

На правах рукописи

Егiazарян Лилит Грайровна

**СВЯЗЬ СТРУКТУРНЫХ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ
ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ
НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО
ИНФАРКТА МИОКАРДА, ПРИ ДИЛАТАЦИОННОЙ
КАРДИОМИОПАТИИ И ПРИ ОТСУТСТВИИ ОРГАНИЧЕСКОГО
ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО - СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

14.01.05 - кардиология

14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2020 г.

Работа выполнена в отделах клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца и томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Научные руководители:

Кандидат медицинских наук

Миронова Наталия Александровна

Кандидат медицинских наук

Стукалова Ольга Владимировна

Официальные оппоненты:

Явелов Игорь Семенович - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Седов Всеволод Парисович - доктор медицинских наук, профессор кафедры «лучевой диагностики и лучевой терапии» ФГАОУ ВО «Первого МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского»

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2020 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (адрес: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, <http://www.cardioweb.ru/>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Ускач Татьяна Марковна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААП – антиаритмический препарат

АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

БАР – блокаторы ангиотензиновых рецепторов

ВСС – внезапная сердечная смерть

ВТПЖ – выходной тракт правого желудочка

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ЖНРС – желудочковой нарушение ритма сердца

ЖТ – желудочковая тахикардия

ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

ЗД – здоровые добровольцы

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИДК – индекс диффузного контрастирования

ИЖНРС – идиопатические желудочковые нарушения ритма сердца

КАГ - коронарография

КДР – конечный диастолический размер

КСР – конечный систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

МРТ – магнитно-резонансная томография

НИЭЭК – неинвазивное эпи- и эндокардиальное картирование сердца

ПЖ – правый желудочек

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭХОКГ – эхокардиография

ЭФИ - электрофизиологическое исследование

АНА – American Heart Association

ARI – activation-recovery interval

LGE – late gadolinium enhancement

ROC – анализ – Receiver operating characteristic

Общая характеристика работы

Актуальность работы

Заболевания сердца, в том числе нарушения ритма и проводимости, являются одной из главных причин заболеваемости и смертности в развитых странах. Высокой остается внезапная сердечная смерть (ВСС), причинами которой в 80% случаев являются желудочковые тахикардии или фибрилляция желудочков [Zhi-JieZheng, 2001]. В недавних клинических исследованиях было показано, что миокардиальный фиброз является независимым прогностическим фактором неблагоприятного исхода [Roes S.D. и соавт. 2009, Scott P.A. и соавт. 2013, Yan A.T. и соавт. 2006]. Кроме наличия фиброзно-рубцовых изменений в миокарде ЛЖ важное значение для возникновения ЖНРС и определения прогноза больных имеет неоднородность рубцовых зон. Показано, что у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом рубцовые участки сердца теряют способность к сокращению и становятся электрически нейтральными. В то время как в миокарде зон, «пограничных» рубцовым (гетерогенная ткань; в англ. «heterogeneous tissue», «grayzone»), возникает широкий спектр электрофизиологических нарушений, что является морфологическим и электрофизиологическим субстратом для формирования желудочковых аритмий [Bello D. и соавт. 2005, Heikki V.H. и соавт. 2001]. В этой связи, для характеристики зоны повреждения в миокарде ЛЖ, особый интерес представляют неинвазивные методы визуализации миокарда, среди которых широкое распространение получила магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием [Стукалова О.В., 2013]. Зоны некроза или фиброза миокарда, которые способны служить потенциальным субстратом для циркуляции волн re-entry при желудочковых тахикардиях (ЖТ), соответствуют участкам позднего контрастирования, выявляемым при МРТ сердца [Emmanuelle Vermes и соавт., 2012, Igo Klem и соавт., 2012]. До настоящего время актуальной проблемой остается неинвазивная характеристика диффузного повреждения ткани миокарда желудочков, в том числе при помощи МРТ с контрастированием. Определение диффузного повреждения может представлять собой ценный инструмент для определения наличия заболевания и его стадии в определенный момент времени, для последовательного и неинвазивного мониторинга прогрессирования заболевания или эффективности проводимой терапии. В настоящее время имеется ограниченное количество работ,

посвященных качественной и количественной оценки фиброза миокарда. Подавляющее большинство научных исследований выполнено для больных с острым инфарктом миокарда и постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС). Работы, исследующие пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и ИЖНРС, практически отсутствуют.

Представленные данные послужили предпосылкой для выполнения настоящей работы.

Цель исследования: изучить и сопоставить структурные и электрофизиологические изменения миокарда у больных с ЖНРС при ИБС с постинфарктным кардиосклерозом, синдроме дилатационной кардиомиопатии и при отсутствии органического заболевания сердечно-сосудистой системы.

Задачи исследования:

1. Провести количественную оценку очагового и диффузного фиброза миокарда желудочков методом МРТ с контрастированием у больных с ЖНРС при ИБС с постинфарктным кардиосклерозом и синдроме дилатационной кардиомиопатии.
2. Сопоставить выраженность фиброза желудочков при проведении МРТ с контрастированием с электрофизиологическими показателями у больных с ЖНРС при ИБС с постинфарктным кардиосклерозом и синдроме дилатационной кардиомиопатии.
3. Определить количественные характеристики контрастирования миокарда по данным МРТ у больных с ЖНРС без признаков органического заболевания сердечно-сосудистой системы в сравнении со здоровыми добровольцами (ЗД) и сопоставить их с выраженностью желудочковой эктопической активности.
4. Провести топическую диагностику желудочковых аритмий на основе неинвазивного активационного картирования сердца у больных с ЖНРС после перенесенного инфаркта миокарда, при синдроме дилатационной кардиомиопатии и при отсутствии органического заболевания сердечно-сосудистой системы.
5. Сопоставить количественные показатели и локализацию фиброза миокарда желудочков по результатам МРТ с отсроченным контрастированием с локализацией источника желудочковой эктопической активности у больных после перенесенного инфаркта миокарда, при синдроме ДКМП и при отсутствии органического заболевания сердечно-сосудистой системы.

Научная новизна исследования

В диссертационном исследовании впервые предпринята попытка комплексного изучения и сопоставления структурных и электрофизиологических изменений миокарда у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца после перенесенного инфаркта миокарда, при дилатационной кардиомиопатии и при отсутствии органического заболевания сердечно-сосудистой системы.

