СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИНФОРМАТИВНОСТИ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МИОКАРДА

Титов В. А., Игнатъева Е. С., Митрофанова Л. Б., Рыжкова Д. В., Зверев Д. А., Лебедев Д. С., Моисеева О. М.

Цель. Оценить диагностическую значимость неинвазивных методов диагностики миокардита.

Материал и методы. В исследование включен 141 пациент с подозрением на миокардит (104 мужчины, 37 женщин; в возрасте 11-69 лет; средний возраст $42,7 \pm 13,7$ лет). Всем пациентам, наряду с клиническим обследованием, проводились стандартное эхокардиографическое исследование, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением и эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) с гистологическим и иммуногистохимическим анализом. Кроме того, проводилось определение уровня циркулирующих кардиотропных аутоантител, оценка уровня тропонина I и С-реактивного белка.

Результаты. Не выявлено статистически значимых отличий между пациентами с миокардитом и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) при анализе клинико-анамнестических и стандартных лабораторных данных. Установлены различия в уровне циркулирующих кардиоспецифических аутоантител у больных с миокардитом и ДКМП по сравнению с практически здоровыми донорами крови. Однако профиль аутоантител у больных с миокардитом и ДКМП различался только по уровню аутоантител к сердечному миозину ($\chi^2=6,0$; $p=0,014$), цитоплазматическому антигену кардиомиоцитов CoS-05-40 ($\chi^2=10,2$; $p=0,001$) и белку транслокатора адениновых нуклеотидов ANT (эпитоп EGS) ($\chi^2=10,7$; $p=0,001$). Чувствительность МРТ сердца для диагностики миокардита составила 67%. При остром миокардите чувствительность МРТ сердца значительно выше, чем при хроническом воспалительном процессе: 85% и 63%, соответственно. У пациентов с хроническим пограничным миокардитом чувствительность не превышала 55%.

Заключение. Подтверждена низкая диагностическая ценность клинико-анамнестических данных, а также данных стандартного лабораторного и инструментального обследования в диагностике миокардита. У больных с миокардитом и ДКМП выявлен специфический профиль аутоантител, отличный от практически здоровых доноров крови. МРТ обладает наибольшей чувствительностью для диагностики острых форм миокардитов. При хроническом миокардите чувствительность зависит от активности воспаления, что диктует необходимость выполнения эндомикардиальной биопсии.

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 53–59
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-53-59>

Ключевые слова: миокардит, дилатационная кардиомиопатия, биомаркеры, МРТ, диагностика.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Титов В. А.* — аспирант НИО некоронарогенных заболеваний сердца, Игнатъева Е. С. — врач-рентгенолог отделения магнитно-резонансной томографии, Митрофанова Л. Б. — д.м.н., зав. НИЛ патоморфологии, Рыжкова Д. В. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, руководитель научно-клинического объединения ядерной медицины, зав. НИЛ ядерной кардиологии, врач-радиолог, Зверев Д. А. — к.м.н., зав. НИЛ интервенционной кардиологии, Лебедев Д. С. — д.м.н., профессор РАН, зав. НИО аритмологии, Моисеева О. М. — д.м.н., заместитель директора Института сердца и сосудов, зав. НИО некоронарогенных заболеваний сердца.

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

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, LGE (late gadolinium enhancement) — позднее контрастное усиление, МНС (major histocompatibility complex) — главный комплекс гистосовместимости.

Рукопись получена 21.02.2018

Рецензия получена 22.02.2018

Принята к публикации 26.02.2018

COMPARATIVE STUDY OF SIGNIFICANCE OF NON-INVASIVE DIAGNOSTIC METHODS IN INFLAMMATORY DISEASES OF THE HEART

Titov V. A., Ignatieva E. S., Mitrofanova L. B., Ryzhkova D. V., Zverev D. A., Lebedev D. S., Moiseeva O. M.

Aim. To evaluate diagnostic significance of non-invasive methods of myocarditis diagnostics.

Material and methods. To the study, 141 patient included with suspected myocarditis (104 males, 37 females; age 11-69, mean age $42,7 \pm 13,7$ y.o.). All patients, together with clinical assessment, underwent standard echocardiography, magnet resonance tomography (MRI) of the heart with contrast enhancement and endomyocardial biopsy with histological and immunohistochemical analysis. Also, the levels of circulating cardiotropic autoantibodies, troponin I and C-reactive protein were measured.

