfiás mérések kezdetben fiziológiás jobb kamrai, bal kamrai és pitvari átmérőt, valamint normokinetikus bal kamrai szisztolés funkciót mutattak.

Az érzékenyebb TDI módszerrel mért laterális annulus szisztolés előremozdulás (MAPSE) azonban szubklinikai bal kamrai szisztolés diszfunkciót jelez. Ez a változó 3 hónapos specifikus terápia után normalizálódott. A bal kamra változóihoz hasonlóan a jobb kamrai szisztolés diszfunkció tükröződött a tricuspidalis annulus szisztolés elmozdulás (TAPSE) és a FAC (frakcionált area változás) csökkenésében. A tricuspidalis annulus szisztolés sebesség (S') és FAC a követési időszak végére normalizálódott, hasonlóan a bal kamra változásaihoz. Érdekes, hogy bár a diagnózis idején fiziológiás bal kamrai diasztolés funkciót találtunk, diasztolés diszfunkció alakult ki a követési időszak alatt, ami csökkent e' sebességben, csökkent E/A arányban és a DT és E/e' arány jelentős növekedésében tükröződött.

A növekvő E/e' arány nem haladta meg a fiziológiai tartomány felső határát, ami normális bal kamrai töltési nyomást jelez ebben a pillanatban. Az echokardiográfiás diasztolés változók fenti változásai a 3 hónapos követési időszak végén megfeleltek az 1. fokozatú diasztolés diszfunkciónak normál töltési nyomás mellett ($A \geq E$, $E/e' \leq 8$, normál LA átmérők). A tricuspisid e' növekedése és a tricuspisid annulus sebességének csökkenő tendenciája jelentősen

eltérő változásokat jelzett a jobb kamrában. Ez a jobb kamra eltérő viselkedésére utal; azonban más jobb kamrai diasztolés változókat nem vizsgáltunk (pl. tricuspídális E/A, DT). A jobb kamrai diasztolés funkció pontosabb értékeléséhez részletesebb, nagyobb betegszámú vizsgálatokra van szükség. Eredményeink fontos kezdeti lépésnek tekinthetők a myocardialis érintettségének kimutatásában IIM-ben.

Második vizsgálatunkat longitudinálisan terveztük, az első vizsgálatunkban részt vevő betegeket 2 évig követtük. A nyomon követés során a betegeket monofázisos és polifázisos csoportokra osztottuk a betegség lefolyása szerint, attól függően, hogy remisszióban maradtak-e az alkalmazott terápia mellett, vagy a klinikai folyamat során visszatérő relapszusok domináltak-e a képben, és más terápia kiegészítés vált szükségessé.

Különböző ekhokardiográfiás eredményeket találtunk a betegség lefolyásának megfelelően a két csoportban (monofázisos vs. polifázisos). Más vizsgálatokkal összehangban az idővel összefüggő bal kamrai diasztolés diszfunkció (I. fokozat) mind a monofázisos, mind a polifázisos csoportban megjelent az utánkövetés során. A diasztolés diszfunkcióban azonban nincs szignifikáns különbség a betegség alcsoportjai között, bár a polifázisos csoportban a magasabb LA és LVEDD értékek súlyosabb diasztolés funkcióra való hajlamot jelezhetnek.

A bal kamrai változásokkal párhuzamosan jobb kamrai diasztolés diszfunkció jelentkezett mindkét csoportban, a polifázisos csoportban súlyosabb, amit a tricuspíd e' sebesség szignifikánsan alacsonyabb értéke jelez a kontrollcsoporthoz képest.

