

федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.  
Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Афанасьев Александр Владимирович

**Оптимизация методов хирургического лечения обструктивной  
гипертрофической кардиомиопатии**

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук  
по специальности

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

Научный консультант:  
д.м.н. Богачев-Прокофьев А.В.

Новосибирск, 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>Глава I. Обзор литературы</b>	
1.1 История вопроса.....	21
1.2 Генетика гипертрофической кардиомиопатии.....	30
1.3 Обзор хирургических технологий при лечении обструктивной гипертрофической кардиомиопатии и митральной недостаточности.....	35
1.4 Гипертрофическая кардиомиопатия в России.....	43
1.5 Вклад Е.Н. Мешалкина в изучение гипертрофии миокарда.....	49
1.6 Вклад российских ученых в изучения хирургических методов лечения.....	51
1.7 Дайджест обновленных клинических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.....	67
<b>Глава II. Общая характеристика пациентов. Анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии</b>	
2.1 Введение.....	80
2.2 Методология и методы исследования.....	81
2.3 Наблюдение и ведение пациентов в послеоперационном периоде.....	83
2.4 Технологическая карта процедуры.....	83
2.5 Статистический анализ.....	85
2.6 Описательная характеристика пациентов.....	86
2.7 Анализ гемодинамической эффективности.....	89
2.8 Анализ безопасности.....	90
2.9 Оценка отдаленных результатов.....	94
2.10 Дискуссия.....	98
2.11 Ограничения исследования.....	109

### **ГЛАВА III. Сохранение или протезирование митрального клапана при выполнении септальной миозектомии**

3.1 Введение.....	112
3.2 Методология и методы исследования .....	113
3.3 Интраоперационные результаты.....	120
3.4 Оценка госпитальных результатов.....	121
3.5 Период наблюдений 2 года после операции.....	122
3.5.1 Свобода от дисфункции митрального клапана.....	122
3.5.2 Анализ вторичных точек.....	123
3.6 Дискуссия.....	127
3.7 Ограничения исследования.....	133

### **Глава IV. Сохранение или протезирование митрального клапана: систематический обзор и мета-анализ**

4.1 Введение.....	135
4.2 Методология и методы исследования .....	136
4.3 Систематический обзор.....	138
4.4 Мета-анализ литературных данных.....	140
4.5 Оценка научной обоснованности и качества мета-анализа.....	144
4.6 Дискуссия.....	145
4.7 Ограничения мета-анализа.....	146

### **Глава V. Изолированная септальная миозектомия или в сочетании с вмешательствами на подклапанных структурах митрального клапана**

5.1 Введение.....	147
5.2 Методология и методы исследования .....	148
5.3 Интраоперационные результаты.....	153
5.4 Госпитальный период.....	156
5.5 Анализ результатов через 12 месяцев после операции.....	158
5.6 Дискуссия.....	160
5.7 Ограничения исследования.....	164

## **Глава VI. Пластика «край-в-край» или резекция вторичных хорд передней створки митрального клапана**

6.1 Введение.....	165
6.2 Методология и методы исследования ээ.....	166
6.3 Описательные характеристики групп пациентов.....	171
6.4 Интраоперационные результаты.....	172
6.5 Анализ ранних результатов.....	173
6.6 Период наблюдений 24 месяца после операции.....	175
6.7 Дискуссия.....	177
6.8 Ограничения исследования.....	183

## **Глава VII. Хирургическая абляция фибрилляции предсердий во время септальной миоэктомии**

7.1 Введение.....	184
7.2 Методология и методы исследования .....	185
7.3 Технологическая карта хирургической абляции.....	187
7.4 Особенности медикаментозной терапии.....	189
7.5 Оценка ритма сердца.....	189
7.6 Детали статистического анализа.....	190
7.7 Госпитальные результаты.....	191
7.8 Отдаленные результаты.....	193
7.8.1 Анализ первичной комбинированной точки исследования.....	194
7.8.2 Анализ вторичных точек исследования.....	195
7.9 Дискуссия.....	198
7.10 Ограничения исследования.....	203

## **Глава VIII. Сравнение результатов септальной миоэктомии и септальной абляции**

8.1 Введение.....	204
8.2 Методология и методы исследования .....	205
8.3 Результаты до проведения псевдорандомизации.....	210
8.4 Результаты после псевдорандомизации.....	214

8.5	Дискуссия.....	222
8.6	Ограничения исследования.....	228
<b>Глава IX. Анализ ранних осложнений и неудовлетворительных результатов хирургического лечения гипертрофической кардиомиопатии</b>		
9.1	Введение.....	229
9.2	Методология и методы исследования .....	230
9.3	Конечные точки исследования.....	231
9.4	Описательные характеристики.....	232
9.5	Интраоперационные результаты.....	234
9.6	Послеоперационная гемодинамика.....	240
9.7	Анализ госпитальной летальности.....	242
9.8	Имплантация постоянного водителя ритма.....	244
9.9	Распределение хирургической активности.....	247
9.10	Дискуссия.....	252
9.11	Ограничения исследования.....	260
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>		<b>262</b>
<b>Выводы.....</b>		<b>266</b>
<b>Практические рекомендации.....</b>		<b>268</b>
<b>Список условных сокращений.....</b>		<b>270</b>
<b>Список литературы.....</b>		<b>271</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – самое частое генетически детерминированное заболевание сердца, обусловленное асимметричной гипертрофией межжелудочковой перегородки с частотой встречаемости в общей популяции 1 на 200-500 человек [Maron, Rowin, Maron, 2018]. ГКМП является самой частой причиной (до 50% всех случаев) внезапной сердечной смерти среди лиц моложе 25 лет (Беленков Ю.Н. и др., 2012). Согласно Национальным рекомендациям по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти, в России из-за внезапной остановки сердца ежегодно погибает 200-250 тысяч человек (Шляхто Е.В. и др., 2018). Ежегодно в России выявляется до 10 тыс новых случаев заболеваний кардиомиопатиями у детей и около 20 тыс. – среди лиц старше 18 лет (Бокерия Л.А. и др., 2021).

Заболевание характеризуется развитием внутрижелудочковой обструкции, прогрессированием сердечной недостаточности, повышенным риском внезапной сердечной смерти и отсутствием патогенетической медикаментозной терапии с доказанной эффективностью. Стандартом лечения пациентов с обструктивной ГКМП является хирургическая операция – миоэктомия (Габрусенко С.А. и др., 2021; Otmen и др., 2020).

Исторически ГКМП и миоэктомия, в частности, ассоциируются с риском летальности и осложнений, многообразием фенотипов, генетических причин, вызывающих заболевание, вариантной анатомией, что сложило их негативный образ в кардиологических сообществах и многие годы ограничивает направление пациентов на хирургическое лечение. Так, несмотря на широкую распространенность заболевания и доступность хирургической помощи в России (42 клиники), в 2020г было выполнено всего 520 операций при общей заболеваемости кардиомиопатиями свыше 100тыс.человек (Бокерия Л.А. и др.,

2021). В диссертационной работе будет представлен крупнейший в России ретроспективный анализ эффективности и безопасности хирургического лечения ГКМП по международным критериям соответствия уровню экспертного ГКМП-центра [Omnen и др., 2020].

По данным Европейского Общества Кардиологов до 20% пациентов с обструктивной ГКМП имеют сочетанную умеренную или выраженную митральную недостаточность (МН) [PM Elliott и др., 2014]. В практике применяются разнообразные хирургические техники сохранения МК у пациентов с обструктивной ГКМП и МН. Альтернативой является протезирование МК, которое исключает развитие SAM – синдрома и МН и является легко-воспроизводимой процедурой. Обе технологии активно используются в настоящее время согласно российским и зарубежным данным (Vassileva и др., 2011; Бокерия Л.А. и др., 2021) ввиду отсутствия убедительной доказательной базы, определяющей приоритетный вид хирургии МК у пациентов с ГКМП и МН [PM Elliott и др., 2014]. В диссертационной работе этому пробелу доказательной медицины будет посвящено две самостоятельные главы – собственное рандомизированное исследование и мета-анализ. В последующих главах будут проанализированы результаты сохранения МК различными хирургическими технологиями в разрезе самостоятельных рандомизированных клинических исследований.

Среди пациентов с ГКМП распространенность фибрилляции предсердий (ФП) составляет 18-25% [Maron и др., 1999; Maron и др., 2002]. Присоединение ФП повышает отдаленную смертность, частоту тромбоэмболических осложнений и значительно снижает качество жизни пациентов [January и др., 2014; January и др., 2019; Siontis и др., 2014]. Приоритетом у данной группы пациентов является поддержание правильного ритма с сохранением адекватной контрактильной функции предсердий. К сожалению, антиаритмическая терапия имеет минимальную доказательную базу и низкую эффективность по восстановлению синусового ритма у пациентов с ГКМП и ФП [Sherrid и др., 2005]. Частота рецидивов ФП после радиочастотной катетерной аблации достигает 48-72%

(Carrato и др., 2010; January и др., 2014, 2019). Имеющиеся единичные сведения о хирургической аблации ФП в дополнении к миоэктомии у пациентов с ГКМП имеют низкий уровень доказательности и не могут выступать основой для практических рекомендаций. В диссертационной работе будет представлено проспективное исследование по оценке эффективности и безопасности одномоментной хирургической аблации предсердий во время септальной миоэктомии у пациентов с обструктивной ГКМП и ФП.

Альтернативой хирургической миоэктомии по-прежнему считается спиртовая редукция миокарда; в настоящее время миоэктомия все реже используется в западных странах, уступая место менее инвазивной септальной аблации [Roop и др., 2017]. В диссертационной работе будет представлен крупнейший в России ретроспективный многоцентровый сравнительный анализ данных методов хирургического лечения ГКМП.

Таким образом диссертационная работа посвящена анализу и совершенствованию методов хирургического лечения ГКМП, повышению безопасности, эффективности и престижа септальной миоэктомии – «золотого стандарта» лечения пациентов с обструктивной ГКМП.

### **Цель исследования**

Оптимизировать стратегию хирургического лечения пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией с позиции лучшей эффективности и безопасности на основе доказательной медицины.

### **Задачи исследования**

1. Оценить безопасность и эффективность хирургического лечения гипертрофической кардиомиопатии в раннем и отдаленном послеоперационном периодах согласно требованиям клинических рекомендаций.
2. Провести сравнительный анализ результатов протезирования и сохранения митрального клапана во время септальной миоэктомии.

3. Сравнить эффективность изолированной септальной миоэктомии и в сочетании с вмешательствами на подклапанных структурах митрального клапана.
4. Сравнить эффективность одномоментной пластики митрального клапана «край-в-край» и резекции вторичных хорд передней створки митрального клапана в дополнении к септальной миоэктомии.
5. Оценить эффективность одномоментной процедуры MAZE IV во время септальной миоэктомии у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией и фибрилляцией предсердий.
6. Провести сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов септальной миоэктомии и спиртовой аблации.
7. Провести анализ специфических осложнений и неудовлетворительных результатов хирургического лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии.