Results. There were no significant differences between patients with myocarditis and dilation cardiomyopathy (DCM) in analysis of clinical, anamnestic and standard laboratory data. The differences found, in levels of circulating cardiospecific autoantibodies in myocarditis patients and DCM comparing to almost healthy donors. However the profile of autoantibodies in myocarditis and DCM patients differed only by the level of autoantibodies to cardiac myosin ($\chi^2=6,0$; $p=0,014$), cytoplasmic antigen of cardiomyocytes CoS-05-40 ($\chi^2=10,2$; $p=0,001$) and the adenine nucleotide translocator protein ANT (epitope EGS) ($\chi^2=10,7$; $p=0,001$).

Sensitivity of MRI for myocarditis diagnosis is 67%. In acute myocarditis MRI sensitivity is significantly higher than in chronic inflammation: 85% and 63%, respectively. In chronic borderline myocarditis the sensitivity is no more than 55%.

Conclusion. Low diagnostic significance of clinical and anamnestic data confirmed, and the data of standard laboratory and instrumental investigation, in diagnostics of myocarditis. In patients with myocarditis and DCM there was a specific autoantibodies profile found, different from that of almost healthy donors. MRI shows the highest sensitivity for acute myocarditis. In chronic one, sensitivity depends on inflammation activeness, making necessary the biopsy.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 53–59
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-53-59>

Key words: myocarditis, dilation cardiomyopathy, biomarkers, MRI, diagnostics.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Диагностика миокардита по-прежнему представляет значительную трудность для практикующего врача. Прежде всего, это связано с крайне разнообразной клинической картиной заболевания, варьирующей от мало- или бессимптомных форм до тяжелых клинических состояний, таких как острая сердечная недостаточность, жизнеугрожающие нарушения ритма или кардиогенный шок.

В связи с преобладанием малосимптомных форм, истинная распространенность миокардита неизвестна и по данным аутопсийных исследований колеблется от 2 до 42% [1]. Вместе с тем, миокардит остается одной из ведущих причин внезапной сердечной смерти, частота которой достигает 8,5%, а у лиц моложе 35 лет — 15% [2].

Трудности в диагностике миокардита обусловлены также необходимостью морфологического подтверждения диагноза. Однако эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) проводится только в специализированных медицинских центрах и требует наличия квалифицированного медперсонала. Дополнительным ограничением данного метода остается низкая чувствительность, обусловленная локальным характером воспалительных изменений миокарда и малым объемом получаемого материала [3].

Рутинные методы диагностики миокардита, такие как электро- и эхокардиографическое исследование, оценка уровня маркеров повреждения миокарда и воспаления имеют довольно низкую специфичность. В последнее время широкое распространение для выявления воспаления в миокарде получила магнитно-резонансная томография сердца (МРТ). В 2009г утверждены МР-критерии воспалительного заболевания миокарда: отек, гиперемия и позднее контрастное усиление [4]. Однако в предшествующих работах имеются указания на существенную вариабельность чувствительности метода в зависимости от длительности и активности воспалительного процесса.

Исходя из современных представлений об аутоиммунной природе воспаления миокарда, по мнению большинства экспертов, для диагностики миокардита представляется целесообразным оценивать уровень кардиотропных аутоантител. Однако, по данным ряда исследований, кардиотропные аутоантитела выявляются у 9-57% больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), у 27,6% больных с систолической дисфункцией миокарда ишемического генеза и даже у 2-25% здоровых лиц, что резко снижает диагностическую ценность метода [5, 6].

В связи с этим, цель настоящего исследования — оценить диагностическую значимость неинвазивных методов выявления миокардита у больных с морфологически подтвержденным заболеванием.

Материал и методы

Все исследования выполнены в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации после подписания информированного согласия. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России.

В исследование включен 141 пациент с подозрением на миокардит (104 мужчины, 37 женщин; в возрасте 11-69 лет; средний возраст $42,7 \pm 13,7$ лет). Для включения в исследование использовались критерии диагностики воспалительного заболевания миокарда, предложенные экспертной группой Европейского общества кардиологов [3].

Всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) по стандартному протоколу.

Сывороточный уровень С-реактивного белка (СРБ) определялся турбидиметрическим методом на анализаторе “Cobas Integra 400+”. Оценка сывороточной концентрации тропонина I проводилась иммуноферментным методом на анализаторе Elecsys (Roche Diagnostic).

Для изучения циркулирующих кардиотропных аутоантител использовались стандартизованные иммуноферментные (ИФА) тест-системы группы ЭЛИ-ТЕСТ (МИЦ “Иммункулус”, Москва, Россия). В сыворотке крови пациентов определяли содержание аутоантител направленных к антигену цитоскелета кардиомиоцитов CoM-02, цитоплазматическому антигену кардиомиоцитов CoS-05-40, антигену NO синтазы (NOS), кардиомиозину L и коллагену. Все белковые антигены выделялись в лаборатории МИЦ “Иммункулус” с помощью общепринятых хроматографических методов. Кроме того, определяли содержание аутоантител к двум пептидным фрагментам белка-транслокаатора адениновых нуклеотидов (ANT-1 и ANT-2), белку p53, миозин-связывающему белку MyBPC3, M_2 -холинорецепторам и фрагменту внеклеточной петли β_1 -адренорецептора. Синтез пептидных фрагментов белков выполнен компанией “Peptide 2.0 Inc” (Chantilly, США).

МРТ сердца выполняли на МР-томографе MAGNETOM Trio A Tim, Siemens с напряженностью поля 3,0 Тл. Сбор данных производили в режиме синхронизации с ЭКГ. Для оценки степени активности воспаления использовались диагностические МР-критерии миокардита (Lake Louise Consensus Criteria): фокальное или глобальное повышение интенсивности МР-сигнала на T2 взвешенных изображениях (T2-ВИ) (определение отека миокарда), увеличение коэффициента глобального раннего контрастного усиления миокарда (определение гиперемии миокарда), наличие очагов позднего контрастного усиления в миокарде (определение некроза и/или фиброза

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с морфологически документированным миокардитом и ДКМП

	Пациенты с миокардитом n=100	Пациенты с ДКМП n=41
Возраст, лет	41,8±13,3	44,9±14,7
Пол, м:ж	75:25	29:12
ИМТ, кг/м ²	26,1	26,7
Симптомы СН, % (n)	67% (67)	87% (36)*
IVФК СН, % (n)	30% (30)	36% (15)
Болевой синдром, % (n)	25% (25)	17% (7)
Желудочковые нарушения ритма, % (n)	68% (68)	53% (22)
Фибрилляция предсердий, % (n)	34% (34)	48% (20)
Эхокардиография		
Левое предсердие, мм	44±7,4	49±7,0*
КДО, мл	188,8±11,8	228,9±16,8*
ФВ по Симпсону, %	43,5±16,1	31,1±13,7*
Правый желудочек, мм	32,57±6,1	35,2±6,8*
Магнитно-резонансная томография (n=70)		
EGE+LGE+ T2-W, % (n)	19% (12)	0*
T2-W+LGE, % (n)	34% (21)	0*
LGE, % (n)	90% (58)	82% (14)
Лабораторные методы		
Тропонин I >0,03 нг/мл, %	36%	33%
С-реактивный белок, мг/л	3 (1,2;8,2)	4 (1,64;6)
Иммуногистохимический анализ		
CD3+ Т-лимфоциты	18,08±6,8	5,24±2,4*
HLA-DR, баллы от 0 до 4	4 (3;4)	2 (2;3)*

Примечание: данные представлены в виде среднего арифметического значения (М), среднеквадратичного отклонения (σ) и количества признаков в группе (n). Достоверность различий * — p<0,05.

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, EGE — раннее контрастное усиление, LGE — позднее контрастное усиление, T2-W — отек миокарда.