Kulcsfontosságú eredményként a vizsgálat végén szubklinikai bal (EF, MAPSE, laterális s) és jobb kamrai (FAC, TASE, tricuspíd s') szisztolés diszfunkciót figyeltünk meg az IIM betegek mindkét alcsoportjában. Eredményeink szignifikánsan súlyosabb bal és jobb kamrai szisztolés diszfunkcióra utalnak a polifázisos csoportban, 2 évvel a diagnózis után. A betegség korai stádiumában az ekhokardiográfiás szövet Doppler (TDI) eredmények, amelyek

szisztolés diszfunkciót mutatnak LV és RV esetén, a szív érintettségének korai jelei, akut myocarditis vagy myocardialis oedema jelei lehetnek. 3 hónapos követés után, amikor a betegek nagy dózisu szteroid terápiát kaptak, a TDI-vel mért laterális és tricuspidalis annulus szisztolés sebességek normalizálódása a kardiális ödéma csökkenését jelezheti, mely elsősorban a szteroid kezelésre adott válaszra utalhat. Az autoimmun myositisben szenvedő betegek 25–30% -ánál a myocarditis korábbi boncolási adatai alátámasztják ezt a nézetet. A szteroid terápia során a diasztolés diszfunkció lehet a szívizom fibrotikus átalakulásának első jele.

A korai ekhokardiográfiás diasztolés rendellenességek (E/A, E/e' változások) nem korreláltak az izomerő pontszámmal, hasonlóan a korábbi kutatók eredményeihez, akik nem találtak összefüggést az ekhokardiográfiás változók és a klinikai jellemzők, laboratóriumi eredmények, ILD között.

Sharratt és munkatársai lineáris összefüggést mutattak ki az izomgyengeség és a szívtünetek, a betegség aktivitása és a szisztolés időintervallumok között az EKG-n, 5 beteg esetében. Az egymásnak ellentmondó adatok egyik lehetséges magyarázata a betegpopulációk és/vagy vizsgálati módszerek közötti különbségek lehetnek. További prospektív vizsgálatokra lenne szükség a vázizmok és a szív rendellenességei közötti lehetséges kapcsolatok feltárásához. A bal kamrai diasztolés diszfunkció pontos molekuláris és sejtes mechanizmusai még nem tisztázottak, de ezek a diasztolés rendellenességek intrinzik miokardiális érintettséget jeleznek a követési időszak alatt. Gupta és munkatársai igazolták a szívizomfibrózis és a visszatérő szívizomgyulladás szerepét.

Ezenkívül vaszkuláris tényezők, például vaszkulitisz, intimális hiperplázia vagy koszorúér tunica media sclerosis is szerepet játszhatnak az IIM-ben látott kardiális eltérésekben. Emellett specifikus autoantitestek (anti-Jo, anti-Ro-52 és anti-Ro-60) elősegítik az interferon α termelését, ami közvetlen szívizom pusztulást okoz. Más gyulladáso tényezők is hozzájárulhatnak a diasztolés diszfunkció kialakulásához. Például az interleukin 6 (IL-6), az

IL-1 β és a tumor nekrozis faktor (TNF)- α szívizomsejt károsodást okozhat az MHC-1-en keresztül, helyi nitrogén-monoxid felszabadulással és miokardiális fibrózissal.

A diagnózist követő harmadik hónapban megfigyelt LV diasztolés diszfunkció összhangban van más kutatók korábbi eredményeivel. Lu és munkatársai, valamint Wang és munkatársai súlyosabb diasztolés diszfunkcióról számoltak be 4,78 és 11,12 hónap közötti átlagos betegségtartam esetén, hasonló korcsoportokban. Egy későbbi tanulmányban Wang és munkatársai gyakran találtak bal kamrai diasztolés diszfunkciót olyan DM betegeknél, akiknek nincs nyilvánvaló kardiovaszkuláris betegsége, és összefüggésről számoltak be a transzmitrális áramlás változása és a betegség időtartama között.

Úgy tűnik, hogy a betegség hosszabb időtartama korrelál a tartós szívizomsejt károsodással, a patológiás meszesedéssel és a citokinek magas koncentrációjával (pl. vaszkuláris sejt adhéziós molekula, TNF- α). Ha a korai ekhokardiográfiával talált változások progressziót mutatnak, akkor visszatérő gyulladás, miokardiális fibrózis és következményes diasztolés diszfunkció állhat a háttérben. A szívizom alapvető rendellenessége a nekrozissal és fibrózissal járó gyulladás, függetlenül a betegség lefolyásától, hasonlóan a vázizmok patológiás változásaihoz.

