



Роль магнитно-резонансной томографии в выявлении миокардиального фиброза при жизнеугрожающих желудочковых аритмиях

Олейников В. Э.¹, Аверьянова Е. В.¹, Вдовкин А. В.², Донецкая Н. А.²

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является важнейшей медицинской, экономической и социальной проблемой. Выживаемость после ВСС остается низкой. Ведущий механизм этой сердечно-сосудистой катастрофы — фатальные желудочковые тахикардии. Единственным высокоэффективным средством помощи остается имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Миокардиальный фиброз (МФ) по современным представлениям является практически доказанной ведущей причиной развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Магнитно-резонансная томография (МРТ) стала стандартом неинвазивной визуализации МФ и одним из ведущих методов его количественной оценки, вследствие чего данный метод рекомендуется использовать для определения показаний имплантации ИКД. МРТ позволяет визуализировать локализацию рубца, которая должна учитываться при установке электрода, и определить его размер, который прогнозирует эффективность имплантации ИКД. Выявление МФ у больных с жизнеугрожающими желудочковыми нарушениями ритма является актуальным направлением исследований, нацеленных на выявление риска ВСС. Отсроченное контрастирование при МРТ можно считать маркером, помогающим совершенствовать стратификацию риска ВСС.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, желудочковые нарушения ритма, миокардиальный фиброз, магнитно-резонансная томография, T1-картирование, анализ фракции внеклеточного объема.

Отношения и деятельность. Грант РНФ № 23-25-00381 "Разработка концепции патологического и обратного постинфарктного ремоделирования сердца с использованием многофакторного прогнозирования".

¹ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Пенза; ²БУЗ Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко, Пенза, Россия.

Олейников В. Э.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Терапия", ORCID: 0000-0002-7463-9259, Аверьянова Е. В. — к.м.н., доцент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-9925-2096, Вдовкин А. В. — врач-рентгенолог, ORCID: нет, Донецкая Н. А. — врач-рентгенолог, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
v.oleynikof@gmail.com

ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, МРТ — магнитно-резонансная томография, МФ — миокардиальный фиброз, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ЧСС — частота сердечных сокращений, ECV — фракция внеклеточного объема (extracellular volume), LGE — позднее накопление гадолиния (late gadolinium enhancement), MOLLI — модифицированный метод Look-Locker с инверсией восстановления (Modified Look-Locker Inversion recovery).

Рукопись получена 29.05.2023

Рецензия получена 29.06.2023

Принята к публикации 07.07.2023



Для цитирования: Олейников В. Э., Аверьянова Е. В., Вдовкин А. В., Донецкая Н. А. Роль магнитно-резонансной томографии в выявлении миокардиального фиброза при жизнеугрожающих желудочковых аритмиях. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5476. doi:10.15829/1560-4071-2023-5476. EDN OHUWNO

Role of magnetic resonance imaging in the detection of myocardial fibrosis in life-threatening ventricular arrhythmias

Oleinikov V. E.¹, Averyanova E. V.¹, Vdovkin A. V.², Donetskaya N. A.²

Sudden cardiac death (SCD) is a major medical, economic and social problem. Survival after SCD remains low. Its leading mechanism is fatal ventricular tachyarrhythmias. The only highly effective aid remains an implantable cardioverter defibrillator (ICD). According to modern concepts, myocardial fibrosis (MF) is the leading cause of life-threatening ventricular arrhythmias. Magnetic resonance imaging (MRI) has become the standard for non-invasive MF imaging and one of the leading methods for its quantification, which is why this method is recommended for determining indications for ICD implantation. MRI can show the scar location, which should be taken into account when placing the lead, and determine its size, which predicts the effectiveness of ICD implantation. Identification of MF in patients with life-threatening ventricular arrhythmias is an important area of research aimed at identifying the risk of SCD. Delayed contrast-enhanced MRI can be considered as a marker to improve SCD risk stratification.

Keywords: sudden cardiac death, ventricular arrhythmias, myocardial fibrosis, magnetic resonance imaging, T1 mapping, analysis of extracellular volume fraction.

Relationships and Activities. Russian Science Foundation grant № 23-25-00381 "Development of the concept of pathological and reverse post-infarction cardiac remodeling using multivariate prediction".

¹Penza State University, Penza; ²N. N. Burdenko Penza Regional Clinical Hospital, Penza, Russia

Oleinikov V. E.* ORCID: 0000-0002-7463-9259, Averyanova E. V. ORCID: 0000-0001-9925-2096, Vdovkin A. V. ORCID: none, Donetskaya N. A. ORCID: none.