Таблица 2

Частота выявления повышенного уровня кардиотропных аутоантител у пациентов с миокардитом, ДКМП и у здоровых доноров крови

Аутоантитела к эпитопам антигенов	Пациенты с миокардитом	Пациенты с ДКМП	Здоровые доноры крови n=30	Достоверность различий
MYBPC3	32%	29%	10%	$\chi^2=6,6$; p=0,04
ANT (эпитоп VDP)	24%	33%	7%	$\chi^2=6,98$; p=0,03
ANT (эпитоп EGS)	23%	0%	3%	$\chi^2=15,2$; p=0,0005
Внеклеточная петля β_1 -адренорецептора	43%	47%	3%	$\chi^2=22,7$; p<0,0001
p53	44%	52%	3%	$\chi^2=22,7$; p<0,0001
Антиген цитоскелета кардиомиоцитов CoM-02	32%	28%	0%	$\chi^2=19,7$; p<0,0001
Цитоплазматический антиген кардиомиоцитов CoS-05-40	30%	6%	17%	$\chi^2=10,7$; p=0,005
Сердечный миозин	31%	11%	0%	$\chi^2=20,4$; p<0,0001
NO-синтаза	17%	11%	0%	$\chi^2=9,7$; p=0,008
Коллаген	40%	28%	10%	$\chi^2=9,6$; p=0,008
M2-холинорецепторы	34%	35%	7%	$\chi^2=10,3$; p=0,006

Сокращения: MYBPC3 — миозин-связывающий протеин C, ANT — белок 23 транслокатора адениновых нуклеотидов, p53 — транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл, CoM-02 — антиген цитоскелета кардиомиоцитов CoS-05-40 — цитоплазматический антиген кардиомиоцитов.

в миокарде) (LGE). Диагноз “миокардит” по данным МР-томографии сердца устанавливали, если обнаружены 2 и более МР-критерия, предложенные Friedrich MG, et al. (2009) [4].

Правожелудочковая ЭМБ выполнялась под местной анестезией, с помощью биотомов компании “Cordis”, яремным доступом под флуороскопическим контролем. Производили забор 5 биоптатов

Рис. 1. Профиль аутоантител у больных с миокардитом, ДКМП и практически здоровых лиц.

Сокращения: MYBPC3 — миозин-связывающий протеин С, ANT — белок 23 транслокатора адениновых нуклеотидов, p53 — транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл, CoM-02 — антиген цитоскелета кардиомиоцитов CoS-05-40 — цитоплазматический антиген кардиомиоцитов, M2-ChR — M2-холинорецептор.

из межжелудочковой перегородки и верхушки правого желудочка. Всем пациентам выполняли гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биоптатов. Диагноз миокардита устанавливали в соответствии с рекомендациями Европейского общества патологов [3]. Миокардит диагностировался в случае выявления более 7 CD3+ -Т-лимфоцитов/мм² в биоптате миокарда. На основании Магбурских критериев при наличии некроза кардиомиоцитов и воспалительного инфильтрата, включающего не менее 14 лейкоцитов на мм², диагностировали активный миокардит. Отсутствие гистологических признаков некроза кардиомиоцитов при наличии воспалительной инфильтрации расценивали как пограничный миокардит.

Статистический анализ проводили с применением программы Statistica for Windows v.10.0 (StatSoft Inc., США). Параметрические показатели представлены в виде среднего арифметического значения (М), среднеквадратичного отклонения (σ) и количества признаков в группе (n), непараметрические — в виде медианы и квартилей. Для выявления независимого влияния на количественные показатели качественных факторов использовалась процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), для показателей с распределением, отличным от нормаль-

ного, — непараметрические критерии: медианный и Краскела—Уоллиса. Проводился ROC анализ с определением чувствительности и специфичности. Критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования ЭМБ выполнена 141 пациенту с подозрением на миокардит. Основными показаниями для выполнения ЭМБ были: наличие болевого синдрома у больного с интактными коронарными артериями по данным коронароангиографии ($n=32$, 22%), недавно возникшей и быстро прогрессирующей сердечной недостаточности ($n=103$; 73%), желудочковых или наджелудочковых нарушений ритма ($n=122$; 86%), в том числе в 63% случаев — жизнеопасных (желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков). Кроме того, учитывалось повышение уровня маркера повреждения миокарда — тропонина I, который был повышен у 26 (27%) пациентов, и маркера воспаления — С-реактивного белка, который повышался у 28% больных ($n=30$). В зависимости от результатов ЭМБ, пациенты разделены на две группы: с морфологически документированным миокардитом ($n=100$) и ДКМП ($n=41$). Их клиническая характеристика представлена в таблице 1.

