

Алиева Индира Нуховна

**Диагностика и определение прогноза при синдроме ДКМП: роль  
мультиспиральной компьютерной томографии сердца в сопоставлении с  
биопсией миокарда**

14.01.05 — кардиология

14.01.13 – лучевая диагностика и лучевая терапия

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный  
Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский  
университет)

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

**Недоступ Александр Викторович**

доктор медицинских наук, академик РАН, профессор

**Терновой Сергей Константинович**

**Официальные оппоненты:**

**Арутюнов Александр Григорьевич** – доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней, лучевой диагностики и общей физиотерапии, профессор кафедры;

**Юрпольская Людмила Анатольевна** – доктор медицинских наук, «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, отделение компьютерной и магнитно-резонансной томографии, старший научный сотрудник.

**Ведущая организация:** ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России

Защита диссертации состоится «\_\_\_»\_\_\_\_\_ 201 г. в «\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, строение 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_»\_\_\_\_\_201 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета**

доктор медицинских наук, доцент

**Брагина Анна Евгеньевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – одна из наиболее частых кардиомиопатий, которая представляет собой поражение сердца с развитием дилатации левого или обоих желудочков, нарушением сократительной способности миокарда, при нормальной толщине стенок и отсутствии ИБС, артериальной гипертензии или пороков сердца, неустановленной или генетической природы. ДКМП встречается во всех странах мира, поражает преимущественно лиц молодого возраста, приводит к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН), стойкой инвалидизации, внезапной смерти, а также является одной из ведущих причин выполнения трансплантации сердца.

Диагноз ДКМП ставится на основании типичных структурно-функциональных изменений сердца, независимо от этиологической природы данного состояния. Основой терапии больных ДКМП остается оптимизация медикаментозного лечения ХСН [Арутюнов А.Г. и др., 2016]. Вместе с тем, в основе ДКМП может лежать целый ряд факторов и заболеваний: токсические факторы, аутоиммунные, эндокринные нарушения, в том числе в послеродовом периоде (перипартальная кардиомиопатия), миокардит; спектр генетических причин ДКМП также очень широк (некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ), миопатии, бивентрикулярный вариант аритмогенной дисплазии правого желудочка (АДПЖ) и пр.). С учетом этиологической неоднородности ДКМП используется понятие «синдром ДКМП» [Благова О.В. и др., 2011 г.; Pinto Y.M. et al., 2016], которое рассматривается как «входной диагноз» и отражает необходимость углубленного нозологического обследования.

Своевременная нозологическая диагностика при синдроме ДКМП является ключевой в выборе лечебной тактики (назначение этиологической и патогенетической терапии) и определении прогноза. В качестве одной из ведущих причин синдрома ДКМП рассматривается миокардит, частота выявления которого при эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) по данным иностранных авторов достигает 83% [Chimenti S. et al., 2017]. ЭМБ по-прежнему остается «золотым стандартом» диагностики миокардита [Saforio A.L. et al., 2013], но ее широкому распространению препятствуют её инвазивность, возможные осложнения, а также отсутствие технических возможностей и повсеместных центров для её проведения.

Из неинвазивных методик наиболее информативной считается магнитно-резонансная томография (МРТ) с оценкой отсроченного контрастирования, неоднократно показано неблагоприятное прогностическое значение этого феномена у больных ДКМП [Halliday V.P. et al., 2018; Sree Raman K. et al., 2019]. Однако чувствительность МР-критериев в выявлении миокардита составляет от 40% до 86% [Francone M. et al., 2014] и существенно снижается при хронических формах миокардита, которые чаще всего лежат в основе синдрома ДКМП. Кроме того, пациенты с ДКМП нередко имеют противопоказания к проведению МРТ: наличие электронных устройств (ЭКС/ИКД имплантированы у 37% пациентов по данным европейского регистра [Elliott P. et al., 2016], у 34% по российским данным [Благова О.В. и др. 2016 г.]), сложность длительного пребывания в положении лежа, клаустрофобия и пр.

В этой связи перспективным представляется изучение диагностической и прогностической значимости мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца с контрастированием, которая может использоваться у пациентов с устройствами и позволяет не только одновременно исследовать коронарные артерии, но и оценивать функцию левого желудочка [Юрпольская Л.А. и др., 2016]. Существуют лишь единичные работы по изучению феномена отсроченного контрастирования миокарда при МСКТ, показавшие хорошие диагностические возможности МСКТ сердца в верификации жизнеспособности миокарда у больных ИБС [Веселова Т.Н. и др. 2013 г.], а также в диагностике миокардиального фиброза в сопоставлении с данными МРТ [Takaoka H. et al., 2017].

Кроме того, появился ряд исследований по изучению значимости отсроченного контрастирования при МСКТ в диагностике и определении прогноза при некоронарогенных заболеваниях миокарда [Cerny V. et al., 2017; Lee H.J. et al., 2016], в качестве метода сравнения использовалась МРТ. Однако исследование возможностей МСКТ с контрастированием в диагностике миокардита, тем более в сопоставлении с биопсией миокарда, никогда не проводилось.

**Цель исследования:** изучить возможности мультиспиральной компьютерной томографии сердца с контрастированием в диагностике и определении прогноза у пациентов с синдромом ДКМП в сопоставлении с данными биопсии миокарда.

**Задачи исследования:**

1. Изучить частоту и характер отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде при МСКТ сердца с контрастированием у пациентов с синдромом ДКМП, частоту выявления признаков АДПЖ и некомпактного миокарда в сопоставлении с группой сравнения.

2. Сопоставить данные МСКТ сердца с результатами морфологического исследования миокарда у пациентов с синдромом ДКМП и оценить значимость отсроченного накопления в диагностике воспаления и фиброза.

3. Сопоставить данные МСКТ сердца с результатами комплексного клинического, лабораторного и инструментального исследования (включая МРТ сердца с контрастированием), оценить значение МСКТ в нозологической диагностике у пациентов с синдромом ДКМП и корреляцию с их функциональным статусом.

4. Изучить взаимосвязь характера отсроченного накопления в миокарде по данным МСКТ с различными исходами заболевания (в том числе с летальностью) у пациентов с синдромом ДКМП и возможную роль МСКТ в определении прогноза.

