

В.В.Грохотова, Р.Б.Татарский, Д.С.Лебедев, Л.Б.Митрофанова, Н.К.Митрофанов, А.В.Пахомов, Е.С.Игнатьева, К.Н.Маликов, И.А.Панкова, Л.А.Белякова, О.В.Бещук

ДИАГНОСТИКА НЕКОРОНАРОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ ТАХИАРИТМИЯМИ

**ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова
Министерства здравоохранения Российской Федерации»**

С целью изучения этиологии некоронарогенных желудочковых аритмий, оценки чувствительности и специфичности визуализирующих методик в диагностике кардиальной патологии обследованы и прооперированы 100 пациентов, которым в ходе операции были выполнены эндомиокардиальные биопсии.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка, миокардит, постмиокардитический кардиосклероз, желудочковые тахикардии, эндомиокардиальная биопсия, эхокардиография, магнитно-резонансная томография.

To study etiology of non-coronary ventricular tachyarrhythmia, assess the sensitivity and specificity of imaging techniques for the diagnosis of cardiac pathology, 100 patients were examined and surgically treated; during the surgery, endomyocardial biopsies were made.

Key words: arrhythmogenic cardiomyopathy/ right ventricular dysplasia, myocarditis, postmyocarditic cardiosclerosis, ventricular tachyarrhythmia, endomyocardial biopsy, echocardiography, magnetic resonance tomography.

Некоронарогенные желудочковые тахикардии (ЖТА) менее изучены, чем аритмии ишемического генеза [1-3]. В клинической практике большинство желудочковых аритмий у пациентов без ишемической болезни (ИБС) и пороков сердца относят к так называемым «идиопатическим», так как стандартное предоперационное обследование не выявляет какой-либо патологии [4]. Выявление морфологического субстрата ЖТА представляется актуальной задачей, тем более что для ряда заболеваний (миокардит, аритмогенная дисплазия сердца) уже существуют общепринятые морфологические и иммуногистохимические (ИГХ) критерии диагностики, что обеспечивает единый подход к диагностике в различных лабораториях и позволяет определять истинную распространенность данной патологии в структуре «идиопатических» аритмий [5-8]. В мире активно ведется разработка дифференциальных подходов к специфической терапии миокардита в зависимости от данных, полученных при эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ): характера инфильтрации, наличия или отсутствия персистенции вирусной инфекции и ИГХ признаков активности воспалительного процесса в миокарде [9, 10].

Тем не менее рекомендации по ЭМБ у пациентов с ЖТА неясного генеза имеют достаточно низкий класс показаний - II В, уровень доказательности С, что указывает на недостаточное количество исследований в данной области [11]. По данным небольших наблюдений и одноцентровых исследований, на основании которых были составлены данные рекомендации, в структуре морфологических изменений, выявляемых у пациентов с «идиопатическими» ЖТА преобладают воспалительные заболевания миокарда и аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка (АКДПЖ) [12, 13]. Недостаточно изучены особенности течения ЖТА при данной патологии, удельный вес этих заболеваний в структуре «идиопатических» арит-

мий. Не ясно, должна ли диагностика такой патологии влиять на тактику лечения и прогноз пациентов, а так же, как результаты ЭМБ согласуются с данными, полученными с помощью визуализирующих методик (эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии). Представляет практический интерес, насколько ЭМБ, выполняемая в ходе хирургического лечения аритмий, безопасна и может ли она рутинно использоваться у пациентов с ЖТА неясной этиологии для уточнения диагноза.

Поэтому целью нашего исследования явилось изучение этиологии некоронарогенных желудочковых аритмий на основании анализа данных эндомиокардиальных биопсий, оценка чувствительности и специфичности визуализирующих методик (эхокардиография, магнитно-резонансная томография с контрастным усилением) в диагностике некоронарогенной патологии, а так же выявление дополнительных морфологических и иммуногистохимических диагностических критериев некоронарогенной патологии у пациентов с желудочковыми аритмиями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клинике ФЦСКЭ им В.А.Алмазова выполнено 100 ЭМБ во время хирургического лечения некоронарогенных ЖТА у пациентов, которым по результатам стандартного неинвазивного исследования не был установлен диагноз. Критериями исключения пациентов из исследования были: ИБС (стенокардия свыше второго функционального класса, перенесенный инфаркт миокарда, ишемические изменения на электрокардиограмме во время нагрузочного теста), значимые клапанные пороки сердца, синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, устранимые причины аритмии (метаболические, гормональные, электролитные нарушения, в том числе тиреотоксикоз). После проведения

ЭМБ из исследования были дополнительно исключены пациенты с нормальными результатами биопсии ($n=4$), с недостаточным количеством материала для гистологического исследования ($n=3$), имеющие малый критерий АКДПЖ, но не имеющие других критериев заболевания ($n=3$), пациенты с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), дилатацией камер сердца, отсутствием признаков миокардита, наличием диффузного кардиосклероза по данным гистологического исследования, что соответствует дилатационной кардиомиопатии ($n=3$). Таким образом, группу исследования составили 87 пациентов с некоронарогенными ЖТА (в том числе 50 (57,5%) мужчин, средний возраст больных $39,9 \pm 1,7$ лет): 41 пациент (47%) с эпизодами устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) и 46 больных (53%) с желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) и/или неустойчивой ЖТ.

