

## ВОЗМОЖНОСТИ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ МИОКАРДИТА И ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В СОПОСТАВЛЕНИИ С БИОПСИЕЙ МИОКАРДА

Алиева И. Н.<sup>1</sup>, Благова О. В.<sup>1</sup>, Гагарина Н. В.<sup>1</sup>, Недоступ А. В.<sup>1</sup>, Коган Е. А.<sup>1</sup>, Седов В. П.<sup>1</sup>, Кадочникова В. В.<sup>2</sup>, Донников А. Е.<sup>2</sup>, Зайденов В. А.<sup>3</sup>, Куприянова А. Г.<sup>4</sup>, Терновой С. К.<sup>1</sup>

**Цель.** Изучить возможности мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца с контрастированием в диагностике миокардита у больных с синдромом дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) в сопоставлении с данными морфологического исследования миокарда.

**Материал и методы.** В основную группу вошли 127 пациентов (92 мужчины, 46,9±11,8 лет) с синдромом ДКМП (средний конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) 6,6±0,8 см, средняя фракция выброса (ФВ) 29,7±9,5%, 3 [2; 3] ФК по NYHA). Всем проведена 320-срезовая МСКТ сердца с в/в контрастированием, 50 пациентам выполнено морфологическое исследование миокарда (эндомиокардиальная биопсия у 30, интраоперационная у 7, аутопсия у 9, исследование эксплантационного сердца у 4). Проводились также определение маркеров вирусной инфекции, уровня антикардиальных антител, ЭхоКГ (всем пациентам), сцинтиграфия (n=42), магнитно-резонансная томография (МРТ) (n=21), коронарография (КАГ, n=48). Группу сравнения составили 18 пациентов (12 мужчин, 69,2±8,5 лет) с наличием коронарного атеросклероза (стенозы от 40%) по данным МСКТ и отсутствием критериев ДКМП (средний КДР ЛЖ 4,7±0,5 см, средняя ФВ 59,3±4,9%, 0 [0; 2] ФК по NYHA).

**Результаты.** По данным комплексного обследования миокардит как причина синдрома ДКМП диагностирован у 79 (62,2%) пациента основной группы, его сочетание с генетическими кардиомиопатиями — еще у 19 (15%). При МСКТ сердца участки пониженного накопления выявлены у 4 пациентов основной группы (3,1%, 1 тип по предложенной нами шкале оценки), отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде — у 72 (56,7%) пациентов: у 12 субэндокардиальное (2 тип), у 4 интрамиокардиальное (3 тип), у 44 субэпикардиальное (4 тип), у 12 трансмуральное (5 тип); у 51 пациента не отмечено отсроченного накопления. В группе сравнения отсроченного контрастирования не отмечено ни у одного больного. Чувствительность и специфичность всех типов отсроченного накопления в выявлении миокардита составили 63,3% и 78,7%, положительная и отрицательная предсказательная ценность 86,1% и 50,7%, субэпикардиального и трансмурального типов — 49,0%, 83,0%, 85,7%, 43,8%, соответственно. При сопоставлении данных МСКТ непосредственно с морфологическим исследованием миокарда диагностическая значимость всех типов отсроченного накопления в выявлении миокардита составила 66,7%, 84,6%, 87,5%, 61,1%, субэпикардиального и трансмурального типов — 52,4%, 92,3%, 91,7%, 54,5%.

При МСКТ в основной группе выявлены также некомпактный миокард (n=29, 22,8%), коронарный атеросклероз (n=33, 26,0%), который подтвержден данными КАГ у 16 пациентов. Наличие/отсутствие отсроченного накопления при сопоставлении данных МРТ и МСКТ совпало у 11 из 21 пациента. У пациентов с ДКМП все типы отсроченного накопления по предложенной нами шкале коррелировали с: 1) диагностическими признаками: давностью болезни (r=-0,185, p<0,05), острым началом (r=0,196, p<0,05), связью дебюта заболевания с инфекцией (r=0,332, p<0,001); 2) функциональными признаками: классом сердечной недостаточности (r=0,183, p<0,05), VT1 (r=-0,303; p<0,05); 3) смертностью (r=0,176, p<0,05).

**Заключение.** МСКТ с оценкой отсроченного контрастирования (и одновременной КТ-ангиографией коронарных артерий) может использоваться для

неинвазивной диагностики миокардита у пациентов с синдромом ДКМП, в том числе при наличии противопоказаний к проведению МРТ. Отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде коррелирует с наличием миокардита, степенью функциональных нарушений и прогнозом.

**Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 39–49**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-39-49>

**Ключевые слова:** дилатационная кардиомиопатия, миокардит, эндомиокардиальная биопсия, мультиспиральная компьютерная томография сердца, отсроченное контрастирование.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет (ПМГМУ) им. И. М. Сеченова, Москва; <sup>2</sup>НПФ «ДНК-технология», Москва; <sup>3</sup>ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова, Москва; <sup>4</sup>Научно-Исследовательский Клинический Институт Педиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Алиева И. Н.\* — врач кардиологического отделения Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова, аспирант кафедры факультетской терапии № 1, Благова О. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Гагарина Н. В. — к.м.н., врач отделения лучевой диагностики, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Коган Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А. И. Струкова лечебного факультета, Седов В. П. д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики лечебного факультета, Кадочникова В. В. — к.б.н., с.н.с., Донников А. Е. — к.м.н., с.н.с., Зайденов В. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории иммуногистохимии, Куприянова А. Г. — к.м.н., зав. лабораторией патоморфологии и иммунологии, Терновой С. К. — академик РАН, профессор, д.м.н., зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [Ind1ra@mail.ru](mailto:Ind1ra@mail.ru)

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронароангиография, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОП — относительный риск, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия.