5. Определить показания к проведению МСКТ сердца с контрастированием у пациентов с синдромом ДКМП и ее роль в комплексной неинвазивной нозологической диагностике.

**Научная новизна исследования**

Впервые проведено сравнение результатов МСКТ сердца с данными комплексного клиничко-лабораторного, инструментального обследования, а также с результатами морфологического исследования миокарда у пациентов с синдромом ДКМП. Впервые изучена значимость феномена отсроченного контрастирования при МСКТ сердца у пациентов с синдромом ДКМП в сопоставлении с данными биопсии миокарда в верификации воспалительных и фиброзных изменений, а также отека миокарда. Впервые проведено сопоставление наличия и характера отсроченного контрастирования при МСКТ сердца у пациентов с синдромом ДКМП со степенью их функциональных нарушений и прогнозом заболевания. Впервые изучена и показана высокая диагностическая и прогностическая значимость МСКТ с контрастированием у пациентов с синдромом ДКМП в сопоставлении с данными морфологического исследования миокарда.

### **Теоретическая и практическая значимость**

При сопоставлении данных МСКТ сердца с результатами комплексного клинико-лабораторно-инструментального обследования и биопсии миокарда доказана высокая специфичность и положительная предсказательная ценность отсроченного контрастирования в диагностике миокардита у пациентов с синдромом ДКМП. Сформулирована классификация основных типов отсроченного контрастирования миокарда при МСКТ сердца и определена их значимость в дифференциальной нозологической диагностике у пациентов с синдромом ДКМП. Проведена оценка возможностей МСКТ сердца с контрастированием в определении прогноза у пациентов с синдромом ДКМП, а также в уточнении показаний к проведению биопсии миокарда. Результаты исследования позволили определить показания к проведению МСКТ сердца с контрастированием у пациентов с синдромом ДКМП и спектр диагностических возможностей метода у данной категории больных.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. У пациентов с синдромом ДКМП проведение МСКТ сердца с контрастированием является высокоинформативным методом неинвазивного обследования, который позволяет не только оценить состояние коронарных артерий, но и выявить феномен отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде, имеющий значение в дифференциальной нозологической диагностике.

2. Выделено 5 типов отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде, которые с различной частотой встречаются у пациентов с синдромом ДКМП и имеют различное диагностическое и прогностическое значение. В группе пациентов с коронарным атеросклерозом без инфаркта миокарда в анамнезе феномен отсроченного контрастирования не выявлен ни разу.

3. Отсроченное контрастирование миокарда при синдроме ДКМП коррелирует с морфологическими признаками миокардита, анамнестическими, структурно-функциональными и лабораторными параметрами, а также с неблагоприятным прогнозом.

4. МСКТ сердца с контрастированием целесообразно использовать в комплексной неинвазивной диагностике у больных с синдромом ДКМП, в том числе при наличии противопоказаний к проведению МРТ.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Апробация работы проведена 15 июня 2018 года на совместном заседании кафедры факультетской терапии №1 и кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), протокол №15 от 2018 г.

Материалы диссертации доложены на Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Москва, 2015 г.; г. Екатеринбург, 2016 г.; II место на конкурсе молодых ученых); VII Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (г. Нижний Новгород, 2016 г., I премия среди постерных докладов); Международной конференции по ядерной кардиологии и МСКТ – The International Conference on Nuclear Cardiology and Cardiac CT (г. Вена, 2017 г.), Европейском конгрессе по сердечной недостаточности – European Heart Failure Congress (г. Вена, 2018 г.).

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования: от постановки задач, их теоретической и клинической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах, их внедрения в практику. Автору принадлежит ведущая роль в введении пациентов, их обследовании, интерпретации и статистической обработке полученных данных.

### **Внедрение в практику**

МСКТ сердца с контрастированием и оценкой отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде у пациентов с синдромом ДКМП используется в работе Факультетской терапевтической клиники имени В.Н. Виноградова, отделения лучевой диагностики Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальностей 14.01.05 - «кардиология», 14.01.13 – «лучевая диагностика и лучевая терапия». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностей, конкретно – пунктам 4, 13 паспорта специальности «кардиология», пункту 1 паспорта специальности «лучевая диагностика и лучевая терапия».

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. Сеченова (протокол № 05-15 от 20.05.2015).

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации (2 – оригинальные и 1 – клинический случай), 2 в зарубежной печати (тезисы европейских конгрессов).

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 113 страницах машинописи и состоит из введения, четырех глав, в которых представлены обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования и обсуждение результатов исследования, а также выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, который содержит 125 источников (18 отечественных и 107 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 9 таблицами и 12 рисунками, содержит 4 клинических примера.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование проводилось на базе Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова и отделения лучевой диагностики УКБ №1 ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) с 2014 по 2017 гг., в качестве дополнительного архивного материала были привлечены истории болезней пациентов, находившихся на лечении в клинике с 2009 по 2014 гг.

В основную группу вошло 130 пациентов с синдромом ДКМП, средний возраст  $46,8 \pm 11,9$  лет, 95 (73,1%) мужчин. Диагноз «синдром ДКМП» устанавливался на основании следующих критериев: конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка  $>5,5$  см, его фракция выброса (ФВ)  $<45\%$ . У 99,2% пациентов имелась ХСН различной тяжести, средний ФК по NYHA составил 3 [2; 3]. До включения в исследование или в процессе наблюдения 32,3% пациентов были имплантированы различные устройства.

Критериями невключения были: отсутствие ЭхоКГ-признаков синдрома ДКМП, противопоказания к проведению МСКТ (аллергия на йод, скорость клубочковой фильтрации менее 40 мл/минуту), острый инфаркт миокарда/острый коронарный синдром, врожденные пороки сердца (за исключением дефекта межпредсердной перегородки без гемодинамически значимого сброса), ревматические пороки сердца, инфекционный эндокардит давностью менее 6 месяцев, тиреотоксическое сердце,

гипертоническое сердце, гипертрофическая кардиомиопатия, диффузные болезни соединительной ткани, верифицированные системные васкулиты, лимфопролиферативные заболевания, операция на сердце давностью менее 2 месяцев, беременность. Критерием исключения был отказ пациента от участия в исследовании.

