

ИЛЬЮШЕНКОВА

Юлия Николаевна

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ СЦИНТИГРАФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ
ЛАТЕНТНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С
ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт кардиологии»

Научные руководители:

доктор медицинских наук
профессор, член-корр. РАН, з.д.н. РФ

Попов Сергей Валентинович

доктор медицинских наук

Сазонова Светлана Ивановна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук **Куражов Алексей Петрович**, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, профессор.

Доктор медицинских наук, профессор **Татарский Борис Алексеевич**, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научно-исследовательская лаборатория «Клиническая аритмология», заведующий.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", г. Кемерово.

Защита состоится «__» _____ 2016 года в ____ часов на заседании совета Д 215.002.11 по защите кандидатских и докторских диссертаций на базе ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6)

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации и на официальном сайте академии

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Язенок Аркадий Витальевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная форма нарушения ритма сердца (НРС). Ее частота в общей популяции составляет 1 - 2%, а в структуре всех видов НРС - 35 – 45% (Сулимов В.А. и др., 2011). Известно, что ФП ассоциирована с увеличением риска смертности, а также развития мозгового инсульта и других тромбоэмболических осложнений (Saxena R. et al., 2001). Так, по данным Benjamin E.J. (Benjamin E.J. et al., 1998) наличие ФП увеличивает летальность кардиологических пациентов в два раза, риск внезапной сердечной смерти в 1,3 раза, развития ишемического инсульта в 5 раз, появления сердечной недостаточности в 3,4 раза (Letsas K.P. et al., 2006).

По данным Lewis T., основными причинами развития ФП является артериальная гипертензия (40%), ишемическая болезнь сердца (16,6%) и заболевания миокарда (15,4%). В то же время у 10-30% больных причину данной аритмии выявить не удается (Благова О.В. и др., 2014). В последние годы высказано предположение о том, что одним из этиологических факторов развития ФП являются латентные воспалительные процессы в миокардиальной ткани (Моисеева О.М. и др., 2012; Антонова Т.В. и др., 2013), в том числе вирусной природы, приводящие к ремоделированию предсердий, и снижающие эффективность интервенционного лечения. Своевременная диагностика указанных патологических процессов, обнаружение персистенции вирусов в миокарде может повлиять на тактику ведения больных и повысить эффективность медикаментозного и хирургического лечения ФП, за счет воздействия на данный этиологический фактор развития аритмии противовоспалительными и/или противовирусными препаратами.

К сожалению, миокардиальное воспаление, в особенности имеющее латентное течение, сложно диагностировать из-за неспецифического характера клинико-инструментальных проявлений (Tulchinsky M et al., 2005). Единственным методом, позволяющим с высокой достоверностью подтвердить наличие воспалительного процесса и присутствие вирусной инфекции в сердечной мышце, является эндомиокардиальная биопсия (Pinamonti V. et al., 2002), которая представляет собой инвазивную и сложную процедуру. Так, риск осложнений, к которым относятся развитие недостаточности трехстворчатого клапана с повышением систолического давления в легочной артерии, перфорация стенки сердца, гемоперикард, тампонада сердца, нарушения ритма и проводимости, при выполнении эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) достигает 9 % (Deckers J.W. et al., 1992). В связи с этим, актуальным представляется поиск неинвазивных способов диагностики воспалительных поражений сердечной мышцы, которые позволят заменить гистологическое исследование миокарда, либо расширить показания для его выполнения.

Перспективными, в свете обсуждаемой проблемы, являются лучевые методы исследования, обладающие высокой информативностью.

В частности, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием позволяет выявлять не только функциональные, но и морфологические изменения ткани миокарда. Диагностика миокардиального воспаления с помощью комплексного МРТ-протокола включает оценку миокардиального отека и фиброза по характеру раннего и отсроченного накопления гадолиния (Lurz P. et al., 2012). Представленные в литературе работы достаточно убедительно демонстрируют значимость МРТ в диагностике обсуждаемой патологии. Однако следует отметить, что опубликованные на сегодняшний день исследования были выполнены на небольших группах пациентов и, в большинстве, случаев не включали гистологическое исследование для верификации заболевания (Rieker O. et al., 2002; Gutberlet M. et al., 2008).

В последние годы для визуализации воспаления стали применять методы гамма-сцинтиграфии, отличительной особенностью которых является возможность получения функциональных изображений, отражающих характер физиологических и биохимических

процессов, происходящих в организме (Лишманов Ю.Б. и др., 2006). Это достигается за счет использования радиофармпрепаратов (РФП), тропных к определенным молекулярным структурам, а также способных включаться в метаболизм того или иного органа. На сегодняшний день в отечественной медицинской практике для диагностики миокардитов предложено использовать два РФП - ^{99m}Tc -Пирфотех (маркер некроза кардиомиоцитов) и аутологичные лейкоциты, меченные ^{99m}Tc (мигрируют в очаг воспаления вследствие хемотаксиса). Кроме того, разработаны способы топической диагностики воспалительных процессов в миокарде с использованием указанных индикаторов (Sarda L. et al., 1997). В то же время, применимость радионуклидных методов для неинвазивного выявления латентного воспалительного процесса в сердечной мышце у пациентов с фибрилляцией предсердий на сегодняшний день практически не исследована.

Степень разработанности темы исследования

Как известно, точная и своевременная диагностика миокардита представляет определенные трудности в современной кардиологической практике. Во-первых, это связано с отсутствием патогномичных симптомов заболевания, клиническая картина которого широко варьирует в зависимости от тяжести и выраженности процесса. Во-вторых, существующий алгоритм диагностики миокардита, зачастую не позволяет однозначно ответить на поставленный вопрос о наличии или отсутствии данной патологии (Maixent J.M. et al., 1998).

На сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики миокардита является эндомикардиальная биопсия, которая позволяет не только верифицировать диагноз, но и уточнить этиологию воспаления (Pinamonti V. et al., 2002). Учитывая, что данная процедура является инвазивной и сопровождается высоким риском осложнений, ее проведение ограничено узким списком показаний. В связи с этим, существует необходимость разработки новых методов неинвазивной визуализации воспаления в сердечной мышце (Tulchinsky M., 2005).

Для решения этой задачи в современной кардиологии успешно используются методы лучевой диагностики, среди которых лидирующие позиции занимают магнитно-резонансная томография и радиоизотопные методы исследования. Необходимо отметить, что методы радионуклидной индикации выгодно отличаются от других способов лучевой диагностики возможностью получения функциональных изображений, отражающих характер физиологических и биохимических процессов, происходящих в организме, а также высокой воспроизводимостью (Лишманов и др. 2006).

В настоящее время для скintiграфической визуализации воспаления успешно применяют радиофармпрепараты двух групп: маркеры повреждения миокарда и индикаторы, позволяющие определить наличие лейкоцитарной инфильтрации в тканях сердца. Данные зарубежной литературы относительно их эффективности в диагностике миокардиального воспаления существенно различаются. Это обусловлено тем, что указанные исследования были проведены без совмещения скинтиграмм с анатомическими контурами сердца и точного определения локализации выявленных очагов гиперфиксации РФП. В связи с этим, на современном этапе результаты предыдущих работ не могут считаться достоверными и должны быть пересмотрены с учетом топической диагностики воспалительных очагов в сердце (Сазонова и др. 2011).

Цель исследования

Разработать диагностические критерии латентного воспалительного поражения миокарда у больных с фибрилляцией предсердий с использованием методов ядерной медицины.

Задачи исследования

1. Сопоставить результаты клинических, лучевых и лабораторно-инструментальных методов исследования с данными эндомикардиальной биопсии у больных с фибрилляцией предсердий неясной этиологии.

2. Определить эффективность ОФЭКТ сердца с ^{99m}Tc -Пирфотехом и мечеными ^{99m}Tc -НМРАО аутолейкоцитами в диагностике латентных воспалительных процессов в миокарде у больных с фибрилляцией предсердий на основании использования верифицирующего метода.

3. Сравнить результаты радионуклидных методов исследования сердца и кардиальной МРТ с контрастированием в аспекте эффективности выявления латентного миокардита у данной категории больных.

4. Предложить способ повышения информативности комплексной клинко-инструментальной диагностики латентного миокардита у больных с фибрилляцией предсердий.

Научная новизна

1. Впервые показано, что для сочетания фибрилляции предсердий с латентным миокардитом характерным является повышение уровня ИЛ-6 до 5 пг/мл и выше, при этом четкая связь между наличием миокардита и нарушением локальной сократимости по данным ЭхоКГ, а также с перенесенной инфекцией (ОРВИ, тонзиллит и др.) у данной категории больных отсутствует.

2. Определены показатели информативности (чувствительность, специфичность, диагностическая точность, отрицательная и положительная предсказательная значимость) ОФЭКТ сердца с ^{99m}Tc -Пирфотехом и мечеными ^{99m}Tc -НМРАО аутолейкоцитами в диагностике латентных воспалительных процессов в миокарде у больных с фибрилляцией предсердий.

3. Оригинальными являются данные, свидетельствующие о наличии корреляционной взаимосвязи между результатами сцинтиграфии и контрастусиленной магнитно-резонансной томографии сердца у больных с фибрилляцией предсердий, что указывает на потенциальную взаимозаменяемость данных методов в плане выявления латентных воспалительных изменений в миокарде.

4. Впервые на основании сопоставления результатов радиоизотопных и гистологических методов исследования показана возможность использования перфузионной сцинтиграфии миокарда, выполненной в условиях покоя, для оценки выраженности фиброза в сердечной мышце у больных с фибрилляцией предсердий.

5. Впервые установлено, что использование сцинтиграфии миокарда позволяет повысить информативность комплексной диагностики латентного миокардита при фибрилляции предсердий на 20% по сравнению с традиционным клинко-инструментальным обследованием, не включающим радиоизотопные методы исследования.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты работы дополняют существующие знания о роли латентных миокардитов в развитии фибрилляции предсердий, а также расширяют современные представления о возможностях радионуклидной диагностики воспалительных процессов в миокарде.

Показано, что для выявления латентного миокардиального воспаления у больных с фибрилляцией предсердий может быть использована однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца с одним из радиофармпрепаратов - ^{99m}Tc -Пирфотехом и лейкоцитами, мечеными ^{99m}Tc -НМРАО, при этом информативность обоих методов сопоставима.