Всем пациентам выполнялась электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) с измерением выходных трактов желудочков и скоростных показателей на трикуспидальном клапане, магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием и в режиме жироподавления, нагрузочный тест и коронарография для исключения ишемической этиологии ЖТА. ЭхоКГ проводилась на аппарате Vivid 7 Dimension, производства GE Healthcare (General Electric Co.), по стандартной методике. Магнитно-резонансное исследование проводилось на 3,0 Тл МР-томографе MAGNETOM Trio A Tim, Siemens с использованием матричной радиочастотной катушки для тела («body matrix coil»). Морфологическое исследование состояло из получения T1- и T2-взвешенных изображений с «темной кровью» в плоскости по короткой оси, в сочетании с подавлением сигнала от жировой ткани и без. Функциональное исследование включало изображения в плоскостях по короткой оси, четырехкамерного и двухкамерного сечений по длинной оси, с использованием кинорежима (SSFP последовательности).

Конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический объем (КДО), фракция выброса (ФВ) были рассчитаны с использованием рабочей станции Syngo via, Siemens, методом ручной обводки контуров эпикарда и эндокарда на срезах по короткой оси в конце систолы и диастолы, определения межжелудочковой и предсердно-желудочковой границ с учетом индивидуальных антропометрических данных и частоты сердечных сокращений. Анализ сократимости миокарда проводился с использованием модели сердца с 17 сегментами, где визуально оценивалась подвижность отдельного сегмента (нормокинезия, гипокинезия, акинезия, дискинезия). Изображения отсроченного контрастирования в плоскостях по короткой и длинной осям были получены на 5-15 минут после инъекции хелата гадолиния периферическим доступом из расчета $0,2$ ммоль/кг массы тела с помощью двухмерной последовательности SSFP-IR (True FISP). Характер контрастирования миокарда, его локализация и распространение, что является

специфичным для того или иного патологического процесса, оценивались визуально.

Материал для морфологического исследования забирался в ходе хирургического лечения аритмии, включавшего катетерную абляцию и/или имплантацию кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). ЭМБ выполнялась с использованием бедренного венозного доступа биотомами Biopsy Forceps 7F, 100 см. (Cordis, США) до радиочастотной абляции. Проводилось гистологическое и ИГХ исследование биоптатов. Образцы миокарда фиксировались в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, обезжизнялись в спиртах восходящей концентрации и заливались в парафин. После заливки образцов ткани в парафин выполнялись серийные срезы ротационным микротомом Leica RM 2125RT. Парафиновые срезы толщиной 2-3 мкм по 10-15 срезов на 1 предметном стекле окрашивали: гематоксилином-эозином, по ван Гизону, трихромом Массона, азур-эозином, конго красным и по Перлсу (на

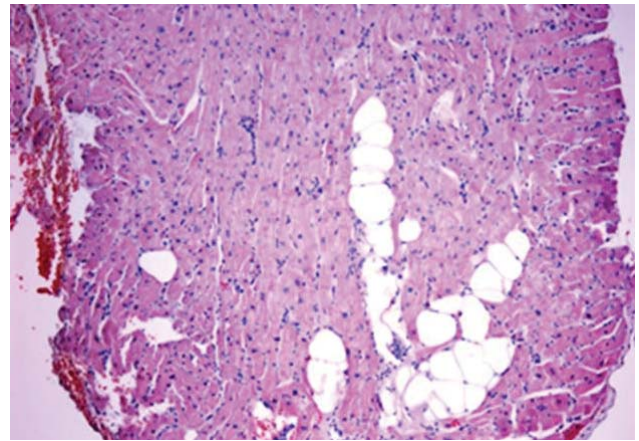


Рис. 1. Микропрепарат эндомикардиальной биопсии правого желудочка больного Ш., 29 лет с аритмогенной кардиомиопатией / дисплазией правого желудочка и активным миокардитом; атрофия мышечных волокон, липоматоз, агрессивная лимфоцитарная инфильтрация с некрозом кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 100$. См. цветную вклейку.

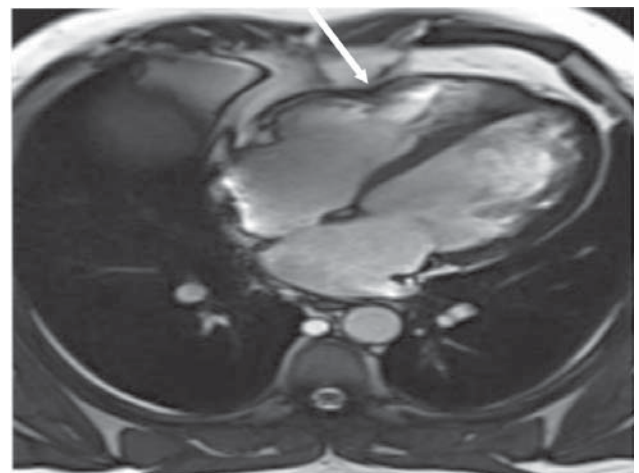


Рис. 2. «Кино-режим» магнитно-резонансной томографии сердца в четырехкамерной плоскости; участки дискинеза передней стенки правого желудочка (отмечены стрелкой).