Группу сравнения составили 25 пациентов с предположительно невоспалительным, коронарогенным поражением миокарда: средний возраст  $69,5 \pm 8,9$  лет, 16 мужчин. Основные ЭхоКГ-параметры в группе сравнения находились в нормальных пределах. МСКТ сердца выполнялась у них в первую очередь с целью выявления или исключения коронарного атеросклероза, в том числе при отсутствии клинических признаков ишемии.

Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено *общеклиническое обследование*, включавшее в себя сбор жалоб, анамнеза, физическое обследование. При сборе анамнеза оценивались наличие наследственной предрасположенности (внезапная смерть, кардиомиопатии, нарушения ритма и проводимости у ближайших родственников), частота развития инфекционных заболеваний, особенности начала заболевания: давность возникновения, острота развития симптомов, наличие связи с предшествующей инфекцией. Всем пациентам исследовались клинический, биохимический (с определением липидного спектра) и иммунологический [С-реактивный белок (СРБ), антистрептолизин-О, ревматоидный фактор, антитела (АТ) к двуспиральной ДНК, АТ IgM и IgG к кардиолипину] анализы крови, коагулограмма, гормоны щитовидной железы, инфекции (вирусные гепатиты В и С, ВИЧ, сифилис).

Пациентам основной группы проводились *специальные лабораторные исследования*: определение генома кардиотропных вирусов (вирусы простого герпеса 1,2 типов, герпеса зостер, 6,8 типов, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, парвовирус В19) в крови методом ПЦР, определение уровня антикардиальных АТ в крови. *Инструментальное обследование* включало в себя регистрацию ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, трансторакальную ЭхоКГ, рентгенографию органов грудной клетки. При ЭХО-КГ оценивались размеры камер сердца, ФВ, диастолическая функция левого желудочка (ЛЖ), наличие нарушений локальной сократимости, клапанной регургитации, легочной гипертензии, НМЛЖ (с расчетом соотношения толщины компактного и некомпактного слоев).

Всем пациентам была выполнена *МСКТ сердца с контрастированием*. Проведение исследования с отработкой его методики, анализ изображений и интерпретация полученных данных осуществлялись врачом отделения лучевой диагностики, к.м.н. Н.В. Гагариной. Использовался аппарат Toshiba Aquilion ONE (Toshiba, Япония) с шириной детектора 16 см (320 рядов), временем оборота трубки 350 мс. Исследование выполнялось в нативную фазу (для подсчета коронарного кальция и точного определения зоны томографии) и на фоне введения контрастного препарата. Отсроченная фаза для оценки накопления контрастного препарата в миокарде проводилась через 10 минут от артериальной фазы с проспективным сканированием (75% интервала RR). Постобработка включала построение мультипланарных и трехмерных изображений, качественную оценку отсроченного накопления контрастного препарата, степени коронарного атеросклероза, наличия внутрисердечного тромбоза и некомпактного слоя в миокарде. Части пациентам основной группы также были выполнены сцинтиграфия миокарда (n=45), МРТ сердца (n=20), коронароангиография (КАГ) (n=46).

Кроме того, 48 пациентам основной группы выполнено *морфологическое исследование миокарда* (ЭМБ у 29, интраоперационная биопсия у 7, аутопсия у 9, исследование эксплантированного сердца у 3). ЭМБ проводилась под рентгенологическим контролем по стандартной методике, в ходе исследования получали от 2 до 5 биоптатов миокарда правого желудочка (ПЖ): верхушки, свободной стенки и межжелудочковой перегородки, из них 1-4 биоптата направлялись на морфологическое исследование (фиксация раствором формалина), 1 – на вирусологическое исследование методом ПЦР. *Интраоперационная биопсия* проводилась в ходе операции обратного ремоделирования сердца, забирался миокард папиллярной мышцы ЛЖ и ушка левого предсердия (ЛП).

В результате исследования рассчитывалась диагностическая значимость наличия участков отсроченного контрастирования миокарда в диагностике миокардита в сопоставлении с результатами гистологического исследования и методами неинвазивной диагностики (комплексная диагностика, в том числе анализ крови на антикардиальные АТ). В качестве «золотого стандарта» диагностики миокардита использовались данные морфологического исследования. Кроме того, у части

пациентов проведено сопоставление данных, полученных при МСКТ и МРТ сердца с контрастированием.

Контрольное обследование (ЭхоКГ, уровень антикардиальных АТ) проводилось в среднем через 6, 12 месяцев. Основной конечной точкой была летальность в течение срока наблюдения, комбинированной – «смерть + трансплантация сердца». *Срок наблюдения* составил в среднем 12 [6; 38,5] месяцев.

*Статистическая обработка* полученных результатов проводилась с помощью программы SPSS 21. Оценка полученных результатов выполнялась с использованием методов описательной статистики. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как  $M \pm SD$  (среднее  $\pm$  1 стандартное отклонение), в ином случае в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Достоверность различий оценивалась с помощью критериев Стьюдента и Манна-Уитни. Корреляционные взаимосвязи исследовались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, при  $r$  от 0 до  $\pm 0,3$  сила корреляционной связи оценивалась как слабая, от 0,3 до  $\pm 0,7$  – средняя, более  $\pm 0,7$  – сильная. С целью оценки чувствительности и специфичности отдельных признаков был проведен ROC-анализ. Риск оценивался с помощью расчета отношения шансов (ОШ). Для оценки прогностической значимости результатов выполнялся многофакторный анализ. Различия выживаемости оценивались по методу Каплана-Мейера. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования**

*Результаты МСКТ сердца.* При МСКТ сердца с контрастированием у пациентов с синдромом ДКМП были выявлены изменения, имевшие значение в нозологической диагностике и выборе дальнейшей тактики лечения (табл. 1):

1) Атеросклеротическое поражение коронарных артерий – у 31 пациента основной группы выявлены стенозы более 40%; факт стенозирования и его степень подтверждены данными КАГ у 7 больных; у 13 пациентов степень коронарного атеросклероза по данным МСКТ оказалась более выраженной, чем при КАГ.