Предложенные в работе критерии отбора на выполнение радиоизотопного исследования миокарда позволяют повысить эффективность сцинтиграфической диагностики латентного миокардита, а также снизить лучевую нагрузку и стоимость обследования больных с фибрилляцией предсердий неясной этиологией.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено в несколько этапов.

На первом этапе была изучена отечественная и зарубежная литература, посвященная данной теме. Всего проанализировано 232 источника, из них 51 отечественных и 181 зарубежных.

На втором этапе было проведено обследование 80 пациентов (70 с персистирующей формой фибрилляции предсердий неизвестной этиологии, 10 человек из группы сравнения). Диагноз был поставлен в соответствии с принятыми на сегодняшний день клинико-инструментальными критериями заболеваний. Основные методы обследования - визуализация очагов воспаления в сердце методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -Пирфотехом или ^{99m}Tc -НМРАО-аутолейкоцитами.

На третьем этапе диссертационного исследования проведен анализ и статистическая обработка полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту

Радионуклидные методы исследования сердца с использованием ^{99m}Tc -Пирофосфата и меченных ^{99m}Tc -НМРАО аутолейкоцитов обладают высокими и сопоставимыми показателями информативности в диагностике латентного миокардита у больных с фибрилляцией предсердий.

Включение сцинтиграфии миокарда с радиофармпрепаратами, тропными к воспалению, в комплексное клинико-инструментальное обследование пациентов позволяет повысить эффективность диагностики латентного миокардита при ФП.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов ($n=70$) с использованием современных методов исследования и статистической обработки.

Основные положения и результаты диссертационной работы по радионуклидной диагностике воспалительных заболеваний миокарда у пациентов с формой ФП внедрены в комплекс методов диагностики миокардиального воспаления в клинической практике лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии, а также в учебный процесс кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

По результатам исследования зарегистрирован 1 патент Российской Федерации на изобретение: «Способ диагностики миокардитов» (№ 2508051 от 27.02.2014 г.)

Разработан способ отбора пациентов на проведение процедуры сцинтиграфии миокарда (приоритетная справка № 2015103283 от 04.02.2015 г.)

Основные положения диссертации доложены на Международном форуме «Радиология: наука и практика» в г. Астана (2009 г.), Одиннадцатом ежегодном семинаре Молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии» в г. Томск (2010 г.), Международном VI Невском радиологическом форуме в г. Санкт-Петербург (2013, 2014, 2015 гг.), VI международной научно-практической конференции «Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения» в г. Томск (2013 г.), на 11 Международной конференции по неинвазивной сердечно-сосудистой визуализации. (Германия, Берлин, 2014.), Отчетной научной сессии «Актуальные проблемы кардиологии» в г. Томск (2014 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов в г. Казань (2014 г.), Ежегодном конгрессе Европейского общества ядерной медицины (Швейцария г. Гетеборг, 2014 г., Германия г. Гамбург, 2015.), на Ежегодном международном конгрессе «Ядерная медицина и компьютерная томография сердца» (Испания г. Мадрид, 2015.)

По материалам диссертации опубликовано 21 работа, из них 5 статей в отечественных журналах из списка ВАК, 1 патент РФ; 2 статьи в зарубежных журналах; 13 – в тезисах и материалах международных (9), всероссийских (2) и регионарных (2) конференций.

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 таблицами, 19 рисунками, состоит из введения; обзора литературы; главы, посвященной материалам и методам; главы собственных результатов и их обсуждения; заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 232 источников; из них 51 отечественных и 181 зарубежных.

Внедрение в практику

Основные положения и результаты диссертационной работы по радионуклидной диагностике воспалительных заболеваний миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий внедрены в комплекс методов диагностики миокардиального воспаления в клинической практике лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии, а также в учебный процесс кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Разработан способ отбора пациентов на проведение процедуры сцинтиграфии миокарда (приоритетная справка № 2015103283 от 04.02.2015 г.)

Личный вклад автора

Дизайн исследования, постановка цели и задач диссертационной работы, методический подход к их выполнению разработаны лично автором. Весь материал, представленный в диссертации, обработан и проанализирован лично автором.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Диссертационная работа включала в себя сопоставление результатов клинических, лучевых и лабораторно-инструментальных методов исследования с данными эндомиокардиальной биопсии у больных с идиопатической фибрилляцией предсердий, определение показателей информативности ОФЭКТ сердца с ^{99m}Tc -Пирфотехом и мечеными ^{99m}Tc -НМРАО аутолейкоцитами в диагностике латентных воспалительных процессов в миокарде у больных с фибрилляцией предсердий, определение оптимального комплекса лучевых и клинико-инструментальных признаков для неинвазивной диагностики латентных воспалительных изменений в миокарде у больных с фибрилляцией предсердий. Работа была выполнена на базе лаборатории радионуклидных методов исследования (руководитель – проф., член-корр. РАН Ю.Б. Лишманов) НИИ кардиологии (г. Томск) и одобрена Локальным Этическим комитетом учреждения.

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, научная и практическая значимость работы.

В первой главе проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования.

Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования.

Объект исследования

В исследование были включены 80 человек, проходивших обследование и лечение в клинических отделениях НИИ кардиологии (директор – академик РАН Р.С. Карпов) в период с 2012 по 2015 гг. Всем больным на базе лаборатории радионуклидных методов исследования проводили радионуклидные исследования, включавшие сцинтиграфию сердца с РФП, тропными к воспалению, а также радиоизотопную оценку перфузии миокарда, магнитно-резонансную томографию сердца с контрастированием, определение концентрации иммунобиохимических маркеров воспаления в сыворотке крови.

В первую группу вошли 37 человек, которым было проведено сцинтиграфическое исследование с ^{99m}Tc -Пирфотехом в томографическом режиме. В связи с тем, что по данным литературы ^{99m}Tc -Пирфотех способен аккумулироваться в миокарде при ишемической болезни сердца (ИБС) дополнительно нами была сформирована группа сравнения, в которую вошли 10 больных ИБС (средний возраст

47±8,14 лет), верифицированной методом инвазивной коронарографии. Всем пациентам была выполнена однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) сердца с ^{99m}Tc -Пирфотехом и взят материал для гистологического исследования миокарда во время операции аорто-коронарного шунтирования.

Во вторую группу вошли 33 пациента с фибрилляцией предсердий, обследованных при помощи сцинтиграфии с аутолейкоцитами, меченными ^{99m}Tc -эксаметазимом (НМРАО).

Группы исследования были сопоставимы по полу, возрасту пациентов и характеру клинических проявлений заболевания. Эффективность радионуклидных методов оценивали по отношению к результатам гистологического исследования миокарда.

Методы обследования пациентов

Все сцинтиграфические исследования были выполнены в лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии на гамма-камере Forte (Philips Medical Systems, Netherland). Лучевая нагрузка при радионуклидных исследованиях не превышала предельно-допустимой дозы.

Сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -Пирфотехом

Сцинтиграфическое исследование сердца с ^{99m}Tc -Пирфотехом осуществляли в томографическом режиме через 18-20 ч после введения 370 МБк радиофармпрепарата по разработанной нами методике (патент РФ № 2508051 от 27.02.2014)[169]. Запись сцинтиграмм осуществляли на гамма-камере «Philips-Forte», оснащенной высокоразрешающими коллиматорами, в матрицу 64x64 пиксела. Время экспозиции на одну проекцию составило 30 с, а общее число проекций – 32. По окончании сканирования проводили перфузионную сцинтиграфию миокарда с ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрилом ((^{99m}Tc -МИБИ), «Технетрил, ^{99m}Tc », ОАО «Диамед», Россия) в покое по стандартному протоколу. В дальнейшем, для уточнения локализации очагов накоплений радиофармпрепарата в области сердца, сцинтиграммы, полученные в обоих исследованиях, совмещали с использованием поверхностной радиоактивной метки, которая выставлялась на грудь пациента, при помощи пакета прикладных программ «Jet Stream® Workspace Release 2.5» (Philips) и программного приложения «Fusion». Достоверными считали очаги накопления РФП, соответствующие следующим условиям: а) расположение очагов накопления ^{99m}Tc -аутолейкоцитов в области миокарда; б) визуальное превышение интенсивности счета импульсов в очаге над таковой в фоновой зоне интереса. Аккумуляцию индикатора в двух или четырех стенках левого желудочка расценивали как множественную, в одной стенке - как локальное.

Сцинтиграфия миокарда с меченными ^{99m}Tc -НМРАО- аутолейкоцитами

Лейкоциты метили ^{99m}Tc , используя препарат эксаметазим (НМРАО, коммерческое название “Ceretek”) корпорации «Nycomed Amersham» (Roca M., et al., 2010) согласно руководству рабочей группы Европейской Ассоциации ядерной медицины от 2010 года (Abbara S., et al., 2009).

Запись сцинтиграфических изображений осуществляли на гамма-камере «Philips-Forte» в несколько этапов, в соответствии с алгоритмом, предложенным ранее (Сазонова С.И. и др., 2014).

Первоначально для контроля распределения меченых клеток в организме больного, а также для поиска возможных экстракардиальных очагов воспаления регистрацию изображений проводили через 30 минут после введения 250-420 МБк ^{99m}Tc -НМРАО-лейкоцитов в режиме «все тело».

Непосредственно сцинтиграфическое исследование сердца выполняли в томографическом режиме через 18-20 ч после введения РФП. Запись сцинтиграмм осуществляли на гамма-камере «Philips-Forte», оснащенной высокоразрешающими коллиматорами, в матрицу 64x64 пиксела. Время экспозиции на одну проекцию составило 30 с, а общее число проекций – 32. По окончании сканирования проводили перфузионную

сцинтиграфию миокарда с ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрилом (^{99m}Tc -МИБИ) («Технетрил, ^{99m}Tc », ОАО «Диамед», Россия) в покое по стандартному протоколу. В дальнейшем, для уточнения локализации очагов накоплений радиофармпрепарата в области сердца, сцинтиграммы, полученные в обоих исследованиях, совмещали с использованием поверхностной радиоактивной метки, которая выставлялась на грудь пациента, при помощи пакета прикладных программ «Jet Stream® Workspace Release 2.5» (Philips) и программного приложения «Fusion». Достоверными считали очаги накопления РФП, соответствующие следующим условиям: а) расположение очагов накопления ^{99m}Tc -аутолейкоцитов в области миокарда; б) визуальное превышение интенсивности счета импульсов в очаге над таковой в фоновой зоне интереса. Аккумуляцию индикатора в двух или четырех стенках левого желудочка расценивали как множественную, в одной стенке – как локальное.

Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением была выполнена у 22 пациентов в режиме жироподавления на томографе Vantage Titan (Toshiba) 1,5T с ЭКГ-синхронизацией и получением изображений по короткой и длинной осям до и через 8 минут после введения контрастного препарата (Омнискан или Магневист из расчета 0,2мл на кг массы тела пациента). Срезы выполнялись от верхушки до основания сердца толщиной 8 мм. Протокол исследования включал в себя использование T1 и T2 взвешенных последовательностей, в режиме «кино», динамических SSFP последовательностей, градиентной последовательности «инверсия – восстановление» (Шелковникова Т.А. и др., 2014). При оценке полученных изображений для подтверждения миокардиального воспаления использовали Lake Luise Criteria.

Лабораторно-иммунологические методы исследования были выполнены в клинико-диагностической лаборатории (руководитель – к.м.н. Т.Е.Суслова) НИИ кардиологии.

У 35 пациентов перед оперативным вмешательством производили забор крови для определения концентрации провоспалительных цитокинов, в частности ФНО-а, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, противовоспалительного цитокина ИЛ-10, а так же белка связывающего жирные кислоты (БСЖК) и высокоспецифичного С-реактивного белка сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), в соответствии с инструкцией фирмы – производителя. В качестве контроля исследовали сыворотку 15 здоровых добровольцев.

Эндомиокардиальную биопсию выполняли во время коронарной ангиографии в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения (руководитель – д.м.н. А.Л.Крылов), интервенционной коррекции нарушения ритма сердца в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции (руководитель – проф., член-корр. РАН С.В.Попов), либо при выполнении операции АКШ в отделении сердечно-сосудистой хирургии (руководитель – д.м.н., профессор В.М.Шипулин). Гистологические и иммуногистохимические исследования биоптатов выполняли в патологоанатомическом отделении (заведующая отделением – к.м.н. Ю.В.Роговская).

Методы статистической обработки

Математические расчеты проводили с помощью пакета программ Statistica 8. Для оценки нормальности распределения признака использовали критерий Колмагорова-Смирнова. Вычисляли среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (SD). Гипотеза о гауссовском распределении по критериям Колмагорова-Смирнова была отвергнута, поэтому был использован критерий Манна-Уитни. Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков осуществлялась с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена.

Для проведения сравнительной оценки показателей различных методов визуализации воспаления, а также других способов диагностики миокардита (клинико-инструментальные данные, лабораторные исследования), для сопоставления их между

собой, сравнения эффективности в выявлении патологического состояния организма применялся метод построения ROC-кривых с использованием приложения SPSS 20. Для исследования взаимосвязи между переменными и построения регрессионных моделей была использована мультиномиальная логистическая регрессия приложения SPSS 20.

Третья глава посвящена описанию результатов исследования и их обсуждению.

Результаты клинико-инструментального обследования пациентов с фибрилляцией предсердий

На момент поступления в клиники НИИ кардиологии 94% пациентов предъявляли жалобы, связанные с нарушением ритма сердца. В 57% случаев (n=40) субъективно пациенты ощущали приступы сердцебиения, перебои в работе сердца в 30% (n=22), постоянное учащенное сердцебиение в 13% (n=9). Жалобы на дискомфорт в области сердца предъявляли 15 пациентов (21%), одышку при умеренной физической нагрузке 30 пациента (42,8%), одышку в покое только 2 пациента. Эпизоды повышения артериального давления до 140/90 мм.рт.ст. отмечали 35 больных (50%), при этом впервые зафиксированный эпизод повышения АД наблюдался спустя некоторое время (уточнить временной интервал не смог ни один пациент) после дебюта мерцательной аритмии. Кроме кардиальных жалоб 17 (24%) больных отмечали слабость, 2 – отеки нижних конечностей, 1 – суставные боли, 3 пациента жаловались на повышение температуры тела до субфебрильных значений. У 4-х пациентов какие-либо жалобы отсутствовали, а фибрилляция предсердий была выявлена при ежегодном профилактическом медицинском осмотре.

У 10 пациентов в анамнезе имели место перенесенные ранее ОРЗ, грипп, ангина или пневмония длительностью от 2 недель до 1 месяца после которых возникало нарушение ритма сердца.

При выполнении общего анализа крови умеренный лейкоцитоз ($9,4 - 13,3 \cdot 10^9/\text{л}$) выявлен у 3 человек, относительный моноцитоз (более 11%) – у 5 человек, относительный лимфоцитоз (более 40%) – у 10. Ускорение СОЭ более 15 мм/ч отмечалось у 16 обследованных. При биохимическом исследовании венозной крови у 9 пациентов было отмечено повышение уровня С-реактивного белка свыше 5 мг/л (6-28 мг/л), среди других биохимических показателей отклонений от нормы не было выявлено ни у одного пациента.

По данным суточного мониторирования ЭКГ у всех пациентов были зарегистрированы эпизоды фибрилляции предсердий, которые у 45 пациентов сочетались с единичными желудочковыми экстрасистолами, а у 15 пациентов – с частыми парными или политопными ЖЭС.

Уровни гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т4 свободный, АтТПО) в сыворотке крови у всех пациентов являлись в пределах допустимых значений.

Для исключения ишемической болезни сердца, пациентам проводилась МСКТ-ангиография коронарных артерий. Пациент включался в группу исследования в случае, если по результатам исследования отсутствовали КТ-признаки коронарного кальциноза и атеросклероза. Неинвазивную МСКТ-ангиографию коронарных артерий не проводили в случае, если пациент ранее подвергался аналогичному исследованию или было проведено инвазивное исследование коронарных артерий сроком давности не более 1 года. Таким образом, патология коронарного русла была исключена у 100% больных, основной группы вошедших в исследование.

После завершения клинико-инструментального обследования пациенты были рандомизированы на 2 группы: в первой группе выполняли сцинтиграфию миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Пирфотехом, во второй – сцинтиграфию миокарда с мечеными $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -НМРАО-лейкоцитами. Таким образом, причина ФП не была выявлена ни у одного пациента при выполнении стандартного клинико-инструментального обследования. В связи с этим, с целью выявления признаков возможного латентного миокардита у данной категории пациентов, нами были использованы дополнительные диагностические процедуры,

включающие сцинтиграфию с ^{99m}Tc -Пирфотехом, ^{99m}Tc -НМРАО-аутолейкоцитами, МРТ сердца с контрастированием, определение концентрации иммуномедиаторов воспаления в сыворотке крови (hs-СРБ, интерлейкин- 1β , интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-10, фактор некроза опухоли- α , белок, связывающий жирные кислоты), а также эндомикардиальную биопсию во время интервенционного лечения ФП.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца с ^{99m}Tc -Пирфотехом у пациентов с фибрилляцией предсердий

Сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -Пирфотехом, выполненная по методике, предложенной Сазоновой С.И. с соавт. (Сазонова С.И. и др. 2014), была выполнена у 37 пациентов с ФП.

Патологическая аккумуляция ^{99m}Tc -Пирфотеха в миокарде была выявлена у 11 (27,5%) из 37 обследованных лиц. При этом очаги гиперфиксации РФП в 100% случаев носили очаговый характер. Единичные включения индикатора были выявлены у 7 пациентов, множественные очаги - у 4 пациентов. Совмещение очагов аккумуляции ^{99m}Tc -Пирфотеха с контурами сердца на перфузионных сцинтиграммах показало, что локализация патологических накоплений индикатора располагалась следующим образом: МЖП – 6 случаев, боковая стенка -3 случая, задняя стенка – 1 случай, передняя стенка – 1 случай. В качестве примера вышесказанному на рисунке 1 приводятся примеры сцинтиграмм, на которых изображены единичные и множественные очаги накопления РФП в различных отделах ЛЖ.

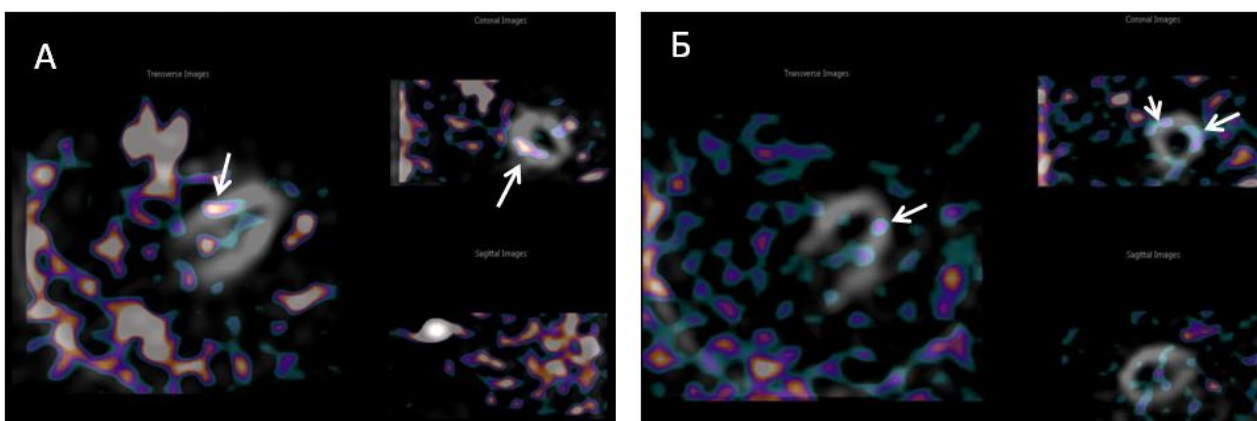


Рисунок 1. Сцинтиграммы, выполненные через 18 часов после введения ^{99m}Tc -Пирфотеха: А – единичный очаг накопления РФП в проекции средних отделов задне-перегородочной области ЛЖ (указаны стрелками); Б – множественные очаговые накопления РФП в проекции апикальных отделов боковой и передне-боковой стенок, а также в проекции апикальных отделов передне-перегородочной области ЛЖ.

