



**UNIVERZITA KARLOVA PRAHA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA PLZEŇ
ČESKÁ REPUBLIKA**

Zánětlivé a fibrózní poškození myokardu

Disertační práce

MUDr. Jakub Šedivý
Kardiologické oddělení

Plzeň 2018

OBSAH

1. ÚVOD

2. ZÁNĚTLIVÉ POŠKOZENÍ MYOKARDU

- 2.1. Definice a patofyziologie myokarditidy
- 2.2. Klinická manifestace myokarditidy
- 2.3. „Infarct like“ myokarditida

3. STUDIE MYOKARDITIDA

- 3.1. Východisko
- 3.2. Cíl
- 3.3. Metodika
- 3.4. Výsledky
- 3.5. Diskuze
- 3.6. Závěr

4. FIBRÓZNÍ POŠKOZENÍ MYOKARDU

- 4.1. Sklerodermie
- 4.2. Kardiální komplikace sklerodermie

5. STUDIE SKLERODERMIE

- 5.1. Východisko
- 5.2. Cíl
- 5.3. Metodika
- 5.4. Výsledky
- 5.5. Diskuze
- 5.6. Komentář

6. ZÁVĚR

7. LITERATURA

8. SEZNAM ZKRATEK

9. PUBLIKAČNÍ ČINNOST

Poděkování

Děkuji tímto Doc. MUDr. Milanu Hromádkovi, Ph.D za trvalou podporu během mého studia, zejména za významnou pomoc při vyšetřování a zhodnocení nemocných se systémovou sklerodermií. Dále bych chtěl poděkovat kolektivu Kardiologického oddělení FN a LF UK Plzeň za spolupráci na projektech v rámci klinického výzkumu. Současně děkuji Doc. MUDr. Janu Baxovi, Ph.D za provedení a hodnocení vyšetření magnetickou rezonancí a Doc. MUDr. Jitce Seidlerové-Mlíkové, Ph.D za pomoc při statistické analýze.

V Plzni únor 2018

Jakub Šedivý

1. Úvod

Cílem disertační práce byly 2 témata, která jsou v práci zpracována samostatně. V každé části jsou vždy shrnuty dosavadní znalosti a následně je prezentována vlastní studie.

Prvním tématem mojí práce je diagnostika a sledování trendu zánětlivých změn myokardu u nemocných s "infarct-like" myokarditidou podle magnetické resonance (MR) a jejich korelace s laboratorními parametry myokardiálního poškození. Trend vývoje změn na MR spolu s echokardiografickými a laboratorními ukazateli jsem sledoval v průběhu 6 měsíců po propuštění. Současně jsem posuzoval rizika časně rehabilitace u nemocných po prodělané "infarct-like" myokarditidě na možný rozvoj systolické dysfunkce levé komory (LK) a výskyt arytmií a tolerance zátěže během bicyklové ergometrie.

Druhým tématem je hodnocení kardiálního rizika u nemocných se systémovou sklerodermií s posouzením přítomnosti možné myokardiální fibrózy dle magnetické resonance. Dále jsme prováděli echokardiografického vyšetření včetně stanovení globálního longitudinálního strainu a funkční plicní vyšetření. Nálezy jsme korelovali s laboratorními markery fibrózy. Výsledky jsme porovnali se skupinou zdravých dobrovolníků.

Ve spolupráci s lékaři Kliniky zobrazovacích metod Fakultní nemocnice v Plzni jsme vypracovali optimální diagnostický algoritmus k posouzení poškození myokardu neischemické etiologie, který byl již zaveden do běžné klinické praxe.

2. Zánětlivé poškození myokardu

2.1. Definice a patofyziologie myokarditidy

Myokarditida je zánětlivé postižení myokardu, které může mít infekční či neinfekční příčinu. Dle WHO/ISCF z roku 1995 je definována jako zánět srdečního svalu, který je určen dle histologických, imunologických a imunohistologických kritérií. Jako zánětlivou kardiomyopatii označujeme dilataci a systolickou dysfunkci levé komory spojenou s histologickým a/nebo imunohistochemickým průkazem myokarditidy [Richardson 1996]. Dle vyhodnocení vzorků získaných při endomyokardiální biopsii můžeme zjistit typ myokarditidy, např. virová, lymfocytární, autoimunitní, obrovsko-buněčná, eozinofilní atd. a dle nálezu zahájit léčbu [Caforio 2013].

Patofyziologie myokarditidy není dosud zcela objasněna. Zánět je vyvolaný nejčastěji virovým původcem. Může se jednat o enteroviry (Coxsackie A,B; echoviry; polioviry), adenoviry, virus chřipky, cytomegalovirus, parvovirus B19 (PVB19), herpes simplex virus 6 či virus Epstein-Baarové. Z bakteriálních původců nalézáme nejčastěji borrelie, streptokoky a staphylokoky. Původcem mohou být také chlamydie, mykoplasmata či kvasinky.

Z animálních studií se předpokládá třífázový průběh onemocnění. V akutní fázi dochází ke vstupu virů do myocytů přes specifické receptory s následným rozvojem nespecifické zánětlivé odpovědi. Dochází k replikaci viru a zánětlivé mediátory vedou k postižení myokardu. Tato fáze může probíhat klinicky němě několik dnů až týdnů. Ve druhé fázi s odstupem 2 - 4 týdnů od počátku onemocnění se aktivuje specifická imunitní reakce, která může mít charakter autoimunity. Vzniká zkřížená reakce proti autoantigenům s podobnou strukturou jako mají virové epitopy či imunitní reakci

s primárně intracelulárními antigeny, které byly vystaveny imunitnímu systému po virem nastartované lýze myocytů. Ve třetí fázi s odstupem několika týdnů až měsíců může dojít k ústupu zánětu a reparaci funkce LK nebo k rozvoji pozánětlivé dilatační kardiomyopatie [Kindermann 2012]. Určitou roli může hrát pravděpodobně i genetická predispozice, protože ne u všech jedinců vystavených kontaktu s kardiotropními viry se myokarditida rozvine. Incidence "infarct-like" myokarditidy se obtížně odhaduje, v různých zdrojích se uvádí 2–17 případů na 100 000 obyvatel a rok [Shauer 2013, Stensaeth 2011].

2.2. Klinická manifestace myokarditidy

Klinické projevy mohou být velmi variabilní. Je obtížné často identifikovat iniciální virový infekce, který vedl k postižení myokardu. Průběh myokarditidy je velmi nekonstantní a často probíhá asymptomaticky. Toto se týká zejména mírnějších forem zánětu. Naopak někdy zánět může probíhat dramaticky a prvním symptomem může být fulminantní srdeční selhání či smrt.

Klinický obraz je definován symptomy dle charakteru postižení. Nemocní mohou mít bolesti na hrudi, arytmie či srdeční selhání. Bolest na hrudi může napodobovat anginózní obtíže nebo při současném postižení perikardu má charakter perikardiální bolesti vázané na inspirium a polohu těla. Arytmie se mohou vyskytovat supraventrikulární či komorové. Postižení atrioventrikulárního uzlu je typické pro obrovsko-buněčnou či boreliovou myokarditidu. Myokarditida může být náhodným nálezem při pitvě při úmrtí náhlou srdeční smrtí. Symptomy srdečního selhání jsou nejčastějším důvodem návštěvy lékaře. Obtíže mohou být od zcela minimálních až po obraz kardiogenního šoku vyžadující implantaci mechanické srdeční podpory v případě fulminantně probíhající myokarditidy [Kindermann 2012].

2.3. „Infarct like“ myokarditida

Nejčastější klinickou prezentací akutní myokarditidy je „infarct like“ („chest pain“) myokarditida charakterizovaná bolestmi na hrudi, přítomností ischemických změn na EKG a elevací troponinu. Při koronarografii nalézáme normální nález na věnčitých tepnách a systolická funkce LK je většinou normální nebo se časně normalizuje.

Anginozní obtíže se vysvětlují specifickým působením PVB19, který přímo napadá endotelové buňky s následným mikrovaskulárním ischemickým poškozením. Dochází k infikování angiogenních buněk kostní dřeně, ke zhoršení regenerace endotelu a jeho dysfunkci [Schmidt-Lucke 2017]. Tento nález byl potvrzen ve studii [Mahrholdt 2006], kde u pacientů s průkazem PVB19 dominovaly symptomy charakteru „infarct like“ myokarditidy. Jednalo se o mladé muže, kteří měli dle MR typickou subepikardiální lokalizaci LGE v oblasti laterální stěny. Prognóza všech nemocných byla velmi dobrá. Naopak nepříznivá prognóza byla zjištěna u pacientů s průkazem lidského herpes viru 6, kde dle MR bylo dominantní lokalizací LGE oblast septa a onemocnění často progredovalo do chronického srdečního selhání s nepříznivou prognózou.

Kromě výše zmíněných studií bylo publikováno mnoho dalších zabývajících se prognózou pacientů s myokarditidou na základě jejich úvodní klinické prezentace, EKG, ECHO či MR nálezu. Z prací [Falleti 2017, Youn 2014, Anzini 2013] vyplývalo, že „infarct like“ myokarditida (s normální nebo časně normalizovanou systolickou funkcí) má dobrou prognózu.

Podle doporučení ESC ve formě Positional statement [Cafforio 2013] je doporučen zákaz fyzické aktivity po dobu akutní fáze myokarditidy s odkazem na doporučení pro profesionální sportovce („athlets“) [Basso 2007]. Dále je sportovcům

dovoleno opětovné zahájení sportovní aktivity po 6 měsících od začátku onemocnění podle výsledku kontrolního vyšetření. Na úrovni doporučení expertů to platí i pro neatlety.

3. Studie myokarditida

3.1. Cíl

Cílem naší studie bylo posouzení rizika zahájení časně rehabilitace po 1 měsíci po prodělané "infarct-like" myokarditidě. Trend onemocnění byl cíleně posuzován pomocí MR, bicyklové ergometrie a laboratorních parametrů, které byly provedeny po 1 a 6 měsících po dimisi. Průběh a vývoj onemocnění a následných změn by mohl přispět k návrhu úpravy režimových opatření u pacientů s "infarct-like" myokarditidou.

3.2. Metodika

Soubor a algoritmus studie

Do studie jsem zařadil 30 nemocných s „infarct-like“ myokarditidou, kteří byli hospitalizováni na Kardiologickém oddělení Fakultní nemocnice Plzeň v období 2012-2015. Diagnóza "infarct-like" myokarditidy byla verifikována dle kritérií positional statement Evropské kardiologické společnosti [Caforio, 2013].

Kritéria pro zařazení do studie byla: 1) klinické, laboratorní a případně EKG známky "infarct-like" myokarditis; 2) vyloučení ischemické choroby srdeční; 3) pozitivní nález pozdního syčení (*late gadolinium enhancement* - LGE) při vstupním MR vyšetření prováděném v rámci rutinního vyšetřovacího postupu. Vylučovacími kritérii byly standardní kontraindikace provedení MR a podání gadoliniové kontrastní

látky. Studie byla schválena lokální etickou komisí. Všichni nemocní před zařazením podepsali informovaný souhlas.

Kontrolní vyšetření MR, ECHO, bicyklová ergometrie (BE) a stanovení troponinů bylo provedeno po 1 a 6 měsících po hospitalizaci. Bicyklová ergometrie byla provedena bez limitace zátěže, byl sledován výskyt možných arytmií během testu. Nemocným byla povolena po 1 měsíci po ukončení hospitalizace postupná fyzická zátěž včetně výkonu zaměstnání s vyloučením vrcholové sportovní zátěže. Indikace endomyokardiální biopsie (EMB) byla vymezena pouze pro možné případy progresse systolické dysfunkce LK.

Magnetická rezonance

MR vyšetření srdce byla u našeho souboru provedeno na přístroji MAGNETOM Avanto 1,5 T (Siemens, Erlangen, SRN) pomocí matrixové phase-array body cívky se 6 elementy, která umožňuje použití paralelních akvizičních technik a přístrojem 3T MR přístrojem (MAGENTOM Skyra, Siemens Healthcare, Forchheim, Německo) s požitím 32 kanálové cívky pro hrudník, případně tělová cívka.