2) Синдром НМЛЖ диагностирован с помощью МСКТ согласно общепринятым визуальным критериям у 26 (20%) пациентов с синдромом ДКМП, причем у 19 из них

достоверный диагноз был поставлен впервые. Повышенная трабекулярность миокарда ЛЖ выявлена у 16 больных.

Таблица 1

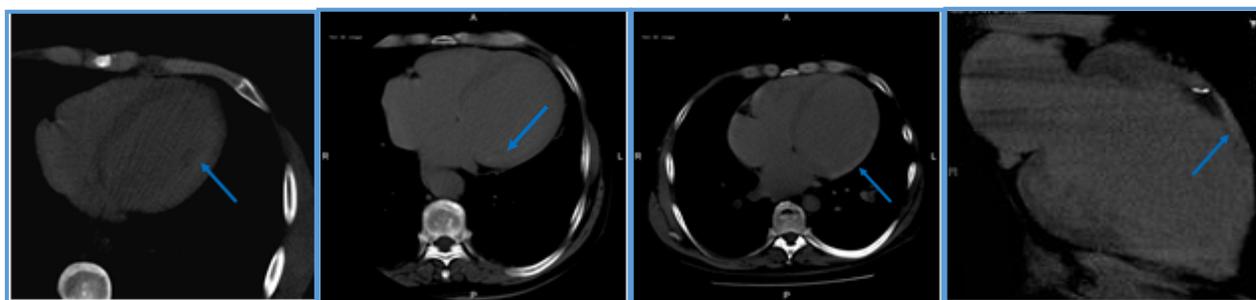
**Виды отсроченного контрастирования и другие изменения по данным МСКТ сердца с контрастированием в основной группе и группе сравнения**

МСКТ с контрастированием		Основная группа (n=130)		Группа сравнения (n=25)	
		n	%	n	%
-	нет отсроченного контрастирования	49	37,7	20	100
<b>1 тип</b>	пониженное накопление контрастного препарата	2	1,5	0	0
<b>2 тип</b>	субэндокардиальное отсроченное контрастирование	8	6,2	0	0
<b>3 тип</b>	интрамуральное отсроченное контрастирование	4	3,1	0	0
<b>4 тип</b>	субэпикардиальное отсроченное контрастирование	52	40,0	0	0
<b>5 тип</b>	трансмуральное отсроченное контрастирование	15	11,5	0	0
Наличие стенозов коронарных артерий более 40%		31	23,8	25	100
<i>Подтвержден по данным КАГ у n пациентов</i>		15	11,5	7	28,0
Синдром некомпактного миокарда ЛЖ		26	20,0	1	4,0
Внутрисердечный тромбоз (ЛП, ПП, ЛЖ)		14	10,8	0	0
Морфологическая верификация диагноза		48	36,9	0	0

3) Признаки АДПЖ при МСКТ сердца выявлены у 2 из 4 пациентов основной группы, которым в итоге поставлен этот диагноз – увеличение объема ПЖ, наличие аневризматических выпячиваний свободной стенки ПЖ.

4) Внутрисердечный тромбоз – выявлен у 14 больных (10,8%), в том числе тромбоз ушка ЛП у 7 пациентов, пристеночный тромбоз ЛЖ у 9, тромбоз полости правого предсердия (ПП) у 2.

5) Участки отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде – отмечены у 79 (60,8%) пациентов. Для удобства дальнейшего количественного анализа была сформулирована классификация (шкала) типов отсроченного контрастирования в зависимости от его локализации: 1 тип – пониженное накопление контрастного препарата, 2 тип – субэндокардиальное отсроченное контрастирование, 3 тип – интрамиокардиальное, 4 тип – субэпикардиальное и 5 тип – трансмуральное отсроченное контрастирование (рис. 1). Наиболее часто у пациентов с синдромом ДКМП выявлялись субэпикардиальное (40,0%) и трансмуральное (11,5%) отсроченное контрастирование (табл. 1).



**Рисунок 1. Различные типы отсроченного контрастирования при МСКТ сердца**  
 Слева направо – субэндокардиальный; интрамиокардиальный; субэпикардиальный; трансмуральный типы отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде ЛЖ (указаны стрелками).

*Сопоставление данных МСКТ и МРТ сердца.* У 20 пациентов проведено сопоставление данных МСКТ и МРТ сердца. Совпадение данных МСКТ и МРТ сердца (наличие либо отсутствие отсроченного контрастирования) выявлено в 70% случаев.

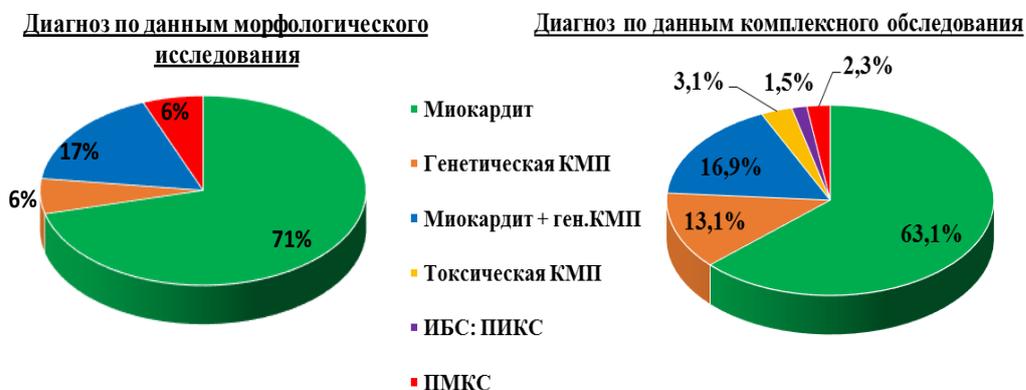
*Сопоставление с результатами МСКТ в группе сравнения.* В группе сравнения при МСКТ диагностирована различная степень коронарного атеросклероза (стенозы >40% согласно критериям включения), подтвержденная у 7 пациентов, которым выполнена КАГ; в одном случае степень коронарного атеросклероза при КАГ оказалась менее выраженной, что может быть связано с кальцинозом коронарных артерий. Отсроченного контрастирования в группе сравнения не выявлено ни у одного больного. У одной пациентки без признаков синдрома ДКМП выявлены критерии НМЛЖ. Таким образом, отсутствие отсроченного контрастирования миокарда у больных с коронарным атеросклерозом позволило расценить этот феномен как

специфичный для воспалительного/фиброзного поражения миокарда. Проверка этой гипотезы была проведена при сопоставлении результатов МСКТ с данными морфологического исследования миокарда у пациентов с синдромом ДКМП.