В то же время у пациентов из группы контроля (больные ИБС) по данным сцинтиграфии миокарда единичные или множественные патологические накопления РФП отсутствовали в 100% случаев.

Как известно, механизм накопления фосфатных соединений меченных технецием в поврежденном миокарде обусловлен: 1. Образованием фосфатных соединений кальция в митохондриях необратимо поврежденных кардиомиоцитов; 2. Неспецифическим связыванием с денатурированными молекулами или ферментами поврежденного кардиомиоцита (Redondo F., et al., 2002; Li S.L., et al., 1997). Таким образом, препарат, изначально созданный для диагностики острого инфаркта миокарда, способен накапливаться и при других патологических состояниях, в которых обязательно присутствует стадия альтерации, в том числе при миокардитах.

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии областей повреждения миокардиальной ткани у ряда пациентов с ФП, которое может произойти по разным причинам, включая латентные воспалительные процессы, сопровождающие ФП.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца с лейкоцитами, мечеными ^{99m}Tc -НМРАО у пациентов с фибрилляцией предсердий

Сцинтиграфия миокарда с лейкоцитами, мечеными ^{99m}Tc -НМРАО, была выполнена у 33 пациентов с ФП.

Патологическая аккумуляция РФП в миокарде была выявлена у 8 (21,6%) обследованных лиц. При этом очаги гиперфиксации РФП в 100% случаев носили очаговый характер. Единичные включения индикатора были выявлены у 6 пациентов, множественные очаги - у 2 пациентов. Совмещение очагов аккумуляции меченых ^{99m}Tc -НМРАО-аутолейкоцитов с контурами сердца на перфузионных сцинтиграммах показало, что локализация патологических накоплений индикатора располагалась следующим образом: МЖП – 2 случая, боковая стенка - 5 случаев, задняя стенка – 1 случай, передняя стенка – 1 случай. В качестве примера вышесказанному на рисунке 2 приводятся примеры сцинтиграмм, на которых изображены единичные и множественные очаги накопления РФП в различных отделах ЛЖ.

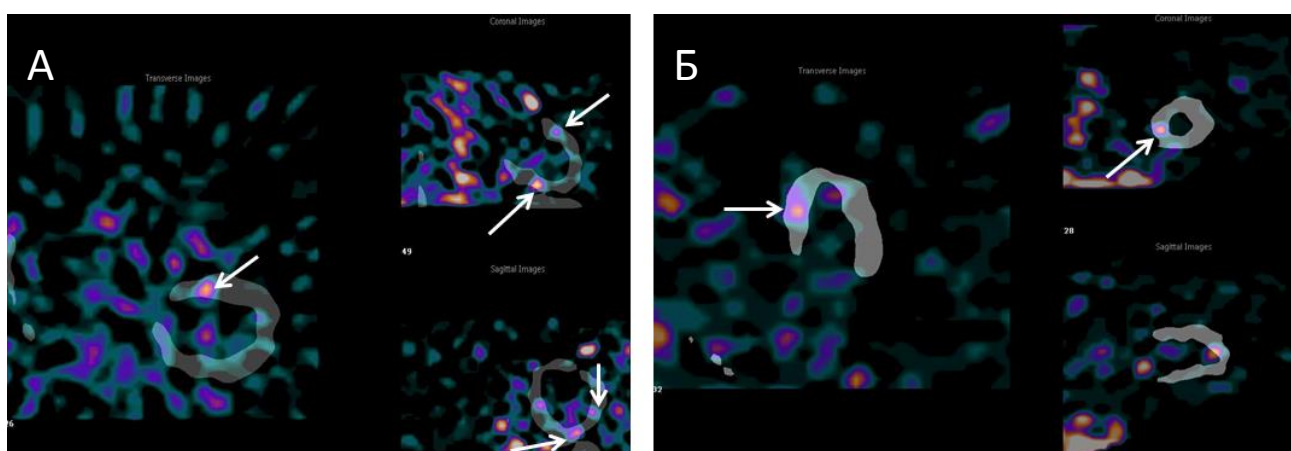


Рисунок 2. Сцинтиграммы, выполненные через 18 часов после введения меченых ^{99m}Tc -НМРАО-аутолейкоцитов: А – множественные очаги патологического накопления РФП в проекции базальных отделов перегородки и боковой стенки ЛЖ, а также в области средних отделов боковой стенки ЛЖ; Б – единичный очаг патологического накопления в проекции средних отделов перегородки.

Механизм накопления данного радиофармпрепарата непосредственно связан с процессом экссудации и миграции иммунных клеток в очаг воспаления (Peters A.M., et al., 1984). Многочисленные клинические исследования подтверждают высокую эффективность данного метода в диагностике воспалительного процесса любой локализации (Oates E., et al., 1988; Cercueira M.D., et al., 1985; Barst U., et al., 1993). В нашем исследовании наличие патологических накоплений меченых ^{99m}Tc -НМРАО-лейкоцитов у пациентов с ФП может свидетельствовать о наличии воспаления в миокарде или патологии, сопровождающейся лейкоцитарной инфильтрацией.

Результаты магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием в исследуемой группе больных

Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением была выполнена у 22 пациентов с ФП. Все исследования были выполнены в отделении рентгеновских и томографических методов исследования совместно с врачом-рентгенологом, к.м.н. Т.А. Шелковниковой.

По результатам МРТ-исследования отек в миокарде, который определяется как область высокой интенсивности магнитно-резонансного сигнала на T2-ВИ и гиперемия, проявлением которой является накопление парамагнетика на ранних постконтрастных T1-ВИ, не визуализировались ни у одного пациента. Однако у 21 пациента из 22 отмечалась задержка вымывания парамагнетика на поздних постконтрастных T1-ВИ,

свидетельствующая о фиброзных изменениях в миокарде. У 3 пациентов была выявлена дисфункция ЛЖ в виде снижения ФВ и нарушения локальной сократимости ЛЖ. В качестве примера вышесказанному на рисунке 3 приводятся примеры МР-томограмм в различных режимах записи изображений, на которых визуализируются диффузное и очаговое включение парамагнетика в миокард ЛЖ.

В подавляющем большинстве случаев задержка вымывания контрастного препарата носила очаговый характер (86%), и только у 3 пациентов (14%) было выявлено диффузное, затрагивающий все отделы одной или двух стенок ЛЖ, распределение парамагнетика. Чаще всего включение контраста наблюдалось в перегородке ЛЖ (в 63% случаев) и боковой стенке ЛЖ (45% случаев), реже – в задней или передней стенках ЛЖ (в 10 и 13% случаев соответственно).

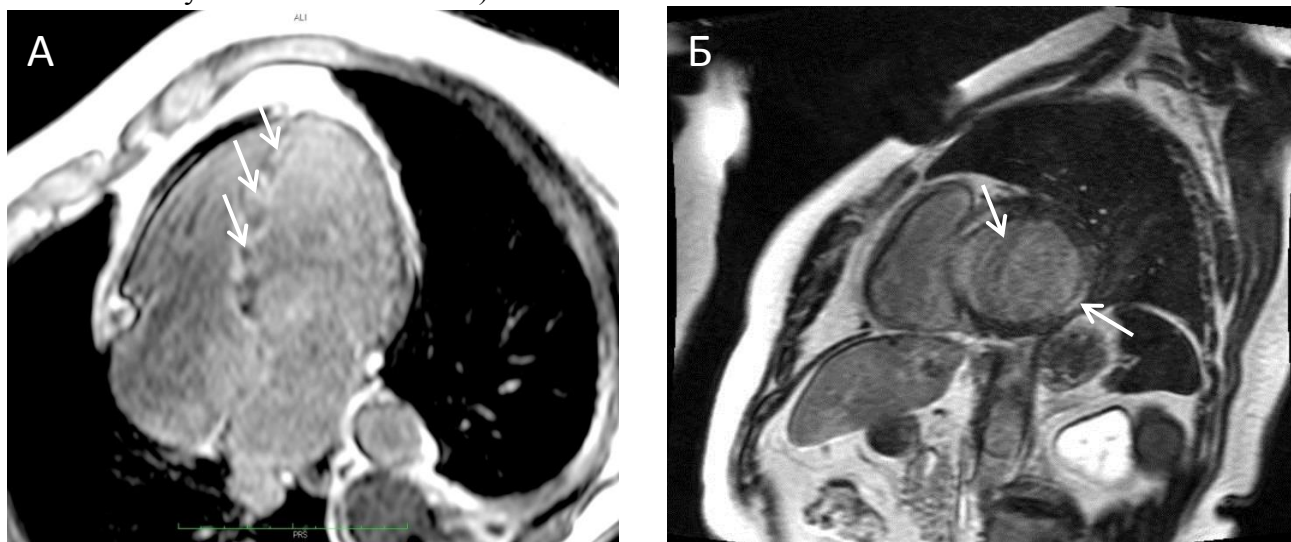


Рисунок 3. МРТ-срезы желудочков оси (градиентная последовательность инверсия-восстановление через 15 минут после введения парамагнетика). А – срез по длинной оси, диффузное включение контрастного препарата в области МЖП ЛЖ, (указано стрелками). Б – срез по короткой оси, очаговое включение контрастного препарата в толщу миокарда в области МЖП и боковой стенки ЛЖ, свидетельствующие о рубцовых изменениях.

Таким образом, по результатам исследования ни у одного пациента не удалось диагностировать миокардит. Полученные нами данные позволяют говорить о том, что отрицательные результаты МРТ сердца с контрастированием с применением Lake Louise критериев не может гарантировать отсутствие воспаления в миокарде. Из этого следует, что метод нуждается в расширении или дополнении диагностических протоколов записи исследования у пациентов, не имеющих клинической симптоматики острого миокардита.

Исследование концентрации иммуномедиаторов воспаления и маркеров повреждения миокарда в сыворотке крови у пациентов с фибрилляцией предсердий

Работа была выполнена на базе клиничко-диагностической лаборатории совместно с м.н.с. Кравченко Е.С.