Vyšetřovaná osoba byla napojena na monitoraci EKG a pulzu. Samotná vyšetření byla prováděna v lehkém nádechu podle standardního protokolu. Nejdříve bylo provedeno morfologicko-kinetické vyšetření srdce v základních projekcích (čtyřdutinová, dvoudutinová pro obě komory a poté zobrazení celého objemu srdce v krátké ose). Pro tato zobrazení byly použity sekvence koherentního echa (steady state free precession) – trueFISP se zpětnou segmentací dat dle synchronizace s EKG záznamem (parametry sekvence – TR 44,66 ms, TE 1,34 ms, flip angle 80 st., FOV 300 mm, šíře obrazu 6 mm, matrix 192 × 192, doba akvizice 9 s, zpětná

segmentace ve 25 fázích v 1 R-R intervalu). Dále byly provedeny T2 TSE (turbo spin echo) sekvence ve čtyřech vrstvách v krátké ose.

Následovalo perfúzní vyšetření myokardu s intravenózním podáním 1 mmol gadobutrolu (Gadovist, Bayer-Schering Pharma, Německo) v množství 0,2 mmol/kg. Použitá dynamická sekvence turboFLASH (parametry sekvence – TR 173,75 ms, TE 1,54 ms, TI 100 ms, flip angle 15 st., FOV 350 mm, šíře obrazu 10 mm) byla spouštěna v okamžiku aplikace kontrastní látky. Vyšetření byla prováděna v krátké ose a čtyřdutinové rovině. Po 10 minutách od podání kontrastní látky byly provedeny sekvence inversion recovery (IR) FLASH (parametry sekvence – TR 900 ms, TE 1,54 ms, flip angle 10 st., FOV 350 mm, šíře obrazu 4 mm). Hodnota TI byla zvolena dle předem provedené sekvence s různým spektrem TI (time to inversion) od 60 do 360 ms. Postupně byly tři vrstvy o šíři 4 mm použity v krátké i dlouhé ose levé komory.

Hodnocení LGE

Dva radiologové se zkušeností s hodnocením MR vyšetření srdce provedli v náhodném pořadí analýzu LGE postižení na sekvencích IR FLASH z MR vyšetření ve všech třech časových intervalech. Hodnocen byl rozsah s použitím 17ti segmentové klasifikace dle AHA (American Heart Association), dále byla posuzována šíře největší léze v porovnání s celkovou šíří myokardu v diastolické fázi (příčná rovina myokardu) a také intenzita signálu (cirkulární ROI - region of interest) v porovnání s nepostiženým myokardem. Každým hodnotícím byla zvolena minimálně jedna a maximálně tři léze s maximální intenzitou. U číselných hodnot byl proveden aritmetický průměr ze všech měření, u posouzení segmentů byly sporné případy hodnoceny v konsenzu.

Stanovení troponinu

Hypersenzitivní troponin I (hsTnI) byl měřen pomocí setu STAT High Sensitive Troponin-I assay (Abbott Diagnostics, USA) na analyzátoru Architect i2000. Limit slepého vzorku (limit of blank, LoB) se pohybuje mezi 0,7 až 1,3 ng/l, limit detekce (limit of detection, LoD) mezi 1,1 a 1,9 ng/l. Limit kvantifikace s 10% variačním koeficientem je mezi 4 a 10 ng/l. 99. percentil referenční populace byl 15,6 ng/l pro ženy a 34,2 ng/l pro muže.

Echokardiografie

Vyšetření jsme prováděli na přístroji Vivid 7, GE Medical Systems, Horton, Norsko. Systolická dysfunkce LK byla hodnocena jako pokles ejekční frakce $\leq 50\%$.

Bicyklová ergometrie

Při bicyklové ergometrii byla počáteční zátěž 50 W po 2 minutách navyšována o 25 W do maximální tolerované zátěže. Byla sledována maximální tepová frekvence, přítomnost supraventrikulárních či komorových arytmií. Zátěžovou kapacitu jsme vyjadřovali v metabolických ekvivalentech (METs). K výpočtu jsme použili $VO_2 \text{ max.}/\text{kg}$ jako součin výkonu ve wattech $\times 13$ dělené tělesnou hmotností v kg. METs byl následně kalkulován jako podíl $VO_2 \text{ max.}$: 3,5.

3.3. Výsledky

Vyšetřovaný soubor 30 pacientů byl tvořen převážně muži (90%) mladšího věku (průměr 31 ± 10 let). Dominujícím klinickým příznakem byla bolest na hrudi nejasné etiologie. U 63 % pacientů byly současně přítomny známky zánětu (kašel, febrilie, únava či bolesti svalů), 13 % mělo gastrointestinální obtíže (průjem).

Přítomnost elevací ST úseku na EKG bylo zjištěno u 80 % pacientů. Všichni pacienti měli při přijetí zjištěnu elevaci troponinu I (TnI) > 0,4 ug/l nebo hypersenzitivního troponinu I (hsTnI) > 14 ng/l. Hodnota hsTnI byla stanovena ze zamrazených vzorků při následné analýze. Zvýšená hodnota CRP byla nalezena u 70 % pacientů.

Všichni pacienti podstoupili následně minimálně 2 ambulantní kontroly s provedením echokardiografie a MR vyšetření. Většina je dále sledována v naší kardiologické ambulanci.

Hodnoty troponinu

V rámci studie byly dále sledovány hodnoty troponinu hsTnI během hospitalizace, po 1 a 6 měsících od dimise (tabulka č.1). Po 1 měsíci měli 2 pacienti stále zvýšený hsTnI nad 27 ng/l (99. percentil zdravé populace). Statisticky významný pokles dále pokračoval i mezi 1. kontrolou a 2. kontrolou (po 6 měsících) v rámci hodnot pod 99. percentilem.

Tabulka č.1 Vývoj hypersenzitivního troponinu I

n=30	vstupní vyšetření	za 1 měsíc	za 6 měsíců	p, srovnání za 1 a 6 měsíců
hsTnI (ng/l) medián (IQR)	1478 (178 - 8150)	7 (4 - 12)	4 (2 – 6)	< 0,001

IQR – interkvartilové rozpětí, p vypočítán pomocí Studentova t-testu nebo Wilcoxonova testu

Echokardiografie

Při vstupní echokardiografii mělo 47 % pacientů poruchu kinetiky LK, ale pouze u 17 % pacientů byla zjištěna lehká systolická dysfunkce LK (EF LK 40-50%). Ostatní nemocní měli normální systolickou funkci LK. U všech pacientů byla vstupně vyloučena ischemická choroba srdeční. Koronarografie byla provedena u 40 % a CT AG koronárních tepen u 60 % nemocných.

Magnetická rezonance

Vstupní magnetická rezonance v akutní fázi byla provedena u všech pacientů do 24 hodin. Následné kontroly proběhly za 1 a 6 měsíců po dimisi. Celkový počet segmentů postižených LGE byl při vstupním vyšetření 131 (4,3 na pacienta) s následným statisticky významným poklesem při následujících kontrolách. Současně došlo k regresi rozsahu intenzity signálu LGE a také celkového objemu postižené tkáně (LGE mass) (tabulka č.2).

Tabulka č.2 Vývoj parametrů magnetické rezonance

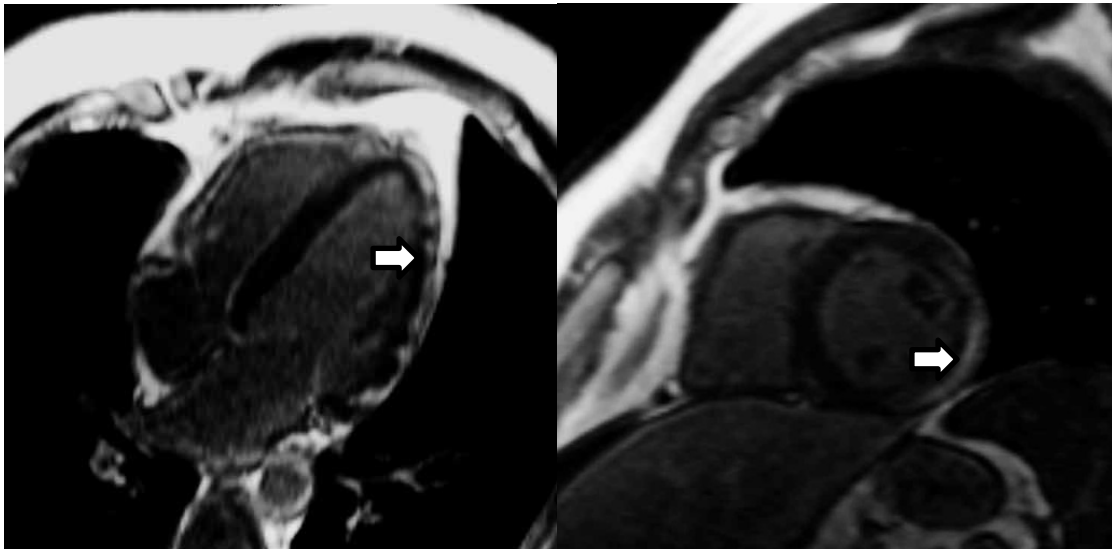
n=30	vstupní vyšetření	za 1 měsíc	za 6 měsíců	p, srovnání za 1 a 6 měsíců
LGE počet segmentů (n)	131 (4,3)	84 (3,1)	72 (2,8)	< 0,001
LGE maximální intenzita (SI)	47,6 (24 - 75)	23,9 (17,1-29,7)	15,5 (13,1- 23,6)	< 0,001
LGE maximální šíře (%)	58,3 (45-68)	34,7 (22,3- 47,5)	26,9 (18,7- 32,8)	< 0,001
LGE mass (g)	9,8 (0,9-23,5)	5,3 (0,9-12,8)	3,6 (0,8-6,9)	< 0,001

medián, IQR (interkvartilový rozpětí), IQR – interkvartilové rozpětí, p vypočítán pomocí Studentova t-testu nebo Wilcoxonova testu

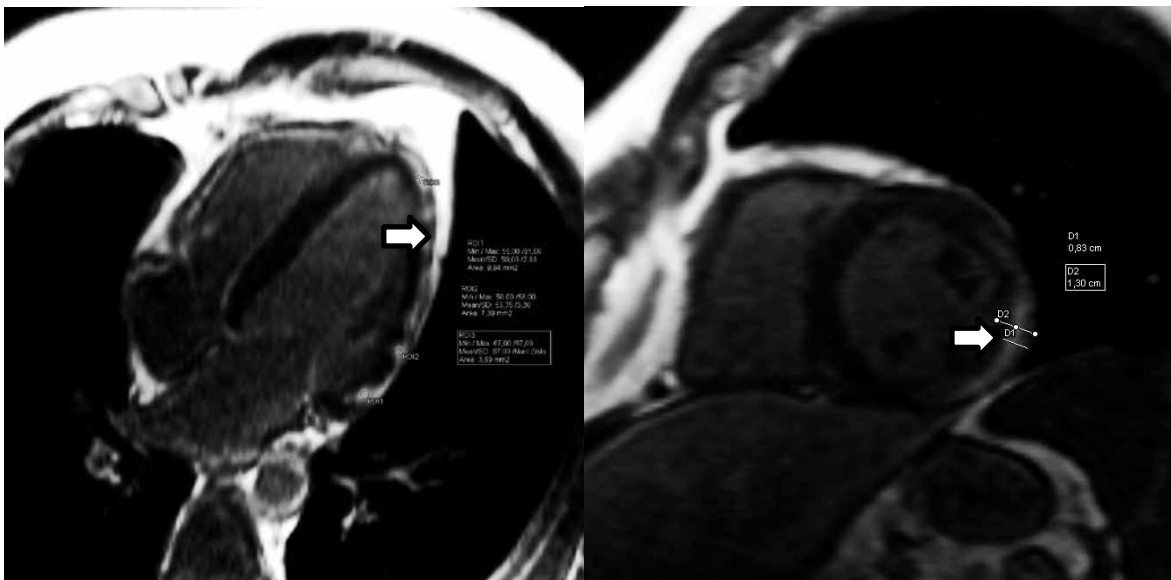
Obrázek č.1 Vstupní MR vyšetření s rozsáhlým LGE laterální stěny LKS

čtyřdutinová projekce (A)