Рукопись получена 10.01.2017

Рецензия получена 12.01.2017

Принята к публикации 19.01.2017

## MULTISPIRAL COMPUTED TOMOGRAPHY VERSUS MYOCARDIAL BIOPSY IN DIAGNOSTICS OF MYOCARDITIS AND PROGNOSIS EVALUATION OF DILATION CARDIOMYOPATHY SYNDROME

Alieva I. N.<sup>1</sup>, Blagova O. V.<sup>1</sup>, Gagarina N. V.<sup>1</sup>, Nedostup A. V.<sup>1</sup>, Kogan E. A.<sup>1</sup>, Sedov V. P.<sup>1</sup>, Kadochnikova V. V.<sup>2</sup>, Donnikov A. E.<sup>2</sup>, Zaydenov V. A.<sup>3</sup>, Kupriyanova A. G.<sup>4</sup>, Ternovoy S. K.<sup>1</sup>

**Aim.** To study the role of contrast-enhanced multispiral computed tomography (MSCT) of the heart in diagnostics of myocarditis in patients with the syndrome of dilation cardiomyopathy (DCMP) comparing to morphological investigation of myocardium.

**Material and methods.** Into the main group of study, 127 patients included (92 males, 46,9±11,8 y.o.) with DCMP syndrome (mean end diastolic size (EDS) of the left ventricle (LV) 6,6±0,8 cm, mean ejection fraction (EF) 29,7±9,5%, 3 [2; 3] FC by NYHA). All underwent 320-slice MSCT of the heart with i.v. contrast,

50 underwent morphological investigation of myocardium (endomyocardial biopsy in 30, intraoperative in 7, autopsy in 9, explanted heart study in 4). Also, viral infection markers were studied, as the level of anticardiac antibodies, EchoCG (all patients), scintigraphy (n=42), magnetite-resonance tomography (MRI) (n=21), coronary arteriography (CAG, n=48). Comparison group included 18 patients (12 males, 69,2±8,5 y.o.) with coronary atherosclerosis (stenosis form 40%) by MSCT and absence of DCMP criteria (mean EDS LV 4,7±0,5 cm, mean EF LV 59,3±4,9%, 0 [0; 2] FC by NYHA).

**Results.** By the data from complex investigation, myocarditis as the main cause of DCMP syndrome was diagnosed in 79 (62,2%) patients of the main group, its comorbidity with genetic cardiomyopathies — in 19 else (15%). In MSCT of the heart the areas of lower accumulation were found in 4 patients from main group (3,1%, type 1 by the proposed evaluation score), delayed accumulation of the contrast in myocardium — in 72 (56,7%) patients: in 12 subendocardial (type 2), in 4 intramyocardial (type 3), in 44 subepicardial (type 4), in 12 transmural (type 5); in 51 patient there was no delayed accumulation. Sensitivity and specificity of all types of delayed accumulation in diagnostics of myocarditis were 63,3% and 78,7%, positive and negative predictive value 86,1% and 50,7%, subepicardial and transmural types — 49,0%, 83,0%, 85,7%, 43,8%, respectively. While comparing the data of MSCT directly with morphological study of myocardium, diagnostic significance of all types of delayed accumulation in myocarditis revealing was 66,7%, 84,6%, 87,5%, 61,1%, subepicardial and transmural types — 52,4%, 92,3%, 91,7%, 54,5%, respectively.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — это поражение миокарда с расширением левого или обоих желудочков сердца, нарушением сократительной функции миокарда и нормальной толщиной стенок левого желудочка (ЛЖ), не вызванное артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС) или пороками сердца и характеризующееся развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1].

К развитию картины ДКМП может приводить множество причин и их сочетаний. Нам представляется, что на этапе выяснения этих причин более точен и удобен термин “синдром ДКМП” [1, 2], который должен рассматриваться как “входной диагноз” у всех пациентов с дилатацией камер сердца и снижением сократимости неуточненного генеза. В качестве возможных причин синдрома ДКМП рассматривают токсические факторы, эндокринные заболевания, инфекции, аутоиммунные заболевания, перипаритальную кардиомиопатию, синдром некомпактного миокарда ЛЖ, бивентрикулярный вариант аритмогенной дисплазии правого желудочка (ПЖ) [1]. В основе собственно ДКМП как отдельной нозологической формы лежат генетические или неустановленные причины.

ДКМП встречается во всех странах мира, поражает преимущественно лиц трудоспособного возраста, приводит к их стойкой инвалидизации, преждевременной смерти, а также в настоящее время является одной из главных причин, ведущих к трансплантации сердца. Заболеваемость ДКМП составляет 5-7,5 случаев на 100 тыс населения в год [3]. На долю ДКМП как причины развития ХСН приходится 11% наблюдений [4]. По данным эндомикардиальной

By MSCT in the main group also the non-compaction myocardium was found (n=29, 22,8%), coronary atherosclerosis (n=33, 26,0%), confirmed by CAG in 16 patients. Presence/absence of delayed accumulation by our proposed score correlated with 1) diagnostic signs: duration of illness (r=-0,185, p<0,05), acute onset (r=0,196, p<0,05), connection of onset and infection (r=0,332, p<0,001); 2) functional signs as the class of heart failure (r=0,183, p<0,05), VTI (r=-0,303; p<0,05); 3) mortality rate (r=0,176, p<0,05).

**Conclusion.** MSCT with the evaluation of delayed contrast accumulation (and synchronic CT-angiography of coronary arteries) can be used for non-invasive diagnostics of myocarditis in patients with DCMP syndrome, including if MRI contraindicated. Delayed accumulation of contrast in myocardium correlates with myocarditis presence, the grade of functional disorder and prognosis.

**Russ J Cardiol 2017, 2 (142): 39–49**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-39-49>

**Key words:** dilation cardiomyopathy, myocarditis, endomyocardial biopsy, multispiral computed tomography of the heart, delayed contrasting.

<sup>1</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; <sup>2</sup>SPC “DNA-technology”, Moscow; <sup>3</sup>FC Shumakov Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow; <sup>4</sup>SR Clinical Institute for Pediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

биопсии (ЭМБ) одной из основных причин синдрома ДКМП является миокардит, частота выявления которого варьирует от 9 до 64% [5].

Миокардиты отличаются выраженным клиническим полиморфизмом, развитие синдрома ДКМП является одним из наиболее тяжелых и неблагоприятных вариантов течения этого заболевания. Частота миокардитов различна по данным разных исследований: они составляют 20-30% всех некоронарогенных заболеваний сердца [6, 7], при острых вирусных инфекциях развиваются в 10% случаев [8]. При патологоанатомических исследованиях миокардит диагностируется от 1-9% в популяции [9] до 42% у лиц, умерших в возрасте моложе 35 лет по неизвестной причине [10, 11].