В рамках исследований впервые проведено сопоставление трехмерных электро-анатомических карт, реконструированных при помощи неинвазивного эпи- и эндокардиального картирования сердца (система Амикард 01С), с трехмерными картами структуры миокарда ЛЖ, полученными на основании МРТ сердца высокого разрешения с отсроченным контрастированием, у больных с ИБС и ПИКС, синдроме ДКМП и «идиопатическими» ЖНРС.

На основании исследований впервые введен показатель - соотношение долей фиброза и гетерогенной ткани в миокарде ЛЖ, который коррелирует с выраженностью ЖНРС у больных ИБС с ПИКС и синдроме ДКМП. Этот показатель предложен в качестве возможного прогностического маркера для жизнеугрожающих форм ЖНРС у больных с органическим поражением миокарда ЛЖ.

Впервые методом МРТ высокого разрешения с отсроченным контрастированием дана оценка структуры миокарда желудочков у пациентов с «идиопатическими» ЖНРС.

Также впервые в физиологических условиях проведена оценка процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков как у пациентов со структурным поражением ЛЖ, так и у пациентов без заболевания сердечно-сосудистой системы. При этом, у пациентов с «идиопатическими ЖНРС», у которых источником ЖЭ является ВТПЖ, показано статистически достоверное замедление процессов деполяризации и реполяризации миокарда ВТПЖ по сравнению с ЗД.

По результатам проведенных исследований показана связь выраженности фиброза миокарда ЛЖ у больных с ИБС и ПИКС, ДКМП с тяжестью градацией ЖЭ.

Практическая значимость

Полученные в рамках научного исследования данные позволили провести реконструкцию и сопоставление трехмерных электро-анатомических карт и трехмерных карт структуры миокарда на основании применения МРТ сердца с отсроченным

контрастированием. Полученные данные могут быть применены у пациентов с желудочковой эктопией при планировании интервенционных вмешательств.

В ходе проведенного исследования выявлено, что у пациентов со структурной патологией сердца для количественной характеристики тяжести поражения миокарда левого желудочка на основании проведения МРТ сердца с отсроченным контрастированием следует оценивать следующие параметры: объемную долю фиброза, объемную долю гетерогенной ткани и соотношение этих показателей. Эти показатели могут дополнять имеющиеся факторы риска при прогнозировании жизнеугрожающих ЖНРС.

По результатам исследования получено подтверждение того, что пациентам с «идиопатической» желудочковой экстрасистолией и пробежками желудочковой тахикардии необходимо выполнять МРТ сердца высокого разрешения с отсроченным контрастированием с определением наличия или отсутствия накопления контрастного препарата.

Положения, выносимые на защиту

1. При помощи МРТ сердца с отсроченным контрастированием высокого разрешения выявлено, что зона повреждения миокарда у больных ИБС с ПИКС и синдромом ДКМП негетерогенна и состоит из участков очагового фиброза, вокруг которых расположена гетерогенная ткань. У больных ИБС с ПИКС в структуре очаговых изменений преобладает очаговый фиброз, у пациентов с ДКМП – гетерогенная ткань.
2. Диффузный фиброз миокарда, оцениваемый с помощью индекса диффузного контрастирования, выявлен только у пациентов группы ДКМП. У пациентов с ПИКС и «идиопатическими» ЖНРС этот показатель достоверно не отличался от группы ЗД.
3. У большинства больных с ИБС и ПИКС источником ЖЭ является зона повреждения миокарда ЛЖ (в 73% случаев), в отличие от пациентов с ДКМП, у которых ЖЭ исходят из зоны повреждения миокарда ЛЖ лишь в 47% случаев.
4. Преобладание доли фиброза над долей гетерогенной ткани, выявленное при помощи МРТ сердца с отсроченным контрастированием высокого разрешения, в группах ИБС с ПИКС и ДКМП взаимосвязано с ЖНРС высоких градаций: в группе ИБС с ПИКС - с наличием устойчивых эпизодов ЖТ или индукцией ЖТ во время ЭФИ, в группе с ДКМП — с количеством бигеминии, парных ЖЭ, наличием неустойчивых

эпизодов ЖТ. Преобладание доли гетерогенной ткани над долей фиброза у пациентов ИБС с ПИКС взаимосвязано с большим количеством общей ЖЭ, одиночных ЖЭ, в группе ДКМП такой связи не выявлено.

5. У больных ИБС с ПИКС средняя длительность интервала активации-восстановления ЛЖ, которая оценивалась при помощи поверхностного неинвазивного активационного картирования, коррелирует с общим количеством ЖЭ и количеством эпизодов желудочковой бигеминии.

6. В объединенной группе, включающей пациентов ИБС с ПИКС и ДКМП с наличием очагового поражения ЛЖ, доля фиброза ЛЖ более чем 3,5% от массы миокарда взаимосвязана с наличием устойчивой ЖТ или индукцией ЖТ во время ЭФИ (чувствительность 100% и специфичность 51,2%, AUC 0,783; $p < 0,05$).

7. У пациентов с «идиопатическими» ЖНРС в большинстве случаев (70%) источником ЖЭ является ВТПЖ, длительность интервала активации-восстановления в этой группе достоверно выше, чем в группе ЗД.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отделов клинической электрофизиологии и рентгенхирургических методов лечения нарушения ритма сердца и томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Апробация работы. Материалы доложены на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 14.07.2017г.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 2 в журналах, входящих в перечень ВАК при Министерстве образования и науки РФ. Материалы работы были представлены на отечественных и международных конгрессах.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 109 публикации отечественных и зарубежных авторов.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 83 пациента с ЖНРС с градацией 2 и более по классификации Б. Лауна и 5 ЗД. Всем проводилось стандартное клинико-инструментальное обследование. По показаниям проводились пробы с дозированной физической нагрузкой, КАГ и ЭФИ. Критериями исключения из исследования были:

1) хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК NYHA; 2) острые или хронические в стадии обострения инфекционные и воспалительные заболевания; 3) онкологические заболевания; 4) заболевания центральной нервной системы, психические расстройства, лица, злоупотребляющие алкоголем; 5) заболевания почек со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин; 6) заболевания печени с развитием печеночной недостаточности (повышение уровня печеночных трансаминаз более 3-х норм); 7) заболевания дыхательной системы с развитием дыхательной недостаточности; 8) противопоказания к проведению МРТ сердца с контрастированием. Больные с ЖНРС были разделены на группы (таблица 1). Первую группу составили 29 пациентов (29 мужчин, возраст 62 [54; 68] лет) с ИБС и ПИКС (группа ПИКС). Больные данной группы выключались в исследование не ранее чем через 4 недели после перенесенного инфаркта миокарда. Вторую группу данного исследования составили 25 больных (14 мужчин и 11 женщин, возраст 52 [43; 58] лет), данные клинико-инструментального обследования у которых соответствовали синдрому ДКМП неишемической этиологии. В третью группу вошли 29 пациентов (10 мужчин и 19 женщин, возраст 37 [26; 45] лет) с «идиопатическими» ЖНРС (группа ИЖНРС), у которых клинико-инструментальное обследование не выявило признаков органического заболевания сердечно-сосудистой системы. В группу контроля вошли 5 ЗД (4 мужчин и 1 женщина, возраст 29 [29; 30] лет).

