

Тактика врача при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии

Д.В. Богданов, И.И. Шапошник

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск

Цель. Разработка алгоритмов дифференциальной диагностики между гипертрофической необструктивной кардиомиопатией (ГНКМП) и гипертрофией миокарда при артериальной гипертензии (АГ) и ИБС и оценки вероятности прогрессирования ГНКМП.

Материал и методы. В исследование были включены 102 пациента с ГНКМП и 64 пациента с гипертрофией миокарда, связанной с АГ и ИБС. Анализировали клинические данные и результаты ЭКГ, эхокардиографии, суточного мониторирования ЭКГ и вариабельность сердечного ритма. Средняя длительность наблюдения больных ГНКМП составила $11,0 \pm 5,7$ года (от 1 до 29 лет). Для построения математических моделей использовали методику пошагового дискриминантного анализа. Полученные модели были валидизированы с использованием групп пациентов с ГНКМП и АГ/ИБС, не вошедших в группы больных, данные которых применяли для расчета математических моделей.

Результаты. Предложены алгоритмы дифференциальной диагностики и оценки возможности прогрессирования заболевания при ГНКМП. Алгоритмы предполагают использование как клинических данных (выраженность хронической сердечной недостаточности, стаж заболевания, стенокардия, жалобы на нарушения сердечного ритма и др.), так и ряда инструментальных показателей (нарушения реполяризации и амплитудные признаки гипертрофии правого желудочка по ЭКГ, объемы левого желудочка, подвижность стенок правого и левого желудочков, увеличение левого предсердия и др.). Чувствительность алгоритма дифференциальной диагностики составила 79,7%, специфичность – 77,2%, алгоритма оценки вероятности прогрессирования – 78,6% и 58,3%, соответственно.

Заключение. Разработана двухэтапная тактика, предполагающая использование предложенных авторами алгоритмов дифференциальной диагностики и оценки вероятности прогрессирования при ГНКМП.

Ключевые слова. *Гипертрофическая необструктивная кардиомиопатия, дифференциальный диагноз, тактика ведения.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (3), 31-36.

Гипертрофическая кардиомиопатия является самой частой из так называемых «первичных» кардиомиопатий [1]. Гипертрофическая необструктивная кардиомиопатия (ГНКМП) до сих пор недостаточно

изучена [2]. Особый интерес представляют проблемы дифференциальной диагностики между ГНКМП и другими заболеваниями, приводящими к выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), прежде всего артериальной гипертензией (АГ), и оценка возможного прогрессирования заболевания [3]. При ГНКМП отсутствует выраженная обструкция выносящего тракта ЛЖ, что затрудняет диагностику заболевания. Существующие дифференциально-диагностические признаки, вошедшие в клинические рекомендации, не являются достаточно надежными. Ранее предлагались алгоритмы дифференциальной диагностики, основанные на построении математических моделей [4,5], однако они были весьма сложными для оценки результата, либо требовали проведения нагрузочных проб. Вместе с тем, для практического врача необходим максимально простой в использовании диагностический алгоритм, который можно создать на основе как клинических данных, так и результатов инструментального обследования.

На основании данных ЭКГ и эхокардиографии предпринимались попытки разработки новых подходов к определению тяжести ГНКМП и ее прогноза, в основном при высоком риске внезапной сердечной смерти [6,7]. В частности, для стратификации риска ГНКМП были предложены различные методики на основании синтеза клинических, электрокардиографических и эхокардиографических данных, в том числе математические модели [8], однако они прежде всего относились к обструктивной форме заболевания.

Целью исследования была разработка алгоритмов дифференциальной диагностики между ГНКМП и гипертрофией миокарда при АГ и ИБС и оценки вероятности прогрессирования ГНКМП.

Материал и методы

Обследованы 102 пациента с ГНКМП, в том числе 44 женщины и 58 мужчин в возрасте в среднем $42,5 \pm 1,52$ года. Семейная форма была выявлена у 12 (11%) человек. В возрасте до 39 лет заболевание было диагностировано у 65 (64%) больных, в возрасте ≥ 40 лет – у 35 (36%). Диагноз ГНКМП устанавливали согласно существующим рекомендациям [6,7]. Критерии включения: толщина миокарда ЛЖ $\geq 1,5$ см; отсутствие других заболеваний, которые могли привести к гипертрофии; градиент давления в выносящем тракте левого желудочка (ВТГ) ≤ 30 мм рт. ст. в покое и при провокации.