амилоид и железо при гемохроматозе у пациентов после 50 лет). Проводилась PAS-реакция (для исключения болезней накопления типа Помпе). ИГХ препараты с парафиновых срезов миокарда готовились в течение 36 часов с антителами к: Ig M, CD-3, CD-4, CD-8, CD-45, CD-68, перфоруину, Th17, дистрофину, γ -катенину. Готовые гистологические препараты изучались с помощью обычной световой и поляризационной микроскопии на микроскопе Leica DM 4000 B. Поляризационная микроскопия проводилась для исключения дегенеративно-дистрофических изменений и некрозов кардиомиоцитов, при подозрении на амилоид. Микрофотографии были получены с помощью камеры Leica DFC 490 (Германия).

Для диагностики АКДПЖ использовались критерии F.I.Marcus et al., 2010 [7]. Диагноз миокардита устанавливался в соответствии с марбургской классификацией [5]. Постмиокардитический кардиосклероз (ПМКС) диагностировали при наличии в биоптате мелкоочагового кардиосклероза и незначительной лимфоидной инфильтрации (количество лимфоцитов менее 14 на 1 мм²). Статистические расчеты выполнялись с помощью программы Statistica 7.

Таблица 1.

Чувствительность (Ч) и специфичность (С) критериев магнитно-резонансной томографической диагностики аритмогенной кардиомиопатии / дисплазии правого желудочка

Критерии	Ч, %	С, %
Дискинезия ПЖ	82,6	87,5
Липоматоз миокарда	73,9	83,3
ФВ ПЖ $\leq 45\%$	65,2	67,4
Отсроченное контрастирование	56,5	35,4
Дискинезия+липоматоз	69,6	97,9
Дискинезия+ФВ ПЖ $\leq 45\%$	56,5	89,6
Дискинезия+липоматоз+ФВ ПЖ $\leq 45\%$	47,8	100

где, ФВ - фракция выброса, ПЖ - правый желудочек

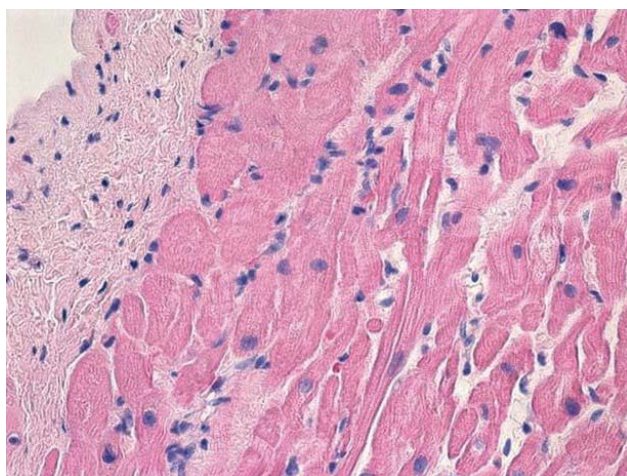


Рис. 3. Микронепрепарат правого желудочка пациента Л., 27 лет с активным миокардитом; некроз отдельных кардиомиоцитов с агрессивной реакцией лимфоцитов (с вторжением в клетку), фиброз эндокарда. Гематоксилин-эозин, х400. См. цветную вклейку.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным биопсии АКДПЖ была диагностирована у 29 пациентов (33%), миокардит - у 34 (39%), ПМКС у 24 человек (28%). Гистологическое исследование биоптатов миокарда больных АКДПЖ выявило липоматоз, мелкоочаговый фиброз, дистрофические изменения и атрофию мышечных волокон правого желудочка (ПЖ). Признаки активного миокардита (с учетом ИГХ фенотипирования лимфоцитов) были выявлены у семи пациентов (рис. 1), признаки хронического - у двух больных. Относительная площадь липоматоза была от 3 до 90%, в среднем $34,3 \pm 14\%$, $32,7 \pm 13,4\%$ у больных без миокардита и $42,1 \pm 22,3\%$ у больных с миокардитом; относительная площадь фиброза - от 2 до 90%, в среднем $36,7 \pm 18\%$, $30 \pm 15\%$ у больных без миокардита и $37,2 \pm 17,2\%$ у больных с миокардитом. Прослеживается тенденция к увеличению протяженности фиброза и липоматоза в ЭМБ больных с миокардитами.

Очаговое отсутствие экспрессии γ -катенина (плакоглобина) в мышечных волокнах определялось у 65% пациентов с АКДПЖ, в то время как при миокардите и поствоспалительном фиброзе экспрессия данного гликопротеина была в норме во всех случаях. Во всех случаях при АКДПЖ наблюдалось уменьшение размеров кардиомиоцитов: средний диаметр этих клеток составлял $10,4 \pm 1,5$ мкм, при норме более 14 мкм. Морфологическая картина АКДПЖ была сопоставлена с данными визуализирующих методик. ЭхоКГ критерии найдены у двух пациентов. Чувствительность метода ЭхоКГ в диагностике АКДПЖ составила 6,8%.