Клиническая диагностика миокардитов сложна, “золотым стандартом” по-прежнему остается биопсия миокарда, которая далеко не всегда выполнима. Из неинвазивных методик наиболее информативной считается магнитно-резонансная томография (МРТ) с в/в контрастированием. Используется феномен “отсроченного контрастирования” миокарда для диагностики различных инфекционных, воспалительных, генетических заболеваний миокарда, кардиомиопатий [12]. Однако ее чувствительность и специфичность составляют от 50% до 90% и существенно снижаются при хронических формах миокардита [13], которые чаще всего и лежат в основе синдрома ДКМП. Проведение МРТ на сегодняшний день противопоказано пациентам с имплантированными электронными устройствами, которые широко используются у больных с миокардитами.

В этой ситуации применение другого современного метода визуализации — мультиспиральной ком-

пьютерной томографии (МСКТ) сердца — приобретает особый интерес. В отличие от МРТ, метод не только может использоваться у пациентов с имплантированными электронными устройствами, но и позволяет одновременно проводить оценку состояния коронарных артерий, которая необходима при синдроме ДКМП. Есть несколько работ по изучению феномена “отсроченного контрастирования” миокарда при МСКТ сердца с внутривенным контрастированием для диагностики жизнеспособности миокарда у больных ИБС [14], а также миокардиального фиброза у пациентов с различными заболеваниями сердца в сопоставлении с данными МРТ [15], показавшие хорошие диагностические возможности данного метода. Однако исследования возможностей МСКТ с внутривенным контрастированием в диагностике миокардита, тем более в сопоставлении с биопсией миокарда, никогда не проводились, что делает настоящую работу высоко актуальной.

Целью настоящего исследования было изучить возможности МСКТ сердца с внутривенным контрастированием в диагностике миокардита у больных с синдромом ДКМП в сопоставлении с морфологическим исследованием миокарда.

### Материал и методы

В основную группу вошли 127 пациентов (92 мужчины, средний возраст  $46,9 \pm 11,8$  лет) с синдромом ДКМП. Критериями включения были возраст старше 18 лет, конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ более 5,5 см, фракция выброса (ФВ) ЛЖ менее 45% и наличие письменного информированного согласия пациента.

В качестве критериев невключения мы рассматривали КДР ЛЖ от 5,5 см и менее, ФВ ЛЖ от 45% и более, противопоказания к проведению МСКТ (аллергия на йод, скорость клубочковой фильтрации менее 40 мл/минуту), инфаркт миокарда/острый коронарный синдром давностью менее 6 месяцев, врожденные пороки сердца (за исключением ДМПП без значимого сброса), ревматические пороки сердца, инфекционный эндокардит, тиреотоксическое/гипертоническое сердце, гипертрофическая кардиомиопатия, диффузные болезни соединительной ткани, верифицированные системные васкулиты, лимфопролиферативные заболевания, операция на сердце давностью менее 2 месяцев, беременность. Критерием исключения из исследования стал отказ пациента от участия в нем.

У всех больных имелась ХСН, средний функциональный класс (ФК) по NYHA составил 3 [2; 3]. У большинства пациентов были расширены все камеры сердца. Средние эхокардиографические параметры в основной группе составили: КДР ЛЖ  $6,6 \pm 0,8$  см, конечный диастолический объем ЛЖ (КДО) ЛЖ  $195,9 \pm 77,7$  мл, конечный систолический

объем ЛЖ (КСО) ЛЖ  $137,9 \pm 66,8$  мл, ФВ ЛЖ  $29,7 \pm 9,5\%$ , объем левого предсердия (ЛП)  $108,95 \pm 40,3$  мл, объем правого предсердия (ПП)  $88,2 \pm 41,1$  мл, размер ПЖ (ПЖ)  $3,2 \pm 0,7$  см, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА)  $42,6 \pm 13,8$  мм рт.ст.

Лабораторно-инструментальное обследование включало определение ДНК кардиотропных вирусов (методом полимеразной цепной реакции), уровня антикардиальных антител в крови, ЭхоКГ (всем пациентам), сцинтиграфию миокарда ( $n=42$ ), МРТ сердца ( $n=21$ ), коронароангиографию (КАГ,  $n=48$ ). Кроме того, 50 пациентам выполнено морфологическое исследование миокарда (эндомиокардиальная биопсия у 30, интраоперационная у 7, аутопсия у 9, исследование эксплантационного сердца у 4). Использовались окраски гематоксилином-эозином, по Ван Гизону, по дополнительным показаниям — PAS реакция и окраска конго красным. Диагностика миокардита проводилась согласно Далласским критериям.

Всем больным проведена МСКТ сердца с в/в контрастированием. МСКТ проводилась на аппарате 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 сканирования) и на фоне введения контрастного препарата. Контрастный препарат (содержание йода 350–370 мг/мл) в количестве 60–90 мл (в зависимости от массы тела пациента) вводился с помощью автоматического инъектора в кубитальную вену, затем дополнительно вводилось 30 мл физиологического раствора для уменьшения артефактов от контрастного препарата в правых отделах сердца. Томография проводилась со следующими параметрами: питч 0, без перемещения стола, 120 KV, 150–300 mAs, зона сканирования по оси Z 10–16 см. Отсроченная фаза для оценки накопления контрастного препарата миокардом проводилась через 10 минут от артериальной фазы. Постобработка включала подсчет коронарного кальция, построение мультипланарных и трехмерных изображений, качественную оценку отсроченного накопления контрастного препарата. Доза рентгеновского облучения не превышала 10 mSv.