*Результаты нозологической диагностики у пациентов с синдромом ДКМП.*

По данным морфологического исследования (выполнено 48 больным основной группы) активный/пограничный миокардит на основании Далласских критериев диагностирован у 34 пациентов, его сочетание с генетическими кардиомиопатиями (КМП) – еще у 8 больных, у 3 пациентов выявлена картина изолированной первичной ДКМП и еще у 3 пациентов - постмиокардитический кардиосклероз (рис.2, слева). Пациенты с морфологически верифицированным диагнозом миокардита имели различную степень его гистологической активности: 64,6% пациентов установлен диагноз активного миокардита.

Вирусный геном в миокарде обнаружен у 50% больных, при этом преобладал парвовирус В19 (68%), также были выявлены вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса 1,2 и 6 типов.



**Рисунок 2. Нозологическая структура больных с синдромом ДКМП**

КМП – кардиомиопатия, ПМКС – постмиокардитический кардиосклероз, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

По данным комплексного обследования (на основании разработанного ранее алгоритма [Осипова Ю.В., Благова О.В., Недоступ А.В. и др., 2015 г.]) миокардит как причина синдрома ДКМП диагностирован у 82 пациентов основной группы (63,1%), его сочетание с генетическими кардиомиопатиями – у 22 (16,9%), изолированная

первичная ДКМП у 17 (13,1%), токсическая (алкогольная) кардиомиопатия у 4 (3,1%), постмиокардитический кардиосклероз у 3 (2,3%); кроме того, у 2 больных (1,5%), несмотря на отсутствие исходных данных, диагностирован постинфарктный кардиосклероз (рис.2, справа).

Среди генетически детерминированных форм синдрома ДКМП (как изолированных, так и в сочетании с миокардитом) преобладал НМЛЖ (n=31); кроме того, были диагностированы АДПЖ (n=4), миодистрофия Эмери-Дрейфуса (n=1) и неуточненные системные миопатии (n=2). Патогенные мутации в генах миозин-связывающего протеина С 3 типа, ламина, дистобревина, десмоплакина на сегодняшний день выявлены у 5 больных, у остальных пациентов генетическая диагностика продолжается.

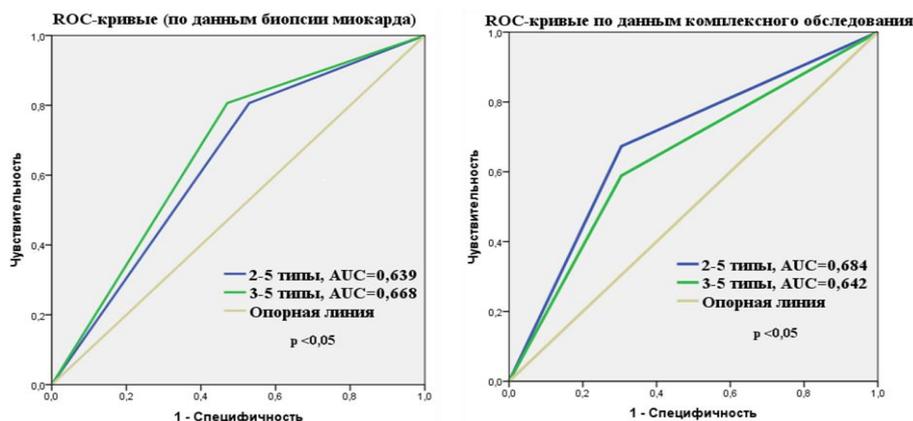
*Диагностическая значимость МСКТ* представлена в таблице 2. Метод обладал высокой чувствительностью и положительной предсказательной ценностью (при сопоставлении с биопсией в диагностике активного миокардита), которые практически не отличались при учете любого типа отсроченного накопления или только 3, 4, 5 типов, абсолютно преобладавших у больных с синдромом ДКМП.

В то же время диагностическая значимость МСКТ в верификации любого миокардита (морфологически верифицированного различной степени активности или диагностированного при неинвазивном обследовании) была несколько ниже – отмечена лишь высокая положительная предсказательная ценность различных типов отсроченного контрастирования. При расчете диагностической значимости феномена отсроченного контрастирования у всех больных (основной группы и группы сравнения) отмечена его наибольшая специфичность и положительная предсказательная ценность в диагностике миокардита.

**Диагностическая значимость различных типов отсроченного контрастирования в выявлении миокардита у больных с синдромом ДКМП**

<b>Диагностика миокардита</b>	<b>Чувствительность</b>	<b>Специфичность</b>	<b>+ предсказательная ценность</b>	<b>- предсказательная ценность</b>
любой тип отсроченного накопления – морфологически активный миокардит	80,6%	47,1%	73,5%	57,1%
3,4,5 типы отсроченного накопления – морфологически активный миокардит	80,6%	52,9%	75,8%	64,3%
любой тип отсроченного накопления (у всех больных основной группы) – миокардит	68,3%	61,5%	87,7%	32,7%
3,4,5 типы отсроченного накопления (у всех больных основной группы) – миокардит	57,7%	61,5%	85,7%	26,7%
любой тип отсроченного накопления (у больных основной группы и группы сравнения) – миокардит	68,3%	80,4%	87,7%	55,4%
3,4,5 типы отсроченного накопления (у больных основной группы и группы сравнения) – миокардит	57,7%	61,5%	85,7%	48,2%

При проведении ROC-анализа для оценки диагностической значимости различных типов отсроченного контрастирования миокарда в выявлении миокардита сила математических моделей для всех измеренных показателей была средней (площадь под кривой – AUC 0,6-0,7, рис. 3).



