Сандриков В. А.¹, Кулагина Т. Ю.¹, Ван Е. Ю.¹, Гаврилов А. В.²

¹ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва Россия

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ ПОТОКОВ И ГРАДИЕНТОВ ДАВЛЕНИЯ ПРИ ОБСТРУКТИВНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Цель	Оценка результатов миоэктомии по внутрижелудочковым градиентам давления (ВГД) и потокам крови у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (ОГКМП).
Материал и методы	В исследование включены 76 человек, из них 42 пациента с ОГКМП (средний возраст 39±7 лет) и 34 здоровых добровольцев (средний возраст 41±3 года). До и после миоэктомии выполнялась трансторакальная эхокардиография с последующей компьютерной обработкой изображений, расчетом ВГД и вихревых потоков в левом желудочке (ЛЖ). По векторному анализу оценивались скорость смещения миокарда (V), вихревые потоки и градиенты давления от верхушки до базального отдела.
Результаты	Показаны динамика снижения ВГД от верхушки до выносящего тракта ЛЖ более чем в 2 раза и нормализация скоростей сокращения миокарда в области перегородки ($p<0,001$). Снижение градиента давления в полости ЛЖ служит одним из показателей оценки эффективности коррекции ОГКМП. Миоэктомия снижает нагрузку на миокард, устраняет регургитацию на митральном клапане с нормализацией потоков крови в ЛЖ. Доказательством служит также динамика скорости изменения длинной оси в период сердечного цикла (dL/dt) и скорости сокращения миокарда (V).
Заключение	Эффективность хирургической коррекции ОГКМП основана на динамике скоростей сокращения миокарда, вихревых потоков крови и снижении ВГД от верхушки до базального отдела ЛЖ.
Ключевые слова	Гипертрофическая кардиомиопатия; внутрижелудочковый градиент давления; внутрисердечные потоки крови
Для цитирования	Sandrikov V.A., Kulagina T.Yu., Van E.Yu., Gavrilov A.V. Echocardiography in the Assessment of Intraventricular Flows and Pressure Gradients in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(11):66–75. [Russian: Сандриков В. А., Кулагина Т. Ю., Ван Е. Ю., Гаврилов А. В. Эхокардиография в оценке внутрижелудочковых потоков и градиентов давления при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. <i>Кардиология</i> . 2020;60(11):66–75].
Автор для переписки	Кулагина Татьяна Юрьевна. E-mail: takula@list.ru

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия – одна из самых распространенных разновидностей наследственных кардиомиопатий, встречается с частотой около 1:500 в общей взрослой популяции [1, 2]. В настоящее время проблема диагностики и лечения при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (ОГКМП) широко обсуждается в клинической практике. Причиной обструкции служат гипертрофия миокарда и систолическое соприкосновение передней створки митрального клапана (МК) с межжелудочковой перегородкой (МЖП) [3–6]. Частота диагностики ОГКМП за последнее десятилетие прогрессивно возросла в общей популяции населения. Такая тенденция связана не только с увеличением случаев данного заболевания, но и с внедрением в широкую практику высокоинформативных инструментальных методов исследования сердца, прежде всего эхокардиографии (ЭхоКГ). В настоящее вре-

мя нет окончательного ответа на вопрос об эффективности медикаментозного и хирургического лечения. Принято считать, что если после операции градиент давления между полостью левого желудочка (ЛЖ) и его выносящим трактом снижается в 2–3 раза, то имеются все основания констатировать эффективность лечения [7–9]. Применение хирургических технологий – миоэсептэктомии, коррекции МК, хордального аппарата и папиллярных мышц – остается предметом обсуждения во всем мире [9, 10]. Однако остаются нерешенными вопросы об эффективности операций [11] и не совсем понятны оставшиеся градиенты внутри ЛЖ и распределение турбулентных потоков в зависимости от объема хирургического вмешательства. Внедрение в клиническую практику современных методов исследования – векторного анализа, оценки турбулентных потоков крови в полостях сердца – может быть использовано для понимания течения процессов компенсации и оценки адекватности хи-

рургической коррекции при кардиальной патологии [12, 13]. В настоящее время в литературе обсуждаются вопросы оценки турбулентных потоков крови при патологии клапанного аппарата, ишемической болезни сердца и возможности использования этого нового направления в оценке функции миокарда.

Цель исследования

Оценка результатов миоэктомии по внутрижелудочковым градиентам давления (ВГД) и потокам крови у пациентов с ОГКМП.