*Corresponding author: v.oleynikof@gmail.com

Received: 29.05.2023 **Revision Received:** 29.06.2023 **Accepted:** 07.07.2023

For citation: Oleinikov V. E., Averyanova E. V., Vdovkin A. V., Donetskaya N. A. Role of magnetic resonance imaging in the detection of myocardial fibrosis in life-threatening ventricular arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5476. doi:10.15829/1560-4071-2023-5476. EDN OHUWNO

Внезапная сердечная смерть (ВСС) остается причиной примерно половины всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, при этом до 50% приходится на первое проявление болезни сердца [1, 2]. ВСС составляет от 50 до 90% всех случаев внезапных смертей [3-5]. Данные о распространенности ВСС в России весьма ограничены, но более близкими к реальности представляются значения 200-250 тыс. человек в год [6]. Таким образом, важнейшей проблемой современной кардиологии является стратификация клинически значимых событий, определяющих риск ВСС.

Ведущими причинами развития ВСС являются желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков, значительно реже электрофизиологическим механизмом становятся асистолия, брадиаритмии, электромеханическая диссоциация. У лиц старше 35 лет ВСС в 70-80% случаев возникает на фоне ишемической болезни сердца, особенно часто — у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС). Значительно реже причинами ВСС служат кардиомиопатии и другие неишемические заболевания сердца (миокардит, саркоидоз, амилоидоз) [7].

Структурные и электрофизиологические особенности миокарда высоко ассоциированы, что особенно актуально у больных с ПИКС, имеющих высокий риск развития желудочковых нарушений ритма (ЖНР) и, как следствие, ВСС. Одна из ключевых ролей в формировании аритмогенного субстрата отведена миокардиальному фиброзу (МФ), поскольку в ряде крупных исследований была установлена его корреляция с клинически значимыми нарушениями ритма [8, 9].

Основные механизмы

жизнеугрожающих аритмий у больных с ПИКС

Ишемическое повреждение, вызванное инфарктом миокарда (ИМ), активирует сложный процесс заживления, в котором мощная воспалительная реакция и репаративная фаза уравнивают друг друга. В конце этого процесса некротическая ткань замещается фиброзным рубцом, качество которого зависит от тонкого баланса, возникающего в результате взаимодействия между множеством факторов, участвующих в фиброгенезе. Воспалительная или репаративная дисрегуляция, как с точки зрения избытка, так и дефицита, может сформировать условия для аритмогенного морфологического субстрата [10]. В постинфарктном периоде ЖНР образуются благодаря ремоделированию миокарда на фоне электрической гетерогенности — участки фиброза и некроза чередуются с очагами гибернирующего миокарда и зонами гипертрофированного миокарда. Основным механизмом ВСС в этот период является re-entry и, значительно реже, триггерная активность. Особенности миокардиального коллатерального

кровотока обуславливают отсутствие четкой границы между очагами здоровой и поврежденной сердечной мышцы, такая "пестрота" морфологических и метаболических свойств различных зон способствует электрофизиологической нестабильности миокарда и, как следствие, возникновению ЖНР [11].

МФ при ИМ имеет следующие морфологические варианты с различным аритмогенным потенциалом: диффузный, очаговый и интерстициальный. Наиболее аритмически инертным является очаговый фиброз, однако он может стать помехой для движения импульса, что приведет к формированию волны re-entry. Интерстициальный фиброз возникает во внеклеточном пространстве и представляет собой отложение белков внеклеточного матрикса, в то время как диффузный фиброз характеризуется сменой участков с различными электрофизиологическими свойствами — коллагеновые и миокардиальные волокна. Структурные характеристики очагового и диффузного фиброза обуславливают гетерогенность структуры постинфарктного миокарда с неоднородностью электрофизиологических свойств участков поражения, которые, в свою очередь, создают субстрат аритмогенного потенциала [7, 12].

Таким образом, субстратом ЖНР в постинфарктном периоде является электрофизиологическая гетерогенность миокарда, обусловленная морфологической неоднородностью миокарда и сочетанием участков с разнообразными электрическими свойствами.

Роль МФ в развитии жизнеугрожающих аритмий

По современным представлениям МФ на сегодняшний день является практически доказанной ведущей причиной развития жизнеугрожающих аритмий, создающей электрофизиологическую основу ЖНР [13, 14]. Так, 3% увеличение внеклеточного объема соединительной ткани в миокарде по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) ассоциировано с 50% увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений. МФ, характеризующийся чрезмерным накоплением белков внеклеточного матрикса, долгое время рассматривался как адаптивный процесс, способствующий заживлению и регенерации тканей [15]. Однако изучение вопроса показало, что МФ играет важную роль в ремоделировании сердца и неблагоприятно влияет на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний [16].