Группу сравнения составили 18 пациентов (12 мужчин, средний возраст  $69,2 \pm 8,5$  лет) с предположительно невоспалительным, коронарогенным поражением миокарда. Критериями включения в эту группу были возраст старше 18 лет, наличие коронарного атеросклероза (стенозы от 40% по данным МСКТ), независимо от наличия/отсутствия ишемии, отсутствие критериев ДКМП (КДР ЛЖ  $< 5,5$  см, ФВ ЛЖ  $> 45\%$ ), наличие письменного информированного согласия пациента. Критериями невключения в группу сравнения были КДР ЛЖ  $> 5,5$  см, ФВ ЛЖ

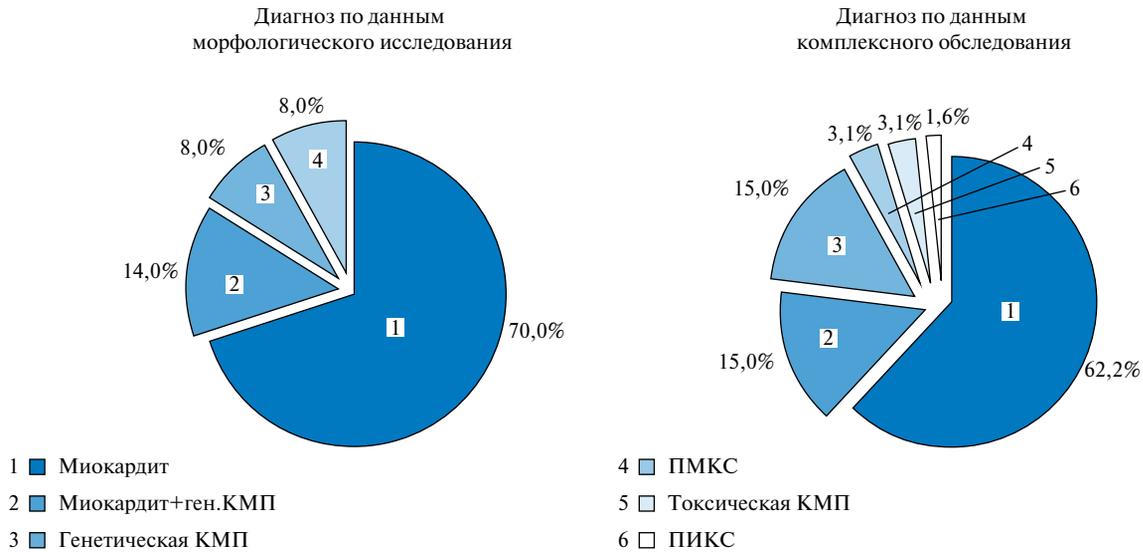


Рис. 1. Нозологическая структура больных с синдромом ДКМП.

Сокращения: КМП — кардиомиопатия, ПМКС — постмиокардитический кардиосклероз, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

<45%, противопоказания к проведению МСКТ (аллергия на йод, скорость клубочковой фильтрации менее 40 мл/минуту), врожденные и ревматическое пороки сердца, инфекционный эндокардит, тиреотоксическое/гипертоническое сердце, гипертрофическая кардиомиопатия, диффузные болезни соединительной ткани, верифицированные системные васкулиты, лимфопролиферативные заболевания, операция на сердце давностью менее 2 месяцев, беременность. Отказ пациента от участия в исследовании служил критерием исключения.

У 61% пациентов группы сравнения имелась ХСН, средний ФК по NYHA составил 0 [0; 2]. Основные эхокардиографические параметры в группе сравнения находились в нормальных пределах (средние КДР ЛЖ 4,7±0,5 см, КДО ЛЖ 101,7±28,3 мл, КСО ЛЖ 40,2±11,2 мл, объем ПП 56,2±21,2 мл, размер ПЖ 2,6±0,5 см, ФВ 59,3±4,9%, СДЛА 31,6±8,4 мм рт.ст., лишь средний объем ЛП несколько превышал норму (74,7±20,6 мл).

Общий срок наблюдения составил 12 [2; 32] месяцев. Основной конечной точкой была летальность в течение срока наблюдения.

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

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью программы SPSS 21. Количественные признаки представлены как M±SD (среднее ±1 стандартное отклонение) либо в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Различия считались значимыми при p<0,05. Риск оценивали с помощью расчета отношения шансов и величины относительного риска.

## Результаты

**Результаты нозологической диагностики у пациентов с синдромом ДКМП.** По данным морфологического исследования (выполнено 50 больным основной группы) миокардит диагностирован у 35 пациентов, его сочетание с генетическими кардиомиопатиями — еще у 7 больных, у 4 пациентов выявлена картина изолированной неуточненной генетической кардиомиопатии и еще у 4 пациентов — постмиокардитический кардиосклероз (рис. 1, 2). Вирусный генотип в миокарде обнаружен у 50% больных, преобладал парвовирус В19 (68%), также были выявлены вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса 1, 2 и 6 типов.

По данным комплексного обследования миокардит как причина синдрома ДКМП диагностирован у 79 пациентов основной группы (n=127), его сочетание с генетическими кардиомиопатиями — у 19, изолированная генетическая кардиомиопатия у 19, токсическая (алкогольная) кардиомиопатия у 4, постмиокардитический кардиосклероз у 4; кроме того, у 2 больных, несмотря на отсутствие исходных данных, диагностирован постинфарктный кардиосклероз (рис. 1).

Данные интраоперационной биопсии ЛЖ, окраска гематоксилином-эозином, большое увеличение: выраженная (более 14 клеток в поле зрения) периваскулярная (слева) лимфогистиоцитарная инфильтрация; утрата отдельными кардиомиоцитами ядер и поперечной исчерченности как признак глубокой дистрофии и некроза (в центре). Методом ПЦР в миокарде выявлена ДНК вируса герпеса 6 типа и парвовируса В19. Морфологическое исследование ПЖ (аутопсия), окраска гематоксилином-эозином, малое увеличение: фиброзно-жировое замещение

Таблица 1

## Виды отсроченного контрастирования и другие изменения по данным МСКТ

МСКТ с в/в контрастированием n		Основная группа (n=127)		Группа сравнения (n=18)	
		%	n	%	n
-	нет отсроченного контрастирования	51	40,2	18	100
1 тип	пониженное накопление контрастного препарата	4	3,1	0	0
2 тип	субэндокардиальное отсроченное контрастирование	12	9,5	0	0
3 тип	интрамуральное отсроченное контрастирование	4	3,1	0	0
4 тип	субэпикардиальное отсроченное контрастирование	44	34,6	0	0
5 тип	трансмуральное отсроченное контрастирование	12	9,5	0	0
Наличие стенозов коронарных артерий >40%		33	25,9	18	100
Подтвержден по данным КАГ у n пациентов		16	12,6	5	27,8
Синдром некомпактного миокарда ЛЖ		29	22,8	1	5,6
Морфологическая верификация диагноза		50	39,4	0	0