Для осуществления задач исследования дополнительно сформирована объединённая группа больных, имеющих очаговое поражение миокарда ЛЖ по данным МРТ. Данная группа была сформирована из больных с ИБС и ПИКС и больных со синдромом ДКМП неишемической этиологии. В группу был включен 51 больной (40 мужчин и 11 женщин, возраст 56 [49; 66] лет). Все больные были включены в исследование на фоне синусового ритма. Обследование всех пациентов, за исключением группы «ИЖНРС» проводилось на фоне оптимально подобранной медикаментозной терапии. Антиаритмические препараты и дигоксин на момент включения в исследование не получал никто. Обследование пациентов группы «ИЖНРС» проводилось на чистом фоне. Всем лицам, вошедшим в исследование, после стандартного клинико-инструментального обследования было проведено обследование с помощью специальных диагностических методов.

Таблица 1 - Клинико-инструментальные характеристики обследованных групп больных, включенных в исследование.

Группы		«ПИКС» n=29	«ДКМП» n=25	«ИЖНРС» n=29	ЗД n=5
Возраст, лет		62 [54;68]	52 [43;58]	37 [26;45]	29 [29;30]
Мужской пол, n (%)		29 (100)	14 (56)	10 (34,5)	4 (80)
СН, ФК (NYHA)		0-II	0-II	-	-
Данные ЭКГ; ХМ-ЭКГ	QRS (мс)	118 [104;135]	128 [103;158]	96 [84;102]	84 [84;90]
	QTc (мс)	413 [408;432]	460,5[427;482]	440 [398;447]	435 [426;465]
	ЖЭ, общее (n)	6233 [1185;11978]	3134 [1403;9556]	20196 [11479;29834]	1 [0;1]
	ЖЭ, морфологически е типы (n)	3 [2;3]	3 [3;4]	1 [1;1]	1 [0,5;1]
	ЖТ, неустойчивые(n)	3 [1;7]	4 [1;16]	0 [0;1]	0
	ЖТ, устойчивые (n)	8	2	0	0
Данные ЭХО-КГ	КДР ЛЖ (см)	6,2 [5,5;6,7]	6,8 [6,3;7,3]	4,85 [4,6;5,3]	5 [4,7;5,1]
	КСР ЛЖ (см)	4,7 [3,9;6,2]	5,8 [4,8;6,2]	3,2 [2,8;3,5]	3,1 [3;3,4]
	ФВ ЛЖ (%)	40,5 [30;55]	32 [25;38]	>60	> 60
Терапия	иАПФ/БАР, n (%)	29 (100)	25 (100)	0	0
	Бета-блокаторы, n (%)	29 (100)	25 (100)	0	0
	Диуретики, n (%)	14 (48,3)	17 (68)	0	0
	АМР, n (%)	20 (68,9)	20 (80)	0	0
	ААП, n (%)	0	0	0	0

Примечание: данные представлены как Me [25;75] или как количество больных (в %). СН – сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, QTc – значение скорректированного QT, иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, БАР – блокаторы ангиотензиновых рецепторов, АМР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, ААП — антиаритмические препараты.

Оно включило в себя поверхностное неинвазивное эпи- и эндокардиальное картирование сердца (НИЭЭК), (для определения локализации источника ЖЭ, а также изучения процессов деполяризации и реполяризации), а также МРТ сердца высокого разрешения с отсроченным контрастированием (для определения локализации и количественной оценки повреждения миокарда).

Специальные методы исследования

НИЭЭК включало следующие этапы: 1) проведение многоканальной регистрации ЭКГ: запись 224 однополюсных отведений с поверхности грудной клетки с использованием системы неинвазивного электрофизиологического картирования «Amucard 01C EP LAB» (Амикард, Россия). Для картирования использовались одноразовые совместимые с МРТ 8-контактные полоски (производитель FIAB S.p.A., Италия); 2) пациентам с уже наложенными поверхностными электродами для получения данных о геометрии и позиции электродов, а также об индивидуальной анатомии сердца, проводилась МРТ; 3) полученные данные были загружены и обработаны в системе «Амикард». По данным МР томографии строились реалистичные воксельные модели торса и сердца. После чего автоматически проведена реконструкция электрического потенциала с поверхности торса на поверхность сердца; 4) заключительный этап обработки включал в себя построение различных типов карт. Для определения области ранней активации соответствующие проекции эктопического источника, а также для определения длительности интервала активации-восстановления были реконструированы следующие карты: а) Изопотенциальная карта; б) Изохронная карта; в) карта длительности интервала активации-восстановления - activation-recoveryinterval (ARI). ARI коррелирует с длительностью потенциала действия. В ходе исследования мы определяли длительность ARI в каждом сегменте ЛЖ (17 сегментов), ее среднее значение (ARI ЛЖ), а также ARI свободной стенки правого желудочка (ПЖ), области выходного тракта ПЖ (ВТПЖ). Длительность ARI определяли на синусовом комплексе. С целью точной оценки локализации ЖЭ, определения ARI на построенных моделях сердца проводилось маркерное деление ЛЖ на 17 сегментов (модель сегментирования предложенная American Heart Association Writinggroup on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging), и ПЖ на свободную стенку и область выходного тракта ПЖ.