Материал и методы

Проспективно обследованы 42 пациента, поступившие для хирургического лечения ОГКМП. Всем пациентам выполнены трансаортальная миосептэктомия, резекция папиллярных мышц. Средний возраст пациентов 39 ± 7 лет, из них 28 мужчин и 14 женщин. Контрольную группу составили 34 здоровых добровольца, средний возраст которых составил 41 ± 3 года. Пациенты с неудовлетворительной ультразвуковой локацией, нарушениями ритма и проводимости сердца были исключены из анализа.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, все участники подписали информированное согласие об участии в исследовании.

Эхокардиография

Всем участникам исследования выполняли трансторакальную ЭхоКГ в состоянии покоя на прибо-

рах VIVID 7 Dimension, VIVID E9 мультисекторным матричным датчиком 3,5–5,5 МГц по стандартной методике с регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ). Пациенты с ОГКМП обследованы до операции и на 7–10-е сутки после операции.

Трансторакальная ЭхоКГ включала серовещательное М-модальное и двухмерное исследование (частота не менее 50 кадров/с), цветное, импульсно-волновое и постоянно-волновое доплеровское исследование кровотоков в области выносящего тракта ЛЖ (ВТАЖ) и через митральный, аортальный и трикуспидальный клапаны. Все исследования в виде статических и движущихся изображений (кинопетля в 3–5 кардиоциклов) сохранялись в памяти рабочих станций EchoPAC 7 и Мультивокс для последующих количественного анализа и обработки.

Из стандартной парастеральной позиции по длинной оси ЛЖ проводили М-модальное измерение толщины МЖП и задней стенки ЛЖ в диастолу и систолу. Конечный систолический объем (КСО) и конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ определяли из апикальной четырех- и двухкамерной позиций по методу дисков или модифицированному методу Симпсона.

В импульсно-волновом доплеровском режиме регистрировали систолический спектр линейной скорости кровотока в ВТАЖ, устанавливая контрольный объем в центре ВТАЖ на 10 мм проксимальнее закрытых створок аортального клапана с определением максимального градиента давления.

Рисунок 1. Векторы скоростей сокращения миокарда у здорового человека в фазу максимального изгибания в апикальной трехкамерной позиции (А) и кривые (направление сверху вниз) скоростей сокращения миокарда межжелудочковой перегородки, скорости изменения длинной оси, ЭКГ (Б)

Маркеры: красная вертикальная линия соответствует максимальному изгибанию. Графики соответствуют цвету векторов: желтый – задний базальный сегмент; голубой – задний средний; зеленый – задний верхушечный; розовый – переднеперегородочный верхушечный (V_3); синий – переднеперегородочный средний (V_2); бордовый – переднеперегородочный базальный (V_1).

Постобработка (off-line analysis) эхокардиографических изображений. Скорость сокращения миокарда

Для получения количественных данных векторного анализа из числа сохраненных в памяти кинопетель выбирали по одному кардиоциклу в каждой из трех апикальных позиций с изображением ЛЖ удовлетворительно-хорошего качества (частота кадров 50–80 за цикл). Затем в кадре наилучшей визуализации эндокарда ЛЖ вручную обводили его контур с последующим покадровым уточнением и при необходимости корректировкой соответствия проведенной линии границе эндокарда в течение всего выбранного кардиоцикла. После этого программный алгоритм обработки изображения выстраивал векторный профиль движения миокарда. Для ЛЖ использовали 18-сегментную модель: по 6 сегментов в каждом из трех сечений на трех уровнях: базальном, срединном, верхушечном. С помощью векторного анализа получали количественную информацию о движении каждого сегмента, а именно – скорость сокращения миокарда (V) (рис. 1), по которой оценивали сокращение миокарда ЛЖ в базальном, срединном и верхушечном отделах МЖП в момент зубцов R, начало и окончание зубца T по ЭКГ. В последующем проводили сравнительный анализ между нормой и патологией с учетом скорости изменения длинной оси ЛЖ (dL/dt).

Внутрижелудочковый градиент давления и потоки крови

Количественные характеристики (скорость, градиенты давления) внутрижелудочковых потоков крови получали с использованием итерационного метода восстановления фазы на цветных доплеровских изображениях согласно методике [12, 13]. Алгоритм включает извлечение цифровых характеристик потоков и слежение за контуром полости с возможностью корректировки контура оператором, так как в результате движения сердца изменения контура бывают значительными, что требует дополнительного уточнения с оценкой профиля потоков, напряжения сдвига и эластичности. Вязкость крови принималась равной 3,88 мПа·с, что соответствует вязкости крови здорового человека. Вихревые потоки в ЛЖ оценивали по градиентам скоростей основных векторных полей. Чтобы избежать влияния погрешности вычислений, возникающей в начале расчета, оценивали данные, полученные для всех трех кардиоциклов. В результате получали изображения с количественными характеристиками потоков крови и ВГД от верхушки до базального отдела ЛЖ. На рис. 2 представлены изображения в различные моменты систолы в норме.

