

## Изменение деформации миокарда как ранний маркер миокардиальной дисфункции при гипертрофической кардиомиопатии у детей

Н.Ю. Черных, О.С. Грознова, М.И. Довгань, В.А. Подольский

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

## A change in myocardial deformity as an early marker for myocardial dysfunction in children with hypertrophic cardiomyopathy

N. Yu. Chernykh, O.S. Groznova, M.I. Dovgan, V.A. Podolsky

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Приведена методика обследования больных с гипертрофической кардиомиопатией, основанная на исследовании радиальной по сегментарной деформации миокарда в сопоставлении данных с толщиной миокардиального сегмента с целью определения критической толщины миокарда, при которой впервые в сегменте возникает систолическая миокардиальная дисфункция. Данный метод может быть применен для определения показаний к началу терапии у асимптоматичных больных с гипертрофической кардиомиопатией.

**Ключевые слова:** дети, гипертрофическая кардиомиопатия, радиальная деформация, эхокардиография, диагностика, лечение.

**Для цитирования:** Черных Н.Ю., Грознова О.С., Довгань М.И., Подольский В.А. Изменение деформации миокарда как ранний маркер миокардиальной дисфункции при гипертрофической кардиомиопатии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 70–74. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–70–74

The paper describes a procedure for examining patients with hypertrophic cardiomyopathy, which is based on the study of myocardial segmental radial deformity in relation to the thickness of the myocardial segment in order to determine the critical myocardial thickness, in which systolic myocardial dysfunction occurs first in the segment. This procedure may be used to identify indications at the beginning of therapy in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy.

**Keywords:** children, hypertrophic cardiomyopathy, radial deformity, echocardiography, diagnosis, treatment.

**For citation:** Chernykh N. Yu., Groznova O. S., Dovgan M. I., Podolsky V. A. A change in myocardial deformity as an early marker for myocardial dysfunction in children with hypertrophic cardiomyopathy. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2016; 61: 5: 70–74 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–70–74

Гипертрофическая кардиомиопатия — второе по распространенности заболевание миокарда у детей [1]. Она относится к первичным генетически обусловленным заболеваниям и является наиболее часто встречающейся кардиомиопатией. В последнее десятилетие был отмечен значимый рост числа зарегистрированных случаев заболевания, что, вероятно, связано с усовершенствованием диагностической техники, методик обследования, а также с более массовым молекулярно-генетическим обследованием членов семей, в которых есть больные гипертрофической кардиомиопатией.

У детей распространенность гипертрофической кардиомиопатии составляет 3–5:1 000 000. У 25–58% родственников первой степени родства выявляются эхокардиографические признаки этого заболевания. Ежегодная смертность от данной патологии,

по мнению разных авторов, составляет 3–8% [2, 3].

Для выявления гипертрофии миокарда наиболее доступным и информативным методом обследования является эхокардиография (ЭхоКГ). Однако проведение рутинного скринингового ЭхоКГ-исследования у больных с гипертрофией миокарда позволяет нам судить только о толщине миокарда межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, а также о глобальной миокардиальной дисфункции всего левого желудочка (фракция выброса левого желудочка) и глобальной диастолической функции левого желудочка (по анализу трансмитрального кровотока).

В настоящее время, согласно рекомендациям ESC Guidelines [4], лечение гипертрофической кардиомиопатии является исключительно симптоматическим, т.е. лечению подлежат только больные, имеющие либо обструкцию выводяного тракта левого желудочка более 30 мм рт.ст., либо глобальную систолическую дисфункцию с фракцией выброса менее 50%, либо ишемию миокарда, либо показания для антиаритмической терапии. Больные с гипертрофией миокарда без обструкции, без ишемии, без глобальной систолической дисфункции и без жизнеугрожающих аритмий лечению не подлежат, а таких

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Черных Надежда Юрьевна — аспирантка РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Грознова Ольга Сергеевна — д.м.н., вед. н.с. отдела детской кардиологии и аритмологии НИКИ педиатрии

Довгань Михаил Иванович — врач отделения лучевой диагностики 125412 Москва, ул. Талдомская д. 2

Подольский Владислав Александрович — студент Московского технологического университета

больных, особенно при раннем выявлении гипертрофической кардиомиопатии в семьях с генетически установленным диагнозом, достаточно много.

Между тем симптоматическое лечение не является оптимальным для больного. Необходимо не допускать у него прогрессирования нарушений и не «идти на поводу у симптомов», т.е. стремиться к вторичной профилактике заболеваний. Для этого требуется выявить наиболее ранние маркеры дисфункции миокарда, что будет способствовать определению показаний к раннему началу лечения.