МРТ сердца выполнялась на сверхпроводящем МР-томографе с напряженностью поля 1,5 Тл (Magnetom Avanto, Siemens, Германия) с использованием радиочастотной катушки для грудной клетки и синхронизацией с ЭКГ. Для получения данных об анатомии торса и позициях электродов проводилось сканирование без ЭКГ-синхронизации и контрастирования с толщиной среза 5–7мм. МРТ с отсроченным контрастированием проводили через 15-20 минут после внутривенного болюсного введения контрастного препарата на основе гадолиния (гадоверсетамид) в дозе 0,15ммоль/кг с целью оценки структуры миокарда предсердий и желудочков. Для исследования была использована новая МР-импульсная последовательность, применение которой было одобрено локальным этическим комитетом. Данная МР-программа представляла собой градиентную IR-подготовленную последовательность с подавлением сигнала от жира, изотропным вокселем размером 1,25x1,25x2,5 мм, реконструированным в 0,625x0,625x2,5 мм, и углом отклонения вектора намагниченности 22 градуса. Время повторения (TR) в зависимости от длины среднего сердечного цикла составило от 509 мс до 1100 мс, время эха (TE) – 244 мс. Время исследования было сокращено при помощи параллельного сканирования с фактором ускорения 2. Время инверсии подбиралось при помощи специальной МР-последовательности TI-Scout с достижением подавления сигнала от миокарда ЛЖ и составляло от 290 мс до 390 мс. Использовались синхронизация сбора данных с ЭКГ, а также с фазами движения диафрагмы на фоне свободного дыхания пациента. Сбор данных осуществлялся в фазу диастолы предсердий во время выдоха, который определялся по положению правого купола диафрагмы с окном сбора данных ± 3 мм, его эффективность составила более 30% [Oakes R.S. и соавт., 2009]. Время сканирования составило от 5 до 22 минут. В результате получали серию изображений сердца в формате DICOM, состоящую из 44-46 слоев.

Обработка МР-изображений с отсроченным контрастированием осуществлялась в два этапа: обведение контуров миокарда ЛЖ и определение в них зон накопления контрастного препарата. Обведение контуров проводилось на серии МР-изображений сердца при помощи программы для работы с изображениями ImageJ1.46r (НИН, США). Вручную были обведены эпикардальный и эндокардиальный контуры миокарда ЛЖ. Полученные изображения были использованы для характеристики зоны повреждения при помощи оригинального программного обеспечения LGE HEART Analyzer (Москва,

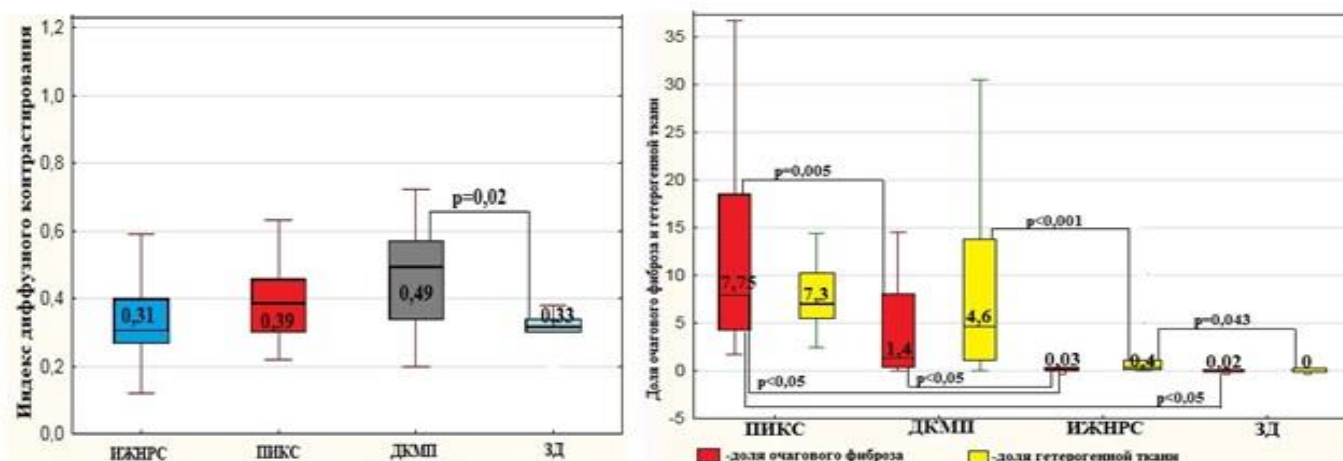
РФ). LGE HEART Analyzer автоматически рассчитывает интенсивность сигнала (ИС) всего миокарда ЛЖ, крови. Пиксели миокарда ЛЖ, имеющие ИС, превышающую средний ИС миокарда ЛЖ более чем на 3-5 стандартных отклонений, обозначались как участки гетерогенной ткани, участки, превышающие на 5 и более стандартных отклонений - как фиброз. Параллельно с этим программа автоматически вычисляет объемную долю как гетерогенной ткани, так и фиброза в миокарде ЛЖ. Для характеристики диффузного фиброза разработан показатель - индекс диффузного контрастирования (ИДК), представляющий соотношение средней ИС миокарда ЛЖ к средней ИС крови полости ЛЖ. Обработанные таким образом слои миокарда ЛЖ при помощи специальной программы CardioVis3D (INRIA – 2008, США), складываются в трехмерную реконструкцию с выделенными на ней зонами гетерогенной ткани и фиброза.

Статистический анализ данных включал вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, а также медианы и 25-го и 75-го перцентилей, тест Манна-Уитни, тест Уоллиса-Крускала с применением критерия Данна, метод ранговой корреляции Спирмена, ROC-анализ. Ввод данных, их редактирование и статистический анализ осуществлялись с использованием программ STATISTICA 10.0, MedCalc версия 12 и SigmaPlot (SystatSoftwareInc.).