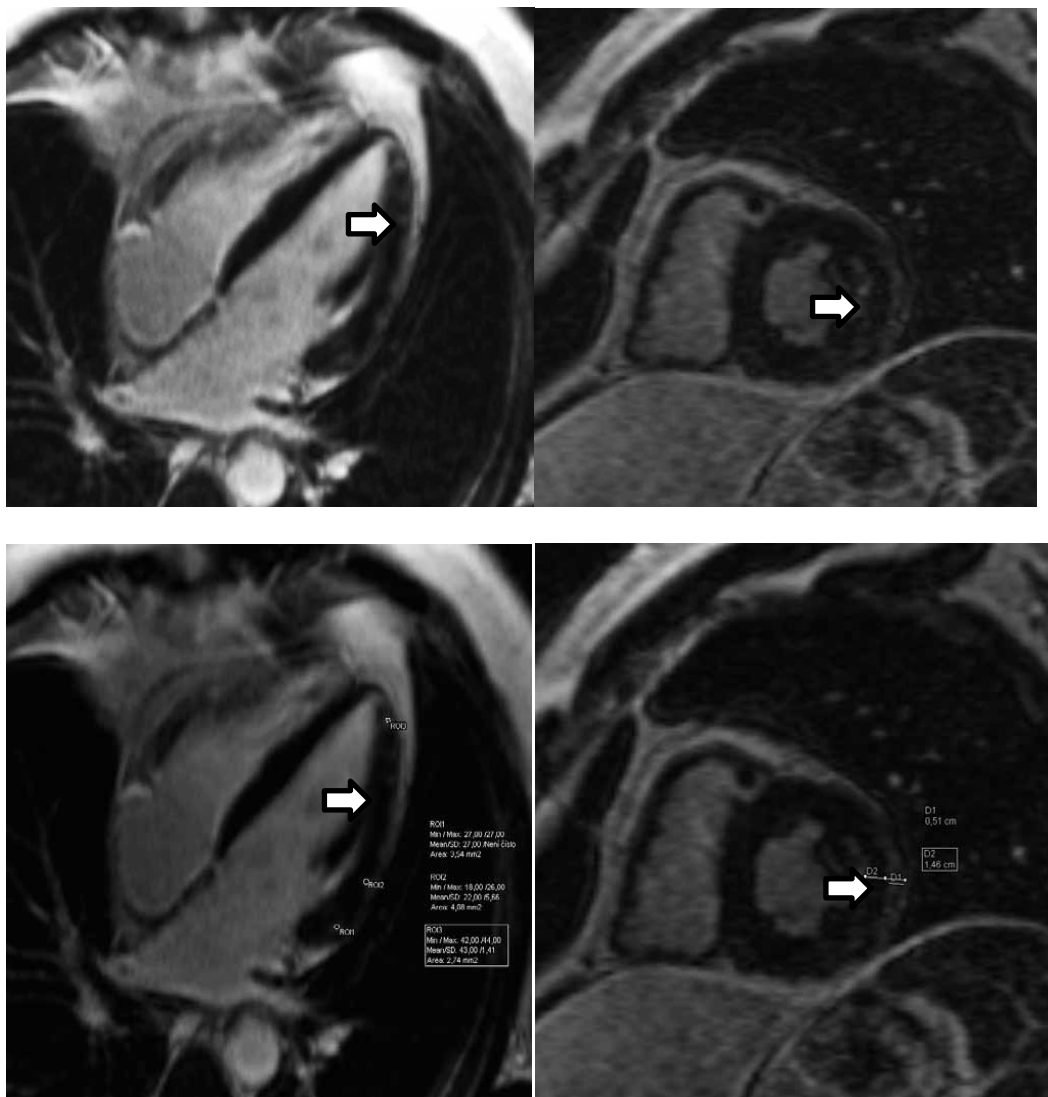
projekce v krátké ose (B).



měření ve třech částech s vysokou intenzitou (C) stanovení šíře největší léze (D)



Obrázek č.2 Kontrolní vyšetření po 1 měsíci – patrna významná regrese LGE



Bicyklová ergometrie

Zátěžové vyšetření bylo u pacientů provedeno v rámci studie po 1 měsíci a po půl roce. 60% pacientů dosáhlo při obou kontrolách stejné hodnoty zátěže, u 40% pacientů došlo při kontrole za 6 měsíců ke zlepšení výkonnosti. Celkově došlo ke statisticky významnému zlepšení tolerance zátěže (též v hodnotách METs). Hodnoty maximální dosažené TF nebyly statisticky významně rozdílné (tabulka č.3).

Tabulka č.3 Výsledky bicyklové ergometrie

n=30	za 1 měsíc	za 6 měsíců	<i>p</i> , srovnání za 1 a 6 měsíců
maximální TF	164 ± 12	167 ± 14	NS
dosažená zátěž (Watt)	192 ± 28	208 ± 35	< 0,005
METs	8,8 ± 2,1	9,6 ± 2,1	< 0,005

p vypočítán pomocí Studentova t-testu nebo Wilcoxonova testu

Vyšetření bicyklovou ergometrií při všech kontrolách bylo u všech pacientů negativní stran výskytu supraventrikulárních či komorových arytmií.

Další sledování

Následné sledování po dobu 3 let při pravidelných ročních kontrolách neprokázalo vývoj systolické dysfunkce LK dle ECHO vyšetření. Výsledky bicyklové ergometrie byly shodné s nálezy z kontroly po 6 měsících. Žádný nemocný nebyl po dobu sledování rehospitalizován z kardiální příčiny.

3.4. Diskuze

V akutní fázi myokarditidy je hlavním rizikem rozvoj srdečního selhání na podkladě systolické dysfunkce LK a výskyt supraventrikulárních či komorových arytmií. Ve většině případů však dochází k pozvolnému ústupu klinických potíží a normalizaci laboratorních markerů poškození srdečního svalu [Shauer 2013]. Možné riziko v časném období po prodělané myokarditidě představuje progresivní zhoršení systolické funkce LK s rozvojem manifestního srdečního selhání až do obrazu dilatační kardiomyopatie [Mavrogeni 2011, Karavidas 2011]. S tímto rizikem souvisí

otázka časového vymezení nutné doby přísného klidového režimu po prodělaném onemocnění. Diagnostika myokarditidy i přes rychlý rozvoj moderních vyšetřovacích metod zůstává stále obtížnou. Je založena jednak na klinických kritériích představujících bolest na hrudi, příznaky srdečního selhání (akutního či chronického) a arytmiických příznacích (palpitace, synkopy, náhlá srdeční smrt). EKG nález je často velmi nespecifický. Můžeme nalézt různé supraventrikulární či komorové arytmie, změny ST-T úseku, prodloužení PQ intervalu či aberaci QRS komplexu, přítomnost Q kmitů. Při echokardiografickém vyšetření můžeme zjistit ložiskové či globální poruchy kinetiky levé a/nebo pravé komory, zhoršení diastolické funkce komor, přítomnost nitrosrdečních trombů či perikardiální výpotek. Normální echokardiografický nález zcela nevylučuje možnou diagnózu myokarditidy. Nedůležitější dnes metodou je magnetická rezonance, která představuje rutinní metodu využívanou v časně diagnostice akutní myokarditidy [Abdel-Aty 2005, Gerbaud 2012]. Kromě posouzení poruchy kinetiky, edému či perfúze srdečního svalu se v diagnostice a posouzení prognózy nejvíce využívá příznaku tzv. pozdního syčení (late gadolinium enhancement – LGE), který odpovídá pokročilému poškození myocytů s extracelulární přítomností gadoliniové kontrastní látky [Vogel-Claussen 2006].

Při diagnostice myokarditidy napomáhá i laboratorní vyšetření. Elevace markerů myokardiálního poškození – hypersenzitivních troponinů T či I, CK a CK-MB bývá přítomné již v iniciálních fázích onemocnění. Zvýšení zánětlivých parametrů (FW a CRP) může být přítomno či nemusí. Serologické vyšetření kromě detekce protilátek proti boreliím, hepatitidě B a C a HIV není přínosné.

Koronarografické vyšetření přináší vyloučení možné koronární nemoci. U méně rizikových pacientů provádíme většinou CT koronarografii (CT AG). Zlatým

standardem diagnostiky je však endomyokardiální biopsie. Ta je prováděna většinou z pravé komory, v poslední době se však doporučuje levokomorová biopsie či odebrání vzorků z obou komor [Chimenti 2013]. Diagnostická výtěžnost je závislá na počtu odebraných vzorků. Po selhání Dallaských histologických kritérií jsou dnes doporučována Margburgská kritéria při využití imunohistologické typizace infiltrujících leukocytů. Dle těchto kritérií je za pozitivitu považován nález více než 14 monoklonálních leukocytů v mm² biopsického vzorku [Caforio 2013].

Naše práce sledující nemocné s pseudoinfarktovou myokarditidou ukázala, že onemocnění mělo i bez několikaměsíční restrikce pohybové aktivity benigní průběh a časná fyzická aktivita zahájena 1 měsíc po propuštění nevedla k recidivě onemocnění či zhoršení systolické funkce LK. Jedná se však o relativně malou skupinu nemocných.

U žádného pacienta s „infarct like“ myokarditidou nebyla provedena EMB a proto diagnóza zůstává na úrovni „klinicky suspektní myokarditidy“. Positional statement z r. 2013 doporučuje provádění EMB u všech pacientů s klinicky suspektní myokarditidou.

Problematika provádění EMB u pacientů s „infarct like“ myokarditidou je pečlivě probrána v práci [Caforio 2013]. Zde je zmiňována dobrá prognóza a spontánní úprava „infarct like“ myokarditidy. I v ostatních pracích [Chopra 2016, Youn 2014, Kindermann 2008] je nepříznivý průběh onemocnění minimální. Možnou příčinou nepříznivého průběhu může být nepřesné vymezení skupiny pacientů s „infarct like“ myokarditidou. Přesto autoři v souladu s positional statement doporučují provádění EMB i u pacientů s touto prezentací myokarditidy. Zdůvodňuje to absencí dostatečného množství prospektivních dat prokazujících benigní prognózu, která by byla jednoznačně potvrzena EMB včetně etiologického agens. Dalším

argumentem je možná podobná úvodní klinická prezentace u vzácnějších a závažnějších forem myokarditidy – eosinofilní, velkobuněčné, při autoimunitních onemocnění, kde by časná EMB umožňovala neprodlené zahájení terapie.

Dle klinických studií nemáme jednoznačné důkazy o vhodné terapii. Je doporučováno omezení fyzické aktivity po dobu 6 měsíců či do ústupu zánětlivých změn dle kontrolní EMB a / nebo reparaci funkce levé komory srdeční. Základ léčby představují pilíře léčby srdečního selhání, zejména ACEI či sartany, betablokátory a antagonisté aldosteronu. Nedoporučuje se léčba nesteroidními antiflogistiky, která v experimentech vedla ke zhoršení systolické funkce LK [Cooper 2009]. V případě těžké systolické dysfunkce LK je na zvážení zavedení mechanické srdeční podpory jako mostu k možné reparaci funkce LK či jako přemostění do doby k srdeční transplantaci.

Indikace specifické terapie je otazná. Imunosupresivní léčba je indikována v případě potvrzení obrovsko-buněčné či eozinofilní myokarditidy. Podávání protivirové terapie je velmi kontroverzní. Podávání běžných antivirotik je možné, ale chybí nám jasné důkazy z klinických studií o prospěšnosti tohoto postupu. Jejich přínos výrazně klesá v pozdějších fázích onemocnění. Je na zvážení podávání interferonu, který může odstranit enteroviry a adenoviry z myokardu. Pokud prokážeme neviróvú infekční agens, je indikována cílená antibiotická léčba [Cooper 2009, Kindermann 2012].

K podezření na eosinofilní myokarditidu vedou jiné projevy hypereosinofilního syndromu, včetně samotné eosinofilie, která je diagnostickým kritériem i patofyziologickým předpokladem. Při systémových autoimunitních onemocnění jsou varovným znakem jiné příznaky. Prevalence velkobuněčné (giant cell) myokarditidy je velmi nízká (1:200 000) a u většiny pacientů se projevuje srdečním selháním či

arytmiemi, pouze malá část pacientů měla „infarct like“ projevy se zachovalou ejekční frakcí LK. Důležitou charakteristikou benigní „infarct like“ myokarditidy je právě časná normalizace (vstupně lehké) systolické dysfunkce do normy [Cooper 1997, Kandolin 2013].

Ačkoliv by rutinní provádění EMB bylo zdrojem informací, nelze podle reakcí odborné evropské veřejnosti (navzdory doporučení positional statement) očekávat, že se stane rutinní diagnostickou metodou u této prezentace myokarditidy. Naopak u pacientů se suspektní zánětlivou kardiomyopatií, kde lze pomocí výsledku EMB rozhodnout o možnosti léčby podle průkazu etiologického agens (imunopresivní, antivirové) nemůže MR endomyokardiální biopsii nahradit. Navíc má MR u těchto forem myokarditid výrazně nižší senzitivitu i specifitu.