Для построения алгоритма дифференциальной диагно-

Адрес: Челябинск, 454092, ул. Воровского, 64,

стики были отобраны 64 пациента с ГНКМП (39 мужчин и 25 женщин в возрасте в среднем $44,2 \pm 13,8$ года), у которых было измерено наибольшее число эхокардиографических параметров. Группу сравнения составили 66 больных АГ и/или ИБС (40 мужчин и 26 женщин в возрасте в среднем $56,4 \pm 11,2$ года), у которых толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и/или задней стенки ЛЖ составляла $\geq 1,3$ см. У 31 из них имелась стенокардия, в том числе I функционального класса (ФК) — у 16, II ФК — у 6 и III ФК — у 2, а 7 больных перенесли инфаркт миокарда. Признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) I ФК определялись у 15 человек, II ФК — у 7, III ФК — у 2. В исследование не включали пациентов со стенокардией или ХСН IV ФК, острым коронарным синдромом, другими заболеваниями, способными привести к развитию гипертрофии и дисфункции ЛЖ.

Для построения алгоритма оценки возможного прогрессирования ГНКМП использовали результаты длительного проспективного наблюдения 97 пациентов с ГНКМП (57 мужчин и 40 женщин). Средняя длительность наблюдения составила $11,0 \pm 5,7$ года (от 1 до 29 лет). У 65 (67%) больных длительность наблюдения составляла 1–10 лет, у 32 (33%) — ≥ 10 лет, в том числе у 6 (6,2%) — ≥ 20 лет. За время наблюдения от сердечных причин умерли 4 (4,1%) больных, в том числе 2 — внезапно и 2 — от прогрессирующей ХСН. По другим причинам из исследования выбыли 5 человек; 3 из них умерли от несердечных причин.

Всем пациентам с ГНКМП проводили ЭКГ в покое на аппаратах “6-НЕК” и “Mingograph”, 53 больным (31 мужчина и 22 женщины в возрасте в среднем $44,7 \pm 14,3$ года) — суточное мониторирование (СМ) ЭКГ и исследование вариабельности сердечного ритма (ВСР) с помощью системы “Кардиотехника-4000” (ИНКАРТ, Россия). Определяли среднее количество любых нарушений ритма и проводимости, частоту аритмий в дневное и ночное время. При исследовании ВСР анализировали суточную запись ЭКГ в дневное и ночное время. Оценивали показатели временного анализа ВСР с учетом крайних значений основных параметров, соответствующих так называемым “точкам разделения”. При снижении параметров ВСР ниже данных точек отмечен рост риска смерти [9].

Эхокардиографию проводили на аппаратах “SONOS 100CF” (Hewlett-Packard) и “ЕКО7 rus” (Samsung MEDISON). Измеряли конечные диастолический (КДР) и систолический (КСР) размеры полости ЛЖ, конечные диастолический (КДО) и систолический (КСО) объемы ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ, конечный диастолический размер полости правого желудочка (КДР ПЖ), толщину передней стенки ПЖ, максимальный и минимальный размеры левого предсердия (ЛПмакс, ЛПмин), экскурсию МЖП и задней стенки ЛЖ, экскурсию передней стенки ПЖ. Толщину стенок ЛЖ измеряли на различных уровнях. Расчетные параметры включали в себя минутный объем, фракцию выброса (ФВ), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и ее индекс (ИММЛЖ), фракцию утолщения МЖП и задней стенки ЛЖ, фракцию укорочения средних волокон ЛЖ, индексы размера и объема ЛП. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали с помощью трансмитрального потока и тканевой доплерографии. Эхокардиография в динамике выполнялась одним и тем же врачом. Учитывали результаты первого и последнего исследования. Критерием прогрессирующего считали изменение линейного размера в динамике на $\geq 0,2$ см, для прочих показателей — ухудшение более чем на 25%. Каждый больной за время наблюдения был осмотрен от 2 до 4 раз.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ STATISTICA версии 8.0.359.0, SPSS Statistics версии 17.0.0, Microsoft Office Excel 2010. Использовали

непараметрические критерии согласия, корреляционный и регрессионный анализ. Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%, решение о различии групповых средних принимали при $p < 0,05$ (5%). Для параметров с распределением, отличным от нормального, приведены медиана и перцентили P25 и P75 (Me [P25; P75]). Прочие показатели представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее, σ — среднее квадратичное отклонение. Рассчитывали также отношение рисков (ОР) и отношение шансов (ОШ) по общепринятым формулам. Результаты приведены в виде ОР (либо ОШ) \pm стандартная ошибка, а также 95% доверительного интервала (ДИ). Для построения математических моделей использовали методику пошагового дискриминантного анализа.