Обсуждение

При помощи МРТ сердца с отсроченным контрастированием высокого разрешения нами были оценены величины выраженности очагового (доля очагового фиброза и гетерогенной ткани) и диффузного (ИДК) поражения в миокарде ЛЖ у каждого человека из группы «ПИКС», «ДКМП», «ИЖНРС» и «ЗД». В группе «ЗД» ИДК составил 0,33 [0,3; 0,34], то есть средняя ИС миокарда ЛЖ практически 3 раза была ниже ИС крови, что могло указать на крайне малое диффузное накопление контрастного препарата. Выраженность очагового фиброза и гетерогенной ткани в миокарде ЛЖ была крайне низкой и составила 0,02 [0; 0,04]% и 0 [0; 0,1]% соответственно. В группе «ИЖНРС» ИДК составил 0,31 [0,27; 0,4], что также указал на низкое диффузное накопление контрастного препарата в миокарде ЛЖ. Выраженность очагового фиброза была крайне малой и составила 0,03[0; 0,1]%. Для этой группы доля гетерогенной ткани составила 0,4 [0,1; 1]%, что могло свидетельствовать о наличии в миокарде ЛЖ зон с более интенсивно накапливающих контрастный препарат. Действительно, у 7 (24%)

пациентов в миокарде ЛЖ были выявлены регионы, превышающие пороговое значение, которые были расценены как зоны гетерогенной ткани. У больных группы «ПИКС» значение ИДК «непораженного миокарда» составил 0,39 [0,3; 0,46]. В данной группе у всех пациентов в зоне поражения миокарда ЛЖ был выявлен как очаговый фиброз, так и гетерогенная ткань (рис. 1), доля которых в миокарде ЛЖ составила 7,75 [4,3; 18,5]% и 7,3 [5,5; 10,3]% соответственно. Надо отметить, что в целом у этих больных в миокарде ЛЖ доля очагового фиброза преобладала над долей гетерогенной ткани, их соотношение составило 1,15 [0,6; 1,6]. Самый большой показатель ИДК была выявлена у больных группы «ДКМП». ИДК в этой группе составил 0,49 [0,34; 0,57]. У больных группы «ДКМП» очагово-рубцовое поражение миокарда ЛЖ было выявлено у 21 пациента (84%). Как и в группе «ПИКС», у этих пациентов рубцовая зона состояла как из очагового фиброза, так и гетерогенной ткани, доля которых составила 1,4 [0,35; 8]% и 4,6 [1,2; 13,7]% соответственно. При этом соотношение долей очагового фиброза и гетерогенной ткани составило 0,33 [0,12; 0,79]. У остальных 4 (16%) пациентов доля как очагового фиброза, так и гетерогенной ткани оказался крайне малым и составил менее 1%. При сравнении полученных показателей между группами было обнаружено, что по величине ИДК только группа «ДКМП» достоверно отличается от ЗД (0,49 [0,34; 0,57] против 0,33 [0,3; 0,34], $p=0,02$), (рис. 1А). Увеличение показателя ИДК у пациентов группы «ДКМП» может указать на диффузное накопление контрастного препарата в миокарде ЛЖ, отражая увеличение объема внеклеточного пространства в миокарде ЛЖ при синдроме ДКМП. По величине доли очагового фиброза наблюдалось достоверное различие между группами «ПИКС» и «ДКМП» (7,75 [4,3; 18,5]% против 1,4 [0,35; 8]%, $p=0,005$). В группе «ИЖНРС» и ЗД данный показатель достоверно не отличались. По величине доли гетерогенной ткани достоверные отличия наблюдались между группами «ДКМП» и «ИЖНРС» (4,6 [1,2; 13,7]% против 0,4 [0,1; 1]%, $p<0,001$). Достоверное отличие этого показателя наблюдалось и между группами «ИЖНРС» и ЗД (4,6 [1,2; 13,7]% против 0 [0; 0,1]%, $p=0,043$); (рис. 1Б), однако надо отметить, что только у 7 (24%) пациентов из группы «ИЖНРС» имели долю гетерогенной ткани в миокарде ЛЖ более чем 1%. Остальные 22 пациента по показателю доли гетерогенной ткани в миокарде ЛЖ достоверно не отличались от группы ЗД.



А

Б

Рисунок 1- Индекс диффузного контрастирования (А) и доли очагового фиброза и гетерогенной ткани (Б) в миокарде левого желудочка у пациентов с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом, синдромом дилатационнойкардиомиопатии, идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца и здоровых добровольцев. Примечание: ПИКС — пациенты с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом, ДКМП — пациенты со синдромом дилатационнойкардиомиопатии неишемического генеза, ИЖНРС — пациенты с идиопатическими желудочковыми нарушениями ритма сердца, ЗД — здоровые добровольцы, - обозначены медиана, 25-й и 75-й перцентиль, I разброс минимального и максимального значений.

Таким образом, можно заключить, что диффузный фиброз выражен только у пациентов группы «ДКМП». Степень выраженности очагового фиброза в миокарде ЛЖ по сравнению с пациентами группы «ДКМП» преобладает у пациентов группы «ПИКС» при одинаковой выраженности гетерогенной ткани в миокарде ЛЖ у них. Преобладание в зоне повреждения доли очагового фиброза над долей гетерогенной ткани у пациентов группы «ПИКС» может определяться более выраженным накоплением контрастного препарата миокардом ЛЖ, что указывает на более высокую плотность рубцовой ткани по сравнению с пациентами группы «ДКМП». Тяжесть поражения миокарда ЛЖ у группы «ДКМП», вероятно всего, связана со сочетанием очагово-рубцового и диффузного повреждения. У большинства пациентов группы «ИЖНРС» не было

выявлено очагового или диффузного повреждения миокарда ЛЖ. Тем не менее, у четверти пациентов в миокарде ЛЖ были выявлены небольшие зоны гетерогенной ткани.

В ходе анализа взаимосвязи между структурным поражением миокарда ЛЖ и результатами ХМ-ЭКГ установлено, что у пациентов группы «ПИКС», в тех случаях, когда в миокарде ЛЖ доля гетерогенной ткани преобладала над долей фиброза, проявление ЖЭ было больше (для общего количества ЖЭ $r=0,51$, $p=0,05$, количество одиночных ЖЭ - $r=0,52$, $p=0,05$). Увеличение доли фиброза в миокарде ЛЖ сопровождалось увеличением количества морфологических типов ЖЭ ($r=0,42$, $p=0,05$). Важным наблюдением явилось то, что при увеличении величины соотношения долей фиброза и гетерогенной ткани увеличивались проявления более тяжелых форм ЖА - эпизодов устойчивой ЖТ (наличие в анамнезе или индукция эпизодов ЖТ при электрофизиологическом исследовании; $r=0,4$, $p=0,05$). Что может говорить о роли фиброза, как анатомического субстрата, в формировании условий для поддержания re-entry.