Таблица 2

**Диагностическая значимость различных типов  
отсроченного контрастирования в выявлении миокардита у пациентов основной группы,  
а также при непосредственном сопоставлении с морфологическим исследованием миокарда**

Диагностика миокардита	Чувствительность	Специфичность	+ предсказательная ценность	- предсказательная ценность
Любой тип отсроченного накопления	63,3%	78,7%	86,1%	50,7%
4,5 типы отсроченного накопления у всех пациентов	49,0%	83,0%	85,7%	43,8%
Любой тип отсроченного накопления у пациентов, которым выполнено морфологическое исследование миокарда	66,7%	84,6%	87,5%	61,1%
4,5 типы отсроченного накопления у пациентов, которым выполнено морфологическое исследование миокарда	52,4%	92,3%	91,7%	54,5%

миокарда как маркер аритмогенной дисплазии ПЖ (справа).

Среди генетических форм синдрома ДКМП наиболее частыми оказались некомпактный миокард ЛЖ (n=15, в 1 случае выявлена патогенная мутация в гене миозин-связывающего протеина *C MYBPC3*, в остальных ДНК-диагностика продолжается), аритмогенная дисплазия ПЖ (n=3, в 1 случае выявлена мутация в гене десмоплакина *DSP*). Были диагностированы также миодистрофия Эмери-Дрейфуса (n=1, мутация в гене ламина *LMNA*) и неуточненные генетические формы (n=19).

При МСКТ сердца с внутривенным контрастированием на отсроченных изображениях сердца участки пониженного контрастирования миокарда определялись у 4 пациентов основной группы (3,1%, 1 тип по предложенной нами шкале оценки), отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде — у 72 (56,7%) пациентов: у 12 субэндокардиальное (2 тип), у 4 интрамиокардиальное (3 тип), у 44 субэпикардиальное (4 тип), у 12 трансмуральное (5 тип); у 51 пациента не отмечено отсроченного накопления, таблица 1, рисунок 3.

В группу сравнения вошли пациенты с диагностированным при МСКТ коронарным атеросклерозом (клинически у них имелись ИБС, гипертоническая болезнь, различные нарушения ритма сердца), отсроченного контрастирования не выявлено ни у одного больного.

По данным МСКТ сердца с в/в контрастированием стенотическое поражение коронарных артерий (стенозы более 50%) выявлено у 28 пациентов основной группы; его наличие подтверждено данными КАГ у 13 пациентов; 9 больным КАГ не проводилась, у 6 — степень коронарного атеросклероза при КАГ оказалась менее выраженной, чем по данным МСКТ.

Определена диагностическая значимость отсроченного контрастирования миокарда по данным МСКТ в выявлении миокардита (по данным комплексного обследования) у больных с синдромом ДКМП. Чувствительность и специфичность всех типов отсроченного накопления в выявлении миокардита составили 63,3% и 78,7%, положительная и отрицательная предсказательная ценность 86,1% и 50,7%, субэпикардиального и трансмурального типов — 49,0%, 83,0%, 85,7%, 43,8%, соответственно.

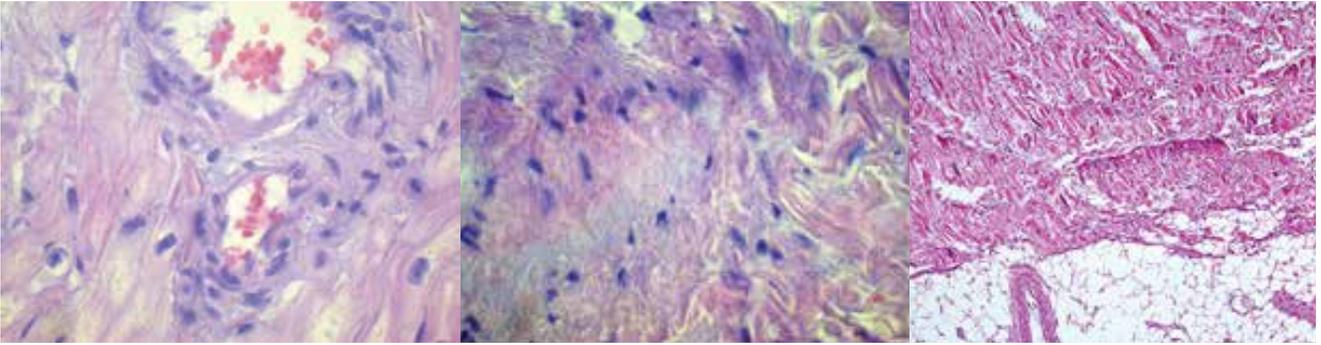


Рис. 2. Морфологически подтвержденный вирусный миокардит у больного с синдромом ДКМП.