Исследования выявили основные патогенетические механизмы МФ, включающие, в частности, преобладание синтеза коллагена I и III типов над его деградацией, что приводит к аккумуляции избытка фибриновых волокон и повышает жесткость миокарда [8]. Коллаген I типа, на долю которого приходится ~80% коллагена в миокарде, в наибольшей степени увеличивается при МФ. Основными клетками фи-

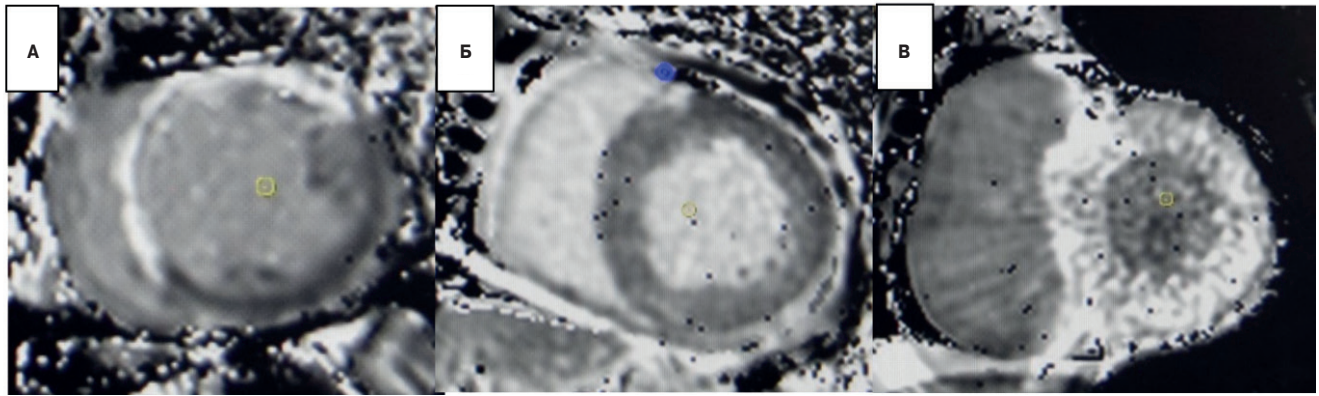


Рис. 1. Отсроченное контрастирование, **А)** постинфарктный очаговый заместительный фиброз, **Б)** диффузный фиброз при гипертрофической кардиомиопатии, **В)** интерстициальный инфильтративный фиброз при амилоидозе. Собственное наблюдение.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

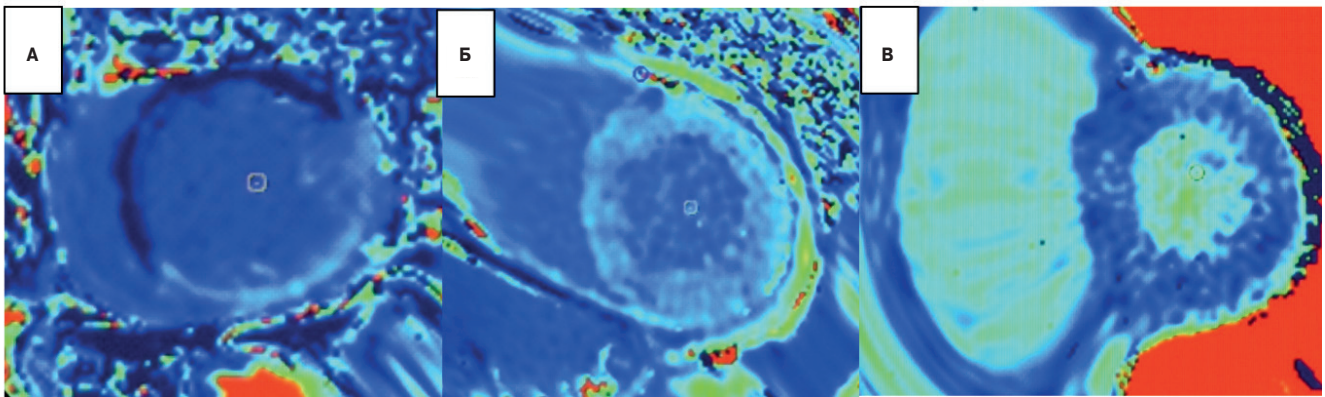


Рис. 2. T1 картирование (последовательность MOLLI), **А)** постинфарктный очаговый заместительный фиброз, **Б)** диффузный фиброз при гипертрофической кардиомиопатии, **В)** интерстициальный инфильтративный фиброз при амилоидозе. Собственное наблюдение.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