У больных группы «ДКМП» была обнаружена взаимосвязь между показателем соотношения долей очагового фиброза и гетерогенной ткани и количеством парных ЖЭ ($r=0,5$, $p=0,04$), а также количеством неустойчивых эпизодов ЖТ ($r=0,4$, $p=0,04$). В группе «ИЖНРС», при сравнении пациентов не имеющих участки гетерогенной ткани (22 человек) с теми, у которых были выявлены участки гетерогенной ткани (7 человек), между ними не было выявлено достоверных отличий по таким параметрам как возраст (38 [26; 49] лет против 29 [24; 43], $p=0,37$), размеры ЛЖ (КДР — 4,8 [4,6; 5,3]см против 5,2 [4,5; 5,3]см, $p=0,91$, для КДР — 3,2 [2,7; 3,5]см против 3,2 [2,8; 3,8]см, $p=0,57$), ФВ ЛЖ (60[60; 60]% против 60 [55; 60]%, $p=0,23$), общее количество ЖЭ (18544,5 [10598; 29834] против 22350 [14125; 30547], $p=0,35$), количеству одиночных ЖЭ (7967,5 [6250; 12624] против 12886 [3467; 13423], $p=0,63$). Однако, эти подгруппы достоверно различались по частоте возникновения неустойчивых эпизодов ЖТ (0 [0; 1] против 1 [0; 174], $p=0,05$). Такие пациенты, несомненно, требуют более тщательного наблюдения и дальнейшего изучения взаимосвязи структурных изменений миокарда и ЖНРС.

В объединенной группе пациентов, с органическим поражением миокарда ЛЖ, по данным МРТ сердца с контрастированием доля очагового фиброза в миокарде ЛЖ составила 4,6 [1,4; 14,5] %, доля гетерогенной ткани — 7,1 [3,3; 12,7]%, показатель

соотношения долей очагового фиброза и гетерогенной ткани — 0,7 [0,3; 1,4]. Доля зоны повреждения (сумма очагового фиброза и гетерогенной ткани) в миокарде ЛЖ составила 15,6 [5,7; 27,2]%, доля гетерогенной ткани в зоне повреждения — 57,7 [41,6; 75,4]%. Методом корреляционного анализа обнаружена взаимосвязь между долей очагового фиброза и наличием устойчивых эпизодов ЖТ ($r=0,4$; $p<0,05$). А также наблюдается корреляция между долей гетерогенной ткани и количеством морфологических типов ЖЭ ($r=0,32$; $p<0,05$).

Для выявления взаимосвязей между качеством и степенью поражения миокарда ЛЖ и тяжестью ЖНРС группа пациентов с органическим поражением ЛЖ была разбита на 2 подгруппы по параметру соотношение долей очагового фиброза и гетерогенной ткани (в первой подгруппе преобладала доля гетерогенной ткани, $n=30$; во второй группе наблюдалось преобладание доли очагового фиброза, $n=21$). При сравнении подгрупп между ними не было выявлено достоверных отличий по возрасту ($p=0,99$), ФВ ЛЖ ($p=0,33$), общему количеству ЖЭ ($p=0,4$), доле гетерогенной ткани в миокарде ЛЖ ($p=0,5$). Однако подгруппы достоверно различались по наличию устойчивых эпизодов ЖТ. При этом во второй группе, где доля очагового фиброза в миокарде ЛЖ преобладала над долей гетерогенной ткани, достоверно чаще наблюдались устойчивые эпизоды ЖТ (8 эпизодов против 2 эпизодов ЖТ, $p=0,048$).

Выявление последних взаимосвязей послужило предпосылкой для определения и сопоставления диагностической ценности показателей: доля очагового фиброза, соотношение очаговый фиброз/гетерогенная ткань, доля зоны повреждения в миокарде ЛЖ с наличием или отсутствием устойчивых эпизодов ЖТ. На рисунке 2 представлены полученные в результате анализа ROC кривые.

Самой большой диагностической ценностью для предсказания устойчивой ЖТ обладал параметр: доля очагового фиброза в миокарде ЛЖ (площадь под кривой составила 0,793). Величина доли очагового фиброза в миокарде ЛЖ более 3,5% была ассоциирована с возникновением устойчивой ЖТ с чувствительностью 100% и специфичностью 51,2%. Несколько меньше была диагностическая ценность показателя доли зоны повреждения в миокарде ЛЖ (площадь под кривой составила 0,741, при этом величина 6,9% с чувствительностью 100% и специфичностью 41,46% была ассоциирована с возникновением устойчивой ЖТ) и показателя соотношения очаговый фиброз/гетерогенная ткань (площадь под кривой составила 0,785, при этом величина

0,87 с чувствительностью 80% и специфичностью 70,7% была ассоциирована с возникновением устойчивой ЖТ).

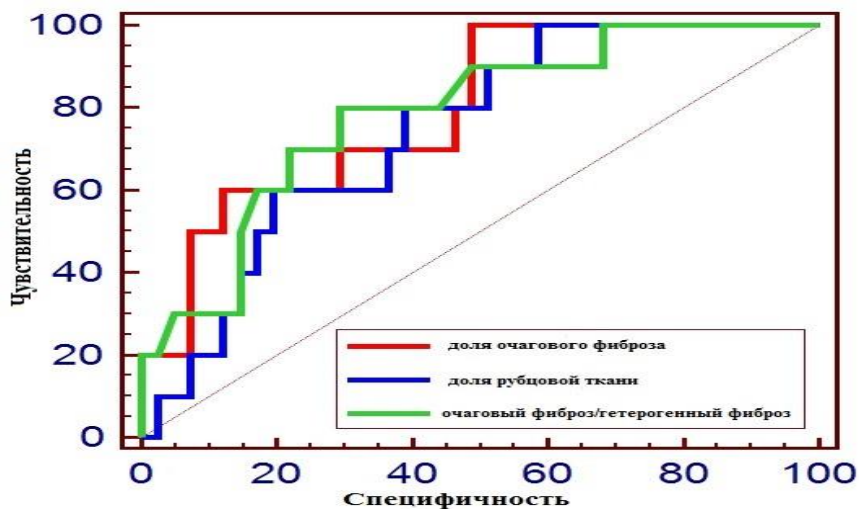


Рисунок 2 - ROC - кривая, показывающая диагностическую ценность доли фиброза и рубцовой ткани в миокарде левого желудочка, а также показателя соотношения долей фиброза и гетерогенной ткани для предсказания устойчивой желудочковой тахикардии у пациентов со структурными изменениями миокарда левого желудочка.