Результаты.

Дифференциальная диагностика ГНКМП и гипертрофии миокарда при АГ и ИБС. Результаты сравнения двух групп пациентов по основным клиническим, ЭКГ и структурно-функциональным параметрам приведены на рис. 1. Пациенты с ГНКМП были моложе ($p < 0,001$) и

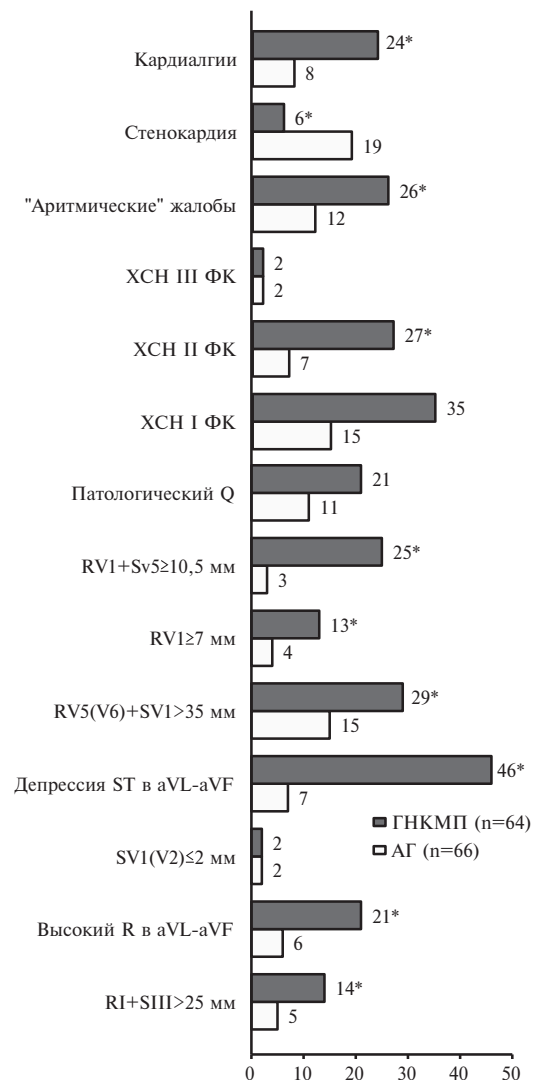


Рис. 1. Сравнение клинических проявлений и данных ЭКГ при ГНКМП и АГ / ИБС. Указано число пациентов. * $p < 0,05$

ТАБЛИЦА 1. Сравнение основных структурно-функциональных параметров в группах пациентов с ГНКМП и АГ/ИБС (M±σ)

Параметр	ГНКМП (n=64)	АГ/ИБС (n=66)	p
КДР ЛЖ, см	4,67±0,59	5,23±0,65	<0,01
КСО ЛЖ, мл	32,3±13,2	46,6±24,4	<0,01
Минутный объем, л/мин	4,93±1,82	6,33±2,03	<0,01
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,14±0,14	1,27±0,15	<0,01
Толщина МЖП, см	1,73±0,43	1,48±0,23	<0,01
ММЛЖ, г	320±88	367±108	0,02
ИММЛЖ, г/м ²	169±47	193±53	0,03
КДР ПЖ, см	1,68±0,50	1,69±0,50	0,76
Толщина передней стенки ПЖ, см	0,59±0,14	0,58±0,13	0,87
ЛП _{макс} , см	3,86±0,73	4,01±0,76	0,29
Экскурсия МЖП, см	0,67±0,21	0,80±0,21	<0,01
Экскурсия задней стенки ЛЖ, см	1,11±0,16	1,09±0,16	0,83
Фракция утолщения МЖП, %	28,3±12,9	31,1±7,43	0,04
Фракция утолщения задн. стенки, %	54,5±12,4	48,8±11,2	0,02