Ezenkívül az elmúlt években egyre több bizonyíték van arra, hogy az IIM-ben szenvedő betegeknél accelerált ateroszklerózis igazolható, amit számos nem invazív módszer és biomarker is megerősített. A szisztémás és helyi gyulladás közvetlen hatást gyakorolhat a szívizomra, vagy érzékenyebbé teheti a szívet a hagyományos kockázati tényezőkre.

A koszorúereket érintő érrendszeri változásokról is beszámoltak, mint például vaszkulitisz, intima proliferáció, média szklerózis és vazospasztikus anginával járó mikrovaszkuláris betegség. Más patofiziológiai mechanizmusok, pl. a fibrózis okozta fokozott

kamrai merevség vagy a kalciumszabályozás zavarai szintén okozhatnak LV diasztolés és szisztolés elégtelenséget.

Az IIM-ben a szívizom-diszfunkció pontos molekuláris és celluláris mechanizmusai még nem tisztázottak. Ritkábban a bal vagy jobb kamra szisztolés diszfunkciójának kialakulása visszafordíthatatlan változásokat jelez, súlyos kardiovaszkuláris patológiák (akut fulmináns szívizomgyulladás, mitralis inhúrszakadás vagy akut jobb szívelégtelenség) előfordulása befolyásolja a kardiális morbiditását és mortalitását IIM-ben szenvedő betegeknél. Ebben a betegcsoportban a kardiális kimenetel számos meghatározó tényezőtől függ, mint például a betegség kezdetén fennálló életkor, nem, a betegség aktivitása, a diagnózis ideje és a specifikus terápia megkezdésének időpontja, a betegség altípusa, autoimmun antitestprofil, a kapcsolódó kardiovaszkuláris és tüdőbetegségek, valamint a terápia toxikus mellékhatásai. Ezek a tényezők mind hozzájárulhatnak a diasztolés diszfunkció progressziójához

A szisztémás autoimmun betegségekhez, esetünkben az IIM-hez kapcsolódó szívizomgyulladásos folyamatának jellemzése vitathatatlan klinikai jelentőséggel bír. Az IIM-ben szenvedő betegeknek csak kis százaléka szenved klinikai szívbetegségben, de a szív érintettsége az egyik vezető halálok, és a korai felismerés szubklinikai helyzetekben továbbra is kihívást jelent. Ezek az eredmények kiemelik az újabb, érzékenyebb ekhokardiográfiás technikák, például a TDI és a strain rate imaging -képzéskészítés, a 3DE fontosságát IIM-ben, a szívérintettség korai jeleinek azonosításában, ami meghatározó prognosztikai tényező.

Az IIM betegeket általában négy alcsoportra osztják a betegség lefolyása alapján: akut fulmináns, monofázisos, polifázisos és krónikus progresszív formák. Monofázisos és polifázisos csoportokat vontunk be vizsgálatunkba, mivel szinte lehetetlen volt adatokat gyűjteni akut fulmináns betegségben szenvedő betegektől, és nem volt elég idő a krónikus progresszív csoport betegeinek bevonására. A definíció szerint az első terápia után a monofázisos csoportban nem jelenik meg új állapotromlás, míg a polifázisos betegeket

többszörös relapszusok jellemzik. A relapszusok több mint fele jellemzően a fenntartó kezelés első 2 évében fordul elő. Súlyossága a szubklinikai CK emelkedéstől a súlyos klinikai visszaesésig terjed. Bár a relapszus aránya nem változik DM-ben és PM-ben, a többszörös relapszusok gyakoribbak a DM-ben. A relapszusok előfordulási gyakorisága nem függ össze a betegség kezdeti súlyosságával vagy a diagnózis és a kezelés megkezdése közötti idővel.

Vizsgálataink eredményei alapján szubklinikai bal és jobb kamrai diszfunkció jelenik meg 2 év IIM betegség fennállás után. Súlyosabb szubklinikai bal és jobb kamrai szisztolés diszfunkció mutatható ki a polifázisos csoportban.