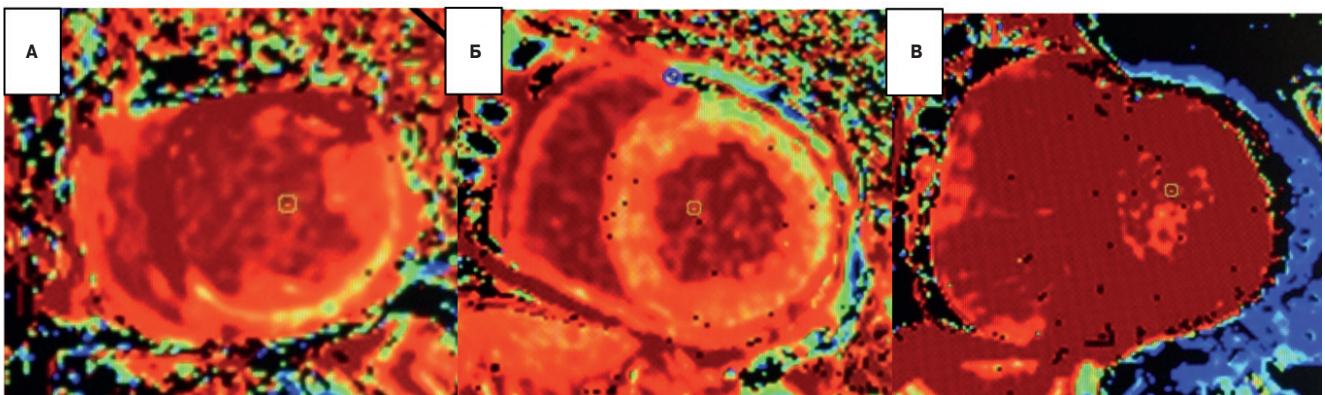


Рис. 3. ECV картирование, **А)** постинфарктный очаговый заместительный фиброз, **Б)** диффузный фиброз при гипертрофической кардиомиопатии, **В)** интерстициальный инфильтративный фиброз при амилоидозе. Собственное наблюдение.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

брогенеза в миокарде являются фибробласты, появляющиеся в результате эпителиально-мезенхимального перехода в ответ на повреждение [17, 18]. При этом семейство факторов роста фибробластов играет в процессе ключевую роль [19]. Доказано, что развитие МФ приводит к снижению эластических свойств миокарда с развитием диастолической дисфункции,

ухудшению сократимости с формированием систолической дисфункции, появлению нарушений ритма сердца [20].

Очаговый фиброз, формирующий рубцы, замещающие некротизированные кардиомиоциты (заместительный фиброз), считается необратимым и предотвращает разрыв сердечной мышцы после

инфаркта. Такой участок лишен жизнеспособных кардиомиоцитов и обладает наименьшим аритмогенным потенциалом, но в то же время может служить препятствием для проведения импульса по его периметру и, таким образом, приводить к его замедлению, создавая субстрат для re-entry [21]. Другой вариант МФ, интерстициальный фиброз, возникает в интерстициальном и периваскулярном пространстве и напрямую не связан с гибелью кардиомиоцитов (реактивный фиброз), морфологически представляет собой микроскопическое отложение белков внеклеточного матрикса. Интерстициальный фиброз считается обратимым, если назначается раннее целенаправленное лечение [22]. Диффузный фиброз, характеризующийся чередованием миокардиальных волокон с коллагеновыми, типичен для процессов старения и хронических заболеваний сердца [23]. Третий вариант — инфильтративный фиброз, представляет собой прогрессирующее отложение глико-сфинголипидов и нерастворимых белков при болезни Андерсона-Фабри и амилоидозе [24].

Структурная неоднородность миокарда при МФ, благодаря сочетанию в ней тканей с разными электрофизиологическими свойствами, способствует электрической гетерогенности. В работе Weissler-Snir A, et al. (2019) установлена взаимосвязь между степенью позднего накопления гадолиния (LGE) и наличием неустойчивых пароксизмов ЖТ, пациенты с более обширным накоплением гадолиния имели более длительные и более частые эпизоды неустойчивой ЖТ. При многофакторном анализе совместно с фракцией выброса левого желудочка и его массой, диаметром левого предсердия, только LGE оставалось единственной переменной, независимо связанной с частотой и продолжительностью эпизодов ЖТ [25]. Другая группа во главе с Guo D (2019) при обследовании 30 больных ИМ выявила, что рубцовая масса в группе пациентов с ЖНР была значительно выше, чем без таковых и являлась фактором риска развития этих аритмических событий по данным регрессионного анализа [26]. Размер рубцовой зоны увеличивал шанс развития ЖНР в 6,27 раз. Показано, что масса гетерогенной зоны является самой сильной независимой переменной, связанной с возникновением устойчивой мономорфной ЖТ у пациентов после ИМ. Так, пороговое значение данного параметра 5,15 грамма выявляло случаи ЖНР с чувствительностью 92,4% и специфичностью 86,9% [27].

Таким образом, количественные и качественные характеристики МФ ответственны за увеличение риска ВСС [16, 28]. Поскольку для повышения надежности стратификации риска аритмической смерти активно ведется работа по верификации известных и поиску новых прогностических маркеров ВСС, особое внимание привлекают маркеры фаталь-

ных аритмий, которые могут быть обнаружены при использовании неинвазивных методов диагностики.