Основополагающим в оценке этих параметров является использование фазовой структуры сердечного цик-

ла. Реперными точками были выбраны фазы изоволюмического напряжения, максимального изгнания и поздней систолы.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью программ Statistica 12.0 и JMP 7. Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) с представлением результатов на графиках и таблицах. Сравнение полученных данных и оценку достоверности различий выполняли с помощью критериев Стьюдента и Манна–Уитни в зависимости от распределе-

Рисунок 2. Цветовое картирование градиентов внутрижелудочкового давления с наложением направлений внутрисердечных потоков крови (зеленые стрелки) у здорового человека в период систолы: зубец R (А), начало зубца Т (Б), конец зубца Т (В)

Слева – шкала градиентов давления в мм рт. ст.,
справа – шкала скоростей потоков крови.

Рисунок 3. Векторы скоростей сокращения миокарда у пациента с ОГКМП в фазу максимального изгнания до операции (А) и на 7-й день после операции (А'); апикальная трехкамерная позиция и кривые (направление сверху вниз) скоростей сокращения миокарда, скорости изменения длинной оси, ЭКГ до операции (Б) и на 7-й день после операции (Б')

Маркеры: красная вертикальная линия соответствует максимальному изгнанию. Графики соответствуют цвету векторов: желтый – задний базальный сегмент; голубой – задний средний; зеленый – задний верхушечный; розовый – переднеперегородочный верхушечный (V_3); синий – переднеперегородочный средний (V_2); бордовый – переднеперегородочный базальный (V_1). Слева на графиках – скорость сокращения миокарда. ОГКМП – обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия.

ния переменных, а также критерия хи-квадрат. Для выявления взаимосвязей между анализируемыми признаками и наблюдениями проводили корреляционный анализ с вычислением парных коэффициентов корреляции Пирсона (r). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень статистической значимости считали $p \leq 0,05$.

Результаты

Взаимосвязь скорости сокращения миокарда и внутрижелудочкового градиента давления

До операции у пациентов с ОГКМП пиковый градиент давления в ВТАЖ составлял более 50 мм рт. ст. (табл. 1). Затруднение ударного выброса (УВ) характеризовалось у больных ОГКМП высокими скоростями

сокращения миокарда в области МЖП по сравнению с нормой. Отмечены статистически значимые различия по КДО и КСО ЛЖ, толщине МЖП у пациентов сравниваемых групп. ФВ ЛЖ была в пределах нормы. Гипертрофия миокарда развивается внутрь полости ЛЖ, сокращая ее объем. У ряда больных с ОГКМП наблюдали значимое уменьшение полости ЛЖ в систолу, особенно если гипертрофия стенок ЛЖ превышала 2 см, сопровождающаяся гипертрофией папиллярных мышц. В этих случаях в систолу возможна регистрация градиента давления, превышающего 50 мм рт. ст. При этом скорость изменения длинной оси ЛЖ не имеет прямой зависимости от скорости изменения объема ЛЖ, а низкие значения dL/dt в пределах 20–30 мм/с прослеживаются во всей

Таблица 1. Гемодинамика у больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией

Показатель	Норма (1)	До операции (2)	После операции (3)	Р		
				P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
ЧСС, уд./мин	67±6	62±10	64±7	0,01	0,3	0,22
САД, мм рт. ст.	124±11	121±18	132±10	0,48	0,05	0,06
ДАД, мм рт. ст.	73±6	73±10	80±2	0,36	0,07	0,08
КДО ЛЖ, мл	97±16	76±26	108±7	<0,001	0,07	<0,001
КСО ЛЖ, мл	38±8	20±7	40±3	<0,001	0,13	<0,001
УВ, мл	53±13	55±21	67±5	0,28	0,09	0,11
ФВ ЛЖ, %	63±5	74±6	62±1	<0,001	0,22	<0,001
Толщина МЖП, см	0,9±0,1	2,2±0,4	1,9±0,3	<0,001	<0,001	0,07
ΔР ВТАЖ, мм рт. ст.	2±0,3	69±19	13±3,1	<0,001	<0,001	<0,001
dL/dt (s), мм/с	73±12	43±20	41±16	<0,001	<0,01	0,94
dL/dt (d), мм/с	77±20	23±15	42±14	<0,001	<0,001	0,01

ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; УВ – ударный выброс; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ΔР ВТАЖ – пиковый градиент давления в выносящем тракте левого желудочка; dL/dt – скорость изменения длинной оси в систолу (s) и диастолу (d).