### **Научная новизна**

Впервые в России представлен анализ результатов хирургического лечения обструктивной ГКМП в одном центре на большой выборке – более 500 последовательно оперированных пациентов, подтверждена эффективность и безопасность процедуры согласно рекомендациям Министерства Здравоохранения Российской Федерации 2020г и Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца 2020г; определены факторы риска специфических осложнений, летальности, эффективности хирургического лечения на основании которых сформулированы практические рекомендации, направленные на повышение эффективности и безопасности лечения; доказана высокая свобода от внезапной сердечной смерти пациентов с ГКМП после септальной миоэктомии, а также отдаленная выживаемость, сопоставимая с выживаемостью в общей популяцией населения России. Впервые в России проведено многоцентровое сравнение эффективности основного и альтернативного методов хирургического лечения ГКМП на большой выборке пациентов – более 100 в каждой группе после балансировки; получены новые

сведения о преимуществах миоэктомии над спиртовой аблацией в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах.

Впервые в мировой практике проведено проспективное рандомизированное сравнение протезирования и сохранения МК в дополнении к септальной миоэктомии, получены новые сведения о частоте тромбоэмболических осложнений, ассоциированной отдаленной летальности, свободе от дисфункции митрального протеза и повторных операций у пациентов с обструктивной ГКМП и выраженной МН. С учетом полученных результатов, определены клинические преимущества сохранения МК при хирургическом лечении ГКМП на высоком уровне доказательности – рандомизированное исследование и мета-анализ.

Впервые в России проведено рандомизированное пилотное исследование эффективности трансортальной резекции вторичных хорд передней створки и трансатриальной пластики МК по Альфиери, а также сочетанных вмешательств на подклапанных структурах МК и изолированной миоэктомии у пациентов с обструктивной ГКМП, кому планируется хирургическое лечение; доказана целесообразность, безопасность и эффективность сочетанных вмешательств на МК. Впервые в мировой практике представлено крупное проспективное исследование результатов хирургической аблации предсердий по схеме MAZE IV у пациентов с ГКМП и фибрилляцией предсердий, идущих на хирургическое лечение, доказана безопасность процедуры, а также высокая эффективность в стратегии контроля ритма у данной тяжелой группы пациентов.

### **Отличие полученных результатов от исследований других авторов**

В российской и зарубежной литературе представлено большое количество исследований по хирургическому лечению ГКМП, отраженные в обзоре литературы и предметно в каждой главе диссертационной работы в разделах Дискуссия. Принципиальным отличием является дизайн исследований, так подавляющее большинство сторонних работ представлены ретроспективным анализом с присущими ограничениями, а зачастую и отсутствием контрольных групп сравнения. Основу диссертационной работы составляют

рандомизированные исследования с группой контроля, проспективные исследования по хирургическому лечению фибрилляции предсердий и анализу суммарного опыта центра, а также мета-анализ. Часть работ выполнена с ретроспективным анализом данных (сравнение со спиртовой аблацией), но с использованием современных методов статистической обработки данных – псевдорандомизацией, позволяющей добиться сбалансированного распределения конфаундеров и преодоления возможной несопоставимости представленных выборок из двух независимых центров.

Вторым важным отличием является достаточная мощность исследований, для достижения которой выполнен набор целесообразного количества пациентов. По размеру выборки диссертационная работа является крупнейшим в России клиническим исследованием (более 500 пациентов); с учетом ограниченного периода включения опубликованные клинические исследования входят в топ крупнейших по международным базам данных MEDLINE, Scopus и Web of Science.

Исходя из количества и периода клинических наблюдений, при статистическом анализе материала открылась возможность использовать не только методы описательной статистики и базовые межгрупповые и внутригрупповые сравнения, но и применить более сложные методы обработки данных, такие как анализы выживаемости, конкурирующих рисков смерти, многофакторных логистической и линейной регрессии, анализ Кокса, анализ смешанных моделей регрессии, ROC-анализа, мета-анализа, псевдорандомизации и др.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В ходе диссертационной работы определены независимые факторы риска летальности, специфических осложнений, результативности процедур, что позволило сформулировать практические рекомендации по повышению эффективности и безопасности хирургического лечения ГКМП, основанные на относительно высоком уровне доказательности.

Практические рекомендации внедрены в рутинную клиническую практику в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Результаты клинических исследований, ставшие основой глав диссертационной работы, посвященные протезированию или сохранению МК, мета-анализ, вмешательствам на подклапанных структурах МК, сравнению со спиртовой редукцией миокарда, хирургическому лечению ФП, суммарному опыту центра учтены при составлении российских рекомендаций 2020г по ГКМП Минздрава России (Габрусенко С.А. и др., 2021, с.56,57,61):

- «ЕОК ІВ (УДД 2 УУР А)

Редукция МЖП рекомендуется пациентам ГКМП с градиентом давления в ВОЛЖ  $\geq 50$  мм рт ст, ХСН III-IV ФК NYHA, несмотря на максимальную переносимую терапию.

- ЕОК ІС (УДД 2 УУР В)

Септальная миоэктомия предпочтительнее, чем септальная абляция, и рекомендуется пациентам с показаниями к редукции МЖП, имеющим показания для хирургических вмешательств (на папиллярных мышцах, протезирование МК).

- ЕОК ІЬС (УДД 5 УУР С)

Рекомендовано рассмотреть возможность абляции очага ФП во время септальной миоэктомии у пациентов с ГКМП, осложненной симптомной ФП при наличии показаний и отсутствии противопоказаний.»

Результаты первого и крупнейшего проспективного клинического исследования по одномоментной хирургической абляции предсердий по схеме MAZE IV у пациентов с ГКМП и пароксизмальной, персистирующей и длительно персистирующими формами ФП учтены в клинических рекомендациях Американской коллегии кардиологов/Американской Ассоциации сердца по ГКМП от 2020г (Ommen и др., 2020, e596):

- «2a B-NR

In patients with HCM and AF who require surgical myectomy, concomitant surgical AF ablation procedure can be beneficial for AF rhythm control. »

Опубликованные по диссертационному исследованию работы в российской и зарубежной печати повышают кредит доверия хирургическому лечению ГКМП в

России; увеличивают узнаваемость России в профильных международных сообществах; несут новые знания по вопросам диагностики, тактике ведения, результатах хирургического лечения ГКМП, применимые в сфере кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, а также смежных специальностях, а в современной действительности повышают осведомленность пациентов, страдающих ГКМП и занимающихся активным поиском информации о методах и результатах лечения своего заболевания.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа включает оглавление, введение, литературный обзор, восемь глав основного содержания, которые представлены клиническими исследованиями и мета-анализом, и содержат такие разделы, как материалы и методы, статистический анализ, выводы, практические рекомендации и дискуссия имеют свою специфику и представлены самостоятельно внутри каждой из основных глав диссертации; общее заключение по диссертационной работе, список условных сокращений, список использованной литературы.

Диссертация изложена на 303 страницах машинописного текста. Указатель литературы содержит 78 отечественных и 226 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 52 таблицами и 70 рисунками.

### **Степень достоверности, методология и методы исследования**

В диссертационной работе представлено восемь глав, отражающих самостоятельные клинические исследования и мета-анализ, на основании которых сформулированы выводы и практические рекомендации. Проведение клинических исследований одобрены Экспертным советом и Локальным этическим комитетом. Все проспективные рандомизированные исследования зарегистрированы должным образом на международном ресурсе «[clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)» (регистрационные номера указаны в соответствующих главах диссертации) и представлены в соответствии с положением CONSORT. Мета-анализ выполнен в соответствии с положением PRISMA.

Все оригинальные клинические исследования, включенные в диссертационную работу, на конкурсной основе были выбраны организационными комитетами Европейской Ассоциации кардиоторакальной хирургии и Американской Ассоциации торакальной хирургии для представления в виде докладов на аффилированных конгрессах. Каждое из представленных в диссертационной работе клинических исследований и мета-анализ получили положительные рецензии со стороны как минимум трех экспертов по ГКМП, положительное заключение по результатам оценки использованных методов статистической обработки данных от профессиональных биостатистов, проверены на оригинальность исследований, биоэтику, заимствования и цитирование данных и допущены к публикации в ведущих международных журналах по сердечно-сосудистой хирургии.

Высокий методологический уровень, на котором выполнены клинические исследования, размер выборки и мощность исследований, использование современных методов углубленного статистического анализа, признание ведущими сообществами и научными изданиями по сердечно-сосудистой хирургии подтверждают обоснованность полученных выводов и сформулированных практических рекомендаций, представленных в диссертационной работе.

### **Личный вклад**

Автор самостоятельно выполнил научный поиск, участвовал в планировании, регистрации, проведении клинических исследований; в качестве врача-сердечно-сосудистого хирурга занимался ведением пациентов на госпитальном и отдаленном послеоперационном периодах, участвовал непосредственно в хирургическом лечении пациентов в качестве основного хирурга или первого ассистента, составил электронную базу данных, выполнил статистическую обработку материала и интерпретацию полученных результатов.

Автор лично представил полученные результаты в виде докладов на ведущих российских и международных конгрессах. Автор подготовил научные статьи,

отражающие содержание основных глав диссертации и опубликованные в ведущих научных изданиях.

### **Основные положения выносимые на защиту**

1. Септальная миоэктомия является эффективным и безопасным методом хирургического лечения обструктивной формы ГКМП, характеризующийся значимым улучшением функционального статуса, нормализацией гемодинамических параметров, высокой свободой от внезапной сердечной смерти и отдаленной выживаемостью сопоставимой с общей популяцией.

2. Одномоментное протезирование МК механическим протезом в дополнении к септальной миоэктомии у пациентов с ГКМП и выраженной МН сопряжено с неудовлетворительной свободой от тромбоэмболических осложнений и повышенным риском летальности в ближайшем послеоперационном периоде наблюдений.

3. Клиническими преимуществами сохранения МК над протезированием у взрослых пациентов с обструктивной формой ГКМП и МН являются меньший риск летальности, дисфункции МК, повторных операций и тромбоэмболических осложнений в отдаленном послеоперационном периоде наблюдений.

4. Дополнительные вмешательства на подклапанных структурах МК позволяют повысить эффективность хирургического лечения ГКМП благодаря статистически значимому снижению градиента давления ВОЛЖ и степени МН по сравнению с изолированной миоэктомией.

5. Пластика МК «край-в-край» по сравнению с резекцией вторичных хорд передней створки в дополнении к миоэктомии при хирургическом лечении ГКМП характеризуется формированием легкой степени митрального стеноза при сопоставимой эффективности в устранении обструкции ВОЛЖ и МН.

6. Процедура MAZE IV в дополнении к септальной миоэктомии у пациентов с обструктивной ГКМП эффективна в отношении элиминации ФП, улучшения функционального класса и качества жизни.

7. Септальная миоэктомия является приоритетным методом хирургического лечения ГКМП по сравнению с септальной аблацией, характеризуется значимыми гемодинамическими и клиническими преимуществами: элиминации градиента на уровне ВОЛЖ, МН, функциональному статусу, рецидиву обструкции и свободе от повторных операций.