Магнитно-резонансное исследование выполнено 23 больным. Критерии заболевания выявлены у 13 пациентов (56,5%), отдельные признаки заболевания (диссинхрония ПЖ, липоматоз стенки ПЖ) - у 10 (43,5%) пациентов. У двух человек диагностированы воспалительные или поствоспалительные изменения в желудочках, на фоне чего признаки АКДПЖ не найдены. Из нарушений сократимости стенки ПЖ, выявляемых в «кино-режиме» (SSFP - последовательности), наиболее часто выявлялась диссинхрония движения передней стенки ПЖ - в 82,6% (рис. 2). Встречались так же локальные нарушения подвижности стенки ПЖ в виде участков дискинезии, микроаневризм. Другим, наиболее часто встречаемым признаком, была дилатация и снижение сократимости ПЖ без других на то причин (65,2%). Очаговое усиление сигнала от миокарда ПЖ на T1-W1 спин-эхо последовательности (что соответствует субэпикардиальной и интрамиокардиальной жировой инфильтрации миокарда) наблюдалось в 73,9%. Отсроченное контрастирование ПЖ после внутривенного контрастирования, что соответствует активному воспалительному процессу, сопутствующему АКДПЖ или фиброзу перерождению миокарда при АКДПЖ встречалось у 56,5%. Чувствительность и специфичность, рассчитанные для каждого МРТ показателя, представлены в табл. 1.

Таким образом, ЭхоКГ, включая расширенный протокол для оценки правых камер сердца, имеет край-

не низкую чувствительность в диагностике АКДПЖ. МРТ с внутривенным контрастированием и в режиме жироподавления имеет высокую чувствительность и специфичность в диагностике заболевания. Наиболее часто встречаемым признаком являются диссинхрония движения передней стенки ПЖ в целом и локальные участки дискинеза. Липоматоз также характерен для АКДПЖ, но может наблюдаться и как заместительный при миокардитах, поэтому изолированный липоматоз не является специфичным для диагностики признаком. Максимальной специфичностью в диагностике заболевания обладает сочетание трех критериев - липоматоз, дискинезия стенки ПЖ, снижение ФВ ПЖ. МРТ позволяет оценить степень патологических изменений, толщину и структуру стенки желудочков, вовлечение ЛЖ в патологический процесс. Все это имеет значение при планировании оперативного вмешательства, а так же учитывается при принятии решения об имплантации ИКД в качестве первичной профилактики внезапной смерти. Наличие зон поздней задержки контраста в межжелудочковой перегородке (МЖП) и ЛЖ может свидетельствовать как о наличии миокардита, так и отражать фиброзные изменения на фоне АКДПЖ с вовлечением левого желудочка. В этом может помочь ЭМБ. У 31% пациентов наблюдается сочетание АКДПЖ с миокардитом. Наиболее вероятно, что миокардит способствует прогрессированию АКДПЖ, ускоряя процессы гибели кардиомиоцитов, заместительного фиброза, а значит повышения электрической негомогенности миокарда и развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий.

При морфологическом исследовании наиболее значимыми параметрами для диагноза АКДПЖ является остаточная площадь кардиомиоцитов менее 50% и средний диаметр кардиомиоцитов ПЖ менее 14 мкм. Клинико-морфологическое сопоставление различных методов диагностики АКДПЖ показало, что наиболее информативным является сочетание морфометрического анализа ЭМБ с МРТ, что согласуется с данными предшествующих исследований [14]. Для объективного морфологического диагноза необходимо определение остаточной площади мышечных волокон и среднего диаметра КМЦ правого желудочка в биоптате. Снижение или очаговое отсутствие экспрессии γ -катенина в мышечных волокнах не может считаться патогномоничным маркером заболевания, так как наблюдается только у 65% пациентов с АКДПЖ, однако является высокоспецифичным признаком данной патологии.

Гистологическое исследование биоптатов при миокардите позволило диагностировать у 23 пациентов (67%) активный миокардит (рис. 3), у одного больного (2,9%) - хронический активный, у 10 (29%) - хронический без признаков активности (рис. 4). Очаговый липоматоз миокарда обнаружен в девяти биоптатах (26%), в восьми из этих случаев он обнаруживался и при МРТ исследовании

в режиме жироподавления. Липоматоз преимущественно был локализован в межжелудочковой перегородке и задней стенке ПЖ. Как и фиброз, липоматоз, вероятно, носит заместительный характер. При этом наличие жирового замещения в биоптатах миокарда и выявление его в ПЖ при МРТ исследовании затрудняет дифференциальную диагностику миокардита и АКДПЖ. Так же представляется интересной преимущественная локализация липоматоза в ПЖ. У всех больных в инфильтрате преобладали Т-лимфоциты. По количеству клеток в инфильтрате подгруппы активного и хронического миокардита статистически значимо не различались за исключением количества Т-киллеров. При активном миокардите среднее количество этих клеток в 1 мм² ткани было 9,1 против 3,6 при хроническом ($p=0,04$).

Исследовалась роль иммуноглобулина М (Ig М) как признака остроты воспалительного процесса. Данный маркер определялся у 12 из 23 пациентов с активным миокардитом и у одного пациента с хроническим без признаков активности. Таким образом, чувствительность данного диагностического теста составила 52%, специфичность 92%. ИГХ исследование с дистрофином N-терминалей выполнено у 12

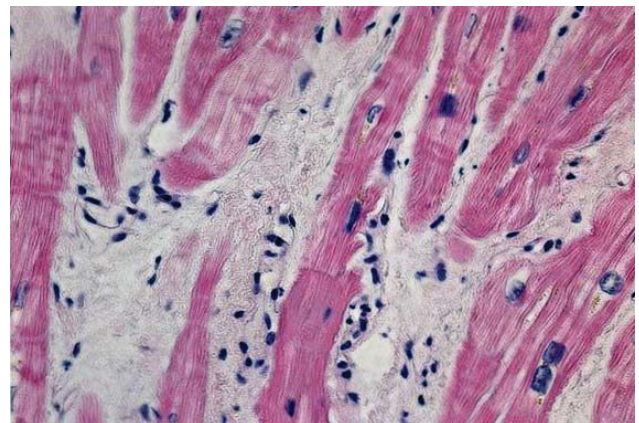


Рис. 4. Микропрепарат пациента М., 28 лет с хроническим миокардитом; мелкоочаговый перимускулярный фиброз, воспалительная клеточная инфильтрация, некрозы кардиомиоцитов отсутствуют. Гематоксилин-эозин, x400. См. цветную вклейку.