MR és modern echo diagnosztika:

Egyre több bizonyíték van arra, hogy a nem invazív képalkotás és az újabb echokardiográfiás technikák, beleértve a TDI-t, a strain rate képalkotást és a 3DE-t, valamint a szív MRI-t, hozzájárulnak a szívizomgyulladás diagnosztizálásához a szubklinikai szakaszban, és segítenek a specifikus kezelés megkezdésében. A korai stádiumban a szívizomgyulladás nem észlelhető hagyományos echokardiográfiával vagy nukleáris technikákkal, mivel nem képesek detektálni a szívödémával összefüggő kis szövetszerkezeti változásokat, beleértve a szívizomödémát, a sejtinfiltrációt és a fibrózist, amelyek általában a bal kamra funkciójának egyidejű változása nélkül mennek végbe. A szív MRI képes kimutatni a szöveti változásokat a szívizomgyulladás korai szakaszában.

A legjobb képalkotó módszer az LGE "késői gadolinium halmozás". Ez a gold standard módszer alkalmas a szívizom hegének in vivo értékelésére. Kiváló összhangban volt a szövettannal, és ideális volt olyan nekrotikus területek kimutatására, amelyek nem detektálhatók single foton emissziós CT-vel vagy pozitron emissziós tomográfiával (PET). Ezt a technikát a szívizom károsodásának érzékeny kimutatására használják, jelezve a

szívizomgyulladás és a fibrózis mértékét és helyét, jobban mint a szívizom szcintigráfia vagy echokardiográfia.

A szív MR 78% -os diagnosztikai pontossággal képes előre jelezni vagy kizárni a szívizomgyulladást (ödéma, fokozott membránpermeabilitás vagy kapilláris membrán permeabilitás és fibrózis), és a fibrózis 78% -os diagnosztikai pontossággal megkülönböztethető az iszkémiás nekrozistól. Az echokardiográfia mellett a CMR a legjobb választás a szívizomgyulladás és a fibrózis diagnosztizálására. A CMR-rel diagnosztizált gyulladással myocarditis diagnózisa 3 szöveti jellemzőt mutat: miokardialis ödéma, kapilláris szivárgás és fibrózis. A CMR képes megkülönböztetni a miokardiális infarktust és a gyulladást, mivel a szubendokardiális réteg nem érintett a gyulladással szövetben.

Számos kisebb vizsgálat (14–26 beteg) megerősítette a CMR szerepét a myocardialis érintettségének kimutatásában az IIM-ben tünetmentes betegeknél. Mavrogeni és munkatársai epikardiális és intramyocardialis késői gadolínium halmozásról (LGE) számoltak be a vizsgált 16 IIM beteg 56,3%-ánál (átlagéletkor: 44 év, CV klinikai tünetek nélkül, 24 hónapos követés) normál LV térfogat és normál LVEF mellett, ami korábbi gyulladásra jellemző. Khoo és munkatársai a CMR-en LGE-ről számoltak be 9/19 tünetmentes IIM betegnél. A vizsgálat során a miokardiális gyulladás, fibrózis vagy infiltráció foltos, szubepikardiális és közép-miokardiális volt. Az új echokardiográfiai módszerek, például a TDI, a strain rate- képzés és a 3D echokardiográfia megjelenése drámaian kibővítette az echokardiográfia hatókörét, pontosabb értékelést adva a regionális kontraktilitásról, a szívizom véráramlásáról, a mikrovaszkuláris integritásról és a longitudinális miokardiális funkcióról.