выборке больных ОГКМП. На рис. 3 представлены векторы скоростей сокращения миокарда и графики скоростей сегментов МЖП у пациента с ОГКМП до и после миоэктомии.

При анализе скорости сокращения миокарда в базальном отделе (V_1) в норме и у больных ОГКМП отмечено, что до и после операции этот показатель значительно снижен по сравнению с нормой за весь период УВ практически в 2 раза (рис. 4, А). При этом корреляция между периодами цикла в систолу как в норме, так и после операции не прослеживается, о чем свидетельствует коэффициент детерминации ($r^2=0,27$). В среднем отделе МЖП скорости сокращения как до, так и после операции в период максимального изгнания (зубец S) были больше нормы, но корреляция не прослеживается. В области верхушки просматривается такая же тенденция (см. рис. 4, Б, В). Это характерно для повышенного ВГД и возникно-

вения дополнительных вихревых потоков при перегрузке ЛЖ сопротивлением.

Турбулентные потоки и взаимосвязь с градиентом давления

Поток крови у здорового человека в период максимального изгнания равномерный и направлен по часовой стрелке с одним турбулентным вихрем в области базального отдела (рис. 2). В период максимального изгнания у больных с ОГКМП до операции отмечается смещение основного потока изгнания и зоны турбулентности в средние отделы ЛЖ, формирование дополнительных зон завихрений вдоль задней и нижней стенок ЛЖ основного потока (рис. 5, Б). Это связано с высокой скоростью кровотока в ВТАЖ из-за гипертрофии МЖП. Хирургическое устранение дополнительного барьера в области перегородки изменяет характер потока, в результате чего реги-

Рисунок 4. Скорости сокращения миокарда (мм/с) в базальном отделе (V_1), среднем (V_2) и верхушке (V_3) межжелудочковой перегородки в норме и у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией до и после операции

Рисунок 5. Цветовое картирование градиентов внутрижелудочкового давления с наложением направлений внутрисердечных потоков крови (зеленые стрелки) у больного с ОГКМП в период систолы до операции: зубец R (А), начало зубца Т (Б), конец зубца Т (В); на 7-й день после операции – зубец R (А'), начало зубца Т (Б'), конец зубца Т (В')

Слева – шкала градиентов давления в мм рт. ст., справа – шкала скоростей потоков крови.
ОГКМП – обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия.

стрируется нормализация его направления и скоростей в период окончания изгнания крови в систолу (рис. 5, Б').

Хирургическая коррекция обструкции ВТАЖ приводит к снижению среднего градиента давления (см. табл. 1), а КДО и КСО ЛЖ и УВ возрастают. ФВ ЛЖ уменьшилась в среднем на 16%, оставаясь в пределах нормы. Скорость изменения длинной оси ЛЖ (dL/dt) в диастолу стала достоверно выше после операции.

Уменьшение градиента в ВТАЖ сопровождается восстановлением и нормализацией систолического паттер-

на изгнания, и после операции поток крови практически соответствует таковому у здорового человека (рис. 5, А'-В'). Отдельные наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде показали, что хирургическое лечение не может мгновенно повлиять на полное восстановление внутрижелудочковой гемодинамики. Так, нормализация скоростей сокращения миокарда (V) косвенно характеризует положительный энергетический процесс в миокарде с учетом снижения градиента давления и нормализации потоков крови.

Особый интерес представляет оценка внутрисердечных градиентов давления у больных с ОГКМП. Измененная пространственная геометрия ЛЖ, его малая полость, гипертрофия папиллярных мышц, выраженные нарушения сегментарного сокращения и расслабления приводят к изменениям формирования и распространения не только внутрисердечных потоков крови, но и градиентов давления внутри полости ЛЖ. Устранение градиента давления в ВТАЖ улучшает условия для УВ.

Обращает внимание, что у пациентов с ОГКМП в период изоволюмического напряжения регистрируются несколько уровней ВГД от верхушки до базального отдела, при этом перепад давления в норме не превышает 0,2 мм рт. ст., тогда как у больных с ОГКМП он составлял 2,5–4 мм рт. ст. После миоэктомии наблюдается значительное снижение пикового градиента между ЛЖ и аортой и одновременно происходит уменьшение ВГД в 3 раза по сравнению с исходным. В период максимального изгнания ВГД в норме составляет менее 0,5 мм рт. ст., тогда как у больных с ОГКМП – выше 2,5 мм рт. ст. Устранение гипертрофии в ВТАЖ сопровождается не только уменьшением ВГД, но и ликвидацией дополнительных турбулентных потоков крови. Так, в период максимального изгнания ВГД не превышал 0,6–0,9 мм рт. ст., что можно считать одним из критериев адекватности операции.