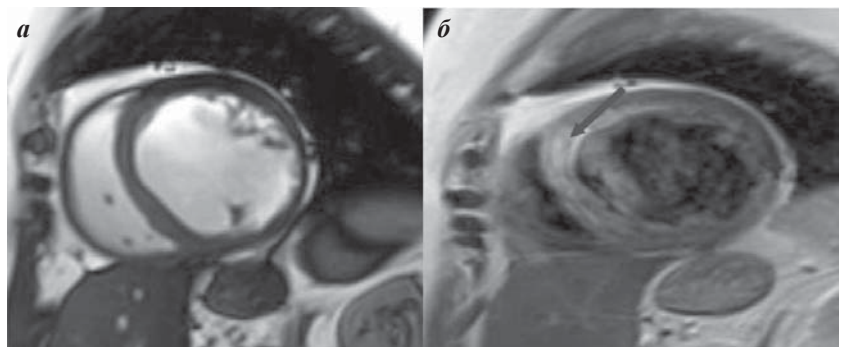


Рис. 5. МРТ срезы желудочков сердца по короткой оси: а - T2 взвешенное изображение (отек стенки желудочков в виде высококонтрастной зоны); б - тот же срез через 3 минуты после введения контраста (раннее контрастное усиление - указано стрелкой).

пациентов с активным миокардитом и 19 с ПМКС. При миокардите нормальная экспрессия дистрофина наблюдалась в трех из 12 случаев, в остальных 9 - экспрессия была «пунктирной», то есть частично отсутствовала. В отличие от пациентов с миокардитом, в группе ПМКС в 16 случаях экспрессия была нормальной и только в трех случаях - «пунктирной». Таким образом, экспрессия Ig M и пунктирная экспрессия дистрофина наблюдаются преимущественно при активном воспалительном процессе.

ИГХ исследование с антителами к интерлейкину 17 (ИЛ 17) выполнено в 18 случаях: четырех с активным миокардитом, двух - с хроническим и десяти с ПМКС. В двух из четырех случаев с активным миокардитом была выявлена экспрессия этого антигена на клетках инфильтрата, как и во всех случаях с хроническим миокардитом. В группе с ПМКС экспрессия ИЛ 17 наблюдалась в 3 из 10 случаев. ИГХ исследование с антителами к перфоринону было проведено в 8 случаях с активным миокардитом, двух - с хроническим, и в 17 случаях с фиброзом. Экспрессия перфоринона наблю-

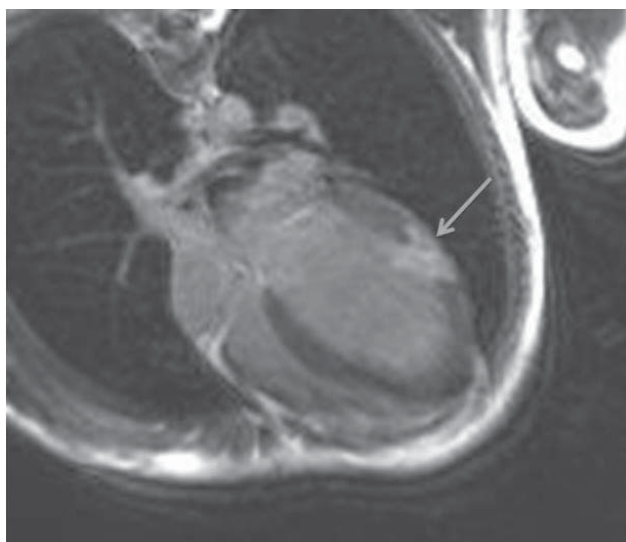


Рис. 6. МРТ желудочков по длинной оси; позднее постконтрастное усиление (указано стрелкой).

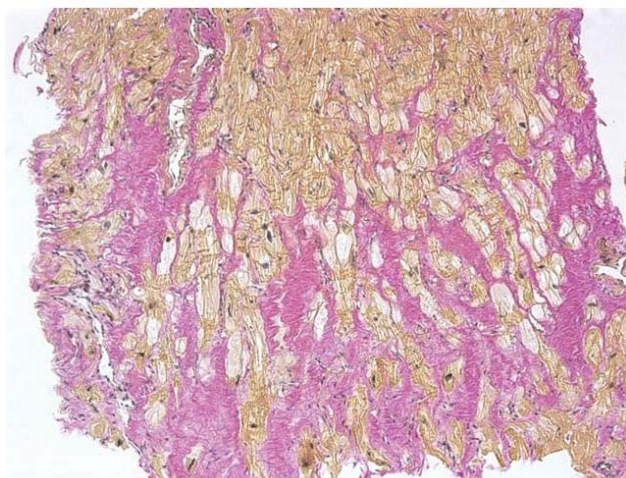


Рис. 7. Микропрепарат пациента К., 36 лет; диффузный перимускулярный фуксинофильный фиброз, дистрофические изменения мышечных волокон. Окраска по ван Гизону, x100. См. цветную вклейку.