Az echokardiográfia hátrányai közé tartozik a vizsgálótól való függőség, a rossz akusztikus ablak, elhízás vagy tüdőbetegség esetén csökkent vizualizáció és alacsonyabb reprodukálhatóság; A szív MRI-hez képest azonban az echokardiográfia egy egyszerű, olcsó, nem invazív, ágy melletti technika a kamrai funkció értékelésére. A betegség folyamata során

visszatérő akut myocarditis és akut myocardialis oedema klinikai vagy szubklinikai bal és jobb kamrai szisztolés diszfunkciót okozhat, ami szubepikardiális késői kontraszthalmozódást eredményez a szív MRI-n és a DTI strain rate - képalkotás új echokardiográfias módszerével is detektálható. A hagyományos echokardiográfias szisztolés paraméter LVEF egy általánosan használt paraméter a szisztolés funkció változásainak mérésére; azonban az érzékenyebb echokardiográfias technikák, mint például a TDI és a strain rate képalkotás, alkalmasabb és érzékenyebb módszerek a szubklinikai szisztolés diszfunkció kimutatására.

Guerra és munkatársai először alkalmazták a kétdimenziós strain rate képalkotó módszert 28 tünetmentes, myositisben szenvedő betegnél (átlagéletkor: $61,3 \pm 13,1$ év), és szignifikánsan alacsonyabb RV globális szisztolés strain (RVGLS) és LV globális szisztolés strain (LVGLS) értékeket mutattak a kontrollokhoz képest. Zhong és munkatársai háromdimenziós strain rate echo vizsgálatot publikáltak 60 IIM betegen (a klinikailag manifest koszorúér-betegség betegeket kizárva, átlagéletkor: $51,1 \pm 12,6$ év) Jelentősen alacsonyabb LVGLS és RVGLS értékekkel. Ezenkívül a myositis károsodási indexet összefüggésbe hozták az LVGLS-sel és az RVGLS-sel.

Ezek az eredmények jól korrelálnak a mi TDI eredményeinkkel, amelyek szubklinikai bal és jobb kamra diszfunkciót mutatnak 2 év IIM betegség fennállás után. Kezdeti vizsgálataink alapján a megfigyelt szubklinikai diszfunkció reverzibilis lehet specifikus gyógyszerekkel (nagy dózisu szteroidokkal és immunszuppresszióval) kezelt IIM betegeknél. Ezt Allanore és munkatársai is megerősítették néhány esetben, CMR módszerrel, a késői kontraszthalmozás (LGE) terápiára való csökkenése alapján.

Egyetlen tanulmány sem hasonlította össze IIM-ben az echokardiográfiát a CMR eredményekkel. A végleges következtetésekhez további prospektív, utánkövetéses vizsgálatokra enne szükség, amelyekben nagyobb számú betegen történnek és multimodálisak. TDI echokardiográfias eredményeinknek azonban vannak korlátai. Vizsgálati populációnk

meglehetősen kicsi, és nagyobb számú betegre lenne szükség eredményeink finomításához. Az autoimmun miokardiális érintettséget nehéz azonosítani a nem specifikus EKG jelek, szubklinikai echokardiográfiás rendellenességek és nem specifikus laboratóriumi eredmények (emelkedett cTnT, CK) miatt. Mint már említettük, a szív MRI segíthet az akut myocarditis kimutatásában. Az endomiokardialis biopszia a diagnózis gold standardja, de rutinszerűen nem használják invazív eljárásként.

Vizsgálatunkban a TDI mérés kisebb korlátja, hogy a szöveti Doppler eredményei szögfüggőek. A hibák elkerülése érdekében minden változót 3 független szív ciklusban mértünk, és átlagot számítottunk. A TDI módszer alkalmasnak tűnik a szisztémás autoimmun betegségben a szív érintettségét jelző korai funkcionális szívizomváltozások kimutatására. A reumatológusnak, immunológusnak és kardiológusnak érdemes figyelembe kell vennie ezen eredményeket, mivel az echokardiográfia nem invazív, biztonságos, általánosan elérhető és viszonylag olcsó technika.

ÖSSZEFOGLALÁS

Munkánk során egy homogén, kardiovaszkuláris rizikófaktoroktól mentes, középkorú, kardiálisan tünetmentes myositises betegcsoport kardiális paramétereinek hosszútávú követéses vizsgálatát végeztük tradicionális echocardiográfia és szöveti doppler alkalmazásával.