MR vyšetření srdce představuje v dnešní době již rutinně využívanou metodou v diagnostice akutní myokarditidy [Baxa 2009]. Její hlavní předností je možnost přímé zobrazení případných změn přímo ve svalové tkáni a také minimální invazivita v porovnání zejména s endomyokardiální biopsií, která má svá nezanedbatelná rizika [Grün 2012, Dickerson 2013]. MR vyšetření představuje pro pacienta zcela minimální riziko a je proveditelné i v akutní fázi onemocnění. V současnosti se ve většině odborných publikací doporučuje posuzovat tři základní příznaky akutního zánětu v MR obrazu: 1) detekce cytotoxického edému pomocí T2 vážených sekvencí, 2) hypervaskularizace při perfúzním vyšetření pomocí T1 vážených sekvencí a 3) LGE [De Smet 2012, Natale 2012]. První dva parametry se považují za známky reverzibilního poškození myokardu, při kterém nedochází k nekróze myocytů [Marholdt 2004]. Tyto změny zároveň nejsou doprovázeny významnou systolickou dysfunkcí LK. Naproti tomu přítomnost LGE svědčí pro nekrózy myocytů s tendencí k ireverzibilním změnám [Zagrosek 2009]. V akutní fázi se mechanismus LGE

nejčastěji srovnává s postkontrastním syčením okrsku při akutním infarktu myokardu, kdy kontrastní látka proniká do intracelulárního prostoru buněk poškozenou cytoplazmatickou membránou. V případě rozsáhlejší nekrózy svalové tkáně dochází k přeměně na fibrózní tkáň s výrazně větším extracelulárním prostorem, opět s analogií k postischemickým změnám [Wu KC 2008]. Zcela odlišná je však lokalizace LGE, kdy při myokarditidě se okrsky LGE vyskytují v subepikardiální a intramyokardiální lokalizaci, naopak pro LGE při ischemických změnách se vzhledem k charakteru cévního zásobení vyskytuje typicky subendokardiálně či transmurně [Lai 2005]. Senzitivita LGE v detekci akutní myokarditidy se dlouhodobě uvádí v širokém rozmezí mezi 44 - 88 %, její přesné stanovení je však velmi obtížné. Pouze pozitivní histologický nález může potvrdit postižení myokardu, naopak negativní biopsie nemusí znamenat nepřítomnost těchto změn. Výsledek biopsie je závislý na místě odběru a také časovém odstupu od počátku potíží [Kuru 2014]. Marholdt et al. v prospektivní studii biopsicky potvrdili myokarditidu u 19 z 21 případů LGE, kdy vzorky byly cíleně odebrány z místa postiženého na CMR. Specificita LGE při akutní myokarditidě se uvádí velmi vysoká, téměř 100 % [Marholdt 2004].

Průkaz myokarditidy pomocí MR je doporučen pomocí minimálně 2 ze 3 Lake Louise kritérií [Caforio 2013]. U pacientů zařazených do studie byl prokázán edém a LGE v typické subepikardiální a intramyokardiální lokalizaci. Parametr detekce LGE je jedinou a prověřenou možností neinvazivního zobrazení strukturálních změn myokardu, má vysokou senzitivitu a umožňuje i kvantifikaci postižení myokardu. Zlepšení senzitivity i distribuce postižení může přinést používání tzv. T1 mappingu [Ferreira 2014].

Senzitivita průkazu „infarct like“ myokarditidy pomocí LGE kolísá dle literatury mezi 70 a 90% a je vyšší než ostatní formy myokarditidy [Francone 2014]. Objem

LGE koreluje s velikostí extracelulárního prostoru, který se zvětšuje při edému, zánětlivé infiltraci či fibróze. Výrazné zmenšení objemu LGE během prvních dvou kontrol s odstupem 1 měsíce na polovinu, ukazuje, že kromě fibrózy hrají roli v rozšíření extracelulárního prostoru i jiné, vratné změny. Přetrvávající nález LGE i po 6 měsících u všech pacientů ukazuje na přítomnost proběhlé nevratné nekrózy buněk s následnou fibrózou, i když natolik diskrétní, že ji nelze prokázat při běžném ECHO vyšetření (bez deformační analýzy). Specifická distribuce LGE u „infarct like“ myokarditidy – v oblasti laterální stěny LK je běžně popisovaná v literatuře. Naproti tomu u chronické myokarditidy bývá uváděno postižení spíše v oblasti mezikomorového septa [Mahrholdt 2006].

3.5. Závěr studie

„Infarct like“ myokarditida měla v naší studii relativně uniformní klinický průběh a příznivou prognózu. Fyzická aktivita zahájená s měsíčním odstupem po akutní fázi onemocnění (včetně bicyklové ergometrie) nevedla k rozvoji systolické dysfunkce LK ani k recidivě onemocnění během následujících 3 let. Zároveň byl prokázán prakticky uniformní vývoj postižení myokardu v MR obraze, kdy přechod akutního zánětu v chronické změny nebyl provázen poklesem systolické funkce LKS. Během bicyklové ergometrie jsme nezaznamenali výskyt supraventrikulárních či komorových arytmií. Nemocní prokázali velmi dobrou fyzickou zdatnost.

Provedení MR vyšetření a echokardiografie s odstupem 1 měsíce po dimisi považujeme za vhodné kritérium k posouzení možnosti zahájení normální fyzické aktivity po prodělané "infarct-like" myokarditidě.

4. Fibrózní poškození myokardu

4.1. Sklerodermie

Systemová sklerodermie (SSc), také označovaná jako progresivní systémová skleróza, je chronické celkové onemocnění pojivové tkáně postihující kůži, pohybové ústrojí a některé vnitřní orgány. Je charakterizována fibrotickou sklerotizací periferních a viscerálních cév, fibroproduktivními změnami v pojivových tkáních, změnami mikrovaskularizace a poruchami humorální a celulární imunity. Postihuje častěji ženy než muže (až 8x) a manifestuje se nejčastěji v mladším a středním věku, může se však vyskytnout v dětství i ve věku pokročilém. V klinickém obraze dominuje Raynaudův fenomén s trofickými změnami, tuhnutí kůže a postižení gastrointestinálního traktu, plic, srdce a ledvin [Tyndall 2014]. Obtížná je časná diagnostika této choroby, pokud se prezentuje nespecifickými příznaky. V několika posledních letech bylo dosaženo pokroku v diagnostice a sledování změn u SSc. Tyto snahy vedou k hlavnímu cíli, kterým je kontrola průběhu onemocnění a zlepšení kvality života nemocných.

4.2. Kardiální komplikace sklerodermie

Přítomnost symptomatického srdečního postižení lze považovat za špatný prognostický faktor u pacientů se systémovou sklerózou [Steen 2000]. Databáze Evropské skupiny pro léčbu a výzkum systémové sklerodermie potvrdila nízkou prevalenci závažného srdečního onemocnění, avšak jeho negativní prognostický dopad a vliv na mortalitu z kardiální příčiny, která se pohybuje okolo 26% [Follansbee 1990, Ferri 2002].

Typické poškození srdce u systémové sklerózy představuje myokardiální fibróza, která neodpovídá typické lokalizaci koronárních tepen a je výsledkem opakované ischemie – reperfuční abnormality [Follansbee 1984, Kahaleh 2008].

5. Studie sklerodemie

5.1. Cíl

Cílem naší studie bylo zhodnotit potenciální přínos parametrů MR schopných definovat lokalizovanou a difuzní myokardiální fibrózu, a to ve vztahu k doposud užívaným klinickým parametrům a novým laboratorním markerům kardiálního postižení u pacientů se systémovou sklerózou. Tyto analýzy by mohly pomoci nalézt klinicky relevantní algoritmy pro včasné odhalení kardiálního postižení u pacientů se systémovou sklerózou.

5.2. Soubor nemocných a metodika

Do prospektivní studie byli zařazeni neselektovaní pacienti sledovaní v revmatologické ambulanci Fakultní nemocnice v Plzni s diagnózou progresivní systémové sklerózy. Náběr pacientů probíhal v roce 2015 a zařazovacími kritérii bylo: 1) splnění kritérií užívaných pro diagnostiku SSc podle American College of Rheumatology [Arthritis Rheum. 1980] a 2) sinusový rytmus. Vylučovací kritéria byla: 1) jakákoliv forma současného či prodělaného srdečního onemocnění; 2) standardní kontraindikace provedení MR vyšetření či podání gadoliniové kontrastní látky, 3) osoby s renální dysfunkcí (úroveň glomerulární filtrace < 30 ml/min), 4) těhotné či kojící ženy.

Kontrolní soubor byl vytvořen ze zdravých dobrovolníků (stejná vyřazovací kritéria jako u nemocných se SSc). Podmínkou zařazení do kontrolního souboru byl normální nález na EKG vyšetření.

Všechny osoby byly seznámeny se smyslem a podmínkami provedené studie, která byla schválena lokální etickou komisí Fakultní nemocnice v Plzni. Všichni zároveň podepsali lokální etickou komisí schválené informované souhlasy.

Celkem jsme zařadili 33 pacientů se systémovou sklerózou a 20 kontrol. U nemocných se systémovou sklerodermií převažovaly ženy na rozdíl od kontrolní skupiny (87.9 vs. 50.0%; $p = 0.0024$). Jinak byly obě skupiny podobné, pokud jde o věk (medián 55.5 [SD 12.5] let), hodnotu krevního tlaku (137.0/81.8 mm Hg), body mass index (27.2 [SD 5.0] kg/m²) a přítomnost komorbidit (p pro všechny ≥ 0.11). Nikdo ze sledované populace neměl anamnézu fibrilace síní. Medián trvání systémové sklerózy byl 10 let (v rozmezí mezi 1–40). Většina pacientů (87.9%) měla difuzní formu systémové sklerózy. Modifikované kožní skóre dle Rodnana dosáhlo 17.4 (SD, 4.4) bodů. Dvě třetiny pacientů se systémovou sklerózou užívali kortikosteroidy a polovina chorobu modifikující antirevmatické léky (DMARDs).

MR vyšetření

MR vyšetření byla prováděna za použití 3T MR přístroje (MAGENTOM Skyra, Siemens Healthcare, Forchheim, Německo). Pro vyšetření byla použita 32 kanálová cívka pro hrudník, případně tělová cívka. Všechny použité sekvence byly provedeny za použití EKG synchronizace a se zadržením dechu v lehkém nádechu.

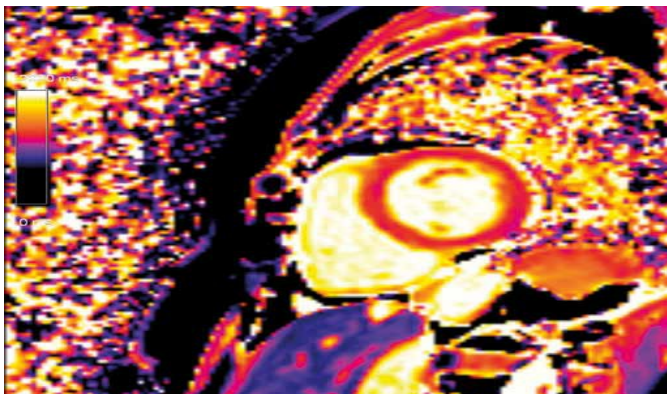
Pro T1 mapování byly použity sekvence ShMOLLI (Shortened Modified Look-Locker Inversion Recovery (4)). Kromě čtyřdutinové projekce byla provedena série 4-5 vrstev v krátké ose od baze po apex. Totožné sekvence byly provedeny před a po

intravenozním podání gadoliniové kontrastní látky (gadobutrol) v množství 0,015 mmol/kg. Postkontrastní sekvence byly provedeny v minimálním intervalu 12 minut od podání.

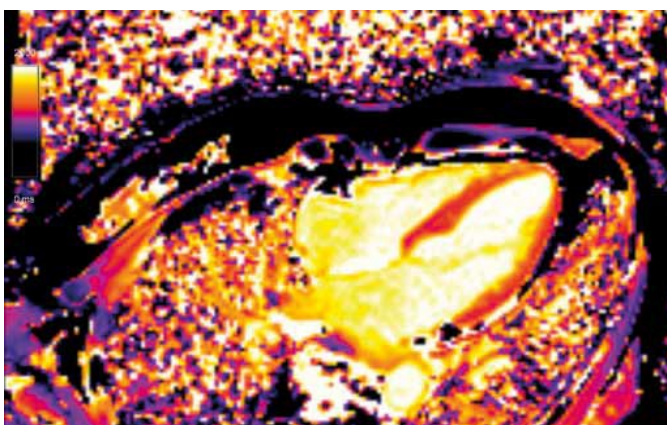
Kromě sekvencí pro T1 mapování byly provedeny sekvence pro funkční analýzu levé srdeční komory, sekvence pro hodnocení přítomnosti edému myokardu (STIR - short-Tau inversion recovery), dále sekvence pro hodnocení LGE a také dynamické T1 sekvence pro hodnocení perfúze.