Данное наблюдение можно рассматривать, как свидетельство того, что как доля очагового фиброза, так и доля рубцовой ткани в миокарде ЛЖ, а также соотношение долей очагового фиброза и гетерогенной ткани могут быть использованы при определении риска развития устойчивой ЖТ у больных со структурным поражением миокарда ЛЖ.

В ходе НИЭЭК было установлено, что средняя длительность ARI ЛЖ в группе «ПИКС» достоверно выше, чем в группе «ЗД» (267 [240;290] мс против 223,4 [214;242,9] мс, $p=0,013$) и коррелирует с общим количеством ЖЭ ($r=0,4$; $p<0,05$) и количеством эпизодов желудочковой бигеминии ($r=0,51$, $p<0,05$). При этом, взаимосвязей между выраженностью ЖЭ и такими традиционными параметрами ЭКГ, как длительность интервалов QRS, QT установлено не было. Полученные данные могут свидетельствовать о локальном снижении скорости процессов деполяризации и реполяризации в органически пораженном миокарде ЛЖ, что может быть причиной возникновения ЖНРС.

Учитывая то, что у большинства пациентов группы «ИЖНРС» источником ЖЭ был ВТПЖ, из этих пациентов специально для оценки процессов деполяризации и реполяризации миокарда ПЖ сформирована подгруппа «ВТПЖ». У этих пациентов (20 человек) кроме минимальной и максимальной длительности ARI желудочков и длительности ARI ЛЖ, также проанализировали длительность ARI ПЖ и ВТПЖ. Сравнительный анализ, проведенный между пациентами подгруппы «ВТПЖ» (n=20) и ЗД (n=5), выявил статистически достоверные отличия только по длительности ARI ВТПЖ (300,83 [254,28; 342,15] мс против 223,2 [208,66; 243,59] мс; p=0,012). Полученные данные могут указать на то, что у пациентов ИЖНРС процессы деполяризации и реполяризации миокарда области ВТПЖ протекают не равномерно, тем самым создавая возможность для возникновения ЖНРС (рис. 3).

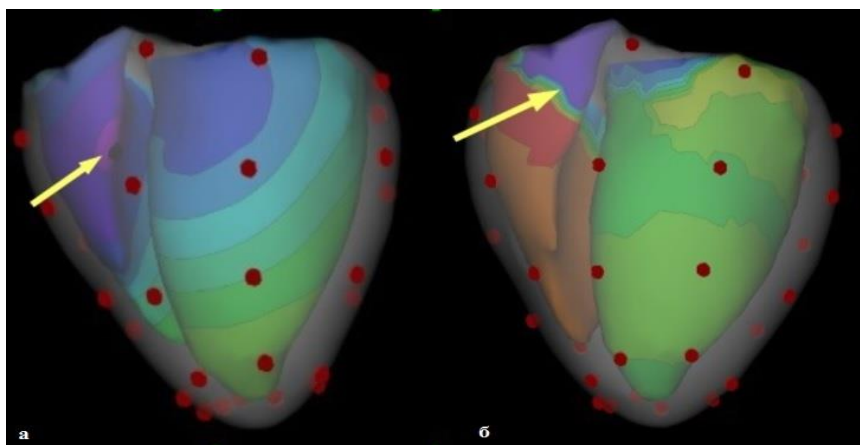


Рисунок 3 – Изображения сердца, полученные при неинвазивном эпи- и эндокардиальном картировании сердца. Изопотенциальная карта (а), стрелкой указана область ранней активации, что соответствует локализации источника желудочковой эктопии (выходной тракт правого желудочка). Карта длительности интервала активации-восстановления (ARI, б), стрелкой указана область максимальной длительности ARI (область ARI наибольшими значениями окрашены холодными оттенками цветовой гаммы).

При сопоставлении трехмерных электро-анатомических карт, полученных в системе Amucard, и реконструированных трехмерных моделей ЛЖ с выделенными участками фиброза и гетерогенной ткани, на основании МРТ сердца с отсроченным контрастированием (рис. 4) было установлено, что в группе «ПИКС» в 19 (73%) а в группе «ДКМП» лишь в 15 случаях (47%) ЖЭ исходила из сегментов ЛЖ, имеющих

зоны повреждения. Совершенно иная картина наблюдалась у пациентов группы «ИЖНРС». В большинстве случаев источником ЖЭ оказался ВТПЖ (71,5%). У части пациентов (6 человек - 21,4%) источник ЖЭ был локализован в миокарде ЛЖ, однако, при сопоставлении трехмерных электро-анатомических карт и трехмерных моделей ЛЖ, полученных на основании МРТ сердца с отсроченным контрастированием, не выявлено связи между сегментами, имеющими участки гетерогенной ткани и источником ЖЭ.

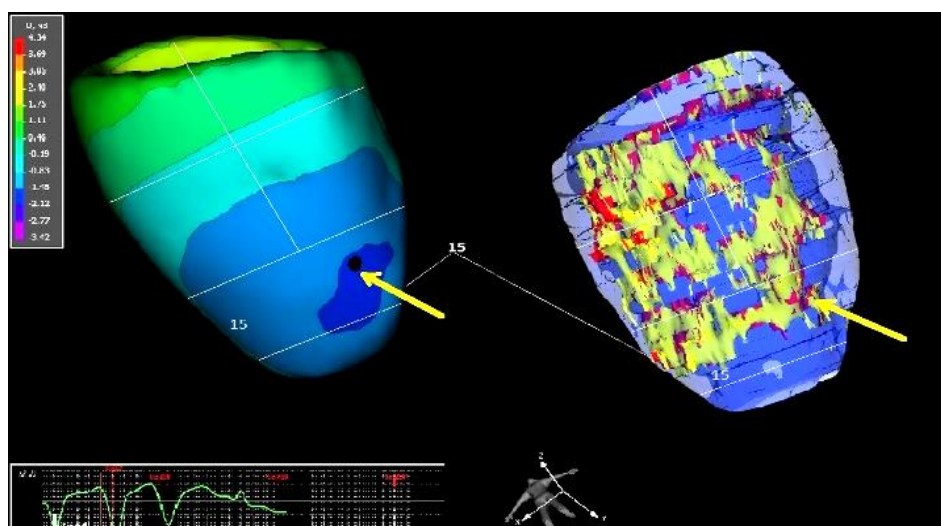


Рисунок 4 - Сопоставление трехмерных электро-анатомических карт, полученных в системе Amucard (слева) и реконструированных трехмерных моделей ЛЖ, полученных на основании МРТ сердца с отсроченным контрастированием (справа). Слева — полигональная модель левого желудочка с построенной изопотенциальной картой на нем. Холодными оттенками окрашен участок ранней активации. Источником ЖЭ является нижняя стенка ЛЖ (15 сегмент). Справа — трехмерная модель левого желудочка полученным при МРТ сердца с отсроченным контрастированием высокого разрешения. Локализация рубцовой ткани — нижняя стенка (4,10,15 сегменты). Красным цветом окрашены участки фиброза, желтым — гетерогенной ткани, синим — не поврежденные участки миокарда.