**Рисунок 3. ROC-кривые диагностической значимости различных типов отсроченного контрастирования миокарда при МСКТ в верификации активного миокардита (по данным биопсии, слева) и всех вариантов миокардита (по данным комплексного обследования, справа)**

*Корреляции результатов МСКТ с отдельными клиническими параметрами.*

Проведено сопоставление результатов МСКТ с отдельными клиническими, структурно-функциональными и лабораторными параметрами. Наличие 2, 3, 4, 5 типов отсроченного контрастирования достоверно чаще выявлялось у пациентов с полной анамнестической триадой или ее отдельными компонентами: острым появлением симптомов болезни (в большинстве случаев – одышки), четкой связью дебюта заболевания с перенесенной инфекцией и давностью симптомов менее года ( $p < 0,05$ ), коррелировало с выраженностью структурно-функциональных нарушений: достоверно более тяжелой стадией ХСН (ПБ [ПА; ПБ] в сравнении с ПА [ПА; ПБ],  $p < 0,05$ ), меньшим значением ФВ ЛЖ ( $28,5 \pm 9,9\%$  в сравнении с  $31,9 \pm 8,1\%$ ,  $p < 0,05$ ); лабораторными признаками: достоверно чаще в группе с 2, 3, 4, 5 типами отсроченного контрастирования определялся повышенный уровень СРБ ( $p < 0,05$ ). Данные корреляции не были сильными, однако отмечены независимо от основного нозологического диагноза, что свидетельствует о самостоятельной связи выраженности отсроченного накопления со степенью дисфункции миокарда.

*Оценка конечных точек исследования.*

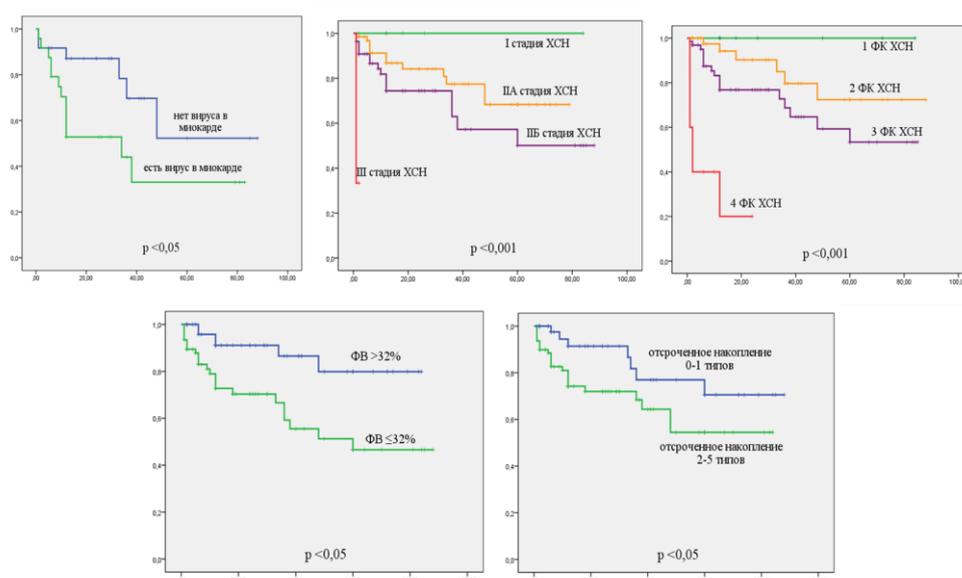
При среднем сроке наблюдения за пациентами с синдромом ДКМП один год (12 [6; 38,5] месяцев) имелись существенные различия по длительности наблюдения за отдельными больными – от минимальной (в случае гибели пациента в течение первого месяца наблюдения) до 7,5 лет максимально. За все время наблюдения умерли 30

пациентов (23,1% основной группы). Не считая умерших на ранних сроках (21 больной), отметки наблюдения в один год достигли 79 пациентов; соответственно, летальность на этом этапе может оцениваться в 21%. Таким образом, оба показателя (летальность при среднем сроке наблюдения и сроке наблюдения в один год) очень близки друг к другу.

Суммарной конечной точки «смерть + трансплантация» за весь период наблюдения достигли 33 пациента (25,4%) – трансплантация сердца в связи с терминальной ХСН была выполнена пятерым, трое из них живы (двое погибли в раннем послеоперационном периоде). Основными причинами смерти явились терминальная ХСН, тромбоэмболические осложнения, пневмония и внезапная аритмическая смерть, которые могут рассматриваться как непосредственные осложнения основного заболевания. Лишь в одном случае причиной смерти стало заболевание, не связанное с ДКМП (рак желудка с метастазами).

Пациентам проводилось как медикаментозное (кардиотропная, противовирусная, иммуносупрессивная терапия и пр.), так и хирургическое лечение (имплантация различных устройств, радиочастотная абляция, операция обратного ремоделирования сердца и пр.)

Независимо от видов лечения ряд ключевых параметров (среди них и тип контрастирования при МСКТ) имел достоверную связь с летальностью у больных с синдромом ДКМП (рис. 4).

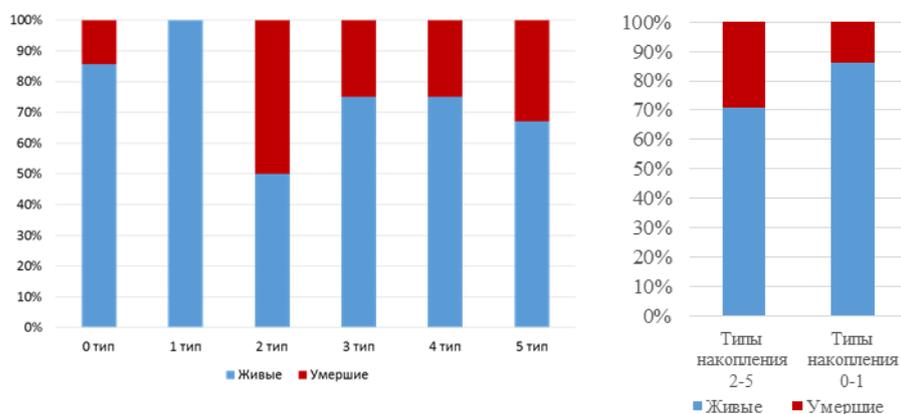


**Рисунок 4. Кривые дожития больных с синдромом ДКМП в зависимости от влияния различных факторов**

*Оценка прогностической значимости МСКТ сердца с контрастированием в сопоставлении с другими факторами.*

Достоверно более высокая летальность отмечена у больных со всеми (типы 2-5) типами отсроченного контрастирования по данным МСКТ в сопоставлении с отсутствием контрастирования и пониженным контрастированием (типы 0-1): 13,7% в сравнении с 29,1%,  $p < 0,05$  (рис. 5). Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предсказательная ценность 2, 3, 4, 5 типов в предсказании смерти составили соответственно 76,7%, 44,0%, 29,1% и 86,3%. Отношение шансов (ОШ) смерти при наличии 2, 3, 4, 5 типов контрастирования составило 2,58 (95% ДИ 1,015-6,567,  $p < 0,05$ ).