### **Апробация результатов работы и публикации по теме диссертации**

Результаты диссертационной работы были представлены автором на ведущих российских и зарубежных конгрессах:

- 30-й ежегодный конгресс Европейской Ассоциации кардиоторакальной хирургии, Барселона, Испания, 2016г;
- 98-й ежегодный конгресс Американской Ассоциации торакальной хирургии, Сан-Диего, США, 2018г;
- 32-й ежегодный конгресс Европейской Ассоциации кардиоторакальной хирургии, Милан, Италия, 2018г;
- 99-й ежегодный конгресс Американской Ассоциации торакальной хирургии, Торонто, Канада, 2019г;
- 33-й ежегодный конгресс Европейской Ассоциации кардиоторакальной хирургии, Лиссабон, Португалия, 2019г;
- X Научные чтения, посвященные памяти академика РАМН Е.Н. Мешалкина, Новосибирск, 2019г;
- I Международный конгресс «Генетика и сердца», Москва, 2020г;
- Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», Томск, 2021г;
- IX Съезд кардиологов Сибирского федерального округа «Решение актуальных проблем кардиологии для персонализированной медицины», Новосибирск, 2021г;
- 6-я Международная конференция по минимально инвазивной кардиохирургии и хирургической аритмологии, Москва, 2021г;

- XI Научные чтения, посвященные памяти академика РАМН Е.Н. Мешалкина, Новосибирск, 2022г;
- 30-й Конгресс Мирового общества сердечно-сосудистых и торакальных хирургов, Санкт-Петербург, 2022г.

По теме диссертации опубликовано 17 работ в ведущих научных изданиях:

1. Afanasyev AV, Bogachev-Prokophiev AV, Ovcharov MA, Pivkin AN, Zalesov AS, Budagaev SA, Sharifulin RM, Zheleznev SI, Karaskov AM // Single-Centre Experience of Surgical Myectomy for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. - Heart Lung Circ. – 2020. - Jun;29(6). – С. 949-955. - doi: 10.1016/j.hlc.2019.07.009. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31427226.
2. Bogachev-Prokophiev A, Afanasyev A, Zheleznev S, Fomenko M, Sharifulin R, Kretov E, Karaskov A. // Mitral valve repair or replacement in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a prospective randomized study. - Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2017/ - Sep 1;25(3). – С. 356-362. - doi: 10.1093/icvts/ivx152. PMID: 28575282.
3. Afanasyev A, Bogachev-Prokophiev A, Lenko E, Sharifulin R, Ovcharov M, Kozmin D, Karaskov A. // Myectomy with mitral valve repair versus replacement in adult patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. - Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2019. - Mar 1;28(3). – С. 465-472. - doi: 10.1093/icvts/ivy269. PMID: 30184144.
4. Bogachev-Prokophiev A, Afanasyev AV, Zheleznev S, Pivkin A, Sharifulin R, Kozmin D, Karaskov A. // Septal Myectomy With Vs Without Subvalvular Apparatus Intervention in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A Prospective Randomized Study. - Semin Thorac Cardiovasc Surg. – 2019. - Autumn;31(3). – С. 424-431. - doi: 10.1053/j.semtcvs.2019.01.011. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30641129.
5. Afanasyev AV, Bogachev-Prokophiev AV, Zheleznev SI, Sharifulin RM, Zalesov AS, Budagaev SA. // Edge-to-Edge Repair Versus Secondary Cord Cutting During Septal Myectomy in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A

- Pilot Randomised Study. - Heart Lung Circ. – 2021. - Mar;30(3). - 438-445. - doi: 10.1016/j.hlc.2020.05.106. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32718898.
6. Bogachev-Prokophiev AV, Afanasyev AV, Zheleznev SI, Pivkin AN, Fomenko MS, Sharifulin RM, Karaskov AM. // Concomitant ablation for atrial fibrillation during septal myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. - J Thorac Cardiovasc Surg. – 2018. - Apr;155(4). – С. 1536-1542.e2. - doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.063. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28947201.
  7. Afanasyev AV, Bogachev-Prokophiev AV, Kashtanov MG, Astapov DA, Zalesov AS, Budagaev SA, Sharifulin RM, Idov EM, Zheleznev SI. // Myectomy versus alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. - Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2020. - Aug 1;31(2). – С. 158-165. - doi: 10.1093/icvts/ivaa075. PMID: 32386304.
  8. Afanasyev AV, Bogachev-Prokophiev AV, Zheleznev SI, Zalesov AS, Budagaev SA, Shajahmetova SV, Nazarov VM, Demin II, Sharifulin RM, Pivkin AN, Astapov DA, Cherniavsky AM. // Early post-septal myectomy outcomes for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. - Asian Cardiovasc Thorac Ann. - 2022 Jan;30(1). – С. 74-83. doi: 10.1177/02184923211056133. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34757854.
  9. Будагаев С.А., Афанасьев А.В., Богачев-Прокофьев А.В., Залесов С.А., Овчаров М.А. // Рекомендации Американской ассоциации сердца / Американского колледжа кардиологии 2020 года по диагностике и лечению пациентов с гипертрофической кардиомиопатией: что нового? – Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2021. – Т. 25. – № 2. – С. 108-115. – DOI 10.21688/1681-3472-2021-2-108-115. – EDN YMRRKA.
  10. Будагаев С.А., Афанасьев А.В., Богачев-Прокофьев А.В., Овчинникова М.А., Пивкин А.Н., Астапов Д.А., Демин И.И. // Пластика митрального клапана по методике "край-в-край" при хирургическом лечении гипертрофической кардиомиопатии. – Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2021. – Т. 25. – № 2. – С. 19-26. – DOI 10.21688/1681-3472-2021-2-19-26. – EDN HFSSZG.
  11. Залесов А.С., Богачев-Прокофьев А.В., Афанасьев А.В., Шарифулин Р.М., Сапегин А.В., Будагаев С.А., Железнев С.И., Демин И.И. // Непосредственные

- результаты хирургической абляции предсердий и септальной миоэктомии. – Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2021. – Т. 25. – № 3. – С. 51-60. – DOI 10.21688/1681-3472-2021-3-51-60. – EDN EYUDPB.
12. Шаяхметова С.В., Афанасьев А.В., Богачев-Прокофьев А.В. // Магнитно-резонансная томография сердца при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: сканирование, визуализация и некоторые аспекты клинической значимости (обзор литературы с собственными клиническими наблюдениями). – Радиология - практика. – 2021. – № 2(86). – С. 72-86. – DOI 10.52560/2713-0118-2021-2-72-86. – EDN XUPBКУ.
13. Шаяхметова С.В., Сеницын В.Е., Афанасьев А.В. // Магнитно-резонансная томография сердца при гипертрофической кардиомиопатии: диагностические возможности, применение в клинической практике, прогностическая значимость. – Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24. – № 12. – С. 131-136. – DOI 10.15829/1560-4071-2019-12-131-136. – EDN KEXVJB.
14. Афанасьев А.В., Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Шарифулин Р.М., Залесов А.С., Козьмин Д.Ю., Караськов А.М. // Непосредственные результаты расширенной миоэктомии в сочетании с вмешательством на подклапанных структурах митрального клапана у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией. – Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2018. – Т. 33. – № 3. – С. 71-77. – DOI 10.29001/2073-8552-2018-33-3-71-77. – EDN VMTFAC.
15. Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Фоменко М.С., Шарифулин Р.М., Афанасьев А.В., Малахова О.Ю., Караськов А.М. // Эффективность расширенной миоэктомии у пациентов с желудочковой обструкцией при гипертрофической кардиомиопатии. – Кардиология. – 2017. – Т. 57. – № 5. – С. 38-43. – DOI 10.18565/cardio.2017.5.38-43. – EDN YPQJYV.
16. Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Фоменко М.С., Афанасьев А.В., Шарифулин Р.М., Пивкин А.Н., Демидов Д.П., Караськов А.М. // Первый опыт расширенной миоэктомии при хирургическом лечении обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: непосредственные и промежуточные

результаты. – Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19. – № 2. – С. 20-25. – EDN UHRVRH.

17. Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Фоменко М.С., Афанасьев А.В., Шарифулин Р.М., Назаров В.М., Малахова О.Ю., Караськов А.М. // Протезирование или сохранение митрального клапана: выбор оптимальной тактики хирургического лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. – Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19. – № 4. – С. 26-33. – EDN VBWFMX.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 История вопроса

Спустя более чем 60 лет со времени описания обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) R.C. Brock (Лондон), полученного по результатам оценки гемодинамики при катетеризации сердца, а также D. Teare (Лондон) – по данным аутопсии [BROCK, 1959; TEARE, 1958], накоплены десятки тысяч публикаций по теме, ежегодно публикуется более тысячи работ, посвященных различным аспектам ГКМП (рис. 1). В современном понимании ГКМП стала наиболее распространенным наследуемым заболеванием сердца, характеризующимся неоднородностью генетики, фенотипа, естественного течения, а также стратегиями ведения таких пациентов [Maron, 2002; Maron и др., 2003; Maron и др., 2014; P Spirito и др., 1997].

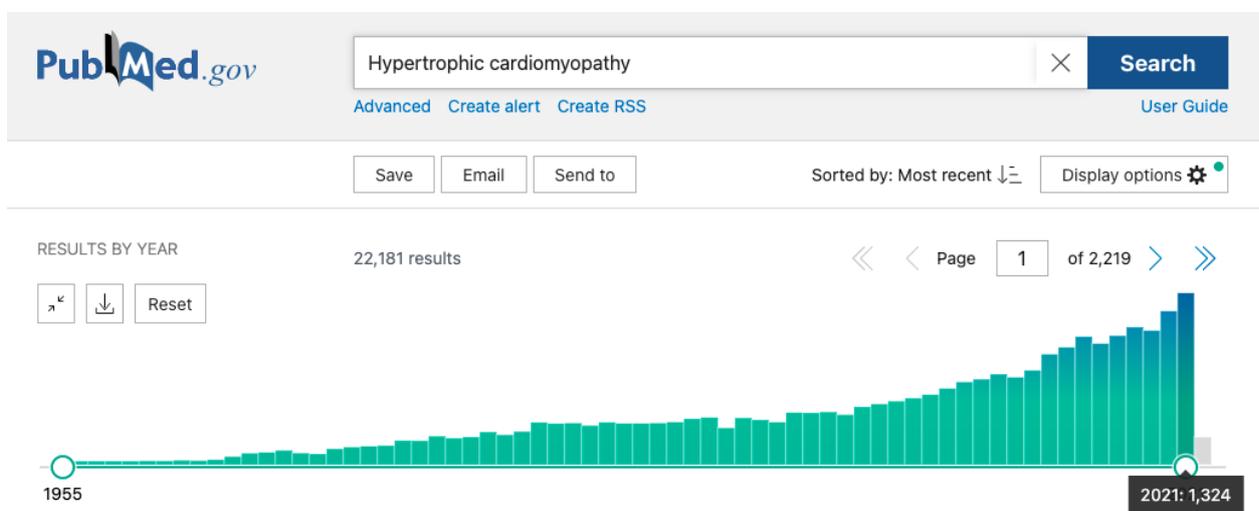


Рисунок 1. Диаграмма результатов поиска по запросу “hypertrophic cardiomyopathy” в англоязычной текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed.