Выраженный ВГД возникает в фазу изгнания крови между суженным выносящим трактом и остальной частью ЛЖ. Измерения градиента давления внутри желудочка от верхушки до базального отдела выявили увеличение его по сравнению с нормой в период максимального изгнания и в период диастолы (рис. 6).

Наибольший ВГД наблюдается в период максимального изгнания, преимущественно в среднем отделе ЛЖ. После адекватной коррекции происходит практически нормализация градиента давления в период сердечного цикла на всех уровнях от верхушки до базального отдела.

Обсуждение

Для ОГКМП характерны утолщение МЖП с ограничением ее подвижности, уменьшение полости ЛЖ и расширение левого предсердия [14, 15]. Движение передней створки МК в результате приводит к значительному ускорению потока крови в ВТАЖ, что сопровождается увеличенным градиентом давления и регургитацией на МК 1–2-й степени. Патологическое движение передней створки МК навстречу МЖП усугубляется при аномальном расположении папиллярных мышц, неспособных удерживать створки МК в сомкнутом состоянии. В результате относительно продолжительного смыкания передней створки с МЖП возникает ВГД, величина которого характеризует степень обструкции ВТАЖ. В тяжелых случаях ВГД может достигать 80–100 мм рт. ст. На величину градиента давления и степень обструкции в ВТАЖ оказывают существенное влияние три основных фактора: сократимость миокарда ЛЖ, величина пред- и посленагрузки. Таким образом, систолическое движение передней створки МК кпереди при ОГКМП вызывается нарушением баланса между анатомией, скоростью кровотока и градиентом давления в полости ЛЖ. Разумеется, дисбаланс между потоком крови и градиентом давления связан со структурными изменениями МК и папиллярных мышц, которые наблюдались практически в 95–100% случаев у пациентов с ОГКМП. После коррекции патологии и устранения препятствия в ВТАЖ и коррекции митральной недостаточности ВГД приближается к нормальным значениям (см. рис. 6). Нормализацию скорости сокращения миокарда в систолу и диастолу можно считать благоприятным прогностическим признаком восстановления функции миокарда и адекватности выполненной коррекции.

Чем выше сократимость ЛЖ, тем больше линейная скорость кровотока в суженном участке ВТАЖ. Эти наблюдения свидетельствуют об отличии гипертрофии миокарда и ремоделирования ЛЖ при ОГКМП от других видов патологии, сопровождающихся гипертрофией миокарда (гипертоническая болезнь, аортальный стеноз).

Рисунок 6. Внутрисердечный градиент давления в норме и у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией до и после операции в период изоволюмического напряжения, максимального изгнания и диастолы (А), градиент давления в области верхушки, срединном и базальном отделах (Б)

Джардинс®

СИЛА, КОТОРАЯ ПОМОГАЕТ ДОСТИГАТЬ БОЛЬШЕГО

Многофакторные преимущества^{1**}
Доказанная кардио-
и нефропротекция^{1*}

Показал:

38%

снижение ОР
СС-смерти^{**1}

35 %

снижение ОР
госпитализаций
по причине СН^{**1}

39 %

снижение ОР
возникновения
или ухудшения
нефропатий^{**2}

Включен более чем
в 70 рекомендаций в мире
благодаря доказанным
СС-преимуществам³⁻⁵

Джардинс®
(эмпаглифлозин)

* У взрослых пациентов с СД2 и установленными СС-заболеваниями в анамнезе¹

† Снижение ОР СС-смерти на 38% было достигнуто в общей популяции исследования EMPA-REG OUTCOME® (ОР=0,62; 95% ДИ: 0,49-0,77; p<0,001)¹

‡ Госпитализация по причине СН была вторичной конечной точкой исследования EMPA-REG OUTCOME® (ОР=0,65; 95% ДИ: 0,50-0,85)¹

§ Снижение ОР возникновения или ухудшения нефропатии: ОР=0,61; 95% ДИ: 0,53-0,70¹. Возникновение или ухудшение нефропатии определяется как прогрессирование макроальбуминурии, удвоение суточного креатинина, СКФ ≤45 мл/мин/1,73 м²; начало заместительной почечной терапии; смерть по причине хронической болезни почек. Возникновение или ухудшение нефропатии были заранее определенными вторичными конечными точками в исследовании EMPA-REG OUTCOME®¹

¶ В дополнение к сахароснижающему эффекту, Джардинс® продемонстрировал снижение веса и артериального давления. Джардинс® не показан для снижения веса и артериального давления¹.