Első vizsgálatunkban 30 IIM-es beteg és 28 korban, nemben illesztett egészséges kontroll személy bevonásával igazoltuk, hogy az IIM diagnózisának időpontjában bal és jobb kamrai szisztolés diszfunkció áll fenn, ami a myositis steroid kezelése mellett 3 hónap alatt normalizálóik. Ezzel párhuzamban ugyanakkor a 3 hónapos követés végére diasztolés diszfunkció jelenik meg a vizsgált betegcsoportban.

Második vizsgálatunkban ugyanazon betegcsoport 2 éves követése során igazoltuk, hogy a kontrollhoz viszonyítva a myositises betegekben szubklinikai bal és jobb kamrai szisztolés diszfunkció alakult ki a kórlefolyás során gyakori relapszusokkal rendelkező polifázisos csoportban, ami grade I. bal kamrai diasztolés diszfunkcióhoz is vezetett. Hasonló, de nem szignifikáns tendenciák voltak kimutathatóak 2 év alatt a relapszusok nélküli, monofázisos betegcsoportban.

Eredményeink arra utalnak, hogy a betegség kezdeti fázisában már igazolható szubklinikus bal és jobb kamra diszfunkció miokardiális ödémának, akut miokarditisznek felelhet meg, mely a specifikus terápiára javulást mutat. A relabáló, polifázisos IIM betegcsoportban a visszatérő szubklinikus miokarditiszek következtében 2 év alatt bal és jobb kamra szisztolés diszfunkció alakul ki, mely miatt ezen betegek klinikailag is nagyobb figyelmet igénylő, magas rizikójú csoportot képeznek és gyakori kardiológiai kontrollt és egyénre szabott kezelést igényelnek.

Mindezek alapján az echokardiográfiás TDI módszer alkalmas a myositises betegek korai kardiális rendellenességeinek diagnosztizálására és követésére, a magasabb rizikójú betegek

szűrésére, ami a myositisekhez kapcsolódó kardiovaszkuláris mortalitás csökkentését eredményezheti.

AZ ÉRTEKEZÉS ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI

1. Az IIM betegség diagnózisának felállításakor, kardiovaszkuláris rizikófaktoroktól mentes, középkorú betegcsoporton történt echokardiográfiás vizsgálatok alapján enyhe, szubklinikus bal és jobb kamra szisztoles funkciózavar igazolható.
2. A 3 hónap követés során, specifikus immunszuppresszív therápia mellett a bal és a jobb kamra szisztoles funkciós paraméterek normalizálódtak.
3. A 3 hónap követés során enyhe diasztoles diszfunkció jelent meg a bal és a jobb kamrában egyaránt.
4. A 2 év IIM betegkövetés után a polifázisos csoportban szubklinikai bal és jobb kamra szisztoles diszfunkció igazolható, grade I. diasztoles dysfunkcióval.
5. A 2 év követés során talált eltérések alapján a polifázisos csoport magasabb rizikójú populációnak tekintendő az IIM csoporton belül és szorosabb kardiológiai kontrollt igényel.



Nyilvántartási szám: DEENK/319/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Péter Andrea

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Péter, A.**, Balogh, Á., Csanádi, Z., Dankó, K., Griger, Z.: Subclinical systolic and diastolic myocardial dysfunction in polyphasic polymyositis/dermatomyositis: a 2-year longitudinal study.
Arthritis Res. Ther. 24 (1), 1-11, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-022-02906-7>
IF: 5.606 (2021)
2. **Péter, A.**, Balogh, Á., Szilágyi, S., Faludi, R., Nagy-Vincze, M., Édes, I., Dankó, K.: Echocardiographic abnormalities in new-onset polymyositis/dermatomyositis.
J. Rheumatol. 42 (2), 272-281, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.140626>
IF: 3.236