ТАБЛИЦА 2. Коэффициенты канонической дискриминантной функции, функция и точка разделения групп

Признаки	Функция	Кодировка признака
I ФК ХСН	1,376	1 – есть, 0 – нет
Депрессия ST и T (-) в aV1 (aVF)	2,880	1 – есть, 0 – нет
SV1(V2)≤2 мм	-2,792	1 – есть, 0 – нет
RV1+SV5>10,5 мм	2,422	1 – есть, 0 – нет
КСО ЛЖ	-0,069	мл
Минутный объем	0,043	л/мин
Толщина передней стенки ПЖ	5,879	см
Экскурсия МЖП	2,760	см
Константа	-5,887	

Функция = (I ФК ХСН) × 1,367 + (депрессия ST в aV1 (aVF)) × 2,880 – (SV1≤2 мм) × 2,792 + (RV1+SV5>10,5 мм) × 2,422 – КСО × 0,069 + минутный объем × 0,043 + толщина передней стенки ПЖ × 5,897 + экскурсия МЖП × 2,760 – 5,887

Группа	Функция
1 – ГНКМП	2,046
2 – ИБС и АГ	-3,069

Группе ГНКМП соответствуют значения функции >-0,51

характеризовались меньшей тяжестью ХСН и стенокардии и большей частотой “аритмических” жалоб. При ГНКМП чаще встречались амплитудные признаки гипертрофии желудочков и нарушения реполяризации миокарда. У пациентов этой группы не было случаев нормальной ЭКГ. При эхокардиографии у больных ГНКМП выявили более выраженное утолщение МЖП, меньшую ее подвижность и меньший КСО ЛЖ, в то время как толщина задней стенки, масса миокарда ЛЖ и минутный объем были выше у пациентов с АГ (табл. 1). Предварительно можно было предполагать дифференциально-диагностическое значение таких показателей, как ФК ХСН, выраженность других жалоб, амплитудные признаки гипертрофии ЛЖ, нарушения реполяризации и подвижность стенок ЛЖ. При пошаговом дискриминантном анализе с группирующей переменной “диагноз” (группа 1 – ГНКМП, группа 2 – АГ и ИБС) построена функция, определявшая координату точки пациента по отношению к точке разделения групп (табл. 2). При оценке информативности функ-

ции рассчитано, что 78,5% исходных сгруппированных наблюдений были классифицированы правильно. Чувствительность модели составила 79,7%, специфичность – 77,2%.

Валидизация модели проводилась у 30 больных ГНКМП (16 женщин и 14 мужчин, средний возраст 42,0 [35;55] года) и 30 больных АГ и/или ИБС (10 женщин и 20 мужчин, средний возраст 48,0 [45;50] лет, p=0,74). Группы валидизации созданы путем простой автоматической рандомизации из групп пациентов с ГНКМП и АГ/ИБС, не вошедших в группу расчета математической модели. Чувствительность модели составила 67%, специфичность – 87%, общая диагностическая точность – 77%.

На рис. 2 приведены показатели, которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики ГНКМП.

Предикторы прогрессирования ГНКМП. Клиническое прогрессирование отмечено у 46 (47,4%) больных ГНКМП (табл. 3). Самыми частыми вариантами прогрессирования были нарастание ХСН, появление “аритмических” жалоб и кардиалгий. Усугубление эхокардиографических изменений обнаружено у 43 (44%) больных, причем у 16 из них отсутствовала отрицательная динамика клинических проявлений. Чаще всего наблюдали снижение подвижности стенок и увеличение ЛП (табл. 4). Толщина стенок ЛЖ увеличилась в 3 случаях. Истинно стабильными можно считать лишь 35 больных – у 3 из них симптомы отсутствовали, а у 32 –