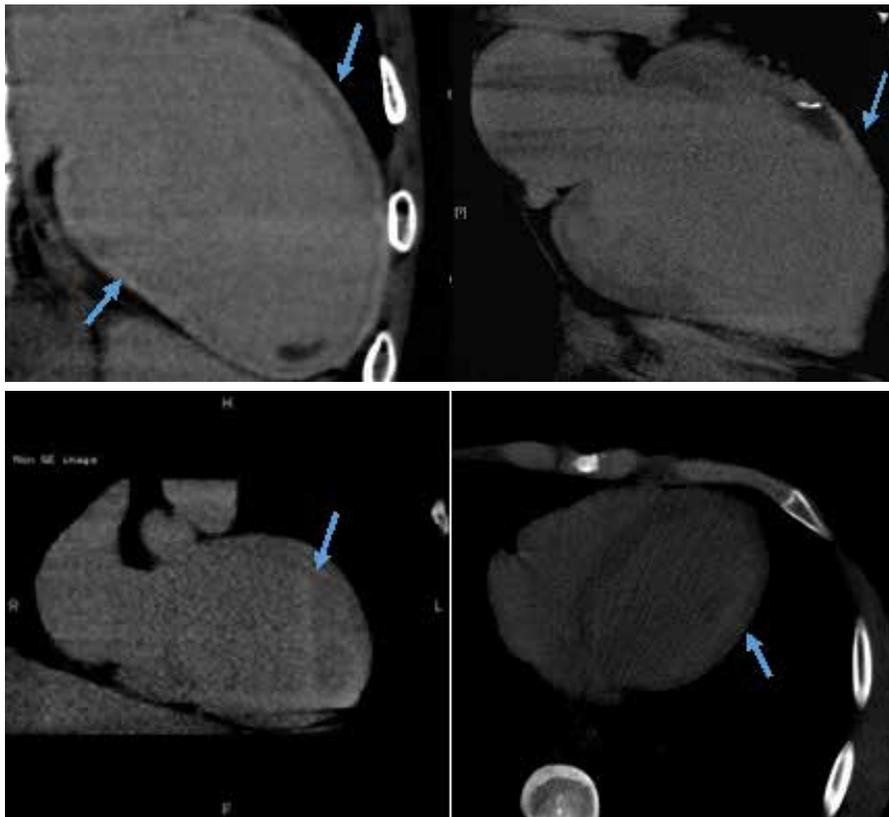


Рис. 3. Различные типы отсроченного контрастирования при МСКТ сердца.

Примечание: слева сверху — диффузный субэпикардиальный тип накопления, справа сверху — трансмуральный тип накопления, слева снизу — интрамиокардиальный тип накопления, справа снизу — субэндокардиальный тип накопления (указаны стрелками).

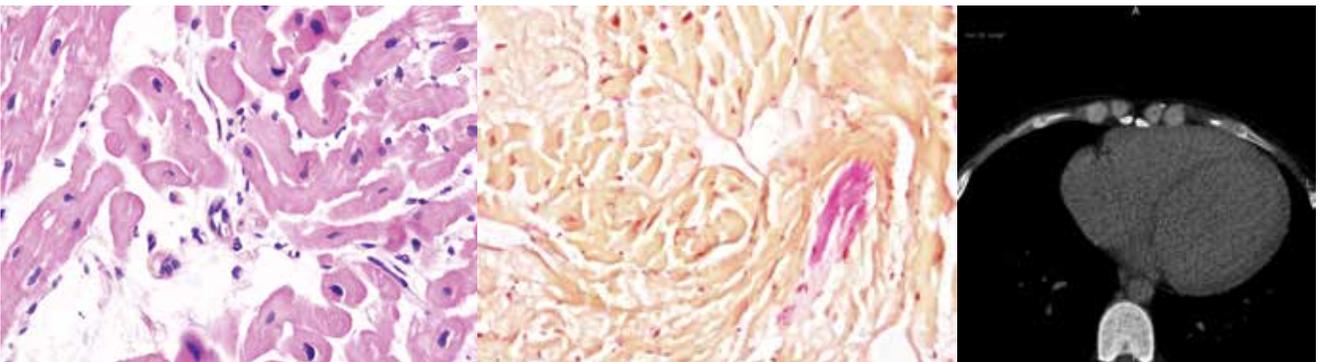


Рис. 4. Корреляция данных морфологического исследования миокарда и МСКТ сердца с в/в контрастированием.

Частота летальных исходов в зависимости от наличия отсроченного накопления и его типа

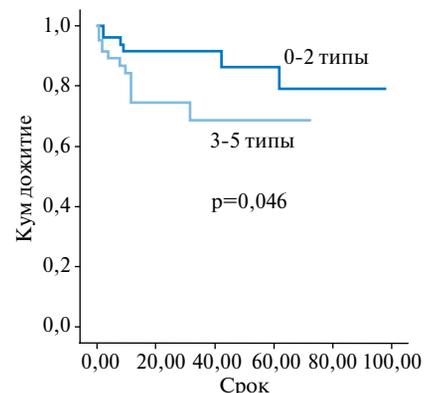
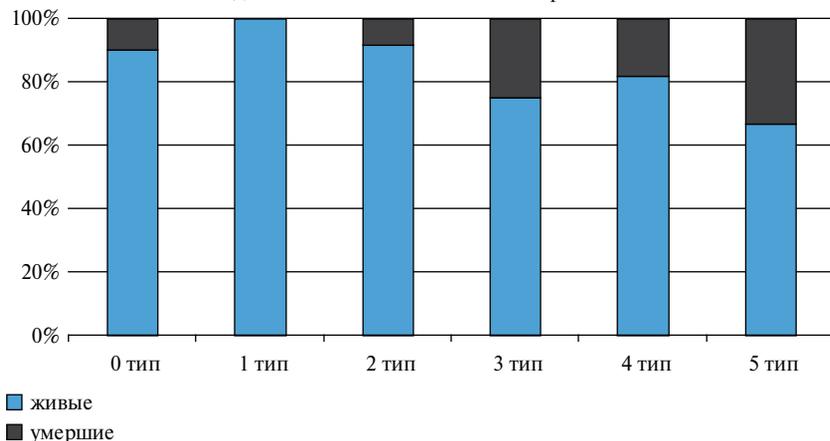


Рис. 5. Корреляция типов отсроченного накопления по данным МСКТ с прогнозом у больных с синдромом ДКМП.

При сопоставлении данных МСКТ непосредственно с морфологическим исследованием миокарда чувствительность и специфичность всех типов отсроченного накопления в выявлении миокардита составили 66,7% и 84,6%, положительная и отрицательная предсказательная ценность 87,5%, 61,1%, субэпикардиального и трансмурального типов — 52,4%, 92,3%, 91,7%, 54,5%, соответственно (табл. 2).

У пациентов с синдромом ДКМП все типы отсроченного накопления по предложенной нами шкале коррелировали с: 1) диагностическими признаками: давностью болезни ( $r=-0,185$ ,  $p<0,05$ ), острым началом ( $r=0,196$ ,  $p<0,05$ ), связью дебюта заболевания с инфекцией ( $r=0,332$ ,  $p<0,001$ ); 2) морфологическими признаками: наличием воспалительной лимфоцитарной инфильтрации ( $r=0,320$ ,  $p<0,05$ ), гипертрофии и/или дистрофии кардиомиоцитов ( $r=0,320$ ,  $p<0,05$ ); 3) функциональными признаками: классом сердечной недостаточности ( $r=0,183$ ,  $p<0,05$ ), ВТИ ( $r=-0,303$ ;  $p<0,05$ ); 4) смертностью ( $r=0,176$ ,  $p<0,05$ ) (рис. 4, 5).