Рис. 2. Зоны накопления контрастного препарата субэпикардальными отделами миокарда базальных и средних сегментов нижней и задней стенок левого желудочка.

Анализ эхокардиографических данных показал, что увеличение конечно-диастолического объема левого желудочка и снижение его глобальной сократительной способности, как правило, характерно для больных с ДКМП, у которых отсутствовали морфологические критерии миокардита. С чувствительностью 84% и специфичностью 96% на это указывало увеличение конечно-диастолического объема более 110 мл.

Достоверные различия в уровнях кардиотропных аутоантител обнаружены у больных с миокардитом и ДКМП в сравнении со здоровыми донорами крови (табл. 2). Однако различия уровней аутоантител между пациентами с миокардитом и ДКМП отмечены только в отношении аутоантител к сердечному миозину ($\chi^2=6,0$; $p=0,014$), цитоплазматическому антигену кардиомиоцитов CoS-05-40 ($\chi^2=10,2$; $p=0,001$) и белку транслокатора адениновых нуклеотидов ANT (эпитоп EGS) ($\chi^2=10,7$; $p=0,001$) (рис. 1). При проведении ROC анализа не выявлено диагностической значимости исследования этих биомаркеров в дифференциальном диагнозе между воспалительным заболеванием миокарда и ДКМП.

MPT сердца выполнена 70 пациентам с верифицированным миокардитом, из них у 47 диагноз установлен уже на этапе проведения исследования. Таким образом, чувствительность данного метода составила 67%. Из оставшихся больных у 21 (91%) обнаружено только позднее контрастное усиление, а у двух пациентов (9%) — гиперемия миокарда. При анализе пациентов с острым миокардитом ($n=13$) диагноз на этапе MPT исследования удалось поставить 11 пациентам. Таким образом, чувствительность метода при остром миокардите составила 85%. У двух пациентов с ложноотрицательными результатами обнаружен только один МР-критерий — позднее контрастное усиление (LGE) или гиперемия.

На основании анализа MPT сердца, хронический миокардит диагностирован у 35 из 56 больных, что позволило говорить о 63% чувствительности метода.

Низкая информативность MPT сердца получена у 21 пациента, у которых выявлен только один МР-критерий миокардита: позднее контрастное усиление ($n=20$) или гиперемия миокарда ($n=1$). Несмотря на это, у всех пациентов с хроническим миокардитом установлен типичный для воспалительных заболеваний паттерн позднего контрастного усиления с преимущественным распределением контрастного вещества в интрамуральных и субэпикардальных отделах (рис. 2). Следует обратить внимание на то, что зоны LGE носили сливной характер и во всех случаях превышали по площади зоны отека сердечной мышцы. У больных с хроническим миокардитом при отсутствии некроза миокарда по данным гистологического исследования или по данным оценки маркеров повреждения миокарда чувствительность МР-критериев снижалась до 55%.

Обсуждение

Дебют воспалительного заболевания миокарда с болей в грудной клетке, клиники сердечной недостаточности и нарушений ритма, преимущественно желудочковых, описанный в настоящем исследовании, по встречаемости совпадает с ранее опубликованными работами и служит дополнительным обоснованием необходимости исключения диагноза “миокардит” при обследовании пациентов с вышеперечисленными клиническими проявлениями [3]. Вместе с тем, результаты исследования наглядно демонстрируют низкую информативность клинико-анамнестических данных при проведении дифференциального диагноза между пациентами с миокардитом и ДКМП.

Низкую информативность имеют и рекомендуемые экспертами маркеры повреждения миокарда (тропонин I) и воспаления (СРБ). Несмотря на то, что патогенез миокардита ассоциирован с активацией провоспалительных цитокинов, повышение маркеров воспаления миокарда отмечено и у пациен-

тов с идиопатической ДКМП, имеющих высокий риск смерти [7]. Повышение уровня тропонина I также наблюдается у пациентов с ДКМП и является независимым предиктором неблагоприятного прогноза [8].