Мы исследовали уровень концентрации TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, а так же белка связывающего жирные кислоты и высокоспецифичного С-реактивного белка у 35 больных формой ФП по сравнению с группой здорового контроля (15 здоровых добровольцев).

По результатам исследования концентрация всех провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с ФП достоверно превышала таковую в группе контроля

В то же время, обращает на себя внимание отсутствие межгрупповых различий в концентрации hs-CRP, являющегося маркером системного воспаления и интерлейкина-10

– противовоспалительного цитокина. Так же отсутствуют различия по концентрации БСЖК.

Корреляционный анализ по Спирмену позволил выявить умеренную корреляционную взаимосвязь между количеством пароксизмов аритмии в год и уровнем ИЛ-6. Выявить статистически значимую взаимосвязь между сывороточными иммуномедиаторами и стажем аритмии, функциональным классом СН, а также данными лабораторно-инструментального обследования нам не удалось.

Полученные результаты согласуются с данными мировой литературы. Обсуждая вопрос о причине повышения уровня медиаторов воспаления, некоторые авторы полагают, что это может быть связано с развитием общей воспалительной реакцией организма в ответ на оксидативный стресс, связанный с длительной электрической нестабильностью миокарда и структурными изменениями в сердечной мышце в ответ на электрическое ремоделирование (Yap Y.G., et al., 2009). Данное предположение подтверждается и тем, что подобные результаты были получены при исследовании сыворотки крови пациентов с ФП, сочетающейся с ишемической болезнью сердца (Дедкова А.А. и др, 2010; Hadi H.A., et al., 2010).

Отсутствие межгрупповых различий в концентрации hs-СРБ, являющегося маркером системного воспаления противоречит результатам многих других работ, выполненных в данном направлении (Aviles R.J., et al., 2003). В частности, результаты клинического исследования, проведенного в 2003 г. продемонстрировало высокий уровень hs-СРБ у пациентов с ФП по сравнению с лицами, имеющими синусовый ритм. При этом, пациенты с постоянной формой ФП имели более высокий уровень hs-СРБ, чем пациенты с пароксизмальной формой аритмии. Это может быть связано с тем, что у пациентов, включенных в названное исследование, в качестве основной патологии была диагностирована ИБС, в патогенезе которой воспаление играет существенную роль (Дедкова А.А. и др, 2010; Hadi H.A., et al., 2010; Wu N., et al., 2013).

Выявленное в нашей работе отсутствие межгрупповых различий по концентрации БСЖК, свидетельствует о том, что стойкое нарушение ритма сердца, при отсутствии других причин, не приводит к выраженному повреждению миокардиальной ткани и выходу жирных кислот из кардиомиоцитов в интерстициальное пространство. В то же время, при сочетании ФП с ишемической болезнью сердца, по данным ряда исследователей, уровень БСЖК в сыворотке крови значительно повышается (Дедкова А.А. и др. 2010).

Нельзя не отметить и отсутствие различий между группами по уровню ИЛ-10. Среди исследованных нами цитокинов, он единственный обладает противовоспалительным эффектом. К сожалению, в мировой литературе имеются единичные данные об уровне данного пептида у пациентов с ФП и все они демонстрируют отсутствие различий с группами контроля (Li J., et al., 2010; Goette A., et al., 2007). Поскольку ИЛ-10 является мощным ингибитором иммунных и воспалительных реакций, то мы склонны полагать, что его уровень в пределах нормальных значений свидетельствует об отсутствии острого (активного) воспаления.

Причины взаимосвязи между уровнем ИЛ-6 и количеством пароксизмов ФП не достаточно изучены. Одним из аргументов в пользу этой гипотезы служат исследования Fujiki A. и соавт., в которых было отмечено, у одних и тех же пациентов уровни провоспалительных цитокинов достоверно различаются во время пароксизма аритмии и на фоне синусового ритма. На этом же основании ИЛ 6 рассматривают как независимые предикторы раннего рецидивирования ФП после успешной кардиоверсии (Fujiki A., et al., 2007).

Таким образом, увеличение концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-8, по-видимому, происходит независимо от наличия воспалительного процесса в миокарде при ФП и патогномично для данного нарушения ритма сердца любой этиологии.

Анализ патоморфологического исследования образцов эндомикарда

Из 70 пациентов с ФП миокардит был гистологически верифицирован у 10 (14,2%) человек. При этом по составу клеточного инфильтрата у 8 пациентов миокардит был классифицирован как лимфоцитарный, а у 2 пациентов как полиморфноклеточный. У всех пациентов наряду с признаками миокардита были выявлены участки миокардиосклероза. Гистологический диагноз «пограничный миокардит» не был выставлен ни у одного пациента, несмотря на то, что количество воспалительных клеток от 5 до 14 было выявлено у 7 пациентов. Дело в том, что согласно Даласским критериям, пограничный миокардит не предусматривает наличие клеточной деструкции, а у данных пациентов имелись признаки миоцитолита и миоцитолитиса.

У 60 пациентов (87,1%) был гистологически верифицирован миокардиосклероз, который различался по площади индивидуально. Интерстициальный фиброз наблюдался у 57 пациентов из 60. При этом умеренный фиброз, площадью не более 20% по данным патоморфологического исследования фрагментов эндомиокарда отмечался у 29 пациентов, умеренно выраженный фиброз площадью от 20% до 40% - у 27 пациентов, выраженный фиброз (площадь более 40%) - у 6 пациентов. Независимо от наличия или отсутствия интерстициального фиброза у 35 пациентов были выявлены очаговые фиброзные изменения эндокарда.

Патоморфологическое исследование образцов эндомиокарда пациентов из группы сравнения (больные ИБС) не выявило признаков воспалительного процесса ни в одном случае. Во всех образцах отмечался выраженный фиброз эндокарда и интерстиция, имели место признаки гипертрофии и дистрофии кардиомиоцитов, а также фиброзно-жировое замещение.

Иммуногистохимическое определение наличия в ткани антигенов к различным кардиотропным вирусам было проведено у 38 пациентов, при этом вирусные антигены были выявлены у 24 пациентов (63%). У большинства пациентов в ткани миокарда присутствовали антигены к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов (n= 11 (45%)), вторым по частоте встречаемости вирусом оказался энтеровирус VP-1 (n=5 (22%)), третьими – вирус Эбштейна-Барр (n=3 (11%)), аденовирус (n=2), а также их сочетание (n=2). Важно отметить, что вирусные антигены были выявлены у всех пациентов с гистологически подтвержденным миокардитом и у 14 пациентов с миокардиосклерозом.

У 10 больных с выявленным по результатам гистологического исследования миокардитом наиболее часто (n=6) выявлялись антигены к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов, а у больных с кардиосклерозом - антигены к энтеровирусу VP1 (n=9).

Иммуногистохимическое исследование биоптатов пациентов группы сравнения не проводился.

В нашем исследовании было применено иммуногистохимическое определение вирусных антигенов в миокарде, что является ограничением, поскольку данный метод менее информативен по сравнению с ПЦР и чаще всего применяется для выявления маркеров воспаления и подтверждения активации иммунитета.

Сопоставление результатов стандартного клинического, лабораторно-инструментального обследования больных с фибрилляцией предсердий и данных гистологического исследования миокарда

Наиболее распространенными при миокардите жалобами пациентов являлись одышка инспираторного характера, повышение температуры тела до субфебрильных значений и кардиалгия. У 5 пациентов данной категории прослеживалась связь нарушения ритма сердца с перенесенным ранее инфекционным заболеванием.

Общий и биохимический анализы крови не позволили выявить отклонений от нормы и достоверных различий между группами ни по одному из исследуемых показателей. По данным ультразвукового показателя ФВ, КДО и КСО оставались в пределах референтных значений в обеих группах, в связи с этим, несмотря на полученные нами статистические различия, рассматривать выявленные изменения в качестве специфичных для латентного миокардита при ФП в нашем исследовании не

представлялось возможным. В то же время, у пациентов 1 группы (с гистологически верифицированным миокардитом) достоверно чаще наблюдалось нарушение локальной сократимости ЛЖ.

По данным МСКТ с контрастированием было отмечено значительное увеличение объема ЛП по сравнению с допустимыми значениями у пациентов обеих групп. При этом в 1 первой группе объем ЛП достоверно превышал (на 24% больше) аналогичный показатель у пациентов 2 группы. Известно, что увеличение объемных показателей левого предсердия при ФП неклапанного генеза происходит в результате прогрессирующих структурных и электрических изменений миокарда предсердия и нарушения его функции, выраженность которых зависит от стажа аритмии. С другой стороны причиной подобных изменений может стать и предсердный миокардит.

Сопоставление результатов сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -Пирфотехом и меченными ^{99m}Tc -НМРАО-аутолейкоцитами с данными эндомикардиальной биопсии

По результатам гистологического исследования образцов эндомикарда пациентов, которым была выполнена сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -Пирфотехом, миокардит был верифицирован у 6 (15%) больных из 31. У 31 пациента был выявлен миокардиосклероз, который в 11 случаях сочетался с миоцитоллизом, миоцитоллизом и гистиоцитарной инфильтрацией, а у 23 (74,1%) обследованных лиц с другими патоморфологическими особенностями, такими как дистрофические и гипертрофические изменения кардиомиоцитов, липофусциноз, жировая дистрофия миокарда.

Сопоставление сцинтиграфических данных с результатами гистологии позволило выявить 5 истинно-положительных, 25 истинно-отрицательных, 6 ложно-положительных и 1 ложно-отрицательный результат. Все ложно-положительные результаты были получены у пациентов, у которых гистологически был выявлен миоцитоллиз, миоцитоллизис и гистиоцитарная инфильтрация.

На основании полученных результатов для расчета показателей информативности сцинтиграфии в диагностике миокардиального воспаления по отношению к верифицирующему методу нами был проведен ROC-анализ с вычислением значения площади под ROC-кривой (AUC – areal under curve). Чувствительность ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Пирфотехом в диагностике латентных воспалительных изменений миокарда у больных с ФП составила 85%, специфичность – 80%, диагностическая точность – 81%. Значение AUC, равное 0,828, говорит об очень хорошем качестве исследуемого диагностического метода.