Прежде чем стать глобальной (отразиться на фракции выброса левого желудочка), систолическая миокардиальная дисфункция при гипертрофической кардиомиопатии сначала возникает в отдельных сегментах левого желудочка (левый желудочек делится на 16, 17 или 18 сегментов в зависимости от методики деления). Причиной возникновения сегментарной дисфункции является такое утолщение миокарда в конкретном сегменте, при котором уже не хватает резерва емкости ветвей коронарных артерий для обеспечения адекватного кровотока в сегменте — возникают очаги локальной ишемии миокарда, снижающие его функциональные возможности. И только когда в патологический процесс вовлекается большинство сегментов левого желудочка, диагностируется глобальная миокардиальная дисфункция (снижение фракции выброса).

Альтернативные методы выявления регионарной ишемии миокарда (коронарография, магнитно-резонансная томография, ЭКГ-картирование) либо инвазивные и дорогостоящие, либо недостаточно точные — оценка ишемии/дисфункции миокарда по стандартной ЭКГ очень обобщена, учет сегментарной локализации невозможен; по ЭКГ оценить взаимосвязь ишемических нарушений с функцией миокарда можно лишь косвенно.

Наибольшую информативность у больных с гипертрофией миокарда имеет исследование ЭхоКГ-спекл-трекинг, проводимое на ультразвуковых аппаратах экспертного класса и позволяющее изучать посегментарно радиальную деформацию левого желудочка. Следует указать, что термин «деформация» в применении к сердечной мышце не является описанием патологического изменения формы миокарда (перегибы, сжатия, сморщивания и т.п.). Деформация в данном случае рассматривается как физиологический процесс увеличения толщины с уменьшением длины миокарда в систолу и уменьшения толщины с увеличением длины в диастолу. Этот физиологический процесс более точно на русском языке описывался бы термином «сократимость» миокарда (продольная, радиальная, циркулярная), но данный термин уже очень широко и популярно задействован в определении глобальной систолической функции миокарда (фракции выброса), поэтому официально был принят термин «деформация».

Именно радиальная деформация (изменение толщины миокарда во время сердечного цикла) наиболее информативна для оценки взаимосвязи выраженности гипертрофии и миокардиальной дисфункции, поскольку измеряется по оси толщины миокардиального сегмента, а не по длине (как в случае с продольной деформацией) или ширине (как в случае с циркулярной деформацией). Эта взаимосвязь неоднозначна, нет четкой прямой или обратной зависимости. На начальных этапах гипертрофии увеличение толщины миокарда приводит к увеличению радиальной деформации, затем дальнейшее увеличение толщины ведет к снижению деформации. Толщина миокарда у детей, при которой начинается снижение деформации, а также при которой деформация снижается ниже нормативных значений, т.е. появляется сегментарная систолическая миокардиальная дисфункция, в настоящее время не ясна. Эти «критические точки» могут быть использованы как ранние маркеры поражения миокарда и являться показанием для начала лечения до развития клинической симптоматики.

Таким образом, актуальной проблемой современной медицины является изучение зависимости между выраженностью гипертрофии миокарда и изменением деформации, а также определение толщины миокардиального сегмента, при которой впервые обнаруживается сегментарная систолическая миокардиальная дисфункция. Все это позволит разработать алгоритм ранней диагностики сегментарной миокардиальной дисфункции для обнаружения первых признаков доглобального нарушения функции миокарда, что является приоритетной задачей на пути профилактики прогрессирования заболевания, предотвращения жизнеугрожающих состояний и внезапной сердечной смерти у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.

#### **Характеристика детей и методы исследования**

Обследованы 38 детей с гипертрофической кардиомиопатией. Медиана возраста составила 9 лет. ЭхоКГ осуществлялась на аппарате Toshiba Artida. Исследована деформация левого желудочка в базальном и срединном отделах левого желудочка в режиме 2D. В каждом из отделов сердца определена радиальная деформация (т.е. изменение толщины миокардиального сегмента во времени на протяжении одного сердечного цикла) в шести сегментах — нижнем, заднем, латеральном, переднем, переднесептальном и септальном. Верхушечные сегменты не исследовались, так как они не имеют прямоугольной формы (они треугольные), а также потому, что в области верхушки левого желудочка мышечные слои миокарда располагаются в виде петли, что затрудняет оценку вектора деформации.

Поскольку длительность одного сердечного цикла разная у каждого больного, время систолы и время диастолы у обследуемого пациента было принято

за единицу и оценивалось в относительных единицах. Таким образом, пик систолы и пик диастолы у каждого больного совпадал на графике. Деформация миокарда оценивалась в среднем каждые 20 мс на протяжении одного сердечного цикла, т.е. от 32 раз (в случае тахикардии) до 51 раза (в случае брадикардии) за один сердечный цикл.