После сообщений Brock и других о внутрижелудочковом градиенте давления [Braunwald и др., 1960; Brock, 1959; N. Brachfield, R. Gorlin, 1961; Wigle, Heimbecker, Gunton, 1962], A.Morrow и E.Braunwald представили хирургическое

описание лечения трех пациентов, у которых по данным катетеризации сердца был выявлен высокий градиент давления между левым желудочком и аортой, однако во время выполнения операции в двух случаях не было выявлено специфических анатомических субстратов: выводной отдел левого желудочка (ВОЛЖ) свободно пропускал палец или расширитель, створки аортального клапана были неизменными, никаких хирургических пособий не оказывалось; а в третьем случае на операции было обнаружено тонкое фиброзное кольцо непосредственно под аортальным клапаном, суживающее выводной тракт, которое было инструментально расширено с удовлетворительным гемодинамическим результатом [AG Morrow, E Braunwald, 1959]. По данным ангиокардиографии у второго пациента через Змес после «диагностической» открытой операции определялась митральная недостаточность и сужение выводного тракта левого желудочка за счет гипертрофии миокарда (Рис. 2).

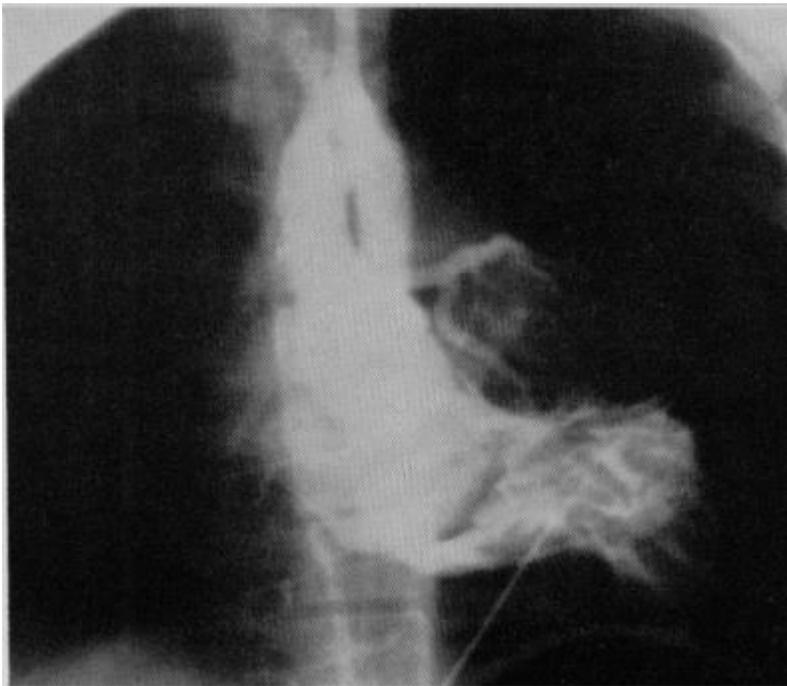


Рисунок 2. Ангиокардиография пациента с обструкцией выводного тракта левого желудочка по данным AG Morrow, E Braunwald, 1959.

Впоследствии представленная работа, с дословным переводом названия «функциональный аортальный стеноз – мальформация, характеризующаяся сопротивлением оттоку из левого желудочка без анатомической обструкции»

закрепила отличительной особенностью ГКМП внутрижелудочковый систолический градиент. В цикле следующих работ в 1964г коллектив авторов под руководством А. Morrow и E. Braunwald на серии из 64 пациентов с уже широко используемым диагнозом «идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом» определили роль гипертрофии миокарда левого желудочка в формировании обструкции [Braunwald и др., 1964]. Однако, градиент давления ВОЛЖ часто и далее был предметом дискуссий относительно его клинической и патофизиологической значимости [Criley и др., 1965; Criley, Siegel, 1985; Murgo и др., 1980; Murgo, 1982].

### Обструктивная и необструктивная ГКМП

Представленные работы 50-х годов закрепили обструкцию ВОЛЖ как обязательный компонент в постановке диагноза ГКМП, определяемый при аускультации (характеристике систолического шума) и по данным инвазивного измерения пикового систолического градиента давления между левым желудочком (ЛЖ) и проксимальной частью ВОЛЖ [Braunwald и др., 1964]. Тем не менее, в начале 60-х гг. была распознана необструктивная форма ГКМП [Braunwald, Augen, 1963; Braunwald, Brockenbrough, Morrow, 1962], однако большому вниманию была удостоена лишь после появления эхокардиографии (ЭхоКГ) в начале 70-х гг [Abbasi и др., 1972; Abbasi и др., 1973; Henry, Clark, Epstein, 1973; Shah и др., 1971].

Дополнительные сложности в понимании ГКМП внесло описание динамической обструкции ВОЛЖ [Braunwald, Ebert, 1962], когда значения градиента давления значительно менялись после фармакологических или физиологических провокационных проб, снижающих периферическое артериальное давление, наполнение желудочков или контрактильность миокарда. Более того, была показана зависимость от приема пищи или алкоголя, или даже спонтанные изменения со дня на день, или от часа к часу [Gilligan и др., 1991; Paz и др., 1996]. Впоследствии в дополнении к известным провокаторам градиента давления – физической нагрузке [Maron и др., 2006], добавились симпатомиметики – изопротеренол, добутамин, или вызывающие преждевременные желудочковые

сокращения ингаляции амилнитрита или нитроглицерина, а также пробы Вальсальвы [Wigle и др., 1963].

Тем временем, если препаратов, достоверно повышающих градиент давления ВОЛЖ было известно достаточное количество, то лекарственных средств обеспечивающих значимое и устойчивое снижение градиента давления ВОЛЖ практически не существовало. В многоцентровом исследовании, набравшем почти 500 пациентов с обструктивной ГКМП было показано, что Дизопирамид лишь у двух трети пациентов позволяет достичь снижения градиента на 50% в течение 3 или более лет [Sherrid и др., 2005]. Бета-блокаторы позволяют снижать у части пациентов градиент давления, особенно провоцируемый физической нагрузкой и, согласно рекомендациям, являются препаратом первой линии, однако также обладают ограниченной эффективностью [BJ Gersh и др., 2011; Maron и др., 2003а; Ommen и др., 2020; PM Elliott и др., 2014]. Спонтанное и стойкое снижение градиента давления отмечается лишь в терминальной стадии заболевания в связи с развитием выраженной систолической дисфункции [Ciró и др., 1984; Harris и др., 2006]. Тем временем возможен переход из необструктивной формы ГКМП в обструктивную, например в подростковом возрасте в период скачков роста и созревания [Panza, Maris, Maron, 1992].

Учитывая гетерогенность заболевания, на ранних этапах изучения использовалась различная номенклатура, например в США применялся термин «идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз», в Канаде – «мышечный субаортальный стеноз», в Великобритании – «гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия» [Maron, Epstein, 1979]. В настоящее время наиболее употребим в литературе термин «гипертрофическая кардиомиопатия», охватывающий как обструктивную, так и необструктивную формы заболевания.

### Дебаты и противоречия

Несмотря на то, что градиент давления в ВОЛЖ широко применялся в качестве клинического маркера ГКМП уже с 60-х гг., взгляды на патофизиологические механизмы, лежащие в основе обструкции были противоречивы [Maron, Epstein,

1986; Ross и др., 1966; Wigle, Marquis, Aucer, 1967; Wilson, Criley, Ross, 1967], предполагая, что разница давления, измеряемая при катетеризации сердца могла быть обусловлена чрезмерным мышечным сокращением проксимального отдела ВОЛЖ [Braunwald и др., 1960]. Для примера приведем заключение апологета хирургического лечения ГКМП А. Morrow, в дословном переводе гласившего: «когда палец введен в выводной тракт левого желудочка, мышечная масса ощущается как полукружная... сильные мышечные сокращения выводного тракта под пальцем очевидны во время систолы» [Morrow, Lambrew, Braunwald, 1964]. Таким образом, даже не смотря на признание роли градиента давления в патогенезе ГКМП, что послужило толчком к появлению операции миоэктомии, изначально операция была нацелена на то, чтобы разорвать «контрактивное кольцо» в выводном тракте; и лишь спустя 7-10 лет был установлен истинный механизм обструкции – систолическое движение передней створки митрального клапана [Pridie, Oakley, 1969; Shah и др., 1971; Shah, Gramiak, Kramer, 1969; Simon, Ross, Gault, 1967].

Были и совершенно невероятные на современный взгляд мнения, например M Criley из Госпиталя Джона Хопкинса вообще отрицал легитимность роли обструкции ВОЛЖ, считая, что вера в обструкцию мешает истинному пониманию ГКМП, а излишне быстрое сокращение с систолической облитерацией полости ЛЖ само по себе объясняет искомый градиент давления, обнаруживаемый по данным ангиокардиографии, именуемый автором как «градиент давления без обструкции» [Criley и др., 1965; Criley, Siegel, 1985].

Другие скептики считали, что измеряемый градиент давления является артефактом измерения, обусловленным физической деформацией (перегибом) или защемлением катетера в трабекулах ЛЖ во время сокращения. Таким образом ставилась под сомнение целесообразность ранних попыток хирургического лечения, направленных на устранение обструкции ВОЛЖ [Henry и др., 1973; Kirklin, Ellis, 1961; Wigle, Chrysohou, Bigelow, 1963]. Однако Ross, Braunwald [Ross и др., 1966] и Wiggle (Wigle и др., 1967) отстаивали позицию легитимности обструкции ВОЛЖ серией убедительных опровергающих доказательств: при

очевидно длительном периоде изгнания левого желудочка регистрировали градиент давления ВОЛЖ [Wigle, Auger, Marquis, 1967], а также демонстрацией транссептально заведенным катетером через отверстие МК регистрировалось давление, идентичное давлению, регистрируемому в выводном тракте. Таким образом работа Wigle имела решающее значение, показав, что градиент давления не объясняется только опорожненными отделами ЛЖ и опровергла скептицизм Criley относительно «градиента без обструкции». Более того, оставался бы тогда без ответа вопрос каким образом достигается значимое улучшение клинической симптоматики после снижения градиента давления (обструкции) после выполнения миоэктомии. А если все-таки принять сторону скептиков, было бы неэтичным оставить тяжело симптомных пациентов, рефрактерных к медикаментозной терапии, без известно эффективного хирургического метода лечения. Итогом продолжительной дискуссии должно было стать главенство внутрижелудочкового градиента давления.

Другими сторонниками «анти-обструктивной теории» и противниками хирургического лечения, подчеркивалась, что пациенты с ГКМП как с высоким, так и с низким градиентом давления могут иметь симптомы прогрессирующей сердечной недостаточности, предполагая, что в таком случае главенство обструкции в патофизиологии ГКМП сомнительно [Goodwin, 1982; Sugrue и др., 1984]. Однако данная сторона игнорирует патофизиологические принципы о том, что обструкция ВОЛЖ является одной из возможных причин сердечной недостаточности, в то время как диастолическая дисфункция и ишемия гипертрофированного миокарда могут также отвечать за снижение толерантности к физическим нагрузкам даже в отсутствие обструкции (Cannon и др., 1987; Cecchi и др., 2003; V. J. Maron и др., 2003).