Obrázek č.4 Parametrické mapy T1 relaxačního času vytvořené v rámci shMOLLI sekvence.

A – krátká osa



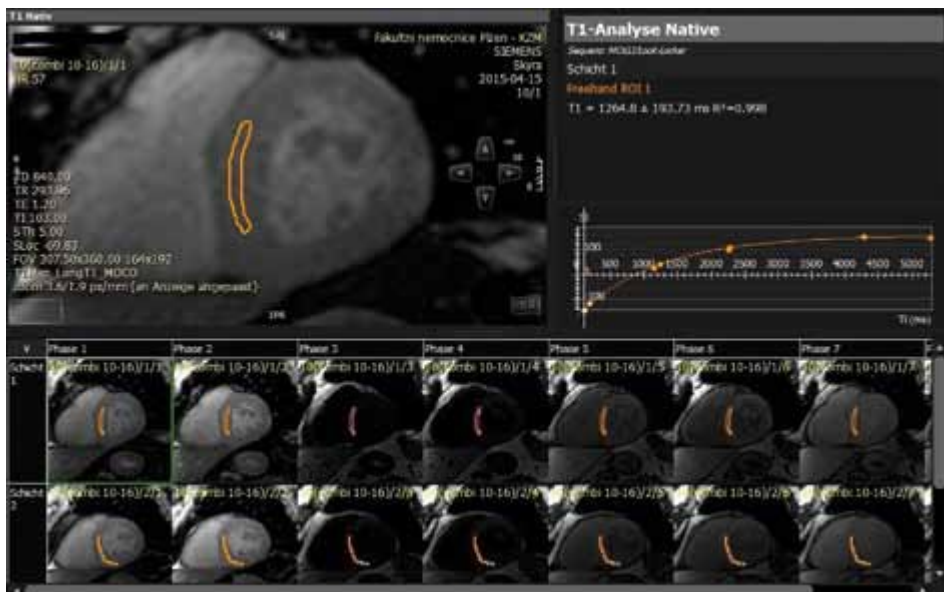
B – dlouhá osa

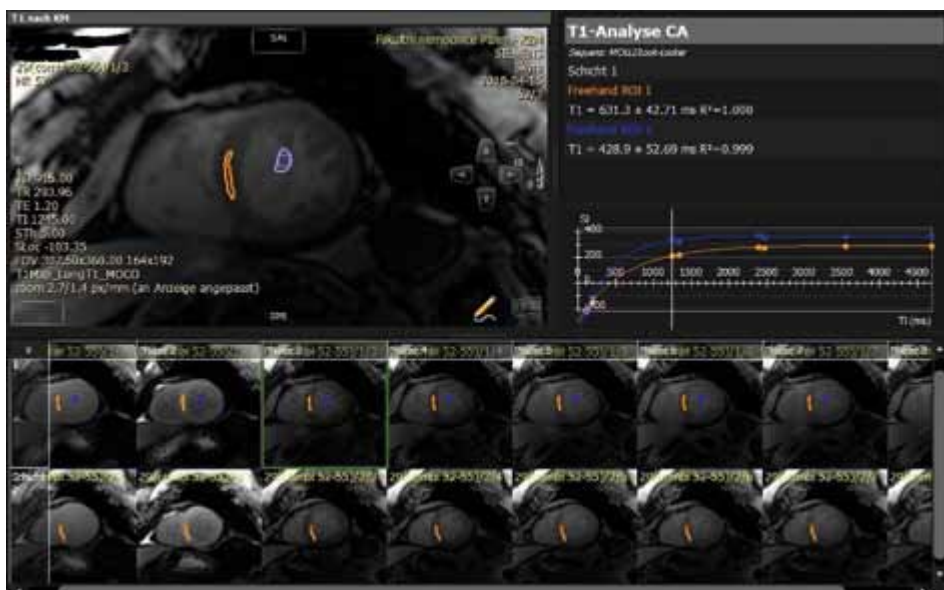


Analýza T1 mapování

Analýza T1 mapování byla provedena v souladu s doporučeními (Ntusi 19) pomocí komerčně dostupného softwaru cvi42® (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Kanada). Hodnota T1 (ms) byla získána pomocí ROI (region of interest), který byl manuálně umístěn do intramyokardiální části septa LKS a to jak v nativní, tak v postkontrastní sekvenci (obr 1). Měření byla provedena nezávisle dvěma lékaři (radiologové se zkušeností v MR zobrazování srdce). Pro potřeby výpočtu extracelulárního objemu (ECV - extracellular volume) byla provedena měření krve v centru levé srdeční síně, také před a po podání kontrastní látky. ECV (%) byl následně vypočten pomocí vzorce $[ECV (\%) = (1 - \text{hematokrit}) \times (1/T1 \text{ myokardu po kontrastu} - 1/T1 \text{ myokardu nativně}) / 1/T1 \text{ krve po kontrastu} - 1/T1 \text{ krve nativně}]$.

Obrázek č.5 Ukázka měření T1 relaxačního času v dedikovaném softwaru cvi42® (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Kanada) před (A) a po podání kontrastní látky (B); v dolní části obrázků jsou patrné jednotlivé obrazy sekvence (celkem osm) a dále graf s křivkou vývoje T1 relaxačního času v ROI zakreslené do mezikomorového septa





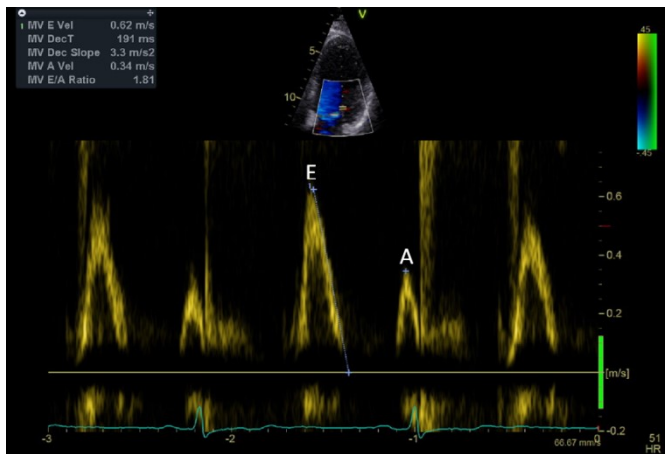
Statistické zpracování

Výsledky jsou prezentovány jako průměr hodnot a jejich rozmezí, neparametrická data jsou uváděna jako poměr v procentech. Nepárový Studentův t-test (two-tailed probability) byl použit pro porovnání hodnot T1 a Mann-Whitney U test pro porovnání ECV mezi SSc a kontrolním souborem. Analýza byla provedena pomocí statistického softwaru MedCalc (Ostende, Belgie).

Echokardiografie

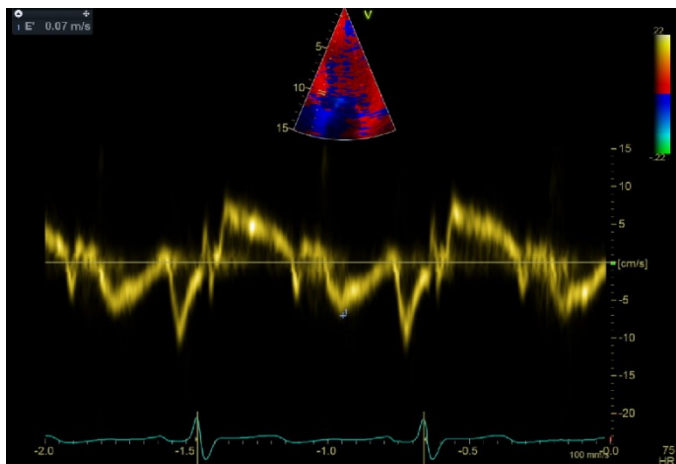
Komplexní vyšetření jsme prováděli na přístroji Vivid 7, GE Medical Systems, Horton, Norsko. Hodnocení diastolické funkce LK zahrnovalo změření rychlosti časného plnění (vlna E) a pozdního diastolického plnění levé komory (vlna A), poměru E/A, deceleračního času (DT) rychlosti časného plnění (viz obr.6).

Obrázek č.6 Normální transmitrální průtok (E/A > 1, DT < 200 ms).

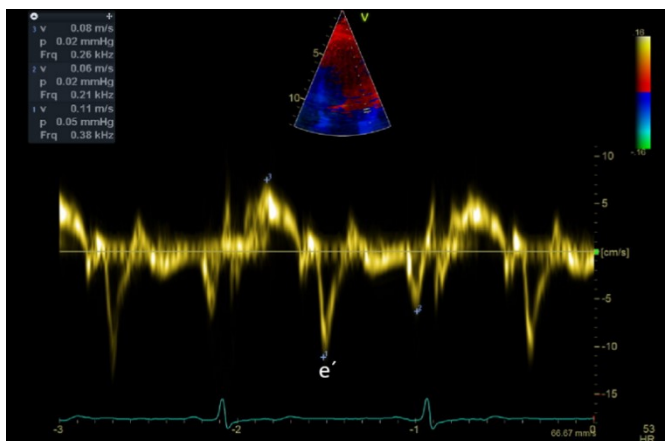


Pro hodnocení relaxace levé komory jsme použili posouzení rychlosti pohybu septálního a laterálního mitrálního anulu (vlna E') (viz obr.7,8).

Obrázek č.7 TDE záznam pohybu septálního okraje mitrálního anulu.

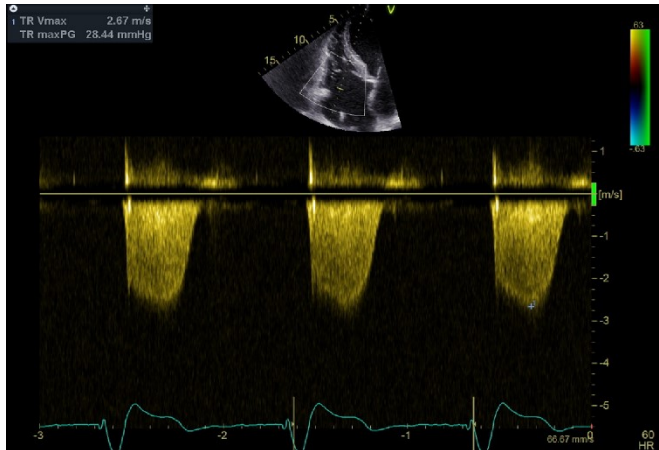


Obrázek č.8 TDE záznam pohybu laterálního okraje mitrálního anulu.



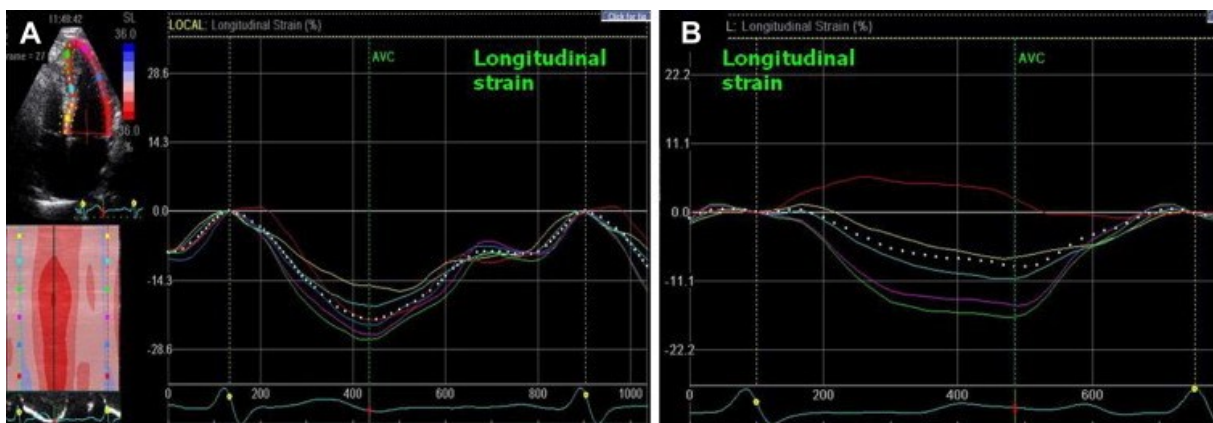
Systolický tlak pravé komory byl založen na změření maximální rychlosti trikuspidální regurgitace a aplikaci modifikované Bernoulliho rovnice připočtením odhadovaného tlaku v pravé síni (viz obr.9).