Наиболее значимым предиктором смерти оказалась сократительная способность миокарда. С помощью ROC-анализа было установлено пограничное значение ФВ (32%), при снижении ФВ ниже которого вероятность смерти была достоверно выше, чем при бóльших значениях (чувствительность 80%, специфичность 58%, AUC 0,640,  $p < 0,001$ ).



**Рисунок 5. Частота летальных исходов в зависимости от наличия отсроченного контрастирования и его типа**

При многофакторном анализе (линейная регрессия) получена комбинация факторов, показавшая наилучшую предсказательную способность – сочетание ФВ, ФК ХСН, острое начало и стадия ХСН (максимальное значение поправленного квадрата коэффициента корреляции – 0,231, при  $p < 0,001$ ), при использовании ROC-анализа для этой комбинации факторов – AUC 0,803,

$p < 0,001$ . Добавление 2, 3, 4, 5 типов отсроченного контрастирования приводило к снижению значения поправленного коэффициента корреляции и было диагностически незначимым. ФВ вносила максимальный вклад в общий многофакторный анализ (максимальный статистически достоверный коэффициент корреляции) и обладала значимой предсказательной ценностью.

### **Выводы:**

1. При МСКТ сердца с контрастированием отсроченное накопление контрастного препарата в различных слоях миокарда выявлено у 60,8% больных с синдромом ДКМП, в то время как в группе сравнения (у пациентов с коронарным атеросклерозом без признаков ДКМП) отсроченного накопления не выявлено ни разу. Преобладающим типом отсроченного контрастирования явилось субэпикардальное накопление в различных стенках левого желудочка (4 тип по предложенной нами шкале, 65,8% случаев накопления); отмечены также участки пониженного накопления (1 тип, 1,5% основной группы), субэндокардальное (2 тип, 10,1% случаев накопления), интрамиокардальное (3 тип, 5,1% случаев накопления) и трансмуральное накопление (5 тип, 19% случаев накопления).

2. Миокардит как причина синдрома ДКМП диагностирован по результатам морфологического исследования миокарда в 70,8% случаев, по результатам комплексного обследования – в 63,1% случаев; его сочетание с различными генетическими кардиомиопатиями – в 16,7% и 16,9% соответственно. Вирусный геном (преимущественно парвовирус В19) в миокарде отмечен у 50% больных. Частота выявления синдрома некомпактного миокарда при МСКТ у больных с синдромом ДКМП составила 20%, признаков АДПЖ 1,5%, стенозов коронарных артерий более 40% в сочетании с миокардитом – 23,8%.

3. Определена диагностическая значимость МСКТ сердца с оценкой отсроченного накопления контрастного препарата в верификации миокардита как причины синдрома ДКМП: чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предсказательная ценность всех типов (типы 2-5) отсроченного накопления в выявлении морфологически активного миокардита составили 80,6%, 47,1%, 73,5%, 57,1%; 3, 4, 5 типов (интрамиокардального, субэпикардального и трансмурального) –

80,6%, 52,9%, 75,8%, 64,3%. Феномен отсроченного накопления может отражать наличие воспаления, отека и фиброза в интерстиции.

4. При сопоставлении с данными комплексного обследования значимость 2, 3, 4, 5 типов отсроченного накопления в диагностике миокардита составила 68,3%, 61,5%, 87,7% и 32,7%, 3, 4, 5 типов – 57,7%, 61,5%, 85,7% и 26,7%, отличаясь в первую очередь положительной предсказательной ценностью. Кроме того, отмечается корреляция всех типов отсроченного контрастирования с анамнестическими, структурно-функциональными, лабораторными и морфологическими параметрами. Наличие/отсутствие отсроченного накопления при сопоставлении данных МРТ и МСКТ совпало в 70% случаев (данные по 20 пациентам).

5. Общая летальность составила 23,1% (30 больных) при среднем сроке наблюдения 12 [6; 38,5] месяцев, показатель «смерть + трансплантация» - 25,4%. Наличие всех типов отсроченного контрастирования при МСКТ сопровождалось достоверно большей смертностью в сравнении с 0-1 типами контрастирования: 29,1% vs 13,7%,  $p < 0,05$  (ОШ 2,58, 95% ДИ 1,015-6,567,  $p < 0,05$ ), однако это влияние было в первую очередь связано с более низкой ФВ.

6. МСКТ сердца с КТ-ангиографией коронарных артерий и одновременной оценкой отсроченного контрастирования миокарда может использоваться для неинвазивной дифференциальной диагностики причин синдрома ДКМП (миокардита, коронарного атеросклероза с рубцовым поражением миокарда, синдрома некомпактного миокарда левого желудочка), в том числе при наличии противопоказаний к проведению МРТ, и для определения его прогноза.

### **Практические рекомендации:**

1. МСКТ сердца с контрастированием и оценкой отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде через 10 минут после его введения следует использовать у больных с синдромом ДКМП, в том числе при наличии противопоказаний к проведению МРТ сердца. Преимуществом МСКТ является возможность одновременного выполнения КТ-ангиографии.

2. Показаниями к проведению МСКТ сердца с контрастированием являются необходимость исключения коронарного атеросклероза и рубцового поражения миокарда у больных с их низкой вероятностью, уточнения нозологической природы

синдрома ДКМП (выявления признаков миокардита, некомпактного миокарда, АДПЖ), показаний к проведению инвазивных исследований (коронарографии, биопсии миокарда) и оценка прогноза заболевания.

3. При оценке отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде целесообразно использование предложенной классификации типов отсроченного контрастирования: 1 тип – пониженное накопление, 2 тип – субэндокардиальное накопление, 3 тип – интрамиокардиальное, 4 тип – субэпикардиальное и 5 тип – трансмуральное накопление контрастного препарата.