### Внедрение эхокардиографии

Неинвазивная визуализация ГКМП с помощью ЭхоКГ широко внедрялась в периоды с 1969 по 1973гг., тогда была показана анатомическая асимметричность гипертрофии ЛЖ (Abbasi и др., 1972, 1973; Henry, Clark, Epstein, 1973),

подтверждена роль SAM-синдрома в формировании обструкции [Pridie, Oakley, 1969; Shah и др., 1971; Shah, Gramiak, Kramer, 1969], а также открыты необструктивные формы ГКМП [Henry и др., 1973; Henry и др., 1975].

С помощью ЭхоКГ было показано, что в 95% случаев SAM-синдром обусловлен движением передней створки [Spirito, Maron, 1984], однако у части пациентов может участвовать и задняя створка МК [Maron и др., 1983]. При отсутствии SAM-синдрома обструкция в средней трети полости ЛЖ может быть обусловлена аномалиями папиллярных мышц [Falicov и др., 1976; Fighali и др., 1987], а также их непосредственным креплением к передней створке МК [Klues, Roberts, Maron, 1991].

В типичном случае SAM-феномен частично перенаправляет ударный объем левого желудочка в левое предсердие, развивая вторичную митральную недостаточность, степень тяжести которой напрямую зависит от выраженности обструкции ВОЛЖ [Adelman и др., 1969; Grigg и др., 1992; Maron, Epstein, 1986].

Обструкция ВОЛЖ и SAM-синдром определяют причины высокой фракции выброса ЛЖ, уменьшенной площади поперечного сечения ВОЛЖ в зоне максимальной гипертрофии МЖП, переднее смещение МК и подклапанных структур МК, а также удлинение и увеличение створок МК [Klues и др., 1992; Panza, Maris, Maron, 1992; Spirito, Maron, 1983].

Введение ЭхоКГ в диагностику ГКМП привело к быстрому росту выявляемости заболевания, а также большему отбору пациентов и развитию методов хирургического лечения, в том числе одномоментное или даже изолированное протезирование МК, или пликация передней створки с целью исключения отдаленных неблагоприятных протез-обусловленных осложнений [Cooley, 1991; McIntosh, Maron, 1988; Roberts, 1973].

### Двухкамерная электрокардиостимуляция

В 90-х годов прошлого столетия двухкамерная стимуляция у пациентов с ГКМП в ряде случаев позволяла добиться устранения субаортального градиента и симптомов тяжелой сердечной недостаточности, рефрактерной к максимальной

медикаментозной терапии [Jeanrenaud, Goy, Kappenberger, 1992; Kappenberger и др., 1997; Slade и др., 1996]. Обсервационные неконтролируемые исследования продвигали стратегию электрокардиостимуляции, призванную изменить естественное течение заболевания [Fanaparazir и др., 1994]. Несколько исследований описывали драматическое снижение градиента давления вплоть до 0 мм рт ст и устранение симптомов заболевания, что породило новые дебаты относительно патофизиологии ГКМП, предполагая, что причиной эффективности электрокардиостимуляции является проблемы синхронизации активации межжелудочковой перегородки у больных с ГКМП.

Однако, последующие двойные слепые рандомизированные кроссовер исследования показали, что ранее описанные преимущества электрокардиостимуляции имели под собой эффект плацебо, а снижение градиента было одновременно непоследовательным и имело в целом скромный эффект [Linde и др., 1999; Maron и др., 1999; Nishimura и др., 1997].

#### Многоцентровые когортные исследования

Подведение итогов первых многоцентровых исследований с достаточно большим количеством включенных пациентов окончательно определило взаимосвязь между градиентом давления в ВОЛЖ в покое, симптомами сердечной недостаточности и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [Autore и др., 2005; Elliott и др., 2006; Maron и др., 2004; Maron и др., 2003; Ommen и др., 2005; Woo и др., 2005].

Так вероятность риска смерти, ассоциированной с ГКМП была значительно выше у пациентов с обструкцией ВОЛЖ (ВР 2,0,  $p=0,001$ ), чем у пациентов без обструкции (градиент < 30 мм рт ст); риск прогрессирования сердечной недостаточности до III-IV ФК по NYHA выше у пациентов с обструкцией ВОЛЖ (ВР 4,4,  $p<0,001$ ) [Maron и др., 2003].

В исследовании из Госпиталя Сердца (Лондон) было показано, что обструкция ВОЛЖ является независимым фактором риска внезапной смерти (или срабатывания кардиовертер-дефибриллятора) с ВР 2,4,  $p=0,002$  [Elliott и др., 2006].

На основании результатов хирургического лечения было установлено, что устранение обструкции ВОЛЖ и нормализация внутрижелудочковой гемодинамики приводит к стойкому нивелированию симптомов сердечной недостаточности [Maron, 2007]. Ранее было показано, что операция септальной миоэктомии приводит к улучшению метаболизма миокарда, потреблению кислорода и переносимости физических нагрузок [Cannon и др., 1989; Diodati и др., 1992].

В ретроспективных исследованиях крупнейших мировых центров по хирургическому лечению ГКМП – Торонто госпиталь и клиника Мейо, были показаны преимущества септальной миоэктомии в плане отдаленной выживаемости [McLeod и др., 2007; Ommen и др., 2005]. В частности, была достигнута сопоставимая с общей популяцией 10-летнего общая выживаемость (83%), а также более высокая выживаемость по сравнению с неоперированными пациентами (61%), и свобода от ГКМП-ассоциированной смертности 95% [Ommen и др., 2005].

Подводя итоги имеющихся литературных сведений, можно сформулировать обоснованный вывод, что хирургическое устранение обструкции ВОЛЖ, как ключевого компонента ГКМП, является атрибутом лучшей выживаемости, а операция миоэктомии приводит к снижению риска смерти у симптомных пациентов с ГКМП. Таким образом, септальная миоэктомия, направленная на механическое устранение обструкции ВОЛЖ изменяет естественное течение ГКМП и в настоящее время может считаться лучшим доступным методом лечения с доказанной эффективностью (B. J. Maron и др., 2003).

## 1.2 Генетика гипертрофической кардиомиопатии

В 1961 г в журнале «The American Journal of Medicine» опубликовано сообщение о семейной форме кардиомиопатии – наследственной сердечно-сосудистой дисплазии, привлекавшей внимание местного сообщества ввиду множественных случаев внезапной смерти в одной семье, вследствие чего именовавшееся «проклятием Коатикука» [Paré и др., 1961]. В этой семье зарегистрировано 10 случаев внезапных смертей, из которых было доступно 3 материала аутопсии, где найдены гипертрофия и фиброз миокарда межжелудочковой перегородки. Паре и коллеги провели обследование 77 членов семьи и выявили 30 случаев заболевания, с клинической картиной одышки, синкопальных состояний, левожелудочковой гипертрофией или блокадой левой ножки пучка Гиса по данным ЭКГ, кардиомегалией по данным рентгенографии. Авторы указывали сходство с описываемой в литературе того времени случаями субаортального стеноза с ассиметричной гипертрофией МЖП и сообщениях о хирургическом воздействии на МЖП с целью устранения субаортального стеноза, но, учитывая недостаток информации (время с момента выпуска публикаций), позволившей бы оценить эффективность процедуры для продления жизни, хирургическое лечение обсуждалось только с наиболее тяжело больными членами семьи, чей прогноз уже рассматривался как неблагоприятный.

Впоследствии генетики из Гарвардской медицинской школы С.Е.Seidman и J.G.Seidman обратились за помощью к эксперту по гипертрофической кардиомиопатии W.J. McKenna [McKenna и др., 1981; McKenna, Goodwin, 1981] из Госпиталя Хаммершмит (Лондон) для поиска генетической основы заболевания на примере вышеуказанной семьи при личном содействии Паре. При проведении семейного генетического анализа было установлено, что с вероятностью 2 000 000 000 к 1 мутация расположена в хромосоме 14q; что указывало на «неожиданные» гены MYH6 и MYH7, которые кодируют тяжелые цепи миозина альфа и бета, соответственно [Seidman, Seidman, 2011]. В дальнейшем группе ученых под руководством Сейдманов удалось идентифицировать фрагменты

МУН7 во всех генетических образцах членов семьи с установленным диагнозом ГКМП, результаты были опубликованы в журнале «New England Journal of Medicine» [Jarcho и др., 1989]. Данное открытие ознаменовало новую эру в изучении и понимании ГКМП; в настоящее время лаборатория генетики Гарвардской медицинской школы носит имя Seidman.

К текущему моменту известно, что ГКМП имеет аутосомно-доминантный менделеевский тип наследования с переменной экспрессивностью и неполной возрастной пенетрантностью [Maron, Maron, Semsarian, 2012]. Вероятность передачи мутации и заболевания по наследству составляет 50%, в то же время возможно появление de novo мутаций у пробанда, и их отсутствие у его родителей. Заболевание вызывается как минимум мутациями в 11 генах, кодирующих тонкие и толстые компоненты миофиламента саркомера или Z-диска, которые экспрессируются исключительно или преимущественно в сердце.

Среди известных генов на современном этапе идентифицировано более 1500 отдельных мутаций (90% из которых миссенс-мутации), большая часть из которых носит уникальный семейный характер [Maron, Maron, Semsarian, 2012; Seidman, Seidman, 2011]. Такая невероятная гетерогенность ГКМП ограничивает практическую значимость генетического анализа в определении прогноза заболевания или его фенотипической экспрессии для отдельно клинического случая [Maron и др., 2014].

Изначально лишь представляющая академический интерес, комплексная панель генетического тестирования с использованием автоматизированного секвенирования ДНК в настоящее время доступна не только в крупных научных центрах, но и в коммерческих лабораториях. К сожалению, на текущий момент времени не удалось ранжировать мутации на «доброкачественные» и «злокачественные», поэтому генетическое определение однонуклеотидных мутаций белков саркомера и постановка молекулярного диагноза ненадежны в отношении прогноза заболевания конкретного пациента [Maron, Maron, Semsarian, 2012]. В практическом здравоохранении генетическое тестирование ГКМП в настоящее время не влияет на тактику ведения пациентов, в частности не

используется для определения показаний (группы высокого риска) к имплантации кардиовертер-дефибриллятора с целью профилактики внезапной сердечной смерти [Gersh и др., 2011; Maron и др., 2007; Ommen и др., 2020; Elliot и др., 2014].

Тем не менее, особую роль генетическое тестирование играет в дифференциальной диагностике фенокопий ГКМП, например таких метаболических заболеваний, как болезнь Фабри, LAMP2 кардиомиопатия (Данон), PRKAG2, требующих тактики ведения и лечения принципиально отличной от ГКМП.