Применение МРТ для выявления фиброза миокарда

За последнее десятилетие МРТ стала использоваться не только для оценки объемных и функциональных показателей, и определения жизнеспособности миокарда, но и как технология неинвазивной визуализации МФ, отличающаяся превосходной воспроизводимостью результатов [16]. Для количественной оценки МФ используется МРТ с LGE и применением специальных последовательностей магнитно-резонансных импульсов, фиброз, определяемый с помощью МРТ, показывает хорошую корреляцию с гистологией [17, 29]. Так, у пациентов с различными заболеваниями сердца продемонстрирована корреляция между объемной фракцией коллагена и фиброзом, количественно оцененным с помощью МРТ [30]. Совокупные данные продемонстрировали прогностическую ценность наличия глобальной и региональной распространенности LGE для прогнозирования сердечно-сосудистой смертности [31].

Визуализацию с LGE выполняют через 10-20 мин после введения контрастного вещества гадолиния, которое не проникает из внеклеточного пространства через мембрану внутрь клетки. В неповрежденном миокарде кардиомиоциты плотно прилегают друг к другу и занимают большую часть объема ткани (~85%), поэтому распределение молекул гадолиния невелико. Напротив, в условиях хронического повреждения миокарда кардиомиоциты замещаются соединительной тканью, поэтому интерстициальное пространство, куда может проникать гадолиний, расширяется и его концентрация локально возрастает, что отражается на МРТ-изображениях яркими зонами, имеющими отличия при разных формах патологии [32]. Гистологическими исследованиями доказано, что области, показывающие отсроченное контрастирование, соответствуют зонам некроза миоцитов или фиброза миокарда. При этом дифференциально-диагностическим критерием является тип контрастирования в миокарде: субэндокардиальный, интрамиокардиальный, трансмуральный, субэпикардиальный. Типичные паттерны контрастирования существуют при ишемической болезни сердца, неишемических кардиомиопатиях, а также других воспалительных или инфильтративных заболеваниях миокарда (рис. 1). Следовательно, оценка результатов LGE позволяет выявить пациентов группы высокого риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, которые являются самой частой причиной ВСС. Вместе с тем низкая чувствительность LGE при выраженных колебаниях частоты сердечных сокращений (ЧСС) — синусовой аритмии и тахикардии, при выявлении интерстициального

фиброза, являются двумя основными ограничениями МРТ с контрастированием гадолинием [33].

Новым этапом развития МРТ в оценке фиброзных изменений миокарда явилась количественная оценка фиброза путем определения времени релаксации миокарда с помощью T1-, T2-, T2*-картирования и анализа фракции внеклеточного объема (extracellular volume, ECV). Области повышения сигнала на T2 картировании связаны с прогрессированием заболевания и неустойчивой ЖТ. Измерение ECV и T1- и T2-картирование на сегодняшний день воспроизводимо при многих заболеваниях миокарда и используется для прогнозирования и стратификации риска ВСС [34].

Наиболее изученным методом оценки диффузного МФ является оценка времени релаксации T1, или T1 картирование. Карта T1 представляет собой двумерное изображение после постобработки, где каждый воксель кодируется отображением времени релаксации T1. Результат выводится в виде цветовой схемы для облегчения визуальной оценки, где интенсивность цвета пикселя отражает значение каждого соответствующего вокселя. Высокое время релаксации T1 регистрируется при диффузном фиброзе, отложении белка и при отеке. Низкое значение времени релаксации T1 отмечается при отложении железа или липидов. Для T1 картирования применяется последовательность Look-Locker inversion-recovery (MOLLI), которая используется в одной и той же фазе сердечного цикла в течение одной задержки дыхания (рис. 2). Однако у метода MOLLI есть ряд ограничений, обусловленных занижением показателей при высоких значениях T1 (>800 мс) и при тахикардии [35]. На сегодняшний день появились новые последовательности с меньшей зависимостью от ЧСС. Укороченная MOLLI (ShMOLLI) не зависит от ЧСС, ее легче постобрабатывать, она является точной и воспроизводимой в более широком диапазоне значений T1 [36, 37]. Последовательность SASHA (Saturation Recovery Single SHot Acquisition) показала хорошую точность и не зависела как от T1, так и от ЧСС [38]. T1 картирование включено в обновленные в 2018г критерии Lake Louise (согласованные рекомендации по миокардиту) для выявления отека и реактивного фиброза на ранних стадиях воспаления, и это может значительно улучшить диагностическую способность МРТ при остром миокардите [39, 40].

Следует отметить, что нативный T1 или постконтрастный T1 выявляют изменения как во внутриклеточном, так и во внеклеточном пространстве, в то время как показатель ECV является более конкретным параметром определения пространства, которое занимает внеклеточный матрикс, при условии отсутствия отека или отложения белка. Показатель ECV рассчитывается по формуле, включающей параметры нативного и постконтрастного T1 с коррекцией влияния гематокрита [17].