СД2 – сахарный диабет 2 типа, СН – сердечная недостаточность СС – сердечно-сосудистый, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. 2. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016. 3. Diabetes Care 2019 Dec; dci190066. doi: 10.2337/dci19-0066. 4. Cosentino F. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2019;00:1-69. 5. Diabetes Care. 2020;43(Suppl.1):S98-S110. doi: 10.2337/dc20-S009. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джардинс®.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЖАРДИНС®

Регистрационное удостоверение: ЛП-002735. **Торговое наименование:** ДЖАРДИНС. **Международное непатентованное наименование:** эмпаглифлозин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав.** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: действующее вещество: эмпаглифлозин – 10,000 мг/25,000 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Код АТХ:** A10BK03. **Показания к применению.** Для терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с неадекватным гликемическим контролем в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям: в качестве монотерапии; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин. Препарат показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения: общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. *Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без). **Противопоказания.** Гиперчувствительность к эмпаглифлозину и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата. Сахарный диабет 1 типа. Диабетический кетоацидоз. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав препарата входит лактозы моногидрат). Почечная недостаточность при СКФ <45 мл/мин/1,73 м². Беременность и период грудного вскармливания. Возраст старше 85 лет. Возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). **С осторожностью.** Пациенты с риском развития гиповолемии (применение гипотензивных препаратов со случаями артериальной гипотензии в анамнезе). При заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости. Возраст старше 75 лет. Применение в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Инфекции мочеполовой системы. Диета с низким содержанием углеводов. Диабетический кетоацидоз в анамнезе. Низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение эмпаглифлозина во время беременности противопоказано ввиду недостаточности данных по эффективности и безопасности. Данные, полученные в доклинических исследованиях у животных, свидетельствуют о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко. Не исключается риск воздействия на новорожденных и детей при грудном вскармливании. Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения эмпаглифлозина в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить. **Способ применения и дозы.** Монотерапия или комбинированная терапия. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг (1 таблетка дозированной 10 мг) 1 раз в сутки. Препарат следует принимать внутрь, запивая водой. В случае если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг (1 таблетка дозированной 25 мг) 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Препарат ДЖАРДИНС может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производным сульфонилмочевины или с инсулином может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии. Действия при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата. При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в течение одних суток. Применение препарата в особых группах пациентов. Применение препарата у пациентов с почечной недостаточностью при СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² противопоказано. Пациентам с СКФ ≥45 мл/мин/1,73 м² коррекция дозы не требуется. Эмпаглифлозин не должен применяться у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или у находящихся на гемодиализе. Пациентам с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. **Побочное действие.** Общая частота нежелательных реакций у пациентов, получавших эмпаглифлозин или плацебо, в клинических исследованиях была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, отмечавшаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулина. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших эмпаглифлозин в плацебоконтролируемых исследованиях, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100). **Очень часто.** Нарушения со стороны обмена веществ и питания – гипогликемия (при совместном применении с производным сульфонилмочевины или инсулином). **Часто.** Инфекционные и паразитарные заболевания – вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит и уросепсис). **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей** – зуд (генерализованный), сыпь на коже. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** – увеличение мочеиспускания. **Общие расстройства и нарушения в месте введения** – жажда. **Лабораторные и инструментальные данные** – повышение концентрации липидов в плазме крови. **Нечасто.** Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей – крапивница. **Нарушения со стороны сосудов** – гиповолемия. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** – дисурия. **Лабораторные и инструментальные данные** – снижение скорости клубочковой фильтрации, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение гематокрита. **Полный перечень нежелательных реакций с указанием их абсолютной частоты представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Условия хранения.** При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не следует принимать препарат по истечении срока годности. **Условия отпуска.** По рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

000 «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3.
Тел. +7 (495) 544 50 44
www.boehringer-ingenheim.com
Информация для специалистов здравоохранения

Boehringer
Ingelheim

PC-RU-100914, июнь 2020

Турбулентные потоки крови в полостях сердца представляют собой важнейшие элементы движения, обеспечивающие соблюдение динамического равновесия между напряжением миокарда и артериальным давлением за сердечный цикл [5, 16]. Векторные характеристики распределения потоков крови в полостях сердца предоставляют возможность оценить и рассчитать скорость потока непосредственно в разных участках ЛЖ. При этом вектора скорости имеют несколько направлений – поперечные, продольные и косые относительно потока крови. В ЛЖ существуют две формы движения – внутренний поток с высокой скоростью и наружный поток с меньшей скоростью, который спиралевидно огибает внутренний по направлению к верхушке и от нее. Данные потоки и определяют силу сокращения и силу наполнения ЛЖ. У здоровых людей движение потока происходит в направлении по часовой стрелке. Это сопровождается изменением геометрии желудочков с равномерным распределением деформаций миокарда. При remodelировании ЛЖ изменяется его геометрия и нарушаются динамика изгнания и диастола.