Отрицательная предсказательная значимость метода составила 0,96, а положительная предсказательная значимость – 0,45.

Наличие ложно-положительных результатов возможно по нескольким причинам. Во-первых, накопление ^{99m}Tc -Пирфотеха возможно в областях миокардиального повреждения не связанного с воспалительным процессом. Анализ гистологической картины у пациентов с ложноположительными результатами сцинтиграфии показал, что во всех случаях имели место миоцитоллиз и миоцитоллизис, а также гистиолимфоцитарная инфильтрация. Также не стоит забывать, что чувствительность эндомикардиальной биопсии в диагностике очаговых миокардитов составляет около 40%, при этом, по данным From A.M. с соавторами, число ложноотрицательных интерпретаций, по разным причинам, в этой области составляет 55% (From A.M., et al, 2011). Стоит отметить и тот факт, что у одного пациента с гистологически подтвержденным миокардитом патологического накопления РФП выявлено не было (ложноотрицательный результат). Мы полагаем, что причиной этому может являться непротяженный или мелкоочаговый характер инфильтрации, который даже самая высокочувствительная радиоизотопная аппаратура не в состоянии выявить.

По результатам гистологического исследования образцов эндомикарда пациентов, которым была выполнена сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -НМРАО-

аутолейкоцитами, миокардит был верифицирован у 4 (12,1%) человек из 33. У остальных 29 пациентов выявлен миокардиосклероз, который у 4 (13,7%) пациентов сочетался с миоцитололизом, миоцитоллизом и гистиоцитарной инфильтрацией, у 27 (93,1%) обследованных лиц с другими патоморфологическими особенностями, такими как липоматоз, гипертрофия или дистрофия кардиомиоцитов.

Сопоставление сцинтиграфических данных с гистологическими показало наличие 4 истинно-положительных, 25 истинно-отрицательных, 3 ложно-положительных и 1 ложно-отрицательный результат. Среди ложно-положительных результатов в 3 случаях гистологически был выявлен миоцитоллиз, миоцитоллизис и гистиоцитарная инфильтрация в двух случаях амилоидоз и инфильтративно-некротический васкулит.

Мы провели расчет значений показателей информативности сцинтиграфии в диагностике миокардиального воспаления по отношению к верифицирующему методу путем ROC-анализа с вычислением значения площади под ROC-кривой (AUC – areal under curve). По результатам такой оценки, чувствительность ОФЭКТ с аутолейкоцитами, мечеными ^{99m}Tc -НМРАО в диагностике латентных воспалительных изменений миокарда у больных с персистирующей формой ФП составила 80%, специфичность – 89%, диагностическая точность – 87,8%, значение AUC равное 0,814 говорит об очень хорошем качестве исследуемого диагностического метода в выявлении хронического миокардита.

Отрицательная предсказательная значимость метода составила 0,96, а положительная предсказательная значимость – 0,57.

Как и в исследовании с ^{99m}Tc -Пирфотехом, появление ложно-положительных результатов в данном исследовании возможно ввиду низкой чувствительности ЭМБ. Единственный ложно-отрицательный результат по нашему мнению был связан с недостаточной разрешающей способностью гамма-сцинтиграфической аппаратуры.

Таким образом, несмотря на общеизвестные недостатки данного метода (трудоемкости и высокой стоимости расходных материалов, риск для исследователя при работе с зараженной кровью) его целесообразно применять в качестве дополнительного исследования в ситуациях, когда имеются затруднения в постановке диагноза, а также с целью определения дополнительных критериев отбора пациентов на выполнение эндомиокардиальной биопсии.

Нами было проведено сравнение показателей информативности сцинтиграфических методов исследования с ^{99m}Tc -Пирфотехом и лейкоцитами, мечеными ^{99m}Tc -НМРАО. Эффективность обоих методов в диагностике латентного воспаления в миокарде при ФП сопоставима.

Анализ результатов перфузионной сцинтиграфии миокарда у больных с фибрилляцией предсердий

Перфузионная сцинтиграфия миокарда как самостоятельный метод в диагностике миокардита не применяется, поскольку ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом не является специфичной ввиду достаточно разнообразных причин нарушения миокардиального кровотока (Sun Y., et al., 2003).

В данной части работы ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом в состоянии функционального покоя служила для определения локализации воспалительных очагов, а также для получения дополнительной информации о состоянии микроциркуляторного русла у больных с ФП и подозрением на латентный миокардит.

У 45% (n = 32) пациентов распределение перфузионного РФП являлось нормальным, у 9 пациентов отмечалось диффузно-неравномерное распределение индикатора и у 33 больных отмечались зоны гипофиксации ^{99m}Tc -Технетрила в миокарде ЛЖ, средний размер которых составил $3,75\% \pm 0,88$ (min - 0%, max - 9%). Дефект перфузии у пациентов с миокардитом был больше по сравнению с пациентами с миокардиосклерозом ($4,33 \pm 2,43\%$ vs $1,93 \pm 0,49\%$, соответственно, $p=0,0006$). Ни в одном случае расположение участков гипоперфузии и очагов патологической аккумуляции РФП, тропного к воспалению не совпадали.

Чувствительность, специфичность и диагностическая точность перфузионной сцинтиграфии миокарда в диагностике латентного миокардита по отношению к ЭМБ составила 30%, 50% и 50% соответственно.

Чувствительность перфузионной сцинтиграфии в диагностике нарушения микроциркуляции миокарда составила 54%. Провести расчет специфичности нам не удалось, поскольку ни у одного пациента гистологическая картина не являлась нормальной, и, следовательно, отсутствовали истинно-отрицательные и ложноположительные результаты. Однако, нами было предположено, что имеется взаимосвязь между величиной дефекта перфузии и выраженностью фиброзных изменений в миокарде. Для того чтобы подтвердить или опровергнуть это предположение была применена балльная система оценки выраженности фиброза, предложенная Calabrese F. И Angelini A. Согласно данной системе отсутствие фиброза интерпретировалось как 0 баллов, площадь фиброза от 10% до 20% - 1 балл, от 20% до 40% - 2 балла, более 40% - 3 балла. Поскольку в исследовании присутствует 3 группы, не подчиняющие закону о нормальном распределении (тест Колмагорова-Смирнова $d=0,24$, $p<0,01$) было принято решение об использовании Н-теста Краскала-Уоллиса и последующим применением U-теста Манна-Уитни. По результатам анализа гипотеза о наличии взаимосвязи между выраженностью фиброза и величиной дефекта перфузии подтверждается. Данный факт указывает на перспективы использования перфузионной сцинтиграфии для оценки выраженности фиброза миокарда и определения площади фиброза у пациентов с ФП.

Сопоставление результатов уровня сывороточных иммуномедиаторов воспаления с данными эндомикардиальной биопсии у больных с фибрилляцией предсердий

Для того чтобы определить наличие взаимосвязи между повышением концентрации сывороточных провоспалительных цитокинов и миокардиальным воспалением мы разделили пациентов с ФП по результатам гистологического исследования биоптатов на 2 группы. Первую группу составили пациенты с верифицированным миокардитом ($n=9$), вторую – пациенты с миокардиосклерозом ($n=26$). В последующем мы сопоставили эти группы по показателям концентрации сывороточных иммуномедиаторов воспаления и получили следующие результаты: для ФП, сочетающейся с миокардитом, характерно лишь повышение уровня сывороточного ИЛ-6.

Как известно, провоспалительный цитокин ИЛ-6 участвует в регуляции стадийности острофазового ответа, стимулирует пролиферацию и дифференцировку В- и Т-клеток, лейкопоз и синтез белков острой фазы в печени. Указанный цитокин чувствителен к индукции со стороны ИЛ-1 β и ФНО- α (Boss C.J., et al., 2006). На сегодняшний день показано, что концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови повышается при многих воспалительных заболеваниях, в том числе и при миокардитах (Fujiki A., et al., 2007). Многочисленные исследования показывают, что уровень ИЛ-6 достоверно выше у пациентов с ФП по сравнению с группой контроля с синусовым ритмом, а также после электрической кардиоверсии. Авторы, обсуждая свои результаты, приходят к выводу о наличии воспалительного процесса, однако не указывают причины воспаления.

Сопоставление результатов магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием с данными радионуклидных методов исследования.

По результатам МРТ-исследования отек на T2-ВИ и гиперемия на ранних постконтрастных T1-ВИ не визуализировались ни у одного пациента с гистологически подтвержденным миокардитом. Однако у всех пациентов с миокардитом имела место задержка вымывания парамагнетика на поздних постконтрастных T1-ВИ, а дисфункция ЛЖ в виде снижения ФВ и нарушения локальной сократимости ЛЖ отмечалась у 3-х пациентов из 5-и. Таким образом, достоверная диагностика миокардита посредством МРТ с наличием не менее 2-х Lake Louise критериев стала невозможной у всех пациентов с гистологически подтвержденным миокардитом, ввиду отсутствия признаков острого воспаления (отек и гиперемия миокарда). Однако сочетание дисфункции ЛЖ и задержка

вымывания парамагнетика в фазу позднего контрастирования все же позволило предположить наличие латентного миокардита у 2-х пациентов.

В остальных 16 случаях МРТ сердца с контрастированием позволило выявить лишь задержку вымывания парамагнетика в фазу позднего контрастирования, что соответствовало фиброзным изменениям в миокарде.

Расчет значений чувствительности, специфичности, диагностической точности МРТ сердца, а также сравнительная оценка диагностической эффективности радиоизотопных методов визуализации и магнитно-резонансной томографии сердца в диагностике воспаления проводилась при помощи ROC-анализа.

Как известно, для постановки диагноза «миокардит» при помощи кардиальной МРТ необходимо использовать критерии «Lake Louise», при этом диагноз подтверждается при наличии двух критериев из трех. У обследованных нами пациентов был выявлен лишь один критерий - задержка вымывания парамагнетика на отсроченных изображениях. Показатель специфичности для этого критерия оказался неудовлетворительными. Так, специфичность составила 15%, чувствительность – 100%, диагностическая точность – 36%. В связи с этим в качестве дополнительного диагностического критерия мы использовали наличие дисфункции левого желудочка, что позволило улучшить эффективность метода: специфичность - 77%, чувствительность – 67%, диагностическая точность – 64%.