При оценке только 3-5 типов отсроченного контрастирования выявлены те же самые корреляции, что объясняется явным преобладанием этих типов среди всех вариантов отсроченного контрастирования. В то же время, для 1-2 типов таких корреляций не отмечено.

Пациент 37 лет с диагнозом “подострый инфекционно-иммунный миокардит тяжелого течения, вирус-негативный, высокой гистологической активности”, подтвержденным морфологически. Эндомиокардиальная биопсия ПЖ, малое увеличение: слева — окраска гематоксилином-эозином: гипертрофия кардиомиоцитов, потеря поперечной исчерченности, отек стромы с очаговыми скоплениями лимфоцитарных элементов до 14 в поле зрения; в центре — окраска по Ван Гизону: периваскулярный склероз. МСКТ с оценкой отсроченного накопления в мио-

карде (справа): субэпикардиальный тип отсроченного накопления контрастного вещества миокардом ЛЖ (стрелка).

Общий срок наблюдения за пациентами с синдромом ДКМП составил 12 [2; 32] месяцев. Достоверно более высокая смертность отмечена у больных с 3-5 типами отсроченного контрастирования по данным МСКТ (интрамуральное, субэпикардиальное и трансмуральное) в сопоставлении с отсутствием контрастирования, пониженным и субэндокардиальным контрастированием (типы 0-2): 9,1% vs 19,4%,  $p<0,05$ . Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предсказательная ценность 3-5 типов в предсказании смерти составили соответственно 68,4%, 62,7%, 21,7% и 92,9%. Относительный риск смерти (ОР) при наличии 3-5 типов отсроченного контрастирования составил 1,3795% (ДИ 0,99-1,89).

Среди погибших больных миокардит диагностирован у 89,5%, среди выживших — у 60,2%, в сочетании с генетической кардиомиопатией — еще у 14,8%. Основными причинами смерти явились терминальная сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения, пневмония и внезапная аритмическая смерть. Достоверных различий по ФВ — одному из наиболее жестких предикторов смерти — между пациентами с 3-5 типами отсроченного контрастирования и остальными не было (ФВ составила, соответственно,  $28,6\pm 10,2\%$  и  $30,7\pm 8,7\%$ ). При мультифакторном анализе наиболее значимыми предикторами смерти оказались ФК ХСН и наличие вирусного генома в миокарде, однако и отсроченное накопление, и ФВ сохранили свое значение.

На относительно небольшом количестве больных (21 человек) проведено сопоставление данных по различным типам отсроченного накопления при МСКТ и МРТ сердца. При этом следует отметить, что МРТ сердца выполнялось в различных лабора-

ториях и результаты исследования анализировались различными специалистами. Наличие либо отсутствие отсроченного накопления при сопоставлении данных МРТ и МСКТ совпало у 11 пациентов из 21 основной группы: в 3-х случаях — отсутствие отсроченного накопления контрастного препарата при обоих исследованиях, в 8 — различные типы отсроченного накопления по предложенной нами шкале.

### Обсуждение

Прежде всего следует отметить, что в доступной литературе полностью отсутствуют работы по сопоставлению данных МСКТ сердца с внутривенным контрастированием с результатами биопсии миокарда, в том числе у пациентов с миокардитом и синдромом ДКМП. Имеются лишь отдельные публикации, в которых показаны возможности метода МСКТ в диагностике некоронарогенных заболеваний миокарда в сопоставлении с данными МРТ. Так, в одной из работ по изучению возможностей МСКТ сердца у больных гипертрофической кардиомиопатией в сопоставлении с МРТ (оценивались толщина стенки ЛЖ и распределение отсроченного контрастирования — локальное или диффузное) были получены сопоставимые результаты обоих методов [16].

При проведении МСКТ сердца с оценкой отсроченного контрастирования у 56,7% пациентов с синдромом ДКМП нами были выявлены области патологического накопления контрастного препарата, которые, как показало сопоставление с данными морфологического исследования миокарда, отражают наличие отека, воспаления, некроза кардиомиоцитов и фиброза. Лишь у 40,2% пациентов с синдромом ДКМП участки отсроченного накопления контрастного препарата не определялись. Предложена шкала (классификация) типов отсроченного накопления: 0 — отсутствие отсроченного контрастирования, 1 тип — пониженное накопление контрастного препарата, 2 тип — субэндокардиальное отсроченное контрастирование, 3 тип — интрамуральное отсроченное контрастирование, 4 тип — субэпикардиальное отсроченное контрастирование, 5 тип — трансмуральное отсроченное контрастирование.

У 44,1% пациентов были выявлены субэпикардиальные или трансмуральные участки накопления контрастного препарата, нехарактерные для ишемического типа контрастирования и соответствующие аналогичному типу отсроченного накопления при использовании МРТ. В то же время, у небольшого количества больных отмечены пониженное накопление и субэндокардиальное отсроченное накопление, которые при выполнении МРТ рассматриваются как признак ИБС. Почти у половины пациентов с данными типами накопления по МСКТ нами диагностированы различные варианты генетической ДКМП

( $n=5$ ), стенозы коронарных артерий более 50% ( $n=2$ ), что может свидетельствовать об ишемической, в т.ч. микроваскулярной природе отсроченного накопления (нарушения кровоснабжения миокарда наиболее типичны для пациентов с некомпактным миокардом).

Одновременное проведение КТ-ангиографии коронарных артерий позволило проводить дифференциальный диагноз ДКМП воспалительного генеза с ишемическим ремоделированием миокарда. Кроме того, МСКТ позволила диагностировать синдром некомпактного миокарда (у 29 пациентов основной группы и 1 пациента группы сравнения), исключить сопутствующие заболевания перикарда.

Ведущей причиной синдрома ДКМП в обследованной группе больных явился хронический активный/пограничный миокардит, который диагностирован по результатам комплексного клиничко-лабораторно-инструментального и морфологического исследования миокарда у 79 (62,2%) больных; в сочетании с различными генетическими кардиомиопатиями — еще у 19 (15%). Сопоставление возможностей МСКТ с литературными данными о диагностической значимости МРТ показывает, что МСКТ не уступает МРТ: по данным ретроспективного анализа клиники Шарите, чувствительность различных МР-критериев миокардита оценивается на уровне 40–80%, специфичность на уровне 68–100% [13, 17]. Особенно ценной является информативность МСКТ у больных с хроническим миокардитом, при котором возможности МРТ существенно ниже, чем при остром [18, 19].