Толщина каждого миокардиального сегмента оценивалась в трех местах (с краев сегмента и посередине). За толщину сегмента принималось среднее арифметическое этих трех измерений.

### Статистические методы исследования

Оценка толщины миокарда, по данным ЭхоКГ, рассматривается в виде задачи поиска минимума производной функции зависимости деформации миокарда от толщины миокарда. Для решения поставленной задачи использовались следующие математические методы:

- метод построения полиномиальной регрессии [5];
- метод оценки производной регрессии как некорректно поставленной задачи [6].

### Результаты и обсуждение

По полученным при проведении ЭхоКГ данным был построен трехмерный график зависимости деформации миокарда (ось ординат) от толщины миокарда (ось абсцисс) на протяжении одного сердечного цикла (ось Т) для каждого больного. Рис. 1 демонстрирует, что при увеличении толщины миокарда до 14 мм идет нарастание радиальной деформации в сегменте, при толщине 14–18 мм радиальная деформация снижается до нижней границы нормы 20–22%, при дальнейшем увеличении толщины миокардиального сегмента радиальная деформация снижается ниже нормы.

Для изучения зависимости деформации миокарда от толщины применялся метод построения полиномиальной регрессии. Наибольший клинический

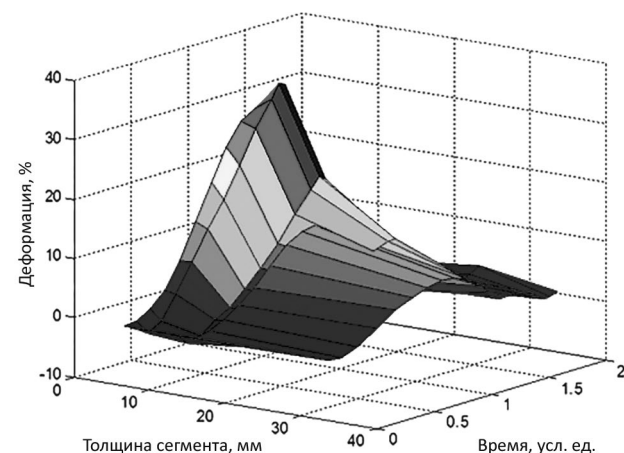


Рис. 1. Зависимость радиальной деформации от толщины миокардиального сегмента на протяжении одного сердечного цикла. (Составлено автором)

и диагностический интерес представляла толщина миокарда, при которой происходит наиболее быстрое (критическое) снижение значений радиальной деформации. Для этого оценивалась производная регрессии по данным и находилась точка минимума производной функции зависимости деформации миокарда от его толщины. Применение указанных методов позволило получить функцию зависимости деформации от толщины сегмента миокарда левого желудочка, а также конкретные значения толщины миокарда, при которой наблюдается наиболее быстрое снижение значений деформации.

Значения деформации измерялись прибором Toshiba Artida и являлись значениями относительной деформации  $\varepsilon$ , определяемой по формуле:

$$\varepsilon = \left| \frac{L-L_0}{L_0} \right| \cdot 100\%,$$

где  $L_0$  — толщина стенки миокарда в расслабленном состоянии,  $L$  — величина толщины стенки миокарда в определенный момент времени.

Важным параметром для выполнения работы является величина толщины стенки миокарда в определенный момент, ее значения вычисляли по формуле (условные обозначения те же):

$$L = \varepsilon L_0 + L_0.$$

За критерий оценки принято значение наиболее быстрого (критического) снижения радиальной деформации. Для этого необходимо было определить минимальное значение производной функции зависимости радиальной деформации от толщины миокарда.

Выполнение алгоритма поиска минимального значения производной функции происходило следующим образом. Из имеющегося набора экспериментальных значений радиальной деформации за начальную точку функции зависимости деформации от толщины принималось значение деформации на максимуме диастолы. Теоретическая функция зависимости деформации от толщины определялась методом решения некорректно поставленных задач путем сведения их к конечномерным. Производную этой функции представили в виде полиномиальной функции. Степень полинома производной приняли равной 4, так как она наиболее качественно описывает исходные данные. Методом наименьших квадратов определили коэффициенты полиномиальной регрессии. На основе полученной матрицы установили вектор коэффициентов полиномиальной регрессии, что позволило получить значения функции зависимости деформации миокарда от толщины и ее производной. Размерность вектора коэффициентов определяется степенью полинома 4+1. Для установления точки, соответствующей наибольшему снижению значений деформации, было найдено минимальное значение производной функции. Для этого нашли производную второго порядка от исходной функции, определили ее экстремумы, среди них выбирали тот, который соответствует минимуму производной.