Мы сопоставили диагностическую эффективность радиоизотопных методов визуализации и магнитно-резонансной томографии сердца в диагностике латентного воспаления в миокарде с помощью ROC-анализа и метода сравнения ROC – кривых. Принимая во внимание, что скintiграфические методы являются сопоставимыми друг с другом по диагностической информативности, мы приняли решение не сравнивать отдельно скintiграфию миокарда с ^{99m}Tc -Пирфотехом или лейкоцитами, мечеными ^{99m}Tc -НМРАО, а объединить их в одну группу.

По результатам сравнения радионуклидные методы превосходили МРТ сердца по показателям специфичности, чувствительности и диагностической точности. Причиной этому могут быть разные патофизиологические принципы диагностики, на которых основаны сравниваемые нами методы. Кроме того, некоторые авторы полагают, что снижение чувствительности и специфичности обусловлено давностью воспалительного процесса из-за слабовыраженных отека и гиперемии, а едва заметные изменения повреждения миокарда достаточно трудно отличить от миокардиального фиброза (Lurz P., et al., 2012; Li D., et al., 2008; Eitel I., et al., 2011).

Корреляционный анализ по Спирмену, позволил выявить тесную взаимосвязь между МРТ сердца и скintiграфией миокарда ($r=0,64$, $p<0,05$), что говорит о возможности взаимозаменяемости методов для диагностики латентного миокардита.

Оценка значимости различных комплексов клинико-инструментальных признаков для диагностики латентного миокардита у больных с фибрилляцией предсердий

По результатам выполненной работы мы выделили ряд клинических и лучевых признаков, обладающих наибольшей информативностью в диагностике латентного миокардита у больных с ФП.

Данные признаки были использованы в составлении уравнения мультиномиальной логистической регрессии для построения оптимальной модели в диагностике латентного миокардита. Для сравнения были созданы 2 модели:

Модель 1 включала в себя такие диагностические признаки как одышка, лихорадка, боль в грудной клетке, связь появления ФП с перенесенным инфекционным заболеванием, а также наличие зон постконтрастного усиления на отсроченных T1-ВИ (по данным контрастусиленной МРТ сердца), объем левого предсердия, уровень ИЛ-6 в сыворотке крови и нарушение локальной сократимости ЛЖ.

Модель 2 включала в себя полный спектр признаков модели 1 и скintiграфию миокарда с РФП, тропными к воспалительному процессу.

В уравнения моделей не вошли показатели объема левого предсердия, уровня ИЛ-6 в сыворотке крови и нарушения сократимости ЛЖ, т.к. в процессе расчета оказалось, что эти показатели являются незначимыми и не вносят существенный вклад в уравнения.

Полученные уравнения были использованы для определения вероятности (P) отнесения обследуемых к группе здоровых или больных, которая рассчитывалась как функция $f(z)$ по формуле:

$$P = f(z) = \frac{EXP(Z)}{1+EXP(Z)}$$

Полученные значения функции $f(z)$ для каждого пациента были использованы для расчета диагностической эффективности моделей при помощи ROC-анализа. В качестве «золотого стандарта» для верификации латентного миокардита при ФП был использован метод ЭМБ с гистологическим анализом фрагментов эндомиокарда. По результатам ROC-анализа чувствительность и специфичность модели 1 в диагностике латентного миокардита составила 50% и 70% соответственно, значение $AUC=0,662$ говорит о среднем качестве модели. Добавление в диагностический алгоритм модели 1 скintiграфию миокарда (модель 2) позволяет повысить показатели диагностической эффективности на 20% (чувствительность до 70%, специфичность до 96%) и увеличить площадь под ROC-кривой до 0,866, что говорит об очень хорошем качестве модели (рисунок 4).

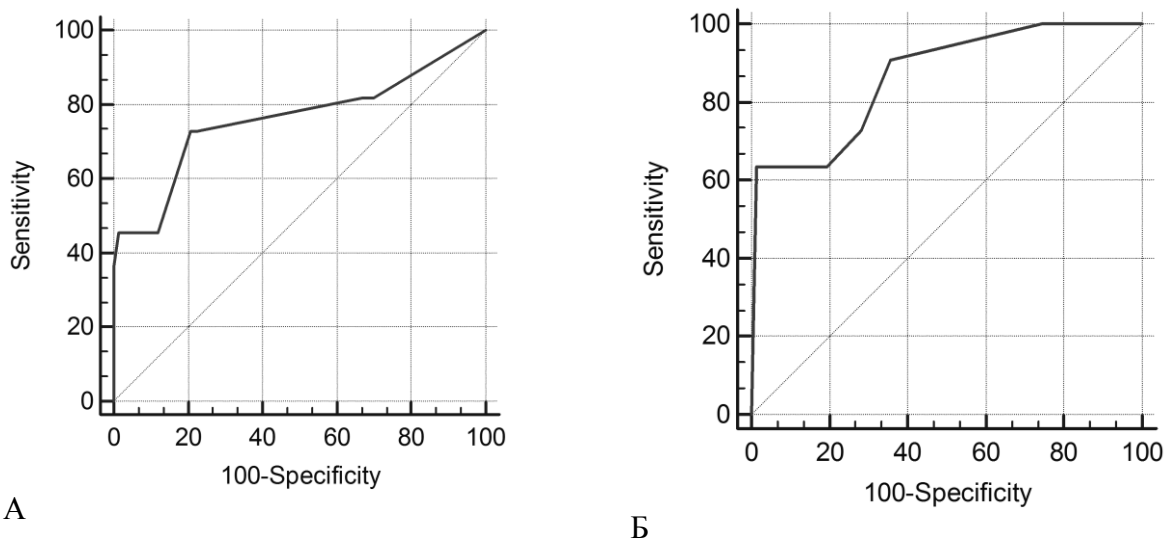


Рисунок 4. ROC-кривые, полученные при использовании вероятности (P), полученной из уравнения логистической регрессии. А – модель 1, Б – модель 2.

Полученные результаты были использованы нами для разработки способа отбора пациентов на проведение процедуры скintiграфии миокарда (приоритетная справка № 2015103283 от 04.02.2015 года).

Способ заключается в следующем: пациенту проводят клинико-anamnestическое и лабораторно-инструментальное обследование и при наличии комплекса диагностических признаков, таких как жалобы на одышку инспираторного характера, боль в груди, связь появления фибрилляции предсердий с перенесенным инфекционным заболеванием, повышенный уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови более 5 мг/мл, а также наличие зон контрастного усиления на отсроченных T1-взвешенных изображениях по данным контрастусиленной магнитно-резонансной томографии сердца, проводят скintiграфию миокарда с одним из радиофармпрепаратов, тропных к воспалению.

Данный способ позволяет повысить точность постановки диагноза хронического латентного миокардита. Использование предложенных критериев отбора пациентов для проведения процедуры сцинтиграфии миокарда позволяет снизить лучевую нагрузку на пациента, а также уменьшить финансовые затраты на обследование пациентов с ФП.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с фибрилляцией предсердий и верифицированным, по данным биопсии эндомиокарда правого желудочка, миокардитом установлено повышение уровня ИЛ-6 более 5 пг/мл. У данной категории больных четкой связи между наличием миокардита и перенесенной в анамнезе инфекцией (ОРВИ, тонзиллит и др.), а также нарушением локальной сократимости миокарда по данным ЭхоКГ не установлено.

2. Сцинтиграфия миокарда с лейкоцитами, меченными ^{99m}Tc -НМРАО, в сочетании с перфузионной сцинтиграфией миокарда позволяет диагностировать латентный миокардит при ФП с чувствительностью 80%, специфичностью – 84%, диагностической точностью - 83%. Метод обладает низкой положительной предсказательной значимостью (0,44) и высокой отрицательной предсказательной значимостью (0,96).

3. ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -Пирфотехом в сочетании с перфузионной сцинтиграфией миокарда в диагностике латентного миокардита при ФП неясной этиологии обладает высокими значениями чувствительности, специфичности и точности, которые оставляют 82%, 80%, 82%, соответственно. Метод обладает низкой положительной предсказательной значимостью (0,45) и высокой отрицательной предсказательной значимостью (0,96).

4. Результаты сцинтиграфии тесно коррелируют с данными контрастусиленной магнитно-резонансной томографии сердца ($r=0,64$, $p < 0,05$) в плане выявления латентных воспалительных изменений в миокарде у больных с фибрилляцией предсердий.

5. Дополнительное использование сцинтиграфии миокарда позволяет повысить информативность диагностики латентного миокардита при фибрилляции предсердий на 20% по сравнению с традиционным клинико-инструментальным обследованием, не включающим радиоизотопные методы исследования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления латентного миокардита у больных с фибрилляцией предсердий можно использовать 2 радиофармпрепарата - ^{99m}Tc -Пирфотех и лейкоциты, меченные ^{99m}Tc -НМРАО. Названные индикаторы отражают различные стадии воспаления, протекающего в сердечной мышце. Первый позволяет оценить выраженность альтеративных изменений, второй - выраженность лимфоцитарной инфильтрации в миокарде.