Таким образом, по результатам проведенного исследования у пациентов с органической патологией миокарда отработана технология количественного и топографического соотнесения особенностей структурных изменений миокарда левого желудочка, полученных на основании МРТ сердца с контрастированием, с результатами НИЭЭК, а также данными ХМ-ЭКГ. Полученные данные позволили выявить категории

пациентов, которые могут иметь повышенный риск аритмических событий и требуют более серьезного наблюдения.

Выводы

1. У больных ИБС с ПИКС и ДКМП зона повреждения, выявленная при помощи МРТ сердца высокого разрешения, неомогенна и состоит из участков очагового фиброза, вокруг которых расположена гетерогенная ткань. У больных ИБС с ПИКС в структуре очаговых изменений объем фиброза преобладает над объемом гетерогенной ткани, у пациентов с ДКМП - отмечается преобладание гетерогенной ткани.
2. Диффузный фиброз ЛЖ обнаружен только у пациентов с ДКМП. У пациентов с ПИКС и «идиопатическими» ЖНРС этот показатель достоверно не отличался от группы ЗД.
3. У больных с ИБС и ПИКС источником ЖЭ является зона повреждения миокарда ЛЖ в 73% случаев, а у пациентов с ДКМП - в 47% случаев.
4. Преобладание доли фиброза над долей гетерогенной ткани в группах ИБС с ПИКС и ДКМП взаимосвязано с ЖНРС высоких градаций: в группе ИБС с ПИКС - с наличием устойчивых эпизодов ЖТ или индукцией ЖТ во время ЭФИ, в группе с ДКМП — с количеством бигеминии, парных ЖЭ, наличием неустойчивых эпизодов ЖТ. Преобладание доли гетерогенной ткани у пациентов ИБС с ПИКС взаимосвязано с большим количеством общей ЖЭ, одиночных ЖЭ, в группе ДКМП такой связи не выявлено.
5. У больных ИБС и ПИКС средняя длительность интервала активации-восстановления ЛЖ коррелирует с общим количеством ЖЭ и количеством эпизодов желудочковой бигеминии.
6. В объединенной группе, включающей пациентов ИБС с ПИКС и ДКМП с наличием очагового поражения ЛЖ, доля фиброза ЛЖ более чем 3,5% от массы миокарда ассоциирована с возникновением устойчивой ЖТ или индукцией ЖТ во время ЭФИ с чувствительностью 100% и специфичностью 51,2%.
7. У пациентов с «идиопатическими» ЖНРС в 70% случаев источником ЖЭ является ВТПЖ, длительность интервала активации-восстановления этой зоны у этих больных достоверно выше по сравнению со ЗД.

Практические рекомендации

1. Для реконструкции изображений и построения трехмерных электроанатомических карт при выполнении неинвазивного эпи- и эндокардиального картирования сердца может применяться МРТ сердца с контрастированием, что позволяет получить дополнительную информацию о структуре миокарда желудочков.
2. Пациентам с «идиопатической» желудочковой экстрасистолией и пробежками желудочковой тахикардии рекомендовано выполнять МРТ сердца высокого разрешения с отсроченным контрастированием для оценки структуры миокарда.
3. У пациентов со структурной патологией сердца для количественной характеристики тяжести поражения миокарда левого желудочка на основании проведения МРТ сердца с отсроченным контрастированием следует оценивать следующие параметры: объемную долю фиброза, объемную долю гетерогенной ткани и соотношение этих показателей.
4. Разработанная программа LGE HEART Analyzer рекомендуется для количественной и пространственной характеристики изменений структуры миокарда левого желудочка на МР-изображениях с отсроченным контрастированием.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Стукалова О. В. Роль МРТ сердца с контрастированием в диагностике миокардита с различным клиническим течением / О. С. Стукалова., Е. М. Гупало, Н. А. Миронова, Л. Г. Егиазарян, М. Д. Уцумуева // Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2016 -Т. 15, №2. - С. 133-140.
2. Миронова Н. А. Взаимосвязь структурных изменения миокарда и желудочковых нарушений ритма сердца у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда / Н. А. Миронова, Л. Г. Егиазарян, О. П. Апарина, Е. А. Буторова, О. В. Стукалова // www.rejr.ru | REJR. - 2017. - Vol. 7, № 3. - P. 53-68.
3. Миронова Н. А. Результаты неинвазивного активационного картирования сердца у больных с «идиопатическими» желудочковыми аритмиями в сопоставлении со структурными характеристиками миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца / Н. А. Миронова, Л. Г. Егиазарян, О. П. Апарина, Т. А. Малкина, О. В. Стукалова, С. А. Бакалов, С. П. Голицын // Российский кардиологический журнал. - 2018. Т. 23, № 7. - С. 32–40.

4. Kostyukevich M. V. Markers of fibrosis in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and ventricular arrhythmia / Kostyukevich M. V., Yeghiazaryan L. H., Zykov K. A., Mironova N. A., Stukalova O. V., Golitsyn S. P. // *European Journal of Heart Failure*. - 2017. – Vol. 19. Suppl. 1. – P. 255.
5. Апарина О. П. Роль магнитно-резонансной томографии при диагностике и лечении пациентов с нарушениями ритма сердца / Апарина О. П., Стукалова О. В., Егиазарян Л. Г., Пархоменко Д. В., Миронова Н. А., Терновой С. К., Голицын С. П. // *Российский национальный конгресс кардиологов 2017*. – С. 126.
6. Костюкевич М. В. Связь желудочковых нарушений ритма сердца с ранним субклиническим ремоделированием левого желудочка у пациентов без структурной патологии сердца / Костюкевич М. В., Миронова Н. А., Егиазарян Л. Г., Малкина Т. А., Голицын С. П. // *Первая международная конференция «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2019»*. - С. 47.