далась в 8 из 9 биоптатах с активным миокардитом, в двух - с хроническим, и 7 из 17 пациентов с ПМКС. В целом, экспрессия ИЛ 17 и перфоринона в нашем исследовании не показали специфичности в диагностике активности миокардита.

На ЭхоКГ зоны гипокинезии выявлены у 10 пациентов (29%), незначительное снижение ФВ ЛЖ у 12 (35%) больных, ФВ ПЖ у 3 (8%). Таким образом, клинические данные и результаты стандартного неинвазивного исследования позволили заподозрить наличие миокардита у 10 пациентов исследуемой группы (29%).

МРТ выполнено 35 пациентам с гистологическими признаками воспаления миокарда, включая группы пациентов с миокардитом (27 человек) и сочетанием миокардита с АКДПЖ (8 человек). У трех пациентов определялись признаки активного миокардита в виде отека миокарда, видимого как области высокой интенсивности МР-сигнала на T2-взвешенных изображениях (рис. 5). Внутриклеточный и интерстициальный отек при воспалительном повреждении миокарда диагностировался, если соотношение интенсивности сигнала от миокарда к интенсивности сигнала от скелетных мышц было ≥ 2 . Данные области характеризовались ранним контрастным усилением, то есть накопление контраста визуализировалось на третьей минуте после внутривенного введения. Чувствительность данного параметра составила 8,6%, специфичность 100%. Объяснить низкую чувствительность можно тем, что основную часть в нашей работе составляли пациенты с хроническим миокардитом, а не пациенты в острой фазе заболевания.

У 26 (74%) пациентов были выявлены зоны отсроченного контрастирования миокарда (рис. 6). Отсроченное накопление гадолиния миокардом (на 10-20 минуте) связано с увеличением объема интерстициального пространства, как при фиброзе, так и при отеке ткани за счет острого воспаления. Чувствительность данного параметра в нашем исследовании составила 74%, специфичность - 46,9%.

У пациентов с миокардитом наблюдалось снижение глобальной сократительной функции и увеличение размеров полости ЛЖ (46%); дисфункция ПЖ зарегистрирована у 53% пациентов (17% из которых имели сочетанную патологию с АКДПЖ). В среднем, наблюдалось незначительное снижение фракции выброса, а так же увеличение КСО и КДО ЛЖ.

ПМКС гистологически был представлен мелкоочаговым фиброзом миокарда (рис. 7). В некоторых случаях фиброз был диффузным, в виде «оплетки» каждого кардиомиоцита. Гипертрофии мышечных волокон не наблюдалось. Крупных очагов кардиосклероза (рубцов и периваскулярного фиброза) не было. У всех больных наблюдалась незначительная лимфоидная инфильтрация в количестве менее 14 клеток / мм² ткани. Определялись Т - лимфоциты (CD 45 и / или CD 3+), макрофаги (CD 68+), Т лимфоциты - «киллеры» (CD 8+ клетки). По плотности инфильтрации пациенты с ПМКС статистически значимо отличались от больных с активным и хроническим миокардитом, то есть обладали наименьшей плотностью клеток на 1 мм²

ткани. По количеству клеток в инфильтрате подгруппы активного и хронического миокардита статистически значимо не различались за исключением количества Т-киллеров, при активном кардите (табл. 2).

Таблица 2.

Среднее количество клеток в инфильтрате ($M \pm m$) у пациентов с активным миокардитом (АМ), хроническим миокардитом (ХМ) без активности и постмиокардитическим кардиосклерозом (ПМКС)

Клетки	АМ	ХМ	ПМКС
CD 45+	18,6 $\pm$ 2,8	18,3 $\pm$ 2,6	3,1 $\pm$ 2,6*
CD 3+	14,7 $\pm$ 4,8	16,7 $\pm$ 3,9	2,8 $\pm$ 2,6*
CD 8+	9,1 $\pm$ 1,4	3,6 $\pm$ 2,1 [#]	0,8 $\pm$ 2,6*
CD 68+	9,75 $\pm$ 2,4	12,1 $\pm$ 3,2	1,3 $\pm$ 2,6*

где, * - $p < 0,05$ по сравнению с группами АМ и ХМ, [#] - $p < 0,05$ между группами АМ и ХМ, объяснения в тексте

На ЭхоКГ зоны гипокинезии МЖП выявлены у трех пациентов (12,5%), незначительное снижение ФВ ЛЖ (50-60%) у четырех больных, ФВ ПЖ была в пределах нормальных значений у всех пациентов. МРТ выполнено 21 пациенту. На T2 - взвешенных изображениях сигнал от миокарда был однородный. Основным МРТ-критерием ПМКС было выявление фиброзных очагов в миокарде различной формы в виде зон отсроченного контрастирования. Зоны позднего постконтрастного усиления были выявлены у 11 (52%) пациентов. Чувствительность данного параметра в диагностике ПМКС составила 52,4%, специфичность 38,9%.