Obrázek č.9: CW záznam křivky trikuspidální regurgitace – maximální gradient



Pro vyhodnocení longitudinální deformace levé komory na základě speckle-tracking byla zaznamenána a digitálně uložena pro off-line analýzu standardní 2D ultrazvuková zobrazení v parasternálním pohledu v midventrikulární krátké ose (na úrovni papilárních svalů) i z apikální dlouhé osy a dvou- a čtyřdutinové pohledy se snímkovou frekvencí mezi 60 a 80 snímky za sekundu (EchoPac PC, GE Vingmed, Horton, Norsko) [Sutherland 2004, Lang 2015] (obr.č.10).

Obrázek č.10: Normální (A) a patologický (B) longitudinální strain



Laboratorní stanovení

Hodnota kreatininu v séru, albuminu v moči, myoglobinu, kyseliny močové, C reaktivního proteinu (CRP), NT-pro BNP byly stanoveny pomocí analytické soupravy od Roche na analyzátoru Cobas 8000. Hypersenzitivní troponin I (hsTnI) byl měřen pomocí setu STAT High Sensitive Troponin-I assay (Abbott Diagnostics, USA) na analyzátoru Architect i2000. Cirkulující imunokomplexy (CIK) byly měřeny pomocí polyethylenglykolové precipitace s fotometrickou detekcí na Microplate Reader. Interleukin 6 (IL-6) byl stanoven imunoenzymatickou analýzou s chemiluminiscenční detekcí na analyzátoru Immulite 2000, Siemens. Antinukleární protilátky (ANA IgG) byly stanoveny nepřímým imunofluorescenčním testem s HEp-2 buňkami (Euroimmun), použit fluorescenční mikroskop Olympus. Extrahovatelné nukleární antigeny (ENA) byly určeny imunoenzymatickou analýzou s fluorescenční detekcí na Unicap 250 analyzátoru, Thermo Scientific. Složky komplementu 3 a 4 (C3, C4) byly měřeny pomocí nefelometrického imunostanovení na BN II analyzátoru, Siemens. GDF-15, růstový diferenciační faktor, (RayBiotech, Norcross, USA), procollagen III N terminální propeptid (Blue Gene, Shanghai, Čína), IL1R (Blue Gene, Shanghai, Čína) a galectin-3 (MyBiosource.com, San Diego, USA) byly stanoveny pomocí ELISA kitů na Nexgen ELISA Reader (Adaltis, Řím, Itálie).

5.3. Výsledky

Laboratorní parametry charakterizující aktivitu onemocnění v porovnání s kontrolami byly vyšší u pacientů se systémovou sklerózou; sedimentace erytrocytů (10.0 [střední hodnota, 7.0–14.0] vs. 6.0 [IQR, 4.0–8.5] mm/h; $p = 0.0068$); C-reaktivní protein (4.6 [SD, 6.7] vs. 2.2 [SD, 1.6] mg/l; $p = 0.063$); extrahovatelné nukleární antigeny (9.8 [IQR, 1.0–22.0] vs. 0.15 [IQR, 0.10–0,20] mm/h; $p < 0.0001$).

U sedmi pacientů se systémovou sklerodermií (21.2%) bylo přítomno intersticiální onemocnění plic; 48.5% pacientů mělo patologickou hodnotu (<80%) difuzní kapacity plic pro oxid uhelnatý (DLCO).

Echokardiografie

Echokardiografické nálezy jsou uvedeny v tabulce č.4. Mezi pacienty se systémovou sklerózou a kontrolami jsme nenalezli žádné rozdíly v základních echokardiografických parametrech. Naopak průměrná hodnota globální longitudinální systolické deformace (GLPS) byla významně nižší u pacientů se systémovou sklerózou než u kontrol (18.6 ± 1.6 vs. $21.1 \pm 1.2\%$; $p < 0.0001$). To se potvrdilo při měření systolické deformace ve všech pohledech (tabulka č. 4). GLPS negativně korelovala s nativním T1 ($r = -0.35$; $p = 0.0097$), ECV ($r = -0.33$; $p = 0.014$), GDF 15 ($r = -0.31$; $p = 0.022$) a galectinem-3 ($r = -0.37$; $p = 0.0076$).

Tabulka č.4 Echokardiografické a MR parametry

	SSc n = 33	Kontroly n = 20	P
<i>Echokardiografie</i>			
GLPS, (%)	18.6 ± 1.6	21.1 ± 1.2	<0.0001
APLAX, (%)	18.7 ± 1.7	20.7 ± 1.4	<0.0001
4CH, (%)	18.4 ± 1.9	21.4 ± 2.3	<0.0001
2CH, (%)	18.7 ± 1.5	21.0 ± 1.0	<0.0001
<i>Magnetická rezonance</i>			
Pozdní sycení gadoliniem, n (%)	14 (42.4)	0	0.0007
Objem extracelulární tekutiny, %	27.5 ± 2.8	22.8 ± 1.9	<0.0001
Nativní T1, ms	1258.9 ± 51.2	1192.2 ± 32.6	<0.0001
Postkontrastní T1, ms	586.7 ± 64.3	629.3 ± 28.1	0.0018
Myokardiální edém, n (%)	1 (3.0)	0	0.43
LV EF, %	57.3 ± 10.8	61.1 ± 5.2	0.16
Masa levé komory, g	97.5 ± 22.5	120.8 ± 40.2	0.029
LV EDV indexovaný, ml/m ²	77 ± 18	67 ± 20	0.051
LV ESV indexovaný, ml/m ²	33 ± 6	26 ± 9	0.18
RV EDV indexovaný, ml/m ²	88 ± 25	82 ± 23	0.13
RV ESV indexovaný, ml/m ²	38 ± 9	29 ± 8	0.09
RV EF, %	57 ± 9	65 ± 8	0.12

Hodnoty jsou průměrnou \pm standardní odchylkou nebo číslem (procentuálně).

P pro rozdíl mezi skupinami vypočítán pomocí Studentova t-testu and χ^2 testu.

LV EF – ejekční frakce levé komory; RV EF - ejekční frakce pravé komory; LA - levé atrium; GLPS – globální longitudinální systolická deformace; APLAX – apikální pohled z dlouhé osy; 4CH - apikální čtyřdutinový pohled; 2CH – apikální dvoudutinový pohled.

LV EDV – koncový diastolický objem levé komory; LV ESV – koncový systolický objem levé komory; RV – pravá komora.

Zobrazení srdce pomocí magnetické rezonance

Pacienti se systémovou sklerózou měli v porovnání s kontrolami vyšší prevalenci přítomnosti LGE (42.4% vs. 0%; $p = 0.007$), jak dokládá tabulka č. 4. Všechny léze LGE byly malé fokální plochy s neischemickým obrazem lokalizovaným v intramyokardiální vrstvě. Dvě třetiny lézí LGE se nacházely ve volné stěně a zbytek v septu. Pomocí sekvence T2 STIR jsme u pacientů se systémovou sklerózou našli malou plochu myokardiálního edému (3.0%). ECV a nativní T1 relaxační čas byly signifikantně vyšší ($p < 0.0001$ pro oba parametry), zatímco postkontrastní T1 bylo nižší u pacientů se systémovou sklerózou než v případě kontrol ($p = 0.0018$; tabulka č. 4).

V dalším kroku jsme analyzovali, které faktory by mohly být spojeny s vyšším nativním T1 a ECV. Nejprve jsme provedli analýzu těchto parametrů MR, a to v souvislosti s přítomností fokální fibrózy (LGE). 14 pacientů se systémovou sklerózou s LGE mělo vyšší nejen ECV (28.8 ± 2.3 vs. $26.6 \pm 2.7\%$; $p = 0.021$), ale i nativní T1 (1283 ± 49 vs. $1241 \pm 46\%$; $p = 0.020$), a to v porovnání s 19 pacienty se systémovou sklerózou bez LGE. Tyto dva parametry byly rovněž signifikantně rozdílné mezi pacienty se systémovou sklerózou bez LGE a kontrolami ($p \leq 0.019$).

Dále jsme hodnotili, zda doba trvání nemoci by mohla být spojena s parametry MR. Mezi dobou onemocnění a přítomností LGE ($p = 0.43$), ECV ($p = 0.47$), prekontrastní T1 ($p = 0.74$) a postkontrastní T1 ($p = 0.81$) jsme nezjistili podstatnou závislost. Také jsme otestovali možný vliv kortikoterapie na parametry MR. Všechny parametry MR zahrnuté ve studii byly obdobné u pacientů, kteří byli léčeni pomocí kortikosteroidů, ($n = 22$), oproti těm, kteří byli neměli tuto léčbu ($n = 11$, $p \geq 0.45$).

Biochemické parametry

Sérové koncentrace vysoce senzitivního troponinu I (hsTnI) a prokolagenu typu III byly o obou skupin podobné (tabulka č. 5). Naopak koncentrace NT-pro BNP, GDF 15 a galectinu 3 byly vyšší u pacientů se systémovou sklerózou než u kontrol ($p \geq 0.028$; tabulka č. 5). Růstový diferenciační faktor (GDF 15) pozitivně koreloval s objemem extracelulární tekutiny ($r = 0.36$; $p = 0.0076$) a nativním T1 ($r = 0.31$; $P = 0.023$). Postkontrastní T1 nekorelovalo s GDF 15 ($r = -0.08$; $p = 0.57$). Po ajustaci k pohlaví, věku a renální funkci faktor GDF-15 i nadále signifikantně koreloval s objemem extracelulární tekutiny ($F = 8.27$; $p = 0.0060$), nativním T1 ($F = 5.46$; $p = 0.024$) a GLPS ($F = 8.08$; $p = 0.0066$).

U pacientů se systémovou sklerózou jsme pozorovali, že hodnota GDF 15 negativně korelovala s difuzní kapacitou plic pro oxid uhelnatý ($r = -0.58$; $p = 0.0004$). Dále hodnota GDF 15 pozitivně korelovala s modifikovaným kožním skórem dle Rodnana ($r = 0.59$; $p = 0.0003$). V multivariační analýze zůstal GDF-15 významným determinantem DLCO ($F = 18.53$; $p = 0.0002$) a mRSS ($F = 18.76$; $p = 0.0002$).

Parametry MR rovněž korelovaly se sérovými hladinami galectinu-3, ECV ($r = 0.38$; $p = 0.0081$) a nativním T1 ($r = 0.35$; $P = 0.012$). Postkontrastní T1 s galectinem-3 ($r = -0.23$; $p = 0.11$) nekorelovalo. Galectin-3 také negativně koreloval s GLPS ($r = -0.31$; $p = 0.023$). Po adjustaci na pohlaví, věk a renální funkce zůstal galaktin-3 ve vztahu k ECV ($F = 6.99$; $p = 0.011$), nativnímu T1 ($F = 5.76$; $p = 0.020$) a GLPS ($F = 5.27$; $p = 0.026$). Galectin-3 však nesouvisel s mRSS ($r = 0.31$; $p = 0.0.83$) a DLCO ($r = -0.17$; $p = 0.36$).

Žádný z dalších laboratorních parametrů neměl spojitost s parametry MR. Zaznamenali jsme však nepřímou korelaci mezi GLPS a IL-6 ($r = -0.30$; $p = 0.031$). Ani hsTnI či NT-proBNP nesouvisely s GLPS ($p \geq 0.080$).

Tabulka č. 5 Biochemie

	SSc n = 33	Kontroly n = 20	P
hsTnI, ng/l	3.7 (2.3–9.2)	8.0 (2.9–13.9)	0.16
NT-proBNP, ng/l	127 (98–174)	47 (33–123)	0.0041
GDF 15, ng/ml	1.24 ± 0.51	0.81 ± 0.43	0.0027
Galectin-3, ng/ml	5.1 ± 8.8	1.5 ± 0.9	0.028
PIIINP, pg/ml	437.8 ± 648.3	240.8 ± 108.6	0.097

Hodnoty jsou průměrnou ± standardní odchylkou nebo číslem (procentuálně). P pro rozdíl mezi skupinami byly vypočítány pomocí Studentova t-testu and χ^2 testu. hsTnI = vysoce senzitivní troponin I; GDF 15 = růstový diferenciační faktor 15; PIIINP = N-terminální propeptid prokolagenu typu III.