Более того, ECV относительно стабилен, в отличие от нативного T1, потому что это соотношение компенсирует влияние контрастного усиления и технических факторов. Поэтому показатель ECV считается более чувствительным маркером МФ после исключения отека миокарда (при остром ИМ или миокардите) и увеличения объема внеклеточного пространства (при инфильтративных заболеваниях) (рис. 3) [16, 41]. ECV продемонстрировал отличное соответствие с размерами внеклеточного пространства, полученными при гистологических исследованиях. Установлено, что комбинация показателей, полученных при ECV, нативном и постконтрастном T1 картировании, коррелируют со степенью гистологического интерстициального фиброза [41, 42]. В целом T1 и ECV картирование позволяют оценить даже небольшое количество фиброза, причем показано, что они лучше других методов коррелируют с результатами биопсии [17]. К тому же ECV картирование имеет отличную воспроизводимость, т.к. МФ измеряется по отношению к общему объему миокарда левого желудочка, что концептуально привлекательно для клиницистов [43].

Следует отметить, что некоторые состояния могут привести к снижению нативного T1 (при чрезмерном отложении липидов или метгемоглобина) и ECV (при гипертрофии миокарда). Ложноотрицательные результаты оценки МФ могут возникать в случаях ИМ с микрососудистой обструкцией или внутримышечным кровоизлиянием, содержащим метгемоглобин, а также в случаях болезни Андерсона-Фабри из-за отложения жира [44].

Таким образом, точная количественная оценка зон МФ при МРТ позволяет судить об электрофизиологической негетогенности миокарда, для прогнозирования развития жизнеопасных нарушений ритма [32]. Мультипараметрическая характеристика миокарда при МРТ с использованием комбинированной оценки LGE, анализа T1 картирования и количественного определения фракции внеклеточного объема (ECV картирование) обладает высоким потенциалом для выявления, оценки и отслеживания МФ при различных заболеваниях [45, 46]. В руководстве ESC по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике ВСС уделено большое внимание методам визуализации, отмечена их роль в выявлении причин и вкладе в оценку риска развития ВСС. Применение МРТ при желудочковых тахикардиях имеет класс рекомендаций 2А и должно использоваться, если эхокардиография не выявила у пациента структурные изменения миокарда. Кроме того, оценка МФ должна быть включена в критерии отбора пациентов для установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора с целью профилактики ВСС. К тому же отсутствие структурных изменений при МРТ указывает на первичное электриче-

ское заболевание сердца (каналопатии) у пациентов с ЖНР [1].

Заключение

Важнейшей проблемой современной кардиологии является стратификация клинически значимых аритмических событий и определение риска ВСС. Морфологическая и электрофизиологическая гетерогенность миокарда имеют тесную связь, при этом основную роль в развитии жизнеугрожающих ЖНР играет МФ. Определение взаимосвязи структурных характеристик МФ у больных ИМ с аритмиями и их предикторами является актуальным направлением дальнейших исследований, поскольку нацелено на выявление риска ВСС.

Роль МРТ при заболеваниях, приводящих к ЖНР, состоит в выявлении и дифференциальной диагностике структурных изменений миокарда. Определение ECV при МРТ по сути является биомаркером МФ. Поэтому раннее выявление МФ и относительно адекватная оценка его количественных и качественных характеристик с помощью ECV картирования име-

ет большой потенциал и обещает стать полезным инструментом в качестве метода прогнозирования у пациентов с сердечной недостаточностью как со сниженной, так и сохраненной фракцией выброса. В рамках этой концепции верификация МФ, оценка его динамики для выявления антифибротической эффективности кардиотропных препаратов представляют несомненную практическую ценность. Поэтому отсроченное контрастирование при МРТ можно считать маркером, помогающим совершенствовать стратификации риска ВСС.

Представленные в обзоре данные позволяют надеяться на то, что МРТ, как неинвазивный метод визуализации и оценки МФ, будет широко использоваться кардиологами и терапевтами как эффективный инструмент для стратификации риска ВСС пациентов с ЖНР.

Отношения и деятельность. Грант РНФ № 23-25-00381 "Разработка концепции патологического и обратного постинфарктного ремоделирования сердца с использованием многофакторного прогнозирования".