В большинстве случаев, стандартное неинвазивное исследование не позволяет диагностировать миокардит и ПМКС. МРТ представляется более надежной неинвазивной диагностической методикой при обследовании пациентов с предполагаемым миокардитом. Основным МРТ признаком миокардита и поствоспалительного фиброза является позднее постконтрастное усиление. Низкая чувствительность данного признака при ПМКС связана с тем, что с течением времени площадь организующегося очага фиброза уменьшается, а мелкие поствоспалительные изменения (менее 1 вокселя) не визуализи-

руются. Невысокая специфичность связана с тем, что фиброзные изменения встречаются и при текущем миокардите, и при АКДПЖ.

МРТ дает информацию о локализации поствоспалительных изменений миокарда, их объеме, что способствует выбору оптимального места для биопсии. МРТ позволяет определить морфологические изменения миокарда (отек, фиброз, жировую инфильтрацию) и сопоставить их с нарушениями регионарной и общей сократимости желудочков. По данным МРТ можно различить здоровый и поврежденный миокард, но нельзя провести дифференциальную диагностику между активным миокардитом на фоне фиброзных изменений и ПМКС. ЭМБ позволяет не только диагностировать миокардит у пациентов с ЖТА, но и определить степень его активности, что влияет на выбор специфической терапии. Учитывая недостаточную чувствительность и специфичность МРТ в диагностике некоронарогенной патологии, пациентам с ЖТА неясного генеза рекомендуется сочетанное выполнение МРТ и ЭМБ.

Таким образом, эндомикардиальная биопсия позволяет определять этиологию желудочковых аритмий, которые по результатам стандартного неинвазивного исследования расценивались как «идиопатические». Основными причинами некоронарогенных желудочковых аритмий являются АКДПЖ (33%), миокардит (39%) и постмиокардитический фиброз (28%). Отсроченное контрастирование миокарда при магнитно-резонансном исследовании обладает чувствительностью 74% и специфичностью 46,9% в диагностике миокардита, чувствительностью 52,4% и специфичностью 38,9% в диагностике постмиокардитического кардиосклероза. Средний диаметр кардиомиоцитов правого желудочка менее 14 мкм может считаться дополнительным диагностическим критерием АКДПЖ. Снижение экспрессии плакоглобина является недостаточно чувствительным (65%), но высокоспецифичным (100%) признаком АКДПЖ. В качестве дополнительных иммуногистохимических признаков активности миокардита могут рассматриваться: преобладание CD 8+ (Т-киллеров) в инфильтрате, экспрессия Ig M, пунктирная экспрессия дистрофина. Экспрессия перфорина и ИЛ 17 не являются специфичными признаками активности миокардита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия, Л.А. Желудочковые аритмии (современные аспекты консервативной терапии и хирургического лечения) / Л.А.Бокерия, А.Ш.Ревшвили, А.В.Ардашев // М.: Медпрактика, 2002, 272 с.
2. ACC/ AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death// J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 48. P. 1064-1108.
3. Aliot, E. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias / E.M.Aliot, W.G.Stevenson, J.Almendral-Garrote [et. al] // Europace 2009. - V. 11. - P. 771-817.
4. Шляхто, Е.В. Идиопатические желудочковые нарушения ритма: результаты проспективного наблюдения / Е.В.Шляхто, Т.В.Трешкур, Е.В.Пармон [и др.] // Вестник аритмологии, 2004. - № 33. - С. 5-11.
5. Миокардиты. Стандарты морфологической диагностики при аутопсии и эндомикардиальной биопсии / под редакцией проф. Б.Г.Ковальского. Издательство СПб ГУЗ «Городское патологоанатомическое бюро», 2010. С. 15-20.
6. Aretz, H. Myocarditis: a histopathologic definition and classification / H.Aretz, M.Billingham, W.Edwards [et. al] // Am. J. Cardiovasc. Pathol.-1987. - V. 1. - P. 3-14.
7. Pieroni, M. High prevalence of myocarditis mimicking differential diagnosis by electroanatomic mapping - guided endomyocardial biopsy / M.Pieroni, A.Dello Russo, F.Marzo [et. al.] //J. Am. Cardiol. 2009. V. 53. P. 681-689.
8. Shultz, J. Diagnosis and Treatment of viral myocarditis / J.Shultz, A.Antony, A.Hillard [et. al] // Mayo Clinic Proc. - 2009. - Vol.84, p. 1001-1009.

9. Mason, J. Myocarditis Treatment Trial Investigators. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis / J.Mason, J.O'Connell [et. al] // N. Engl. J. Med. 1995. V. 120. P. 569-573.
10. Kuhl, U. Myocarditis: early biopsy allows for tailored regenerative treatment / U.Kuhl, H.P.Schultheiss // Dtsch. Arztebl. Int. 2012. V. 109 (20). P. 361-368.
11. Cooper, L. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology / L.Cooper, L.Kenneth, A.Baughman // Circulation. 2007, V. 116. P. 2216-2233.
12. Strain, J. Results of endomyocardial biopsy in patients with spontaneous ventricular tachycardia but without apparent structural heart disease / J.Strain, R.Grose, S.Factor // Circulation. 1983. V. 68. - P. 1171-1181.
13. Sekiguchi, M. Endomyocardial biopsy approach in cases with ventricular arrhythmias / M. Sekiguchi, M. Nishizawa, S. Nunoda [et. al] // Postgrad. Med. J. 1991. - V. 68. - P. 40-43.
14. Грохотова В.В. Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка: проблемы интервенционного лечения желудочковых тахикардий / В.В.Грохотова, Д.С.Лебедев, Р.Б.Татарский [и др.] // Сибирский медицинский журнал. - 2013. - №1. - С.23-28.