При изучении эхокардиографических данных, в том числе при проведении ROC анализа, установлено, что меньший объем левого желудочка и более высокие значения его глобальной сократительной способности позволяют заподозрить воспалительный генез поражения миокарда. Авторы понимают, что данная тенденция связана с особенностями исследуемой выборки и не имеет диагностического значения, указывая, однако, на выраженность процесса ремоделирования миокарда и более благоприятное течение заболевания по сравнению с ДКМП.

Современные представления о патогенезе миокардита прочно связаны с понятием аутоиммунитета, перекрестной иммунореактивности и феноменом “молекулярной мимикрии”, в связи с чем актуальным представляется исследование циркулирующих кардиотропных аутоантител у больных с воспалительными процессами в миокарде. На сегодняшний день, существуют работы, демонстрирующие повышение уровня аутоантител как у больных с миокардитом, так и ДКМП. Несмотря на низкую специфичность, повышенный титр аутоантител ассоциирован с неблагоприятным прогнозом у пациентов с сердечной недостаточностью [6]. Более того, в проспективном исследовании Safoio AL, et al. показано, что циркулирующие аутоантитела могут предшествовать появлению ДКМП и являются независимыми предикторами развития болезни [9]. В ходе данного исследования выявлен специфический профиль кардиотропных аутоантител у больных с миокардитом и ДКМП, отличный от здоровых доноров крови. Достоверные отличия между пациентами с миокардитом и ДКМП выявлены только в отношении аутоантител к сердечному миозину, цитоплазматическому антигену кардиомиоцитов CoS-05-40 и белку транслокатора адениновых нуклеотидов ANT (эпитоп EGS), что резко снижает информативность данного метода исследования.

В настоящий момент существует много работ, посвященных роли указанных аутоантител в патогенезе воспаления миокарда. Считается, что аутоантитела к сердечному миозину реализуют свою функцию путем ингибирования кальций-чувствительных миофиламентов, а также путем перекрестного реагирования с аутоантителами к бета-1-адренорецепторам, способствуя снижению контрактильности миокарда и вызывая нарушения ритма сердца [10].

Относительно аутоантител к ANT, существует предположение, что они выполняют защитную функцию, подавляя интерлейкин 17-ассоциированное

воспаление [10]. Стоит добавить, что в ряде работ описанные аутоантитела обнаружены у пациентов с миокардитом, ДКМП и даже с ИБС.

Также следует отметить, что нами не выявлена статистически значимая сопряженность между гистологическими признаками активности и хронизации воспалительного процесса в миокарде и уровнем циркулирующих кардиотропных аутоантител.

В целом, комментируя низкую специфичность аутоантител, стоит добавить, что процессы аутоиммунитета изучены в настоящий момент недостаточно, во многом индивидуальны и генетически детерминированы, а большинство исследований аутоиммунных реакций при миокардите по-прежнему носят экспериментальный характер.

Среди визуализирующих методик диагностики миокардита МРТ сердца обладает наибольшей точностью. Тем не менее, не всегда удается обнаружить два и более МР-критерия, позволяющие диагностировать миокардит. Высокая точность МРТ сердца в большинстве исследований обусловлена тщательным подбором пациентов для его проведения, среди которых преимущественно были пациенты с острым миокардитом. Также в работах Cooper L (2009) отмечено, что МР-критерии миокардита обладают наибольшей диагностической ценностью в первые две недели заболевания, так как в более поздние сроки гиперемия и отек миокарда могут не определяться [11]. Результаты, полученные в настоящей работе, находятся в соответствии с ранее опубликованными данными [12]. В ходе исследования подтверждена более высокая чувствительность МРТ сердца для выявления острого миокардита по сравнению с хроническим (86% против 63%). Отек миокарда и его гиперемия имеют меньшее значение в диагностике хронического миокардита, что, вероятно, можно объяснить особенностями воспалительной инфильтрации.

Наиболее чувствительным признаком миокардита оказалось позднее контрастное усиление с типичным для этого заболевания паттерном, выявленное у 97% пациентов. Также в ходе данного исследования установлено, что наличие отсроченного контрастирования позволяет провести дифференциальный диагноз между острым и хроническим миокардитом. В случае хронического воспаления зоны отсроченного контрастирования превышают по площади участки отека миокарда и не соответствуют им. Данный признак имеет выраженную сопряженность с длительностью воспалительного процесса и объясняется тем, что на ранних этапах воспаления миокарда отсутствуют значительные зоны фиброза.