Литература/References

- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2022;43(40):3997-4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262.
- Myerburg RJ. Sudden Cardiac Death Interface Between Pathophysiology and Epidemiology. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2017;9(4):515-24. doi:10.1016/j.ccep.2017.07.003.
- Agesen FN, Lyng TH, Blanche P, et al. Temporal trends and sex differences in sudden cardiac death in the Copenhagen City Heart Study. *Heart*. 2021;107(16):1303-9. doi:10.1136/heartjnl-2020-318881.
- Shilova MA. Sudden cardiac death of young people: risk factors, causes, morphological equivalents. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2015;3(6):25-34. (In Russ.) Шилова М.А. Внезапная сердечная смерть лиц молодого возраста: факторы риска, причины, морфологические эквиваленты. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2015;3(6):25-34.
- Markwerth P, Bajanowski T, Tzimas I, et al. Sudden cardiac death-update. *International Journal of Legal Medicine*. 2021;135(2):483-95. doi:10.1007/s00414-020-02481-z.
- Shlyakhtov EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. National guidelines for determining the risk and prevention of sudden cardiac death (2nd edition) M.: "Medpraktika-M": 2018, 247. (In Russ.) Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание) М.: "МедПрактика-М". 2018, 247 с.
- Golukhova EZ, Gromova OI, Bulaeva NI, Bokeria LA. Sudden Cardiac Death in Patients With Ischemic Heart Disease: From Mechanisms to Clinical Practice. *Kardiologiya*. 2017;57(12):73-81. (In Russ.) Голухова Е.З., Громова О.И., Булаева Н.И. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: от механизмов к клинической практике. *Кардиология*. 2017;57(12):73-81. doi:10.18087/cardio.2017.12.10069.
- López B, González A, Ravassa S, et al. Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis: The Need for a Reappraisal. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(22):2449-56. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.026.
- Scridon A, Balan AI. Targeting Myocardial Fibrosis — A Magic Pill in Cardiovascular Medicine? *Pharmaceutics*. 2022;14(8):1599. doi:10.3390/pharmaceutics14081599.
- Scalise RFM, De Sarro R, Caracciolo A, et al. Fibrosis after Myocardial Infarction: An Overview on Cellular Processes, Molecular Pathways, Clinical Evaluation and Prognostic Value. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(1):16. doi:10.3390/medsci9010016.
- Mironov NYu, Lajovich LYu, Golitsin SP. Ventricular arrhythmias and sudden death. Moscow: Medical News Agency, 2018. 112 p. (In Russ.) Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю., Голицин С.П. Желудочковые нарушения ритма сердца и внезапная смерть. М.: Медицинское информационное агентство, 2018. 112 с.
- Nguyen TP, Qu Z, Weiss JN. Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis: The road to repair is paved with perils. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2014;70:83-91.
- Wu KC. Sudden Cardiac Death Substrate Imaged by Magnetic Resonance Imaging: From Investigational Tool to Clinical Applications. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 2017;10(7):e005461. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005461.
- Alvarez CK, Cronin E, Baker WL, et al. Heart failure as a substrate and trigger for ventricular tachycardia. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2019;56(3):229-47. doi:10.1007/s10840-019-00623-x.
- Karamitsos TD, Arvanitaki A, Karvounis H, et al. Myocardial Tissue Characterization and Fibrosis by Imaging. *Journals — American College of Cardiology. Cardiovasc Imaging*. 2020;13(5):1221-34. doi:10.1016/j.jcmg.2019.06.030.
- Zhu L, Wang Y, Zhao S, et al. Detection of myocardial fibrosis: Where we stand. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:926378. doi:10.3389/fcvm.2022.926378.
- Everett RJ, Stirrat CG, Semple SI, et al. Assessment of myocardial fibrosis with T1 mapping Magnetic resonance imaging. *Clinical Radiology*. 2016;71(8):768-78. doi:10.1016/j.crad.2016.02.013.
- Moore-Morris T, Guimarães-Camboa N, Banerjee I, et al. Resident fibroblast lineages mediate pressure overload-induced cardiac fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(7):2921-34. doi:10.1172/JCI74783.
- Hu MC, Shi M, Cho HJ, et al. Klotho and phosphate are modulators of pathologic uremic cardiac remodeling. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;26(6):1290-302. doi:10.1681/ASN.2014.050465.
- Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131(14):1247-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215.
- Verheule S, Schotten U. Electrophysiological Consequences of Cardiac Fibrosis. *Cells*. 2021;10(11):3220. doi:10.3390/cells10113220.
- Giordano C, Francone M, Cundari G, et al. Myocardial fibrosis: morphologic patterns and role of imaging in diagnosis and prognostication. *Cardiovascular pathology*. 2022;56:107391. doi:10.1016/j.carpath.2021.107391.
- López B, Ravassa S, Moreno MU, et al. Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches. *Nature Reviews Cardiology*. 2021;18(7):479-98. doi:10.1038/s41569-020-00504-1.
- Hashimura H, Kimura F, Ishibashi-Ueda H, et al. Radiologic-Pathologic Correlation of Primary and Secondary Cardiomyopathies: Magnetic resonance imaging and Histopathologic Findings in Hearts from Autopsy and Transplantation. *Radiographics*. 2017;37(3):719-36. doi:10.1148/rg.2017160082.
- Weissler-Snir A, Hindieh W, Spears DA, et al. The relationship between the quantitative extent of late gadolinium enhancement and burden of nonsustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: A delayed contrast-enhanced magnetic resonance study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2019;30(5):651-7. doi:10.1111/jce.13855.
- Guo D, Hu H, Zhao Z, et al. Value of myocardial scar in predicting malignant ventricular arrhythmia in patients with chronic myocardial infarction. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;48(5):511-6. doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2019.10.08.
- Jáuregui B, Soto-Iglesias D, Penela D, et al. Cardiovascular magnetic resonance determinants of ventricular arrhythmic events after myocardial infarction. *Europace*. 2022;24(6):938-47. doi:10.1093/europace/euab275.