Мышечный блок в ВТАЖ, нарастающий по мере сокращения миокарда, приводит к переориентации потока крови: его основная часть направлена от средней части ЛЖ вдоль передней створки МК. До операции наблюдается высокоскоростной турбулентный поток в области ВТАЖ.

Рассматривая изменение градиента давления в ЛЖ в период сердечного цикла, мы отметили такую закономерность, как мозаичность градиента давления практически за весь период цикла. Однако в большей степени это наблюдается в период заполнения желудочка. Так, по данным двухмерной ЭхоКГ, площадь поперечного сечения ВТАЖ в начале систолы составила менее 3–4 см² у 95% больных с ОГКМП со средним градиентом давления 69 мм рт. ст. Визуализация внутрижелудочковых потоков крови и градиентов давления между верхушкой и базальным отделом показала, что скорости сокращения миокарда, обусловленные его деформацией, связаны с изменением анатомических структур сердца и оказывают влияние на формирование и направленность потока.

Использование визуальной информации о движении миокарда во времени позволяет получать новые количественные характеристики, которые отражают состояние сердца у конкретного пациента. Изменения турбулентного кровотока в полостях сердца могут характеризовать различные патофизиологические процессы и в первую очередь изменение деформации как в период систолы, так и диастолы [16–18]. Этот эффект важен для воспроизведения и понимания процессов, которые возникают как в норме, так и при патологических состояниях. С научной и практической точек зрения, надо было понять и определить – происходит ли турбулентное течение в действительности в ЛЖ у пациентов с ОГКМП, в какой период сердечного цикла,

и если оно есть, то возможно ли диагностировать вероятный уровень возникновения дополнительного градиента давления в полости. Максимальная интенсивность наблюдается в период изгнания. Было отмечено, что после стадии снижения скорости кровотока наступает стадия резкого возрастания скорости в период диастолы с достижением максимума в области базального отдела. Причина такого эффекта пока непонятна, возможно, определенную роль при этом играет фиброз миокарда. В настоящее время в литературе широко обсуждаются вопросы деформации миокарда при его гипертрофии, как у пациентов с клапанными пороками сердца, гипертонической болезнью и гипертрофической кардиомиопатией [11]. В литературе в настоящее время рассматриваются вопросы взаимосвязи фиброза и деформации миокарда с использованием результатов ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии.

Было показано, что низкая деформация миокарда характерна для патологического миокарда [11]. Действительно, у ряда пациентов после операции мы также не наблюдали улучшения в раннем послеоперационном периоде. Это может быть связано с тем, что продольная деформация у данных больных не связана только с градиентом давления, а зависит еще от ряда факторов, таких как поражение кардиомиоцитов. Несомненно, деформация миокарда во многом определяет функцию миокарда и, в частности, влияет на скорости и турбулентность потоков крови в полостях сердца.

Хирургическая коррекция патологии приводит к нормализации систолической и диастолической функции миокарда за счет улучшения перфузии и нормализации коронарного кровообращения вследствие снижения давления в ЛЖ [4, 18].

Исследования по оценке эффективности хирургической коррекции обструктивной гипертрофии нуждаются в продолжении и, в первую очередь, в определении градиентов давления и потоков крови их взаимосвязи, так как они являются основными в поддержании УВ и освобождении ЛЖ от перегрузок. В свою очередь это будет способствовать новым тактическим разработкам оперативного лечения при ОГКМП.

Наличие турбулентности определяет потенциальную активность, что позволяет оценить ее на качественном уровне. Основываясь на проведенных исследованиях по оценке потоков крови и ВГД в ЛЖ, следует отметить, что у пациентов с ОГКМП эти два процесса неразрывно связаны между собой и являются практически предикторами в оценке эффективности хирургического лечения. Такие же результаты после устранения обструкции ВТАЖ получены и другими авторами [14, 17]. Уменьшение градиента между верхушкой и базальным отделом ЛЖ приводит к нормализации потоков крови и улучшению внутрисердечной гемодинамики. При этом градиент давления после операции в ВТАЖ практически не превышает 15–20 мм рт. ст. Функция миокарда

может быть оценена по систолической и конечной систолической упругости миокарда, изменениям скоростей сокращения и напряжения, потоков крови в желудочках и градиенту давления от верхушки к базальному отделу.

Тем не менее больные с ОГКМП после операции нуждаются в динамическом наблюдении с оценкой потоков крови и ВГД. Применение количественной оценки градиентов давления и вихревых потоков крови показало возможность оценки хирургической коррекции патологии в клинических условиях у больных с ОГКМП.