2. У больных с фибрилляцией предсердий неясной этиологии рационально использовать критерии отбора на выполнение сцинтиграфии миокарда с радиофармпрепаратами тропными к воспалительным процессам. Критерии отбора: жалобы на одышку инспираторного характера, боли в груди, не связанные с физической нагрузкой, нарушения ритма сердца, перенесенное ранее инфекционное заболевание, повышение уровня интерлейкина – 6 более 5 пг/мл, наличие зон постконтрастного усиления на отсроченных T1-ВИ по данным контрастусиленной МРТ сердца. Предварительный отбор пациентов позволяет повысить эффективность сцинтиграфической диагностики латентного миокардита, а также снизить лучевую нагрузку и стоимость обследования больных с фибрилляцией предсердий.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах из перечня, рекомендованного ВАК Минобрнауки России для публикации результатов кандидатских диссертаций:

1. Сазонова С.И., Проскокова И.Ю., Гусева А.М., Конковская Ю.Н., Гарганеева А.А., Сулова Т.Е., Лишманов Ю.Б. Радионуклидные методы исследования сердца в диагностике неревматических миокардитов и постмиокардитического кардиосклероза // Клиническая медицина. – 2011. - №2. – С.32-35.
2. Сазонова С.И., Лишманов Ю.Б., Проскокова И.Ю., Гусакова А.М., Ильюшенкова Ю.Н. Использование гамма-сцинтиграфии в комплексной диагностике миокардитов и постмиокардитического кардиосклероза // Радиология-практика. – 2013. - №3. - С.
3. Use of autoleukocyte, labelled with ^{99m}Tc -exametazine for evaluation of inflammatory changes in myocardium / S.I. Sazonova, Y.B. Lishmanov, Y.N. Pyushenkova et al. // Advanced Materials Research. – 2015. – Vol. 1084. – P. 511–514.
4. Use of SPECT with ^{99m}Tc -Pyrophosphate combined with a perfusion myocardium scintigraphy in the evaluation of Inflammatory changes of the heart in patients with persistent atrial fibrillation / S.I. Sazonova, Y.B. Lishmanov, Y.N. Pyushenkova et al. // Advanced Materials Research. – 2015. – Vol. 1084. – P. 523–526.
5. Возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc – Пирфотехом, совмещенной с перфузионной сцинтиграфией миокарда, в оценке воспалительных изменений миокарда у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий / С.И. Сазонова, Ю.Б. Лишманов, Р.Е. Баталов и др. // Терапевтический архив. – 2014. – № 12. – С. 10–14.
6. Сазонова С.И., Ильюшенкова Ю.Н., Баталов Р.Е., Роговская Ю.В., Лишманов Ю.Б., Попов С.В. Определение эффективности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с лейкоцитами, меченными ^{99m}Tc , в диагностике миокардитов: сопоставление результатов сцинтиграфии и данных гистологического исследования // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. - №4. – С. 29-34.
7. Сазонова С.И., Лишманов Ю.Б., Баталов Р.Е., Попов С.В., Ильюшенкова Ю.Н., Роговская Ю.В., Шелковникова Т.А. Возможности применения ОЭКТ с ^{99m}Tc -лейкоцитами для выявления латентных воспалительных процессов в миокарде у больных с фибрилляцией предсердий // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2015. Т. 5. № 2 (18). С. 12-19.

Патенты:

1. Пат. 2508051 Российская Федерация, МПК: А61В6/00 В6/03 К51/00 / Способ диагностики миокардита / С.И. Сазонова, Ю.Б. Лишманов, Ю.Н. Ильюшенкова; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии". - №2013107807/13 заявл. 21.02.2013; опубл. 27.02.2014, Бюл. № 6. - 1-3 с.

Тезисы в сборниках и материалах конференций и конгрессов:

1. Чернов В.И., Сазонова С.И., Конковская Ю.Н., Лишманов Ю.Б. Сцинтиграфическая диагностика неревматических миокардитов // Материалы форума «Радиология: наука и практика». – Астана 27-28 апреля 2009. – С.93-96.
2. Ильюшенкова Ю.Н., Проскокова И.Ю., Гусакова А.М. Возможности комплексной радионуклидной диагностики миокардитов и постмиокардитического кардиосклероза // Материалы Одиннадцатого ежегодного семинара Молодых

- ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии». – Томск.2010. – С.22.
3. Сазонова С.И., Ильюшенкова Ю.Н., Баталов Р.Е., Лишманов Ю.Б. Возможности ОФЭКТ с ^{99m}Tc -пирофосфатом в диагностике миокардитов // Сборник научных работ «Международного VI Невского радиологического форума». – Санкт-Петербург. – 5-7 апреля 2013г. – С.190.
 4. Сазонова С.И., Ильюшенкова Ю.Н., Баталов Р.Е., Лишманов Ю.Б. Возможности ОФЭКТ с ^{99m}Tc -пирофосфатом в диагностике миокардитов у пациентов с нарушением ритма сердца // Материалы VI международной научно-практической конференции «Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения». – Северск-Томск, 11-13 марта 2013г. – С.124-125.
 5. Ильюшенкова Ю.Н., Сазонова С.И. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -НМРАО-аутолейкоцитами в диагностике миокардита у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий // Материалы отчетной научной сессии «Актуальные проблемы кардиологии», 13-14 марта 2014 г., Томск. – С. 59-60.
 6. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И., Завадовский К.В., Кривоногов Н.Г., Ефимова И.Ю., Ефимова Н.Ю., Веснина Ж.В., Минин С.М., Сазонова С.И., Саушкин В.В., Саушкина Ю.В., Гуля М.О., Ильюшенкова Ю.Н. Сцинтиграфические критерии диагностики и прогностической оценки течения ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий и артериальной гипертензии // Материалы отчетной научной сессии «Актуальные проблемы кардиологии», 13-14 марта 2014 г., Томск. – С. 86-88.
 7. Сазонова С. И., Ильюшенкова Ю. Н., Баталов Р. Е., Лишманов Ю. Б. Возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -пирофосфатом и мечеными ^{99m}Tc -НМРАО-аутолейкоцитами в диагностике миокардитов у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий // Сборник научных работ Международного VII Невского радиологического форума, 4-6 апреля 2014 г., Санкт-Петербург – С. 255-256.
 8. Ильюшенкова Ю.Н., Сазонова С.И., Баталов Р.Е., Роговская Ю.В. Возможности комплексной сцинтиграфической диагностики воспалительных изменений миокарда у больных с идиопатической формой фибрилляции предсердий // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – 24-26 сентября 2014 года, Казань. – С. 205.
 9. Sazonova S., Ilyushenkova Y. N., Batalov R. E., Rogovskaya Y. V., Lishmanov Y. B., Popov S. V. The utility of ^{99m}Tc -НМРАО leukocytes SPECT in diagnosis of latent myocarditis in patients with atrial fibrillation // Abstract/Session Search Cardiovascular System: Plaque and Vascular Imaging & Imaging Systems, EANM Congress 2014 – Gothenburg, October 18-22, P893.
 10. Sazonova S.; Ilyushenkova Y.; Batalov R.; Lishmanov Y. The utility of ^{99m}Tc -PYP-SPECT in diagnosis of myocarditis in patients with rhythm disorders // Journal of nuclear cardiology. – Abstracts of original contributions 11th International Conference of Non-Invasive Cardiovascular Imaging. – May 5-8, 2013. – Berlin, Germany. – S.41.
 11. Сазонова С. И., Ильюшенкова Ю. Н., Баталов Р. Е., Лишманов Ю. Б. Возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -пирофосфатом или мечеными ^{99m}Tc -НМРАО-аутолейкоцитами в диагностике миокардитов у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий // Сборник научных работ Невского радиологического форума, 10-12 апреля 2015 г. - С. 590-591.
 12. Sazonova S., Ilyushenkova Y., Batalov R., Rogovskaya Y., Lishmanov Y. The utility of ^{99m}Tc -Pyrophosphate SPECT in diagnosis of latent myocarditis in patients with atrial fibrillation, P388 // Eur J Nucl Med Mol Imaging. -2015. – Vol. 42 (Suppl 1). – P. S527.

13. Sazonova I., Plushenkova Yu.N., Batalov R.E., Rogovskaya Y.V., Lishmanov Y.B., Popov S.V., Varlamova N.V. The utility of ^{99m}Tc -PYP-SPECT in diagnosis of latent myocarditis in patients with atrial fibrillation // Nuclear cardiology and cardiac CT, Madrid, Spain, 3-5 may 2015. – P. 255.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

^{111}In	индий, 111	МЖП	межжелудочковая
^{99m}Tc	технеций, 99m		перегородка
AUC	area under curve (площадь под кривой)	МИБИ	метокси-изобутил-изонитрил
HMPA	гексаметиленпропиламиноокс	МРТ	магнитно-резонансная томография
O	им	МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
Hs-СРБ	высокочувствительный С-реактивный белок	ОИМ	острый инфаркт миокарда
kV	киловольт	ОРЗ	острое респираторное заболевание
mAs	миллиампер-секунда		
ROC	receiver operating characteristic, кривая ошибок	ОФЭКТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография
SSFP	свободное процессирование в равновесном состоянии	пг/мл	пикограмм/миллилитр
TGF- β	фактор роста ткани- β	ПФФП	персистирующая форма фибрилляции предсердий
WPW	синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта	ПЦР	полимеразная цепная реакция
AB	атриовентрикулярный	ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
AD	артериальное давление	РФП	радиофармпрепарат
БСЖК	белок, связывающий жирные кислоты	РЧА	радиочастотная абляция
ВИ	взвешенное изображение	СДПЖ	систолическое давление в правом желудочке
ВПГ	вирус простого герпеса	СН	сердечная недостаточность
ВЭБ	вирус Эбштейна-Барр	СРБ	с-реактивный белок
ДКМП	дилатационная кардиомиопатия	ССЗ	сердечно-сосудистое заболевание
ЖЭС	желудочковая экстрасистолия	СССУ	синдром слабости синусового узла
ИАПФ	ингибитор ангиотензин-превращающего фермента	ФК	функциональный класс
ИГХ	иммуногистохимия	ФНО- α	фактор некроза опухоли- α
ИЛ-6	интерлейкин-6	ФП	фибрилляция предсердий
ИЛ-10	интерлейкин-10	ЭИТ	элетроимпульсная терапия
ИЛ-1 β	интерлейкин-1 β	ЭМБ	эндомиокардиальная биопсия
ИЛ-8	интерлейкин-8		
МБк	мегабеккерель		

Автор выражает искреннюю признательность профессорам Р.С. Карпову, Ю.Б. Лишманову, С.В. Попову, В.И. Чернову, В.Ю. Усову, д.м.н. И.Ю. Ефимовой, д.м.н. К.В. Завадовскому, д.м.н. С.И. Сазоновой, к.м.н. Р.Е. Баталову, к.м.н. Т.Е. Сусловой, к.м.н. Ю.В. Роговской, к.м.н. Т.А. Шелковниковой, а также близким родственникам, друзьям и коллегам, без поддержки которых выполнение данной работы было бы невозможным.