További közlemények

3. Jenei, C., Kádár, R., Balogh, L., Borbély, A., Győry, F., **Péter, A.**, Daragó, A., Csanádi, Z.: Role of 3D echocardiography-determined atrial volumes in distinguishing between pre-capillary and post-capillary pulmonary hypertension.
ESC Heart Failure. 8 (5), 3975-3983, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.13496>
IF: 3.612
4. Balogh, L., Szűk, T., Daragó, A., **Péter, A.**, Édes, I.: Ballonos pulmonalis angioplasztika krónikus tromboembóliás pulmonalis hipertóniában.
Cardiol. Hung. 47, 64-69, 2017.
5. Czuriga, D., Szegedi, A., Győry, F., Szilágyi, A., Sipka, S. i., Kertész, A. B., Fülöp, L., Czuriga, I., **Péter, A.**, Édes, I., Bódi, A.: Transient Long QT Development in a Patient with Takotsubo Cardiomyopathy.
JCE. 2 (2), 81-84, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/jce-2016-0013>





6. Rácz, I., Fülöp, L., Kolozsvári, R., Szabó, G. T., Bódi, A., **Péter, A.**, Kertész, A. B., Hegedűs, I., Édes, I., Balkay, L., Kőszegi, Z.: Wall motion changes in myocardial infarction in relation to the time elapsed from symptoms until revascularization.
Anadolu Kardiyol. Derg. 15 (5), 363-370, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5152/akd.2014.5457>
IF: 1.141
7. Bodoki, L., Nagy-Vincze, M., Griger, Z., **Péter, A.**, Dankó, K.: Anti-NXP2-pozitív dermatomyositis társulása colitis ulcerosával és coeliakiával.
Orvosi Hetilap. 155 (26), 1033-1038, 2014.
8. Bodoki, L., Nagy-Vincze, M., Griger, Z., **Péter, A.**, András, C., Dankó, K.: Biológiai terápia idiopathiás inflammatorikus myopathiákban.
Orv. Hetil. 155 (1), 3-10, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29787>
9. **Péter, A.**, Szamosi, S., Szűcs, G.: Vaszkuláris kihívások szisztémás sclerosisban - pulmonalis artériás hypertonia, digitális fekélyek.
Immunol. Szle. 6 (1-2), 35-39, 2014.
10. **Péter, A.**, Barta, J., Édes, I.: Külső ellenpulzációs pumpakezelés: egy régi-új módszer a refrakter angina kezelésében : az első magyarországi eredmények.
Cardiol. Hung. 43 (2), 55-62, 2013.
11. Szilágyi, S., **Péter, A.**, Magyar, M. T., Balogh, S., Bereczky, Z.: Recurrent arterial thrombosis associated with the antithrombin basel variant and elevated lipoprotein(a) plasma level in an adolescent patient.
J. Pediatr. Hematol. Oncol. 34 (4), 276-279, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e3182331ecd>
IF: 0.973
12. Domokos, É., Kardos, L., Bednárszky, I., Bene, O., Bódi, A., Daragó, A., Fülöp, T., Homoródi, N., **Péter, A.**, Rácz, I., Hegedűs, I., Kertész, A. B.: Az interventrikuláris szeptum mérése echokardiográfiával: mérési különbségek és klinikai következmények.
Cardiol. Hung. 41, 15-20, 2011.
13. Rácz, I., Szabó, G. T., Kolozsvári, R., Fülöp, L., Bódi, A., **Péter, A.**, Kertész, A. B., Balogh, L., Hegedűs, I., Ungvári, T., Édes, I., Kőszegi, Z.: A falmozgászavar változása akut miokardiális infarktuszban a tünetektől a revaszkularizációig eltelt idő függvényében.
Cardiol. Hung. 40 (2), 104-109, 2010.
14. Hertelendi, Z., Jenei, C., Édes, I., **Péter, A.**: Infarktus, vagy amit akartok?
Cardiol. Hung. 40 (4), 283-285, 2010.





15. Péter, A., Hegedűs, I.: A szívinfartus mechanikai szövődményei.

In: Echokardiográfiás CD-atlasz. Szerk.: Hegedűs Ida, Minerva, Budapest, 63-68, 2003.

16. Péter, A., Hegedűs, I.: Szívizombetegségek.

In: Echokardiográfiás CD-atlasz. Szerk.: Hegedűs Ida, Minerva, Budapest, 51-55, 2003.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 14,568

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
8,842**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.07.03.