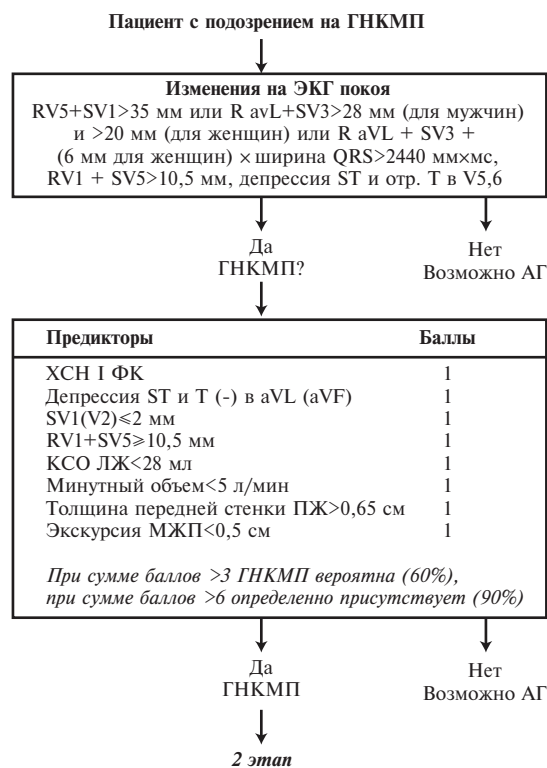
**Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики ГНКМП**

ТАБЛИЦА 3. Основные клинические варианты прогрессирования у 46 больных ГНКМП

Вариант прогрессирования	n	%
Появление стенокардии	7	15,2
Появление синкопальных состояний	3	6,5
Появление кардиалгий	8	17,4
Появление фибрилляции предсердий	4	8,70
Появление “аритмических” жалоб	21	45,7
Усугубление ХСН	25	54,3
Смешанный вариант прогрессирования	17	37,0

ТАБЛИЦА 4. Основные эхокардиографические варианты прогрессирования у 46 больных ГНКМП

Вариант прогрессирования	n	%
Снижение ФВ от исходной на 25% и более	10	23,2
Снижение ФВ <45% и увеличение полости ЛЖ	5	11,7
Усугубление глобальной диастолической дисфункции	18	41,8
Усугубление региональной диастолической дисфункции	11	25,6
Снижение подвижности стенок	29	67,4
Увеличение левого предсердия	25	58,1
Увеличение полости ПЖ	11	25,6
Увеличение массы миокарда ЛЖ	14	32,6
Сочетание различных вариантов динамики	34	79,1

ТАБЛИЦА 5. Коэффициенты канонической дискриминантной функции для оценки возможности прогрессирования заболевания и вид полученной функции

Предикторы	Коэффициенты
Аритмические жалобы (0 - нет, 1 - есть)	4,040
Фибрилляция предсердий (0 - нет, 1 - есть)	5,983
Депрессия STI (0 - нет, 1 - есть)	-1,780
SV1(V2) ≤ 2 мм (0 - нет, 1 - есть)	5,392
ЧСС в минуту	-0,117
Минутный объем, л/мин	0,046
Экскурсия передней стенки ПЖ, см	-6,901
ИЛП, см/м ²	-1,808
(Константа)	14,329
Функция = Аритмические жалобы × 4,040 + фибрилляция предсердий × 5,983 - депрессия STI × 1,780 + SV1(V2) ≤ 2 мм × 5,392 - ЧСС × 0,117 + минутный объем × 0,046 - экскурсия передней стенки ПЖ × 6,901 - ИЛП × 1,808 + 14,329	
Прогрессирование	Функция
0	-3,475
1	2,941
Прогрессирование ГНКМП соответствует значению функции > -0,267 (точка разделения)	

были минимальными.

Для индекса объема ЛП >34,0 мл/м² обнаружена отрицательная корреляция со стабильным течением заболевания ($r = -0,480$; $p < 0,05$).

Проведен дискриминантный анализ с целью создания математической модели для предсказания прогрессирования ГНКМП (табл. 5). Пациентов разделяли на группы в зависимости от наличия клинического прогрессирования или ухудшения эхокардиографических показателей (прогрессирование = 1, стабильное течение = 0). 67,2% исходных сгруппированных наблюдений были классифицированы правильно. Чувствительность модели составила 78,6%, специфичность – 58,3%.

Валидизация модели проведена у 30 пациентов с ГНКМП (17 мужчин и 13 женщин, медиана возраста

45,0 [36,0;51,0] лет), у 16 из которых наблюдалось прогрессирование заболеваний. Подгруппа создана путем автоматической рандомизации пациентов с ГНКМП, не вошедших в группу построения дискриминантной модели. Чувствительность модели составила 63%, специфичность – 86%, диагностическая точность – 73%.