ДИАГНОСТИКА НЕКОРОНАРОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ ТАХИАРИТМИЯМИ

*В.В.Грохотова, Р.Б.Татарский, Д.С.Лебедев, Л.Б.Митрофанова, Н.К.Митрофанов, А.В.Пахомов,
Е.С.Игнатьева, К.Н.Маликов, И.А.Панкова, Л.А.Белякова, О.В.Бежук*

С целью изучения этиологии некоронарогенных желудочковых тахикардий (ЖТА) на основании анализа данных эндомикардиальных биопсий (ЭМБ) обследованы 87 пациентов (в том числе 50 (57,5%) мужчин, средний возраст больных $39,9 \pm 1,7$ лет). Среди них 41 пациент (47%) с эпизодами устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) и 46 больных (53%) с желудочковой экстрасистолой (ЖЭ) и/или неустойчивой ЖТ. Выполнялась электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиография, магнитно-резонансная томография с контрастированием и в режиме жироподавления, нагрузочный тест и коронарография для исключения ишемической этиологии ЖТА. ЭМБ проводилась в ходе хирургического лечения аритмии, включавшего катетерную абляцию и/или имплантацию кардиовертера-дефибриллятора. По данным ЭМБ аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка (АКДПЖ) была диагностирована у 29 пациентов (33%), миокардит - у 34 (39%), постмиокардитический кардиосклероз у 24 человек (28%). Гистологическое исследование биоптатов миокарда больных АКДПЖ выявило липоматоз, мелкоочаговый фиброз, дистрофические изменения и атрофию мышечных волокон правого желудочка. Признаки активного миокардита были выявлены у семи пациентов, признаки хронического - у двух больных. Относительная площадь липоматоза была от 3 до 90%, в среднем $34,3 \pm 14\%$, $32,7 \pm 13,4\%$ у больных без миокардита и $42,1 \pm 22,3\%$ у больных с миокардитом; относительная площадь фиброза - от 2 до 90%, в среднем $36,7 \pm 18\%$, $30 \pm 15\%$ у больных без миокардита и $37,2 \pm 17,2\%$ у больных с миокардитом. Таким образом, ЭМБ позволяет определять этиологию ЖТА, которые по результатам стандартного неинвазивного исследования расценивались как «идиопатические». Основными причинами некоронарогенных желудочковых аритмий являются АКДПЖ (33%), миокардит (39%) и постмиокардитический фиброз (28%).

DIAGNOSIS OF NON-CORONARY HEART DISEASES IN PATIENTS WITH VENTRICULAR TACHYARRHYTHMIA

*V.V. Grokhotova, R.B. Tatarsky, D.S. Lebedev, L.B. Mitrofanova, N.K. Mitrofanov, A.V. Pakhomov,
E.S. Ignatyeva, K.N. Malikov, I.A. Pankova, L.A. Belyakova, O.V. Beshchuk*

To study etiology of non-coronary ventricular tachyarrhythmia (VTA) based on the assessment of the endomyocardial biopsy data, 87 patients aged 39.9 ± 1.7 years (50 men; 57.5%) were examined. The study group included 41 patients (47%) with episodes of sustained ventricular tachycardia (VT) and 46 patients (53%) with ventricular premature contractions (VPC) and/or non-sustained VT. Electrocardiography, 24 hour ECG Holter monitoring, echocardiography, magnetic resonance tomography with contrasting and in the fat suppression mode, stress test, and coronary angiography to exclude the VTA ischemic origin were performed. The endomyocardial biopsy was carried out in the area of surgical treatment of the arrhythmia, which included catheter ablation and/or implantation of a cardioverter-defibrillator.

According to the data of endomyocardial biopsy, arrhythmogenic cardiomyopathy/right ventricular dysplasia (ACRVD) was diagnosed in 29 patients (33%), myocarditis, in 34 patients (39%), and postmyocarditic cardiosclerosis, in 24 ones (28%). The histological study of myocardial biopsy samples of the patients with ACRVD showed lipomatosis, microfocal fibrosis, as well as dystrophy and atrophy of the right ventricle muscular fibers. Signs of active myocarditis were found in 7 patients, of chronic myocarditis, in 2 ones. The relative area of lipomatosis was $34.3 \pm 14\%$ ($3-90\%$); $32.7 \pm 13.4\%$ in patients without myocarditis and $42.1 \pm 22.3\%$ in patients with myocarditis. The relative area of fibrosis was $36.7 \pm 18\%$ ($2-90\%$); $30 \pm 15\%$ in patients without myocarditis and $37.2 \pm 17.2\%$ in patients with myocarditis. Thus, the endomyocardial biopsy permits one to determine etiology of VTAs considered "idiopathic" during the standard (typical) non-invasive study. The most frequent causes of non-coronary ventricular arrhythmias were ACRVD (33%), myocarditis (33%), and post-myocarditic fibrosis (28%).