Данное значение служило искомой точкой наибольшего снижения деформации для одного пациента.

Результаты представлены в виде гистограммы (рис. 2) распределения критических значений толщины миокарда, рассчитанных по разработанному алгоритму. Кроме того, выполнено построение функции плотности распределения вероятностей критической толщины миокарда (рис. 3).

Построение функции плотности распределения обеспечено путем непараметрического сглаживания, выполненного функцией *ksdensity*. Для построенного распределения также получена таблица перцентилей.

Для построенного распределения наиболее вероятное значение критической толщины миокарда составляет 17,17 мм. Таблица перцентилей позволяет

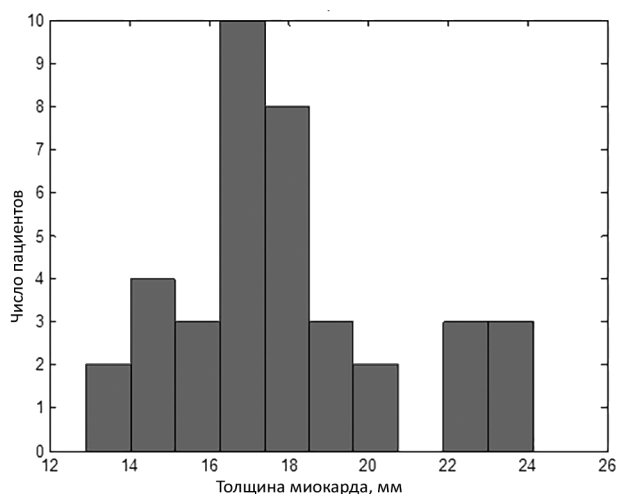


Рис. 2. Гистограмма критических значений толщины миокарда. (Составлено автором)

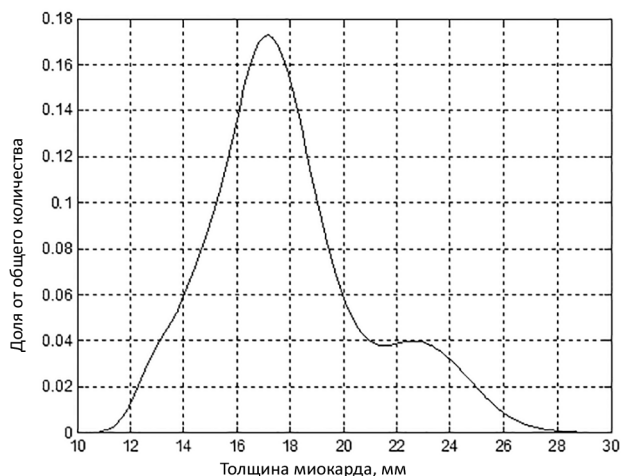


Рис. 3. Функция плотности распределения, полученная путем применения метода непараметрического сглаживания. (Составлено автором)

Таблица. Перцентильное распределение толщины миокарда у больных с гипертрофической кардиомиопатией

Перцентили	0,025	0,05	0,25	0,5	0,75	0,95	0,975
Толщина миокарда, мм	12,9948	13,4749	16,3531	17,3457	18,8363	23,8458	24,0148

врачу специалисту определить диапазон значений критической толщины, который имеет диагностическую ценность.

Дополнительно в работе проведен расчет построения линии регрессии по всем сегментам миокарда у всех пациентов сразу. На рис. 4 представлен график функции зависимости, построенный по всем сегментам у всех пациентов. Выполнено построение кривой регрессии без привязки к начальным значениям (вычислено среднее отклонение от всех значений). Наличие второго небольшого пика объясняется разной плотностью скопления обрабатываемых значений. Полиномиальная регрессия, использованная для вычисления функции зависимости, некорректна при наличии относительно больших