В настоящем исследовании получена недостаточная сопоставимость данных МРТ и МСКТ сердца (совпадение в 52,4% случаев); недостаточно высокий процент совпадений может быть обусловлен небольшим числом таких наблюдений (21 больной), а также разнородностью интерпретации данных МРТ разными специалистами в разных центрах. Данная часть работы не являлась ее главной целью, для уточнения сопоставимости результатов МСКТ и МРТ планируется следующий этап работы — сопоставление всех полученных данных одними и теми же специалистами либо проведение специально спланированного исследования, в котором обе методики будут выполняться в одном центре одними и теми же специалистами либо, напротив, будут оцениваться несколькими независимыми экспертами, но у каждого больного.

Следует подчеркнуть, что для пациентов с синдромом ДКМП исследование коронарных артерий в большинстве случаев является обязательным этапом нозологической диагностики (наши данные говорят о том, что при этом может быть выявлен не только гемодинамически значимый атеросклероз, но и убедительные признаки перенесенного инфарк-

та, который не диагностирован иными методами). Однако гораздо чаще крупноочаговое поражение миокарда может быть исключено уже с помощью ЭКГ, ЭхоКГ, сцинтиграфии, и в таком случае инвазивная КАГ, как правило, не обнаруживает изменений в коронарных артериях, ее выполнение в данных ситуациях не вполне оправданно, поскольку МСКТ сердца с в/в контрастированием зарекомендовала себя как высокоинформативный и точный метод оценки коронарного атеросклероза [20].

Современные рекомендации предлагают отдавать предпочтение КТ-ангиографии в тех случаях, когда вероятность обнаружить коронарный атеросклероз невысока, и основной задачей исследования является его исключение [21]. В нашем исследовании ложноположительный результат МСКТ в оценке атеросклероза наблюдался только в 21% случаев, что по всей видимости связано с высоким кальциевым индексом у данных пациентов. С другой стороны, мы установили дополнительные показания к применению МСКТ у больных с синдромом ДКМП, а также, вероятно, другими некоронарогенными заболеваниями миокарда, которые до сих пор совершенно не учитывались при выборе объема обследования этой категории больных.

Заслуживают обсуждения выявленные нами не очень сильные, но достоверные корреляции результатов МСКТ с рядом диагностических (в том числе морфологических) и структурно-функциональных признаков. В их оценке также не обойтись без аналогий с более изученными данными МРТ. Несмотря на то, что при выявлении с помощью МРТ субэпикардального отсроченного накопления в миокарде оно обычно расценивается как фиброз или поствоспалительные изменения, на самом деле метод не дает возможности четко разграничить фиброз и сохраняющее активность воспаление. В ходе прямого сопоставления МРТ с данными биопсии миокарда недавно убедительно показано, что за одним и тем же паттерном отсроченного накопления могут стоять как фиброз, так и существенно чаще — иммуногистохимически подтвержденный активный миокардит [22]. В той же работе у небольшой части больных с ДКМП выявлено трансмуральное накопление, заставившее подозревать инфаркт (или некроз) при неизменных коронарных артериях.

Наши данные также говорят о том, что при достоверной корреляции отсроченного накопления при МСКТ с морфологическими признаками воспаления (лимфоцитарной инфильтрацией) у части больных с отсроченным накоплением выявлен лишь фиброз. По всей вероятности, обе морфологические составляющие единого патологического процесса (активное воспаление и преимущественно мелкоочаговый фиброз) могут приводить к отсроченному накопле-

нию контрастного препарата, наличие которого в первую очередь позволяет судить о природе болезни и в меньшей степени — об ее активности. Тем не менее, давность и острота процесса оказались достоверно связаны с отсроченным накоплением, как и связь дебюта болезни с инфекцией (важный анамнестический признак миокардита).

Можно предполагать, что на результаты МСКТ оказывает влияние и объем пораженного миокарда. Отсюда вытекает и установленная нами связь отсроченного накопления с функциональными параметрами — классом сердечной недостаточности (прямая корреляция) и показателем систолической функции, который отражает реальный выброс в аорту — VTI (корреляция обратная). Отметим, что при использовании МРТ степень корреляции отсроченного накопления с ФВ оказалась практически такой же, как в нашем исследовании с VTI (-0,35, [23]). Это важный переход от возможностей МСКТ в определении нозологической сути синдрома ДКМП к его прогнозу.

Нами впервые изучены возможности МСКТ с контрастированием в определении прогноза у больных с синдромом ДКМП (независимо от его этиологии) и установлено, что наличие трансмурального, интрамиокардиального или субэпикардального типов отсроченного контрастирования миокарда ассоциировалось с достоверно более высокой смертностью при среднем сроке наблюдения один год. Наши расчеты показали, что прогностически наиболее ценно отсутствие отсроченного накопления перечисленных трех типов: его отрицательная предсказательная ценность составила почти 93%.

Причины смерти пациентов были достаточно разнообразны, однако все они прямо или косвенно вытекали из выраженности ХСН, т.е. напрямую были связаны с объемом и тяжестью поражения (фиброза, воспаления, их сочетания) миокарда. Одновременно имелась связь прогноза с этиологией синдрома ДКМП: доля пациентов с миокардитом оказалась существенно выше среди погибших, чем среди выживших больных. Таким образом, все звенья процесса, которые могут быть оценены с помощью МСКТ (этиология, объем и активность процесса, степень функциональных нарушений), вносили вклад в развитие неблагоприятных исходов.

Эти данные четко коррелируют с многочисленными исследованиями отсроченного контрастирования при МРТ как неблагоприятного прогностического фактора развития нежелательных событий (развитие застойной ХСН, имплантация кардиовертеров, возникновение желудочковых тахикардий, внезапная смерть) у пациентов с некоронарогенными заболеваниями миокарда [24]. В одной из последних работ предсказательная ценность МРТ оказалась наибольшей среди всех изученных факторов про-