4. Выявление при МСКТ сердца 3, 4, 5 типов накопления контрастного препарата в миокарде (интрамурального, субэпикардиального и трансмурального) у больных с синдромом ДКМП свидетельствует в пользу миокардита и должно использоваться в определении показаний к проведению эндомиокардиальной биопсии, назначению иммуносупрессивной терапии и определении прогноза (возможно, показаний к имплантации ИКД) у больных с синдромом ДКМП.

5. Развернутый протокол результатов МСКТ сердца с контрастированием у больных с синдромом ДКМП должен включать описание результатов КТ-ангиографии, определение кальциевого индекса, указание на наличие или отсутствие внутрисердечного тромбоза, некомпактного миокарда, жировых включений в миокарде, толщины и размеров камер сердца, жидкости в полости перикарда, а также наличия отсроченного контрастирования в миокарде и описание его вида.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Алиева И.Н.**, Благова О.В., Гагарина Н.В., Недоступ А.В., Терновой С.К., Коган Е.А., Сулимов В.А. Мультиспиральная компьютерная томография сердца при синдроме ДКМП: роль в диагностике миокардита в сопоставлении с морфологическим исследованием миокарда // Материалы Российского национального конгресса кардиологов, г. Москва, 22-25 сентября 2015 г. – с. 56-57.

2. **Алиева И.Н.**, Благова О.В., Гагарина Н.В., Недоступ А.В., Терновой С.К., Коган Е.А. Синдром ДКМП: роль мультиспиральной компьютерной томографии сердца в диагностике в сопоставлении с биопсией миокарда // Тезисы VII Международного конгресса "Кардиология на перекрестке наук", XI Международного симпозиума по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIII ежегодной научно-

практической конференции «Актуальные вопросы кардиологии», г. Нижний-Новгород, 11-13 мая 2016 г. – с. 22-23.

3. **Алиева И.Н.**, Благова О.В., Гагарина Н.В., Недоступ А.В., Терновой С.К., Коган Е.А. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в уточнении этиологии синдрома дилатационной кардиомиопатии в сопоставлении с морфологическим исследованием миокарда // Материалы VIII Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Медицинская диагностика – 2016» и X Юбилейного Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2016», г. Москва, 24-26 мая 2016 г. – с. 64-65.

4. **Алиева И.Н.**, Благова О.В., Гагарина Н.В., Коган Е.А., Недоступ А.В., Терновой С.К. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике миокардита у больных с синдромом ДКМП в сопоставлении с биопсией миокарда // Материалы Российского национального конгресса кардиологов, г.Екатеринбург, 20-23 сентября 2016 г. – с. 357.

5. **Алиева И.Н.**, Благова О.В., Гагарина Н.В., Коган Е.А., Недоступ А.В., Терновой С.К. Синдром ДКМП: роль мультиспиральной компьютерной томографии сердца в диагностике миокардита в сопоставлении с биопсией миокарда // XI Национальный конгресс терапевтов, сборник материалов, г.Москва, 23-25 ноября 2016 г. – с. 6-7.

6. **Alieva I.N.**, Blagova O.V., Gagarina N.V., Nedostup A.V., Kogan E.A., Sulimov V.A., Ternovoi S.K. Multidetector computed tomography in dilated cardiomyopathy in comparison with myocardial biopsy: its significance in myocarditis detection and prognosis // International Conference on Nuclear Cardiology & Cardiac CT, Vienna, 7-9 may 2017. European Heart Journal. Cardiovascular Imaging – Т. 18. – № S1. – с. i77.

7. **Алиева И.Н.**, Благова О.В., Гагарина Н.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Седов В.П., Кадочникова В.В., Донников А.Е., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Терновой С.К. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике миокардита и определении прогноза у больных с синдромом дилатационной кардиомиопатии в сопоставлении с биопсией миокарда // **Российский кардиологический журнал** – 2017. – Т. 22. – №2 – с. 39-49.

8. **Алиева И.Н.**, Благова О.В., Гагарина Н.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Седов В.П., Кадочникова В.В., Донников А.Е., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Терновой

С.К. Мультиспиральная компьютерная томография сердца при синдроме дилатационной кардиомиопатии: возможности в верификации миокардита (по сравнению с биопсией миокарда) и оценке прогноза // **Терапевтический архив** – 2017. – Т.89. – № 12 – с. 15-27.

9. **Алиева И.Н.**, Благова О.В., Гагарина Н.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Седов В.П., Кадочникова В.В., Донников А.Е., Зайденов В.А., Терновой С.К. Мультиспиральная компьютерная томография сердца при синдроме ДКМП: возможности в диагностике миокардита (в сравнении с биопсией) и оценке прогноза // Материалы Российского национального конгресса кардиологов, г.Санкт-Петербург, 24-27 октября 2017 г. – с. 382.

10. Благова О. В., **Алиева И. Н.**, Недоступ А. В., Сулимов В. А., Коган Е. А., Шестак А.Г., Затейщиков Д.А., Заклязьминская Е.В. Первичная (генетически детерминированная) дилатационная кардиомиопатия у пациента с новой мутацией в гене ламина: клинико-морфологическая диагностика и лечение // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика** – 2017. – Т. 16. – №4 – с. 76-82.

11. **Alieva I.N.**, Blagova O.V., Gagarina N.V., Nedostup A.V., Kogan E.A., Sulimov V.A., Ternovoy S.K. The significance of computed tomography with late contrast enhancement in diagnosis of myocarditis and prognosis in dilated cardiomyopathy syndrome // European Heart Failure Congress, 26-29 may 2018. European Journal of Heart Failure Supplements – Т. 20. – № S1. – с.492.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АДПЖ – аритмогенная дисплазия правого желудочка

АТ – антитела

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КАГ – коронароангиография

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ПП – правое предсердие

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НМЛЖ – некомпактный миокард левого желудочка

ОШ – отношение шансов

ПЖ – правый желудочек

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СРБ – С-реактивный белок

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия

ЭхоКГ – эхокардиография

AUC (area under curve) – площадь под кривой в ROC-анализе