28. Karetnikova VN, Kashtalap VV, Kosareva SN, et al. Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem. *Ter Arkh.* 2017;89(1):88-93. (In Russ.) Каретникова В.Н., Кашталан В.В., Косарева С.Н. и др. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевтический архив.* 2017;89(1):88-93. doi:10.17116/terarkh201789188-93.
29. Barison A, Grigoratos C, Todiere G, et al. Myocardial interstitial remodelling in non-ischaemic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance. *Heart Failure Reviews.* 2015;20(6):731-49. doi:10.1007/s10741-015-9509-4.
30. Treibel TA, White SK, Moon JC. Myocardial Tissue Characterization: Histological and Pathophysiological Correlation. *Current Cardiovascular Imaging Reports.* 2014;7(3):9254. doi:10.1007/s12410-013-9254-9.
31. Becker MA, Cornel JH, van de Ven PM, et al. The Prognostic Value of Late Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: A Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging.* 2018;11(9):1274-84. doi:10.1016/j.jcmg.2018.03.006.
32. Disertori M, Rigoni M, Pace N, et al. Myocardial Fibrosis Assessment by late gadolinium enhancement (LGE) Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging.* 2016;9(9):1046-55. doi:10.1016/j.jcmg.2016.01.033.
33. Wu Y, Tang Z, Li B, et al. Recent Advances in Fibrosis and Scar Segmentation From Cardiac Magnetic resonance imaging: A State-of-the-Art Review and Future Perspectives. *Frontiers in Physiology.* 2021;12:709230. doi:10.3389/fphys.2021.709230.
34. Gommans DHF, Cramer GE, Bakker J, et al. High T2-weighted signal intensity for risk prediction of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2018;34(1):113-20. doi:10.1007/s10554-017-1252-6.
35. Prinz C, Schwarz M, Ilic I, et al. Myocardial fibrosis severity on cardiac magnetic resonance imaging predicts sustained arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy. *Canadian Journal of Cardiology.* 2013;29(3):358-63. doi:10.1016/j.cjca.2012.05.004.
36. Piechnik SK, Ferreira VM, Lewandowski AJ, et al. Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5 T using Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI). *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2013;15(1):13. doi:10.1186/1532-429X-15-13.
37. de Meester de Ravenstein C, Bouzin C, Lazam S, et al. Histological Validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis by myocardial extravascular volume fraction from Modified Look-Locker imaging (MOLLI) T1 mapping at 3 T. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2015;17(1):48. doi:10.1186/s12968-015-0150-0.
38. Chow K, Flewitt JA, Green JD, et al. Saturation recovery single-shot acquisition (SASHA) for myocardial T(1) mapping. *Magnetic Resonance in Medicine.* 2014;71(6):2082-95. doi:10.1002/mrm.24878.
39. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;72(24):3158-76. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.072.
40. Li S, Duan X, Feng G, et al. Multiparametric Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis: Comparison of 2009 and 2018 Lake Louise Criteria With Endomyocardial Biopsy Confirmation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2021;8:739892. doi:10.3389/fcvm.2021.739892.
41. Nakamori S, Dohi K, Ishida M, et al. Native T1 Mapping and Extracellular Volume Mapping for the Assessment of Diffuse Myocardial Fibrosis in Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging.* 2018;11(1):48-59. doi:10.1016/j.jcmg.2017.04.006.
42. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, et al. T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging.* 2016;9(1):67-81. doi:10.1016/j.jcmg.2015.11.005.
43. Chin CW, Semple S, Malley T, et al. Optimization and comparison of myocardial T1 techniques at 3T in patients with aortic stenosis. *European Heart Journal, Cardiovascular Imaging.* 2014;15(5):556-65. doi:10.1093/ehjci/et245.
44. Gupta S, Ge Y, Singh A, et al. Multimodality Imaging Assessment of Myocardial Fibrosis. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging.* 2021;14(12):2457-69. doi:10.1016/j.jcmg.2021.01.027.
45. Nakamori S, Dohi K. Myocardial tissue imaging with cardiovascular magnetic resonance. *International Journal of Cardiology.* 2022;80(5):377-85. doi:10.1016/j.ijcc.2022.02.006.
46. Li S, Zhou D, Sirajuddin A, et al. T1 Mapping and Extracellular Volume Fraction in Dilated Cardiomyopathy: A Prognosis Study. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging.* 2022;15(4):578-90. doi:10.1016/j.jcmg.2021.07.023.