5.4. Diskuze

Některé biomarkery mohou být spojeny s aktivitou či závažností systémové sklerózy [Afandi 2015]. N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B (NT-pro BNP) koreloval se středním tlakem v plicnici a jeho stanovení spolu s echokardiografií a plicním funkčním testem zvýšilo sensitivitu diagnostiky plicní hypertenze. U pacientů se systémovou sklerózou je NT-pro BNP spolehlivým prediktorem mortality [Affandi 2015, Coghlan 2014, Allanore 2016]. Dalšími slibnými ukazateli jsou kardiální troponiny. Kardiální troponiny měřené hypersenzitivními metodami by se mohly použít ke stratifikaci pacientů se systémovou sklerózou, zejména k identifikaci těch, kteří jsou ohroženi plicní hypertenzí [Avouac 2015]. Růstový diferenciační faktor 15 (GDF-15) koreloval s aktivitou onemocnění systémové sklerózy, zejména s plicním postižením [Lambrecht 2014] a s rozsahem a závažností onemocnění (limitovaná vs. difuzní kožní forma systémové sklerózy)

[Yanaba 2012]. Víme, že galectin-3, který je prediktorem vývoje srdečního selhání, je současně i možným markerem aktivity systémové sklerózy [Koca 2014]. N-terminální propeptid prokolagenu typu III (PIIINP) je aminopropeptid, který se uvolňuje během syntézy kolagenu typu III. U pacientů se systémovou sklerózou bylo zjištěno, že zvýšení hladiny PIIINP, a to jak v séru, tak v tekutině získané bronchoalveolární laváží, souvisí s celkovým kožním skóre a přežitím [Lee 2001]. Interleukin-6 je u pacientů se systémovou sklerózou spojen s diastolickou dysfunkcí levé komory [Jurisic 2013].

Díky magnetické rezonanci jsme schopni identifikovat známky subklinického srdečního postižení a snad i získat určitý náhled do dlouhodobé prognózy pacientů se systémovou sklerózou. Magnetická resonance v porovnání s echokardiografií poskytuje možnost vizualizace myokardiální fibrózy a zánětu. Metody T2 zobrazení, jakými je např. hodnocení pozdního sycení gadoliniem (LGE) a hodnocení myokardiálního edému, pomáhají při detekci lokalizované fibrózy. Difuzní fibróza přesněji koresponduje s počátečními (subklinickými) stadii systémové sklerózy [Ntusi 2014]. Nedávné studie potvrdily metodu založenou na T1 mapování jako slibnou techniku [Perea 2015]. Hlavním přínosem techniky T1 mapování je parametrické zobrazení založené na pixelech a možnost kvantifikovat T1 relaxaci s předpokladem hodnocení závažnosti postižení [Perea 2015, Thuny 2014].

Přínos našeho sledování oproti již publikovaným studiím spočívá v jejím komplexním zhodnocení vztahu mezi novým zobrazováním pomocí MR a laboratorními parametry. Této problematice se dosud nevěnovala žádná studie. Zjistili jsme, že oproti kontrolám vykazovali pacienti se systémovou sklerózou zvýšené difuzní fibrózní parametry dle MR. Tyto MR parametry korelovaly s GDF-15 a galectinem-3.

GDF-15 byl původně identifikován jako faktor sekretovaný aktivními makrofágy [Bootcov 1997]. GDF-15 je znám svojí rolí v imunitním systému a v regulaci tkáňového metabolismu. U pacientů se systémovou sklerózou korelovaly sérové hladiny GDF-15 s postižením plicních funkcí [Lambrecht 2014]. V naší práci jsme našli, že hodnoty GDF-15 byly vyšší u pacientů se sníženým DLCO (<0.75%) na rozdíl od pacientů se systémovou sklerózou se zachovaným DLCO (1.15 ± 0.60 vs. 0.92 ± 0.22 ; $p = 0.042$).

V naší studii jsme našli korelaci hodnot GDF-15 se závažností sklerózy pokožky. Podobné nálezy popisuje Yanaba et al. [Yanaba 2012]. Autoři v této práci uvádějí, že hladiny GDF-15 jsou spjaté s rozsahem sklerózy pokožky a se závažností plicní fibrózy. Podle Lambrecht et al. [Lambrecht 2014] jsou exprese a sekrece GDF-15 přímým důsledkem vývoje fibrózy a mohou se podílet na skrytém mechanismu onemocnění, zejména na zánětlivých stádiích fibrotického procesu. My jsme však vztah mezi GDF-15 a zánětlivými markery nenalezli. Dosud nebyla nalezena souvislost mezi GDF-15 a myokardiálním postižením u pacientů se systémovou sklerózou. Meadows et al. [Meadows 2011] uvádí, že u pacientů se systémovou sklerózou byly hladiny GDF-15 vyšší u pacientů se současně prokázanou plicní arteriální hypertenzí, která může být se systémovou sklerózou spjatá. Hladiny GDF-15 také pozitivně korelovaly s odhadnutým systolickým tlakem pravé komory dle echokardiografie a s plazmatickými hladinami formy NT-proBNP. V naší práci měli pacienti se systémovou sklerózou hodnoty systolického tlaku v plicnici nižší než 35 mm Hg a nevykazovali žádné známky plicní hypertenze.

Galectin-3 koreloval s parametry MR spojených s fibrózou a s globální longitudinální systolickou deformací. Na rozdíl od GDF-15 neměl galectin-3 spojitost s plicními parametry či závažností kožní fibrózy. Experimentální studie uvádějí, že by

galectin-3 mohl být důležitým mediátorem kardiální fibrózy, což má souvislost se srdečním selháním, které tento jev doprovází, a s mortalitou [Ho JE 2012, McCullou].

Postupný vývoj difuzní myokardiální fibrózy představuje velké riziko pro pacienty se systémovou sklerózou. Kromě vývoje diastolické a systolické dysfunkce LK by mohla myokardiální fibróza také zvyšovat riziko vzniku arytmie nebo náhlé smrti. Srdeční arytmie jsou spojovány se špatným průběhem onemocnění [Vacca 2014]. Existují domněnky, že mikrovaskulární alterace s následným morfologickým vaskulárním poškozením, kolagenovou depozicí a celkovou poruchou imunitního systému souvisí s myokardiální fibrózou [Follansbee 1984, Kahaleh 2008, Bulkley 1976].

Až donedávna bylo jedinou možností, jak neinvazivně vyhodnotit myokardiální fibrózu, pozdní sycení gadoliniem. Tato technika je však vhodná pouze pro detekci fokálních fibrotických ploch. LGE umožňuje evaluaci bez možnosti parametrického hodnocení [Sano 2015, Lambrecht 2014]. Vyhodnocení difuzního postižení pomocí stanovené IR (inversion recovery) vyžaduje srovnání se zdravou svalovou tkání, což je v případě systémových onemocnění problematické [Barison 2015]. Vyhodnocení LGE je všeobecně suboptimální a nedoporučuje se pro hodnocení difuzního myokardiálního postižení [Thuny 2014, Ntusi 2015]. Naopak T1 mapování dovoluje precizní kvantifikaci difuzních změn v relaxačním čase ovlivněnou různými postiženími a je v poslední době považováno za užitečnou a efektivní metodu určenou k detekci a kvantifikaci myokardiální fibrózy u pacientů se systémovou sklerózou. [Avouac 2015, Mavrogeni 2016]. V naší studii jsme potvrdili signifikantní rozdíl v nativním T1 mapování a hodnotami ECV mezi pacienty se systémovou sklerózou a zdravými jedinci. Fokální myokardiální edém jsme našli pouze u jednoho pacienta s SSc. Toto zvyšuje pravděpodobnost faktu, že zvýšená hodnota

ECV a T1, které jsme u pacientů se systémovou sklerózou sledovali, byla způsobena expanzí objemu myokardiálního kolagenu. Zvýšené hodnoty C-reaktivního proteinu byly zjištěny pouze u 5 pacientů se systémovou sklerózou, u nichž jsme nedetekovali myokardiální edém. Tento nálezný dále podporuje hypotézu, že sledované změny nebyly způsobeny lokálním myokardiálním zánětem. Tyto výsledky odpovídají výsledkům z dříve publikovaných studií zaměřených na změny v myokardu u pacientů se systémovou sklerózou [Prea 2015, Thuny 2014].

Globální longitudinální systolická deformace je senzitivním markerem určeným k detekci subklinické myokardiální dysfunkce levé komory různé příčiny. V naší studii vykazovali pacienti se systémovou sklerózou se zachovanou ejekční frakcí levé komory oproti kontrolní skupině snížení globální longitudinální systolické deformace, což se shoduje se Spethmannovými údaji [Spethmann 2012]. Taktéž jsme zaznamenali nepatrnou negativní korelaci mezi GLPS a GDF-15 ($r = -0.31$; $p = 0.022$), galectinem-3 (-0.31 ; $P = 0.023$) a interleukinem-6 ($r = -0.30$; $p = 0.031$). Tyto nálezy jsou ve shodě s prací Jurisic et al. [Jurisic 2013].

Tato práce má několik limitací. Jedná se o studii na menším souboru v rámci jednoho pracoviště. Podobné studie s pacienty se systémovou sklerózou používající T1 mapování byly realizovány však s obdobným počtem osob [Ntusi 2014, Thuny 2014]. Pacienti i kontrolní skupiny nebyli adekvátně vyrovnání, pokud jde o rozdíl pohlaví. Dosud neznáme prognostickou hodnotu nových parametrů MR. Je třeba realizace prospektivních studií s posouzením prognózy nemocných.

5.5. Závěr studie

U pacientů se systémovou sklerózou byly prokázány vyšší hodnoty ECV a nativních T1 hodnot v porovnání s kontrolním souborem, což odpovídá difuznímu

fibroznímu postižení myokardu. Byla zjištěna korelace MR parametrů s průměrnou hodnotou globální systolické deformace (GLPS) a stupněm postižení kůže.

S difuzní myokardiální fibrózou odhalenou na MR korelovaly pouze hladiny GDF-15 a galectinu-3. GDF-15 rovněž koreloval se závažností sklerózy kůže a poškozením plicních funkcí u pacientů se systémovou sklerózou.

Otázkou je, zda by screeningové stanovení GDF-15 a galectinu-3 mohlo pomoci stratifikovat riziko u pacientů se systémovou sklerózou. Toto je však třeba ověřit dalšími studii. Potvrdili jsme přínos T1 mapování, které je v současnosti jednoznačně nejslibnější neinvazivní technikou schopnou posoudit stupeň vazivové přeměny v myokardu.

6. Závěr disertační práce

Cílem obou studií bylo vypracování optimálního diagnostického algoritmu pro posuzování neischemického poškození myokardu, který spočívá v komplexním propojení laboratorní a echokardiografické diagnostiky s vyšetřením magnetickou resonancí.

V případě pacientů s diagnózou "infarct-like" myokarditidy je MR v dnešní době zcela rutinní součástí diagnostiky, nicméně z naší práce vyplývá, že je vhodná i pro kontrolu vývoje postižení v čase. V případě difuzního fibrózního postižení myokardu LKS je pak pro kvalitní diagnostiku vhodné použití pokročilých technik T1 mapování, které mají potenciál se stát důležitou pomůckou sledování vývoje postižení myokardu u systémové sklerodermie. Důležitým předpokladem zapojení magnetické rezonance do diagnostického algoritmu neischemického postižení myokardu je její rychlá dostupnost ve Fakultní nemocnici Plzeň.

Časně zahájení pohybové aktivity u nemocných s akutní „infarct like“ myokarditidou nevedlo v naší práci k rozvoji systolické dysfunkce LK či recidivě onemocnění v průběhu následujících 3 let. V případě rozsáhlého zánětlivého postižení myokardu je vhodné provedení kontrolní magnetické rezonance za 3 měsíce. Další vývoj postižení myokardu v MR obraze již byl minimální a další kontroly v delších intervalech se již nezdají být přínosné.