На рис. 3 представлена связь клинического прогрессирования и динамики эхокардиографических показателей с длительностью заболевания по 3 временным периодам. По результатам дополнительного расчета ОР в число предикторов прогрессирования вошел ряд клинических и инструментальных параметров, помимо включенных в математическую модель. С учетом полученных выше результатов можно предложить балльную шкалу оценки прогрессирования ГНКМП (рис. 4).

Обсуждение

Подводя итог, можно представить тактику обследования и ведения пациентов с гипертрофией ЛЖ (рис. 2 и 4). Первый этап предполагает исключение вторичных причин гипертрофии миокарда, которая в клинической практике чаще всего связана с АГ и/или ИБС. Предложенный алгоритм необходимо использовать лишь при увеличении толщины стенок ЛЖ ≥ 1,5 см, что требует исключения ГНКМП. Также необходимо учитывать анамнестические данные, в частности сопоставить сроки возникновения стойкой АГ и выявления гипертрофии ЛЖ. Необходимость в применении данного алгоритма возникает при неясных анамнестических данных, например, при наличии выраженной гипертрофии ЛЖ и отсутствии стойкой высокой АГ. Отличительными признаками ГНКМП являются ХСН I ФК, депрессия сегмента ST и отрицательные зубцы T в отведениях aVL или aVF, наличие амплитудных признаков гипертрофии ПЖ ($RV1+SV5 \geq 10,5$ мм), конечный систолический объем полости ЛЖ < 28 мл, толщина передней стенки ПЖ > 0,65 см и экскурсия МЖП < 0,5 см. Выраженные изменения ЭКГ при значительной гипертрофии миокарда ЛЖ всегда заставляют думать о наличии у пациента ГНКМП. При вторичной гипертрофии миокарда они отмечаются при длительном течении

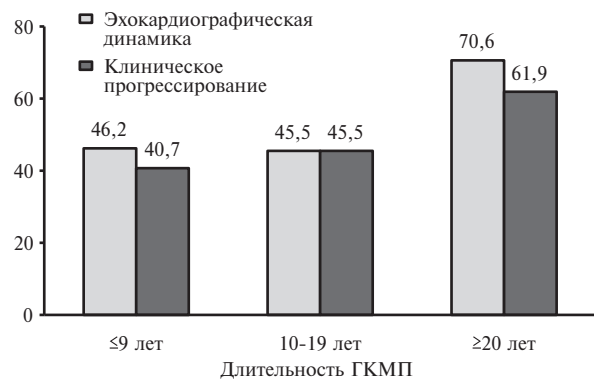


Рис. 3. Частота (%) клинического прогрессирования и динамики эхокардиографических показателей в зависимости от длительности ГНКМП

11. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Постнов А.Ю. и др. Эффективность блокаторов к ангиотензину II у больных ГКМП в зависимости от полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы. Сердце: журнал для практикующих врачей 2010;9(3):180-4.

Differential diagnosis and prediction of progression of hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy

D.V. Bogdanov, I.I. Shaposhnik

Aim. To develop an algorithm of differential diagnosis between hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy (HNCM) and myocardial hypertrophy in arterial hypertension (AH) and a model to predict progression of HNCM.

Material and methods. We evaluated the clinical data, ECG, echocardiography, daily ECG monitoring and heart rate variability in 102 patients with HNCM and 64 patients with AH/coronary heart disease and secondary myocardial hypertrophy. The duration of follow-up of patients with HNCM averaged 11.0 ± 5.7 years (1 to 29 years). We used step-by-step

discriminant analysis to construct mathematical models that were validated in patients with HNCM or AH who were not included in the mathematical model calculation groups.

Results. We developed two algorithms to differentiate HNCM from secondary myocardial hypertrophy and to predict progression of HNCM. Both algorithms are based on clinical (the severity of chronic heart failure, the duration of the disease, angina pectoris, rhythm disorders, etc.) and other data (repolarization disorders and amplitude signs of right ventricular hypertrophy on ECG, left ventricular volumes, the excursion of the walls of the right and left ventricles, dilation of left atrium, etc.). The sensitivity of the two models was 79.7% and 78.6%, respectively, and specificity was 77.2% and 58.3%.

Conclusion. Two-step algorithm was developed to differentiate HNCM from secondary myocardial hypertrophy and to predict progression of HNCM.

Key words. *Hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy, differential diagnosis, prediction of progression.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (3), 31-36.