В настоящее время большую практическую значимость генетическое тестирование ГКМП имеет для поиска генотипически «положительных» - фенотипически «отрицательных» членов семьи больного ГКМП, которые потенциально могут иметь риск развития ГКМП (внезапной смерти), и поэтому будут требовать динамического наблюдения, несмотря на отсутствие клинически подтвержденного заболевания. В свою очередь у пробанда должна быть подтверждена ГКМП-специфичная мутация, вероятность определения которой по данным литературы составляет лишь около 35% [Bos, Towbin, Ackerman, 2009; Ingles и др., 2013].

По данным первого и единственного мета-анализа, в группе взрослого населения вероятность определения составляет 42% с 12% уровнем неполных заключений (т.е. результатов с  $\geq 1$  вариантами неизвестной значимости), а при использовании более строгих стандартов ACMG/AMP (American College of Medical Genetics and Genomics/Association for Molecular Pathology) значительно меньше – 33% и 24%, соответственно ( $p < 0,001$ ) [Christian и др., 2022]. Однако, в группах с семейным анамнезом ГКМП или внезапной сердечной смертью, выявляемость достоверно выше – 61% и 59%, соответственно,  $p = 0,005$ . Подавляющее большинство пациентов с положительным результатом генетического тестирования (96%) имели как минимум один ГКМП-специфичный вариант мутации саркомера, среди которых MYBPC3 и MYH7 составляли 81% от всех положительных результатов.

Средний возраст начала заболевания в группе генотип «+» оказался на 8,3 лет раньше, чем генотип «-»,  $p < 0,0001$ ; у больных с MYBPC3 – на 8,2 лет раньше, чем

МҮН7,  $p < 0,0001$ ; в группе с множественными мутациями – на 7,0 лет раньше, чем с одной,  $p < 0,0002$  [Christian и др., 2022].

При комбинированной оценке таких кардиальных событий, как успешная реанимация при внезапной остановке сердца, внезапная сердечная смерть, правильной срабатывание кардиовертер-дефибриллятора или комбинаций таких событий по данным Британского и Португальского регистров их вероятность выше в группе генотип «+» по сравнению с генотип «-»,  $p = 0,03$  и  $p = 0,02$ , соответственно [Lopes и др., 2015; Lopes и др., 2019]. Тем временем при сравнении в подгруппах МҮВРС3 и МҮН7(ВР 0,9) и сравнении множественных и единичной мутаций – не выявлено различий по данным мета-анализа [Christian и др., 2022].

Имплантаций ИКД было больше в группе генотип «+» с ВР 1,9,  $p < 0,0001$ ; а при сравнении в подгруппах МҮВРС3 и МҮН7, множественных и единичной мутаций – не выявлено различий по данным мета-анализа [Christian и др., 2022].

По данным мета-анализа во всех сравниваемых подгруппах (генотип «+» и «-», МҮВРС3 и МҮН7, единичная или множественная мутация) не выявлено различий по функциональному классу III/IV по NYHA, трансплантации сердца, частоте госпитализаций по сердечной недостаточности, септальной миоэктомии, септальной аблации или их сочетании [Christian и др., 2022]. Также не выявлено различий по летальности, представленной как смерть, смерть по любым причинам, ГКМП-ассоциированная смерть и выживаемость при анализе генотип «+» против «-» и МҮВРС3 против МҮН7; а при сравнении единичной и множественной мутации два из трех исследований показали значительные различия [Biagini и др., 2014; Но и др., 2018; Wang и др., 2014].

Общая пенетрантность ГКМП-специфичными вариантами у взрослых составила 62% и значительно зависела от включения или невключения пробанда – 73% и 55%, соответственно,  $p = 0,003$  [Christian и др., 2022]. Ген-специфичная пенетрантность в общей когорте детей и взрослых: 65% для МҮВРС3, 76% для МҮН7, 77% для TNNT2; по данным двух исследований для TNNT3 48% и 56%, для ACTC1 – 89% и 100% [Arad и др., 2005; Doolan и др., 2005; Mogensen и др., 2004; Monserrat и др., 2007].

Несмотря на ограниченное количество включенных исследований, мета-анализ дал ответы на множество вопросов, в частности относительно выявляемости мутаций, пенетрантности и корреляции генотип-фенотип; обнажил проблему недооценённой практической значимости генетического обследования пробанда и его семьи, в том числе его роли в стратификации риска внезапной смерти; а также обозначил актуальность и потребность в проведении новых клинических исследований.

Согласно российским рекомендациям ГКМП является диагнозом исключения, с целью дифференциального диагноза при подозрении на конкретную фенкопию ГКМП рекомендуется проведение генетического тестирования (УДД 5, УУР С; ЕОК IV). Каскадный генетический скрининг рекомендован взрослым родственникам первой степени родства пробанда с подтвержденной ГКМП-специфичной мутацией (УДД 5, УУР С; ЕОК IV). Если при семейном скрининге не выявлено специфичной мутации, динамическое наблюдение считается нецелесообразным до появления симптомов ГКМП или других релевантных сведений (УДД 5, УУР С; ЕОК IIaB) [Габрусенко С.А. и др., 2021].

### 1.3 Обзор хирургических технологий при лечении обструктивной гипертрофической кардиомиопатии и митральной недостаточности

Одним из первопроходцев в хирургическом лечении ГКМП является Cleland, выполнивший первые свои операции в 1958 г в Великобритании, однако от предложенная техника не получила широкого распространения ввиду высокого риска периоперационной летальности (WP Cleland, 1963). Год спустя в 1959г хирурги из Рочестера (клиника Мейо) Kirklin и Ellis выполнили миоэктомию через венрикулотомный доступ, однако работа была опубликована лишь в 1961г (Kirklin, Ellis, 1961), а наибольшую известность получила работа Morrow и Brockenbrough, представившие свои результаты двух случаев миоэктомии через венрикулотомию несколько ранее коллег из клиники Мейо в 1961г (Morrow, Brockenbrough, 1961). В 1975 г Morrow описал ставшую классической технику трансортальной миоэктомии на относительно большой выборке пациентов (n=83), при которой зона резекции в базальной части МЖП ограничивалась надиром правого коронарного синуса и комиссурой между правой и левой коронарными створками (рис. 3) (Morrow и др., 1975).

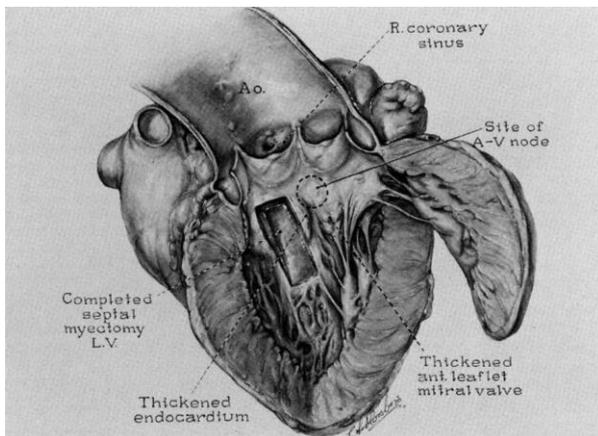


Рисунок 3. Миоэктомия по Morrow. Схематичное изображение зоны иссечения миокарда МЖП - конечный результат (Morrow et al., 1975).

Альтернативный чреспредсердный трансмитральный доступ к МЖП предложили Dobell и Scott из клиники Мейо (Рочестер) при котором осуществляется вертикальное рассечение передней створки МК для экспозиции целевой зоны резекции МЖП (рис. 4) (AR Dobell, HJ Scott, 1964)

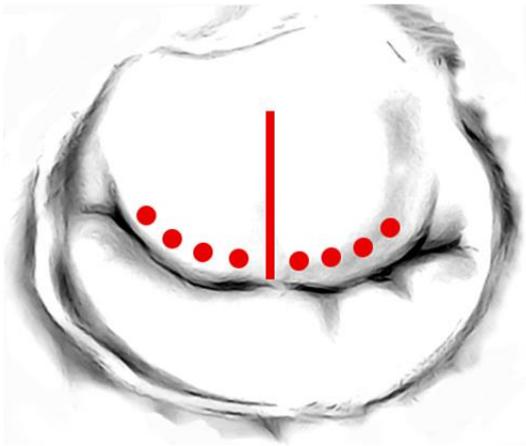


Рисунок 4. Схематическое изображение трансмитрального доступа для выполнения миоэктомии через левое предсердие. (Mohr и др., 2013)

Lillehei и Levy предложили выполнять доступ путем отсечения передней створки МК параллельно ее основанию (рис. 5) (Lillehei и Levy, 1963).

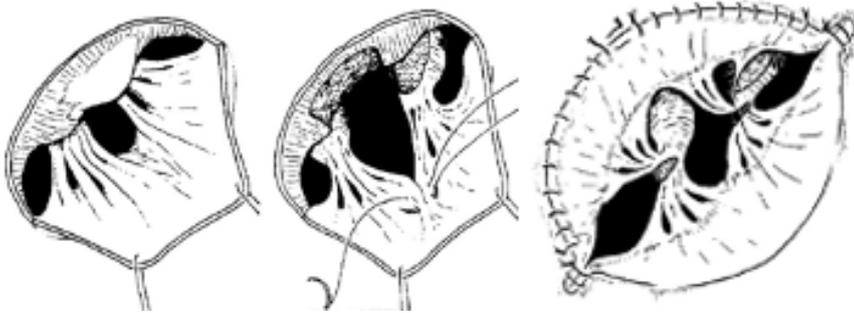


Рисунок 5. Схематическое изображение вариации трансмитрального доступа к МЖП через левое предсердие. (Matsuda и др., 1996).

Трансапикальный доступ был предложен Julian и коллегами в 1965 году (рис. 6), который выполнять адекватную миоэктомию, особенно у пациентов с апикальной и мидвентркулярной обструкцией (Julian и др., 1965).

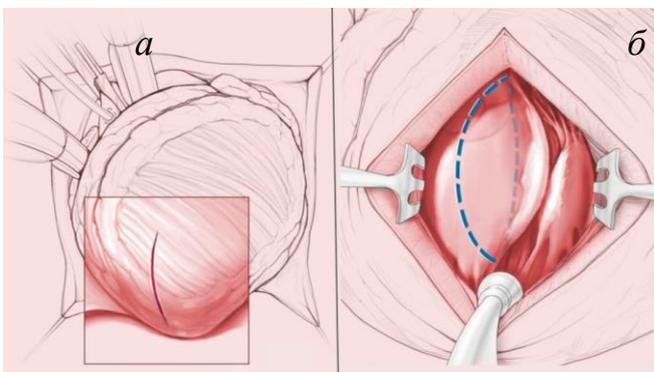


Рисунок 6. Схематическое изображение трансапикальной миоэктомии: а – место оперативного доступа, б – визуализация МЖП и зона иссечения. (Quintana, Schaff, и др., 2015).

Доступ к МЖП через правый желудочек предложили Cooley и соавторы в 1972 г, однако технология не нашла своего развития ввиду повышенного риска ранней летальности (рис. 7) (Cohn и др., 1992).