Diagnostika možného fibrózního postižení myokardu u nemocných se sklerodermií je stále velmi svízelná. Využití magnetické rezonance ve screeningu myokardiální fibrózy u nemocných se systémovou sklerózou je stále diskutabilní. Není zřejmé, zda MR parametry myokardiální fibrózy budou mít prognostický význam. Je třeba doplnění prospektivních studií na větším počtu nemocných. Na základě našich výsledků se však domníváme, že je vhodné zvážit screeningové

laboratorní stanovení GDF-15 a galectinu-3 u nemocných se systémovou sklerodermií. V případě jejich vzestupu je na zvážení doplnění MR vyšetření k posouzení možné myokardiální fibrózy. Při jejím průkazu by bylo vhodné doplnit 24 hodinovou monitoraci EKG k posouzení výskytu supraventrikulárních či komorových arytmií, které mohou toto onemocnění provázet. V naší práci jsme 24 hod Holtera EKG neprováděli.

7. LITERATURA

Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1815-1822.

Affandi AJ, Radstake T, Marut W. Update on biomarkers in systemic sclerosis: tools for diagnosis and treatment. *Seminars in Immunopathology* 2015;37:475-487.

Allanore Y, Komocsi A, Vettori S, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a strong predictor of mortality in systemic sclerosis. *Int J Cardiol* 2016;223:385-389.

Anzini M, Merlo M, Sabbadini G, et al. Long-term evolution and prognostic stratification of biopsy-proven active myocarditis. *Circulation* 2013;128:2384-94.

Avouac J, Meune C, Chenevier-Gobeaux C, et al. Cardiac biomarkers in systemic sclerosis: contribution of high-sensitivity cardiac troponin in addition to N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Arthritis Care Res* 2015;67:1022-1030.

Basso C, Carturan E, Corrado D, et al. Myocarditis and dilated cardiomyopathy in athletes: diagnosis, management and recommendations for sport activity, *Cardiol Clin* 2007; 25:423-429.

Baxa J, Ferda J, Rokyta R, et al. Úloha magnetické rezonance srdce v diagnostice akutní myokarditidy. *Ces Radiol* 2009; 63:577-83

Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:11514-11519.

Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, et al. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation*. 1976;53:483-490.

Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Peripheral Diseases. *Eur Heart J*. 2013; 34:2636-2648.

Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014;73:1340-1349.11.

Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009;360:1526-1538.

De Smet K, Verdries D, Tanaka K, et al. MRI in the assessment of non ischemic myocardial diseases. *Eur J Radiol*. 2012;81:1546-8.

Dickerson JA, Raman SV, Baker PM, et al. Relationship of cardiac magnetic resonance imaging and myocardial biopsy in the evaluation of nonischemic cardiomyopathy. *Congest Heart Fail* 2013;19:29-38.

Faletti R, Gatti M, Baralis I, et al.: Clinical and magnetic resonance evolution of “infarctlike” myocarditis, *Radiol med* 2017;122:273-279

Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, et al. Native T1-mapping detects the location, extent and patterns of acute myocarditis without the need for gadolinium contrast agents. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2014;16:36

Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine*. 2002;81:139-153.

Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA Jr., et al. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *N Engl J Med*. 1984;310:142-148.

Follansbee WP, Miller TR, Curtiss EI, et al. A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol*. 1990;17:656-662.

Francone M, Chimentti C, Galea N, et al. CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsyproven acute myokarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7(3)254-63.

Gerbaud E, Harcaut E, Coste P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:783-794.

Grün S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1604-15.

Ho JE, Liu C, Lyass A, et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1249-1256.

Chimenti C, Frustaci A. Contribution and Risks of Left Ventricular Endomyocardial Biopsy in Patients With Cardiomyopathies. *Circulation* 2013;128:1531-1541.

Chopra H, Arangalage D, Bouleti C, et al.: Prognostic value of the infarct- and non-infarct like patterns and cardiovascular magnetic resonance parameters on long-term outcome of patients after acute myocarditis. *Int J Cardiol* 2016;212:63-9.

Juriscic Z, Martinovic-Kaliterna D, Marasovic-Krstulovic D et al. Relationship between interleukin-6 and cardiac involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2013;52:1298-1302.

Kahaleh B. The microvascular endothelium in scleroderma. *Rheumatology* 2008;47 Suppl 5:v14-v15.

Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, et al.: Diagnosis, Treatment, and Outcome of Giant-Cell Myocarditis in the Era of Combined Immunosuppression, *Circulation: Heart Failure* 2013;6:15-22

Karavidas A, Lazaros G, Noutsias M, et al. Recurrent coxsackie B viral myocarditis leading to progressive impairment of left ventricular function over 8 years. *Int J Cardiol* 2011;151:e65-37.

Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:779-792.

Koca SS, Akbas F, Ozgen M, et al. Serum galectin-3 level in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2014;33:215-220.

Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, et al. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:250-8.

Laissy JP, Hyafi I F, Feldman LJ, et al. Differentiating acute myocardial infarction from myocarditis: Diagnostic value of early- and delayed-Perfusion Cardiac MR imaging. *Radiology* 2005;237:75-82.

Lambrecht S, Smith V, De Wilde K, et al. Growth differentiation factor 15, a marker of lung involvement in systemic sclerosis, is involved in fibrosis development but is not indispensable for fibrosis development. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:418-427.

Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1-39.

Lee YJ, Shin KC, Kang SW, et al. Type III procollagen N-terminal propeptide, soluble interleukin-2 receptor, and von Willebrand factor in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:69-74.

Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al.: Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006;114:1581-90.

Marholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. CMR assessment of human myocarditis; a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004;109:1250-1258.

Mavrogeni S, Spargias C, Bratis C, et al. Myocarditis as a precipitating factor for heart failure: evaluation and 1-year follow-up using cardiovascular magnetic resonance and myocardial biopsy. *Eur J Heart Fail* 2011;13:830-837.

Mavrogeni SI, Kitas GD, Dimitroulas T, et al. Cardiovascular magnetic resonance in rheumatology: Current status and recommendations for use. *Int J Cardiol* 2016;217:135-148.

McCullough PA. Practical experience using galectin-3 in heart failure. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52:1425-1431.

Meadows CA, Risbano MG, Zhang L, et al. Increased expression of growth differentiation factor-15 in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;139:994-1002.

Natale L, De Vita A, Baldari C, et al. Correlation between clinical presentation and delayed-enhancement MRI pattern in myocarditis. *Radiol Med*. 2012;117:1309-19.

Ntusi NA, Piechnik SK, Francis JM, et al. Diffuse Myocardial Fibrosis and Inflammation in Rheumatoid Arthritis: Insights From CMR T1 Mapping. *JACC Cardiovascular imaging* 2015;8:526-536.

Ntusi NA, Piechnik SK, Francis JM, et al. Subclinical myocardial inflammation and diffuse fibrosis are common in systemic sclerosis - a clinical study using myocardial T1-mapping and extracellular volume quantification. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16:21.

Perea RJ, Ortiz-Perez JT, Sole M, et al. T1 mapping: characterisation of myocardial interstitial space. *Insights Imaging* 2015;6:189-202.

Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980;23:581-590.

Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-842.

Sano M, Satoh H, Suwa K, et al. Characteristics and clinical relevance of late gadolinium enhancement in cardiac magnetic resonance in patients with systemic sclerosis. *Heart and vessels* 2015;30:779-788.

Shauer A, Gotsman I, Keren A, et al. Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J* 2013; 15: 180–185.

Schmidt-Lucke, C. et al.: Impaired Endothelial Regeneration Through Human Parvovirus B19-Infected Circulating Angiogenic Cells in Patients With Cardiomyopathy. *J Infect Dis* 2015;212:1070-81.

Spethmann S, Dreger H, Schattke S, et al. Two-dimensional speckle tracking of the left ventricle in patients with systemic sclerosis for an early detection of myocardial involvement. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:863-870.

Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2437-2444.

Stensaeth KH, Fossum E, Hoffmann P, et al. Clinical characteristics and role of early cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected ST-elevation myocardial infarction and normal coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011; 27: 355–365.

Sutherland GR, Di SG, Claus P, et al. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:788-802.

Thuny F, Lovric D, Schnell F, et al. Quantification of myocardial extracellular volume fraction with cardiac MR imaging for early detection of left ventricle involvement in systemic sclerosis. *Radiology* 2014;271:373-380.

Tyndall A, Tyrrell K.A., Allanore Y, et al. Clinical and experimental scleroderma 2014. *Clin Exp Rheumatol*, 2014, 32 Suppl. 86, S-3. 2

Vacca A, Meune C, Gordon J, et al. Scleroderma Clinical Trial Consortium Cardiac Subcommittee. Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2014;53:1172-1177.

Vogel-Claussen J, Rochitte CE, Wu KC, et al. Delayed enhancement MR imaging: utility in myocardial assessment. *Radiographics* 2006;26:795-810.

Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2414-21.

Yanaba K, Asano Y, Tada Y, et al. Clinical significance of serum growth differentiation factor-15 levels in systemic sclerosis: association with disease severity. *Mod Rheumatol* 2012;22:668-675.

Youn JC, Shim HS, Lee JS, et al.: Detailed pathologic evaluation on endomyocardial biopsy provides long-term prognostic information in patients with acute myocarditis. *Cardiovasc Pathol* 2014; 23:139-44.

Zagrosek A, Abdel-Aty H, Boyé P, et al. Cardiac magnetic resonance monitors reversible and irreversible myocardial injury in myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:131-8.

8. SEZNAM ZKRATEK

MR	magnetická resonance
LK	levá komora
PVB19	parvovirus B 19
LGE	late gadolinium enhancement – pozdní sycení
ESC	European Society of Cardiology
BE	bicyklová ergometrie
CT	computer tomography – počítačová tomografie
CRP	C reaktivní protein
hsTnI	hypersenzitivní troponin I
EMB	endomyokardiální biopsie
METs	metabolický ekvivalent
CT AG	výpočetní tomografie s angiografií
SSc	systémová sklerodermie
ShMOLLI	Shortened Modified Lookk-Locker Inversion Recovery
ROI	region of interest
ECV	extracelulární objem
NT-proBNP	N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B
IL-6	interleukin 6
GDF 15	růstový diferenciační faktor 15
ENA	extrahovatelné nukleární antigeny
ANA	antinukleární protilátky
GLPS	globální longitudinální systolická deformace
DLCO	difúzní kapacita pro oxid uhelnatý
mRSS	modifikované kožní skóre dle Rodnana

9. PUBLIKAČNÍ ČINNOST

Publikace v časopisech s impakt faktorem

1. Hromádka M, Seidlerová J, Rohan V, Baxa J, **Šedivý J**, Rajdl D, Ulč I, Ševčík P, Polívka J, Rokyta R. Prolonged Corrected QT Interval as a Predictor of Clinical Outcome in Acute Ischemic Stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016 Dec;25(12):2911-2917 **IF 1.599**.
2. Hromádka M, Seidlerová J, Baxa J, Suchý D, Rajdl D, **Šedivý J**, Rokyta R. Relationship between hsTnI and coronary stenosis in asymptomatic women with rheumatoid arthritis. BMC Cardiovasc Disord. 2016 Sep 29;16(1):184. **IF 1.916**.
3. Hromádka M, Baxa J, Seidlerová J, Suchý D, **Sedivý J**, Stepanková L, Rajdl D, Rokyta R. Incidence of severe coronary stenosis in asymptomatic patients with peripheral arterial disease scheduled for major vascular surgery. Int Angiol. 2016 Aug;35(4):411-7. **IF 0.899**.
4. Baxa J, Hromádka M, **Šedivý J**, Štěpánková L, Moláček J, Schmidt B, Flohr T, Ferda J. Regadenoson-Stress Dynamic Myocardial Perfusion Improves Diagnostic Performance of CT Angiography in Assessment of Intermediate Coronary Artery Stenosis in Asymptomatic Patients. Biomed Res Int. 2015;:105629. **IF 2.134**.

Publikace v recenzovaných časopisech bez impakt faktoru

1. **Šedivý J**, Baxa J, Hromádka M, Matoušková T, Rokyta R, Ferda J
Komplexní přístup ke sledování pacientů po akutní myokarditidě s využitím magnetické rezonance - Předběžné výsledky. Česká Radiologie 2014; 68(4):311-317.
2. **Jakub Šedivý**, Milan Hromádka, Jan Baxa, Jitka Seidlerová-Mlíková, Richard Rokyta. Fibrózní poškození myokardu u nemocných se systémovou sklerodermií. Plzeňský lékařský sborník 2018, v tisku.
3. Duršpek J, Baxa J, **Šedivý J**. et al. Should we fear infarct-like myokarditis ?
Cor et Vasa (2018), <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2018.01.003>, article in press