Важную роль в регуляции иммунного ответа, создании и поддержании иммунологической аутоolerантности играют молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса. Появление

этих молекул на негемопоэтических клетках связывают с развитием аутоиммунных заболеваний [13]. В настоящем исследовании выявлены различия в экспрессии молекул МНС II класса у больных с миокардитом и ДКМП, что может иметь как диагностическое, так и прогностическое значение, а также определять выбор терапевтического вмешательства в пользу назначения иммуносупрессивной терапии. По мнению ряда авторов, различия в экспрессии молекул МНС II класса могут быть обусловлены особенностями цитокинового профиля. В частности, показано, что трансформирующий ростовой фактор- β , интерлекин-4 и -10 подавляют экспрессию молекул МНС II класса на уровне транскрипции [14]. Кроме того, в рамках широкогеномного исследования больных с ДКМП установлено значение полиморфных вариантов генов, кодирующих антигены лейкоцитов, в развитии воспалительного процесса в миокарде [15]. Вместе с тем, уровень экспрессии молекул МНС II класса не признан экспертами по воспалительным заболеваниям миокарда в каче-

стве критериального признака морфологически документированного миокардита. Возможность использования этого критерия в морфологической верификации диагноза требует проведения дальнейших исследований.

Заключение

В ходе данного исследования подтверждена низкая диагностическая ценность клинико-anamnestических данных, а также данных стандартного лабораторного и инструментального исследования в диагностике миокардита. У больных с миокардитом и ДКМП выявлен специфический профиль аутоантител, отличный от здоровых доноров крови. МРТ обладает наибольшей чувствительностью для диагностики острых форм миокардитов. При хроническом миокардите чувствительность данного метода зависит от активности воспалительного процесса, поэтому для диагностики хронического пограничного миокардита требуется выполнение эндомиокардиальной биопсии.

Литература

1. Basso C, Calabrese F, Corrado D, et al. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 290-300. DOI: 10.1016/S0008-6363(01)00261-9.
2. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 779-92. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.074.
3. Caforio A, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34 (33): 2636-48. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd210.
4. Friedrich M, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 1475-87. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
5. Caforio A, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007; 28: 1326-33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm076.
6. Stavrakis S, Kem D, Patterson E, et al. Opposing cardiac effects of autoantibody activation of beta-adrenergic and M2 muscarinic receptors in cardiac-related diseases. *Int J Cardiol* 2011; 148: 331-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.11.025.
7. Sampietro T, Neglia A, Bionda B, et al. Inflammatory markers and serum lipids in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol*. 2005; 96: 1718-20. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.07.093.
8. Baba Y, Kubo T, Yamanaka S, et al. Clinical significance of high-sensitivity cardiac troponin T in patients with dilated cardiomyopathy. *Int Heart J*. 2015; 56 (3): 309-13. DOI: 10.1536/ihj.14-335.
9. Caforio A, Tona F, Bottaro S, et al. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity* 2008; 41 (1): 35-45. DOI: 10.1080/08916930701619235.
10. Kaya Z, Leib C, Katus A. Autoantibodies in Heart Failure and Cardiac Dysfunction. *Circulation Research*. 2012; 110: 145-58. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243360.
11. Cooper L. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1526-38. DOI: 10.1056/NEJMra0800028.
12. Zagrosek A, Abdel-Aty H, Boye P, et al. Cardiac magnetic resonance monitors reversible and irreversible myocardial injury in myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol. Img*. 2009; 2: 131-8. DOI: 10.1016/j.jcmg.2008.09.014.
13. Irla M, Hugues S, Gill J, et al. Autoantigen-specific interactions with CD4+ thymocytes control mature medullary thymic epithelial cell cellularity. *Immunity* 2008; 29 (3): 451-63. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.08.007.
14. Anderson D, Grajales-Reyes G, Satpathy A, et al. Revisiting the specificity of the MHC class II transactivator CIITA in classical murine dendritic cells in vivo. *Eur J Immunol*. 2017; 47 (8): 1317-23. DOI: 10.1002/eji.201747050.
15. Meder B, Rühle F, Weis T, et al. A genome-wide association study identifies 6p21 as novel risk locus for dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014; 35 (16): 1069-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd251.