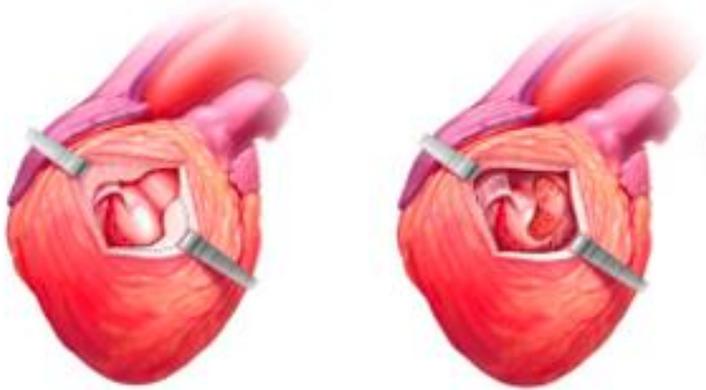


Рисунок №7. Схематичное изображение доступа к МЖП через правый желудочек. (Quintana, Johnson, и др., 2015).

В 2013 г Usui и коллеги предложили технику экспозиции МЖП с помощью игл, маркирующих целевую зону резекции (рис. 8) для (Usui et al., 2013).

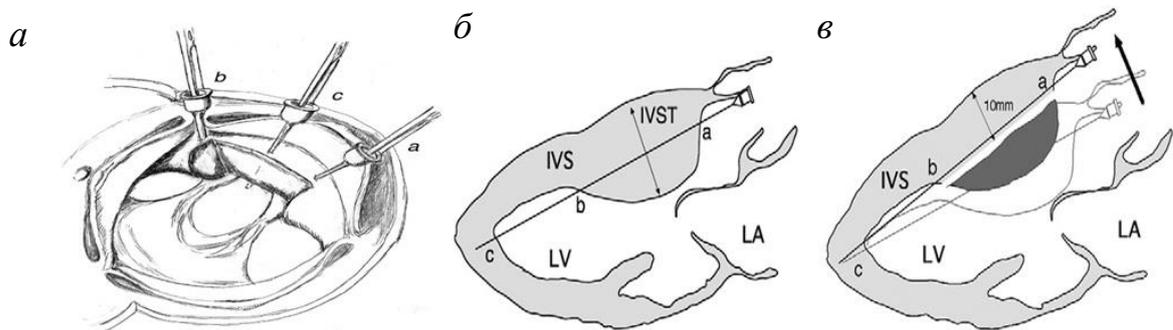


Рисунок 8. Схематичное изображения техники Usui: а – вид с трансаортального доступа, б и в –схематичное изображения поперечного среза (Usui и др., 2013).

В современной практике трансмитральный доступ получил развитие при выполнении миниинвазивной и робот-ассистированной миоэктомии (рис. 9) (Gilmanov и др., 2015).



Рисунок 9. Интраоперационный снимок миниинвазивной миоэктомии через левопредсердный трансмитральный доступ: (Gilmanov и др., 2015).

Для достижения лучшей элиминации обструкции ВОЛЖ Messmer предложил метод расширенной миоэктомии (рис. 10), которая включала большую глубину резекции МЖП в апикальном направлении (Messmer, 1994).

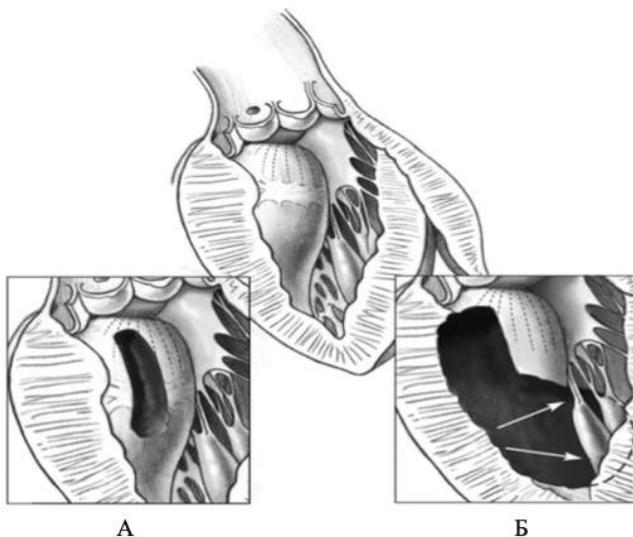


Рисунок 10. Расширенная миоэктомия: а – схематичное изображение миоэктомии по Morrow; б – схематичное изображение расширенной миоэктомии. (Minakata и др., 2005)

В 1996 году для элиминации сопутствующей САМ-индуцированной МН Kofflard с коллегами предложили увеличивать площадь и парусность передней створки МК (рис. 11) путем вшивания заплаты («экстеншн»-пластика) (Kofflard и др., 1996).

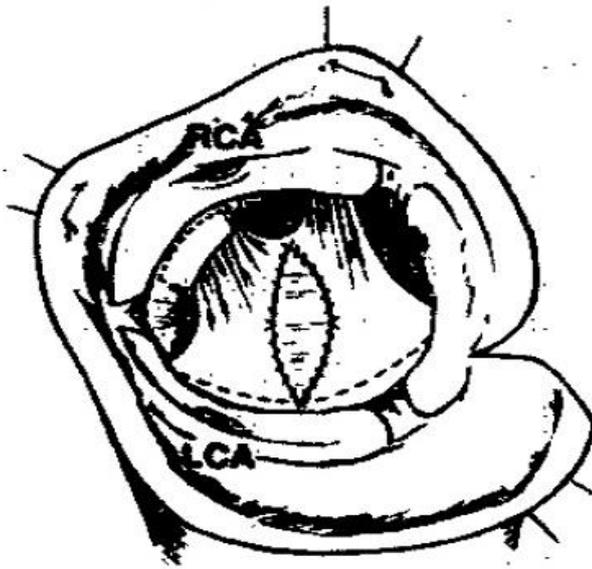


Рисунок 11. Схематичное изображение «экстеншн»-пластики. (Kofflard и др., 1996).

Swistel и коллеги разработали RPR-технологию (от англ. resection, plication, release) (рис. 12), которая подразумевает выполнение расширенной миозектомии, пликации передней створки МК и мобилизации сосочковых мышц (Swistel, Balaram, 2012).

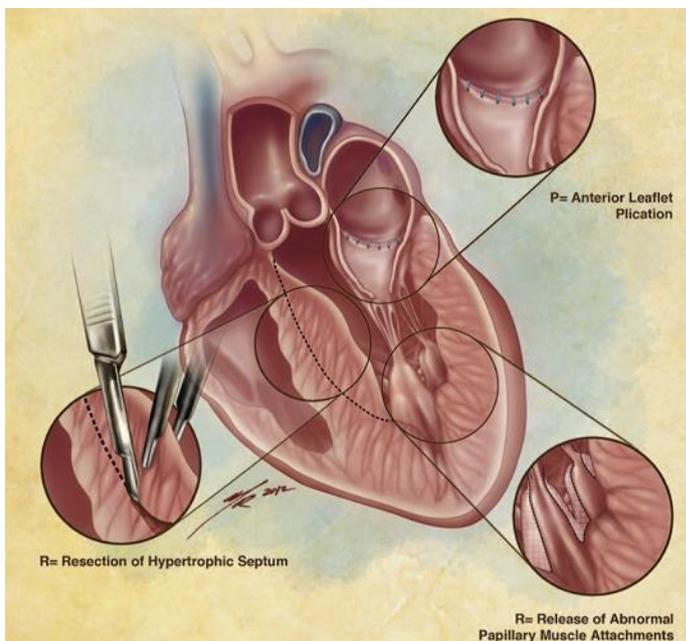


Рисунок 12. Схематичное изображение RPR-методики (Hensley и др., 2015).

Коллектив из Кливлендской клиники во главе с Bryant для элиминации SAM-синдрома и обструкции ВОЛЖ предложили изменять ориентацию сосочковых

мышц для уменьшения их смещения в момент систолы (рис. 13) (Bryant, Smedira, 2008).

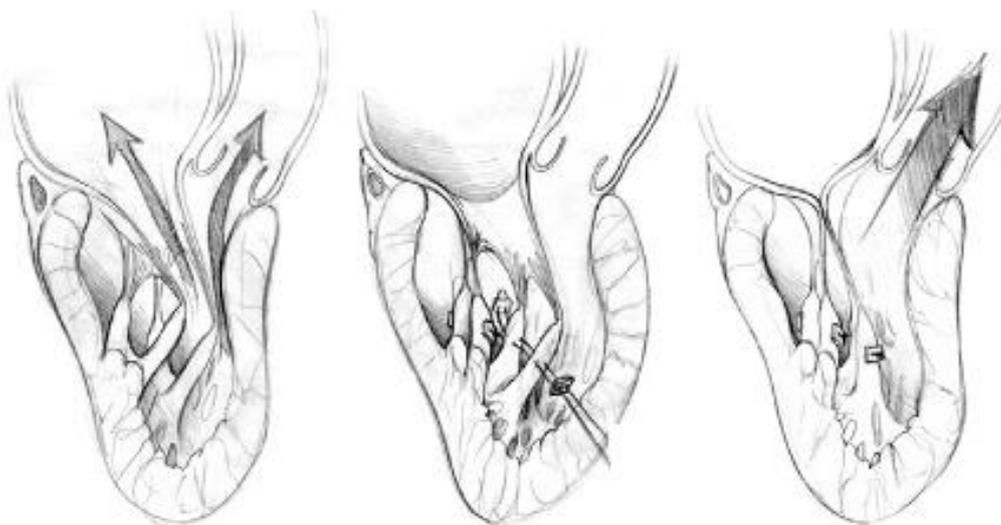


Рисунок 13. Схематичное изображения переориентации сосочковых мышц (Bryant, Smedira, 2008).

Для устранения или профилактики SAM-синдрома Walter предложил ретенционную пластику МК узловыми П-образными швами на встречных прокладках (рис. 14) (Walter и др., 2009).

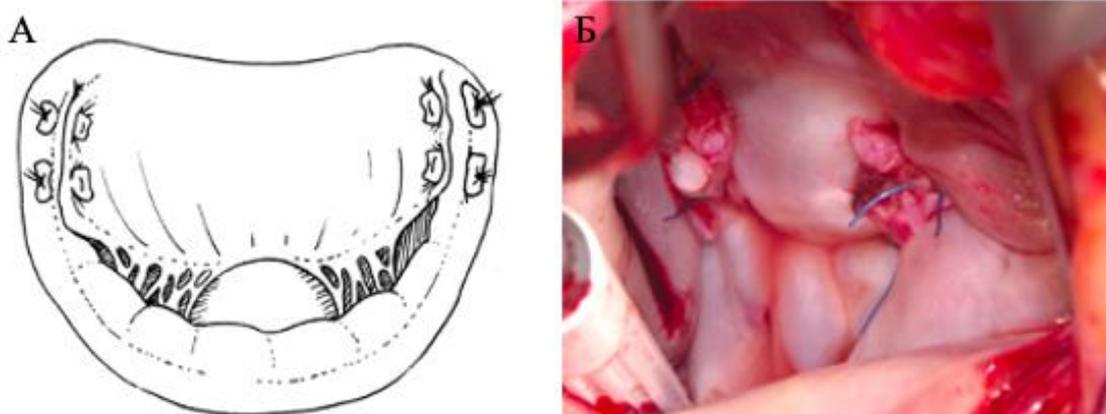


Рисунок 14. Ретенционная пластика МК: а – схематичное изображение, б – интраоперационно фотография (Nasseri и др., 2011).