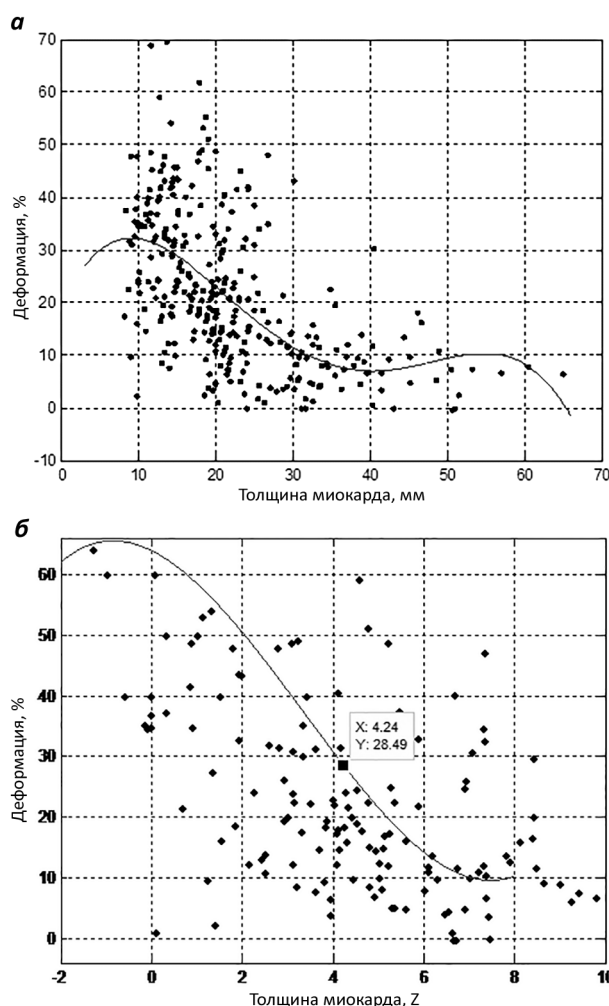


Рис. 4. Графики функции зависимости деформации миокарда от толщины миокардиального сегмента по всем пациентам. Толщина сегмента: а — в мм; б — в относительных единицах, зетах (z). (Составлено автором)

интервалов между данными. При толщине миокарда 50–60 мм имеется всего 7 значений (такая толщина миокарда встречается у детей крайне редко), тогда как на остальных участках значительно больше. В этом случае 4-я степень полинома выдает ложный локальный максимум, который мы не учитываем.

### Заключение

Нами представлен новый методический подход к обследованию детей с гипертрофической кардиомиопатией, направленный на раннюю диагностику локальной миокардиальной систолической дисфункции. Метод основан на исследовании радиальной деформации миокарда, которая наиболее информативно отражает изменение систолической функции сердечной мышцы при развитии гипертрофии, поскольку измеряется по оси толщина миокардиального сегмента, а не по длине, как в случае с продольной деформацией, или ширине, как в случае с циркулярной деформацией.

Количества больных ( $n=38$ ) в настоящий момент недостаточно, чтобы делать достоверные выводы о полученных значениях критической точки. В настоящее время она получается равной 17,17 мм или составляет 5,1 z при расчете в относительных

единицах (зетах, z) во избежание различий по нормативам по площади поверхности тела, различной у детей разного возраста. Однако количества наблюдений достаточно, чтобы говорить о валидности метода и возможности его использования для получения критического значения толщины миокарда при большем количестве больных.

Мы приводим в настоящей статье толщину миокарда не только в условных единицах, но и в миллиметрах, поскольку не все врачи общей практики имеют возможность и желание переводить получаемые ими показатели из миллиметров в зеты (хотя это более точно и правильно). Также следует отметить, что включенные в исследование дети имели максимальные нормативные показатели толщины миокарда при разной площади поверхности тела с разницей всего 3 мм (в исследовании не участвовали дети раннего возраста). Это значимо и будет учтено при публикации окончательных результатов исследования, но все же мы решили опубликовать и ориентировочные результаты в единицах СИ. Таким образом, полученные предварительные результаты свидетельствуют о том, что уже при толщине миокарда 5,1 зет имеется сегментарная миокардиальная систолическая дисфункция.

(Конфликт интересов не представлен)

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Moak J.P., Kaski J.P. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Heart* 2012; 98: 14: 1044–1054.
2. Maron B.J. Prevention of sudden death with the implantable defibrillator in hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 6: 527–530.
3. Ly H.Q., Greiss I., Talakic M. et al. Sudden death and hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Can J Cardiol* 2005; 21: 5: 441–448.
4. Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014; 35: 2733–2779.
5. Мерков А.Б. Распознавание образов: Введение в методы статистического обучения. М: УРСС 2011; 247. (Merkov A.B. Pattern recognition: an Introduction to methods of statistical learning. M: URSS, 2011; 247. (in Russ))
6. Тихонов А.Н., Арсенин В.Я. Методы решения некорректных задач. М: Наука, 1979; 331. (Tihonov A.N., Arsenin V.Ya. Methods of solving ill-posed problems. M: Nauka, 1979; 331. (in Russ))

Поступила 09.08.2016  
Received on 2016.08.09