Заключение

Внутрижелудочковый градиент давления непосредственно влияет на систолическую и диастолическую функцию миокарда. Одними из показателей оценки эффективности хирургической коррекции обструктивной гипертрофической кардиомиопатии являются снижение градиента в выносящем тракте левого желудочка и минимизация градиента давления в полости левого желудочка от верхушки до базального отдела. Устранение гипертрофии и нормали-

зация функции митрального клапана способствуют нормализации внутрижелудочковых потоков крови. При этом скорости сокращения миокарда в период сердечного цикла достаточно объективно отражают ранние изменения функции левого желудочка. Использование в клинической практике оценки результатов хирургического лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии базируется на новом алгоритме диагностики одновременной регистрации скоростей сокращения миокарда, внутрижелудочкового градиента давления и потоков крови по данным эхокардиографии.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «РНЦХ имени акад. Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования РФ 0394-2020-0007 «Создание информационной платформы для поддержки принятия решений в диагностике и лечении больных с патологией сердечно-сосудистой системы и онкологии».

Статья поступила 02.07.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Houston BA, Stevens GR. Hypertrophic Cardiomyopathy: A Review. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 2014;8(Suppl 1):53–65. DOI: 10.4137/CMC.S15717
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287
- Carasso S, Rakowski H. Myocardial Fibrosis and Regional Function in Hypertrophic Cardiomyopathy: May the Force Be with You. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(12):1306–8. DOI: 10.1016/j.echo.2008.10.009
- Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA et al. Effect of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction on Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(4):295–303. DOI: 10.1056/NEJMoa021332
- Hong G-R, Pedrizzetti G, Tonti G, Li P, Wei Z, Kim JK et al. Characterization and Quantification of Vortex Flow in the Human Left Ventricle by Contrast Echocardiography Using Vector Particle Image Velocimetry. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2008;1(6):705–17. DOI: 10.1016/j.jcmg.2008.06.008
- Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Spectrum and Treatment. *Circulation*. 1995;92(7):1680–92. DOI: 10.1161/01.CIR.92.7.1680
- Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, Henry WL, Conkle DM, Itscoitz SB et al. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation*. 1975;52(1):88–102. DOI: 10.1161/01.CIR.52.1.88
- Hensley N, Dietrich J, Nyhan D, Mitter N, Yee M-S, Brady M. Hypertrophic Cardiomyopathy: A Review. *Anesthesia & Analgesia*. 2015;120(3):554–69. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000538
- Panaich SS, Badheka AO, Chothani A, Mehta K, Patel NJ, Deshmukh A et al. Results of Ventricular Septal Myectomy and Hypertrophic Cardiomyopathy (from Nationwide Inpatient Sample [1998–2010]). *The American Journal of Cardiology*. 2014;114(9):1390–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.07.075
- Cohn LH, Trehan H, Collins JJ. Long-term follow-up of patients undergoing myotomy/myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 1992;70(6):657–60. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90208-G
- Chun S, Woo A. Echocardiography in Hypertrophic Cardiomyopathy: In with Strain, Out with Straining? *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(2):204–9. DOI: 10.1016/j.echo.2014.12.002
- Tanaka M, Sakamoto T, Sugawara S, Nakajima H, Katahira Y, Ohtsuki S et al. Blood flow structure and dynamics, and ejection mechanism in the left ventricle: Analysis using echo-dynamography. *Journal of Cardiology*. 2008;52(2):86–101. DOI: 10.1016/j.jjcc.2008.05.005
- Yatchenko AM, Krylov AS, Sandrikov VA, Kulagina TYu. Regularizing method for phase antialiasing in color doppler flow mapping. *Neurocomputing*. 2014;139:77–83. DOI: 10.1016/j.neucom.2013.09.060
- Merrill WH, Friesinger GC, Graham TP, Byrd BF, Drinkwater DC, Christian KG et al. Long-lasting improvement after septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2000;69(6):1732–5. DOI: 10.1016/S0003-4975(00)01314-X
- Nishimura RA, Ommen SR, Tajik AJ. Cardiomyopathy patient page. Hypertrophic Cardiomyopathy: A Patient Perspective. *Circulation*. 2003;108(19):e133–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000097621.97566.96
- Sengupta PP, Pedrizzetti G, Kilner PJ, Kheradvar A, Ebberts T, Tonti G et al. Emerging Trends in CV Flow Visualization. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(3):305–16. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.01.003
- Robbins RC, Stinson EB. Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1996;111(3):586–94. DOI: 10.1016/S0022-5223(96)70310-0
- Williams L, Rakowski H. Predicting the Future in Hypertrophic Cardiomyopathy: From Histopathology To Flow To Function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2012;25(2):190–3. DOI: 10.1016/j.echo.2011.12.017