Итальянские авторы из Монцы предложили трансортальную резекцию фиброзных утолщенных вторичных хорд передней створки МК у пациентов с легкой гипертрофией МЖП (<19мм) и обструкцией ВОЛЖ (рис. 15) (Ferrazzi и др., 2015)

## Фиброзные вторичные хорды

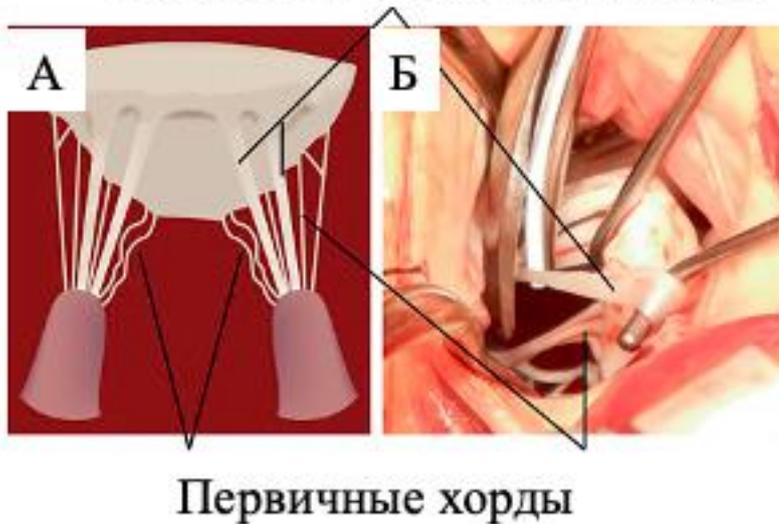


Рисунок 15. Резекция вторичных хорд передней створки МК: А – схематическое изображение, Б – интраоперационный снимок (Ferrazzi и др., 2015).

В 1991 г итальянский хирург Альфиери для коррекции митральной недостаточности предложил шовную пластику а2-р2 сегментов «край-в-край» (пластика по Альфиери), которая впоследствии получила развитие, в том числе в хирургическом лечении ГКМП ввиду воспроизводимости и достаточной эффективности процедуры (рис. 16) (Belluschi и др., 2020)

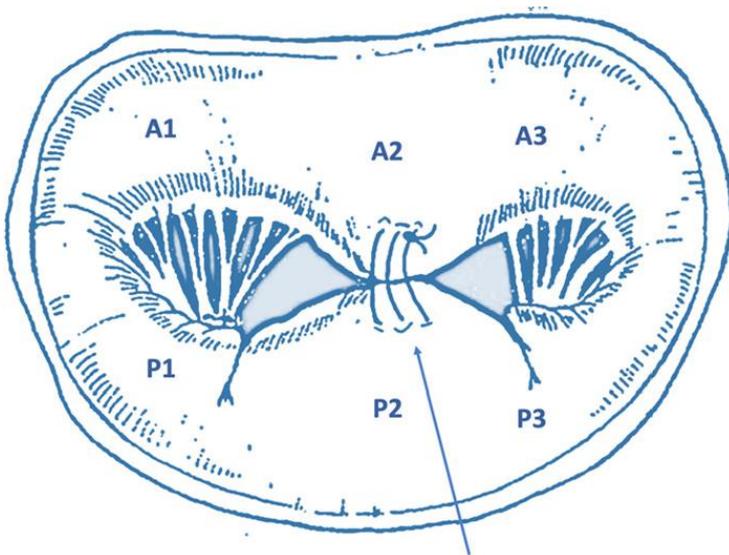


Рисунок 16. Схематическое изображение пластики МК край-в-край. Сегменты а2 и р2 захватываются в шов по Альфиери, функционально формируя двойное отверстие МК (Belluschi и др., 2020).

Несмотря на более чем полувековую историю хирургического лечения ГКМП, в современных клинических руководствах по ведению и лечению пациентов с ГКМП

нет твердых рекомендаций по выбору конкретных хирургических технологий в лечении ГКМП. Использовать стандартную миозектомии по Морроу или расширенную; выполнять одномоментно какое-либо вмешательство на митральном клапане или ограничиться только септальной миозектомией; если выполнять – то всем пациентам, или только с гемодинамически-значимой SAM-индуцированной митральной недостаточностью; протезировать митральный клапан или стараться сохранить; сохранить, избегая любое вмешательство или использовать какой-либо метод реконструкции клапана? Ответы на существующие вопросы мы постараемся получить в настоящем диссертационном исследовании. Представленные пробелы в хирургическом лечении ГКМП в первую очередь обусловлены отсутствием доказательной базы для формулирования четких практических рекомендаций. Подавляющее большинство клинических работ носят ретроспективный характер, неоднородность материалов и методов, нерепрезентативность когорт пациентов. Более того, единичные мировые экспертные центры, обладающие наибольшим опытом, показывают достоверно более высокие показатели безопасности хирургических процедур, тем самым значительно лимитируя появление и развитие хирургических программ лечения ГКМП в новых центрах. В настоящем диссертационном исследовании поставлены задачи проведения крупнейшего российского проспективного исследования по хирургическому лечению ГКМП, которое отразит эффективность и безопасность относительно молодой программы хирургического лечения в Центре, определит достижимость ключевых показателей согласно новейшим представлениям согласно новейшим клиническим рекомендациям. Решение задач по сравнительной оценке различных хирургических технологий, применяемых в современности при лечении ГКМП с последующим формированием практических рекомендаций, могут привести изменения в клинические рекомендации, повлиять на сложившуюся клиническую практику и повысить результаты хирургического лечения ГКМП, а также определить новые стандарты оказания медицинской помощи больным с ГКМП в России.

## 1.4 Гипертрофическая кардиомиопатия в России

В сведениях отчета за 2020г профильной комиссии по сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации (Бокерия и др., 2021) представлены сведения о заболеваемости кардиомиопатиями в целом, без разделения на гипертрофическую, дилатационную и другие формы (Таблица 1).

Таблица 1.

Показатели заболеваемости кардиомиопатиями в Российской Федерации по группам (Бокерия и др., 2021).

Группы	Заболеваемость	2018 г.		2019 г.		2020 г.	
		абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.	абс. число	на 100 тыс.
Взрослые старше 18 лет	Общая	125 571	107.4	132 057	113.3	121 429	104.3
	Первичная	21 274	18.2	23 963	20.6	5 695	18.8
В том числе взрослые старше трудоспособного возраста	Общая	47 137	126.2	51 769	136.3	48 841	133.3
	Первичная	6 665	17.7	7 778	20.5	6 781	18.5
Всего в РФ	Общая	159 353	108.6	161 702	110.2	147 959	101.0
	Первичная	30 302	20.6	32 161	21.9	11 390	7.8

Общая заболеваемость в России всеми кардиомиопатиями в 2018-2020гг составляла примерно 1 случай на 1000 человек, в то время как по данным международных исследований глобальная распространённость клинически идентифицированной гипертрофической кардиомиопатией составляет 1 на 500 случаев в общей популяции при анализе 122 стран с численностью населения выше 500 000 человек [Maron, Rowin, Maron, 2018]. При этом авторы выделяют клинически идентифицированной ГКМП лишь 10% (6% симптомные, 4% бессимптомные), в то время как до 90% числятся клинически не идентифицированными.

К регионам с наиболее высокой первичной и общей заболеваемостью кардиомиопатиями, относятся Курганская область – превышение усредненных показателей, представленных в Таблице 1 в 13,8 и 3,1 раза, соответственно; Ставропольский край – в 2,2 и 3,5 раза, соответственно; Карачаево-Черкесская республика – 1,5 и 3,9 раза, соответственно (Бокерия и др., 2021). Минимальные показатели заболеваемости кардиомиопатиями зафиксированы в Москве, Томской области, Чувашской и Кабардино-Балкарской республиках (Бокерия и др., 2021).

Учитывая распределение по симптоматичности пациентов среди клинически идентифицированных случаев заболевания ГКМП [Maron, Rowin, Maron, 2018], потенциальное количество симптомных пациентов с ГКМП в России может исчисляться десятками тысяч. Основным методом лечения тяжело симптомной гипертрофической обструктивной кардиомиопатии является септальная миозектомия, выполняемая в условиях искусственного кровообращения. В динамике с 2018 в России увеличилось абсолютное количество операций миозектомии и в 2020 г превысили отметку 500 пациентов/год (Таблица 2), что составляет менее 1% от общей заболеваемости кардиомиопатиями (ГКМП в частности). Как было представлено ранее в обзоре литературы, одним из основных механизмов, отвечающих за проявление клинических симптомов, а также факторов риска внезапной сердечной смерти у пациентов с ГКМП, является наличие градиента обструкции выводного тракта левого желудочка. Учитывая характер заболевания, хирургическое лечение в первую очередь ориентировано не на «излечение» от ГКМП как таковое, а на устранение обструкции ВОЛЖ. Альтернативному методу хирургического лечения - эмболизации септальных артерий подверглись в 2020г всего 49 пациентов, что на 31% меньше, чем в 2018г.

В России в 2018-2019гг ежегодно регистрировалось более 20тыс. впервые выявленных случаев заболеваний кардиомиопатиями в группе лиц старше 18лет, а в 2020г отмечено резкое снижение первичной заболеваемости до 5695

случаев. Несмотря на большое количество ежегодно выявляемых случаев первичной заболеваемости, в динамике с 2018 по 2020г общая заболеваемость в абсолютном выражении уменьшилась со 125 тыс. до 121 тыс. случаев, что косвенно может свидетельствовать о десятках тысяч ежегодных смертей больных кардиомиопатиями.

Таблица 2.

Методы инвазивного лечения гипертрофической кардиомиопатии в Российской Федерации (Бокерия и др., 2021).

Метод вмешательства	Число	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Септальная миозэктомия*	Пациентов	327	471	483
	Клиник	36	39	38
Устранение обструкции из ПЖ*	Пациентов	7	3	5
	Клиник	1	1	2
Эмболизация септальных ветвей	Пациентов	71	33	49
	Клиник	11	9	10
Изолированная коррекция клапанных пороков	Пациентов	13	26	30
	Клиник	3	3	4
Коррекция клапанных пороков в сочетании с септальной миозэктомией, устранением обструкции из ПЖ	Пациентов	119	162	254
	Клиник	21	24	28
Имплантация ЭКС с функцией КВД	Пациентов	18	45	8
	Клиник	8	2	3
Другое вмешательство	Пациентов	15	3	1
	Клиник	2	2	1
Всего:	Пациентов	451	581	576
	Клиник	42	44	42

\*в том числе в сочетании с вмешательствами на клапанах; ПЖ: правый желудочек; ЭКС: электрокардиостимулятор; КВД: кардиовертер-дефибриллятор.

По данным национальных клинических рекомендаций по кардиологии ГКМП является самой частой причиной (до 50% всех случаев) внезапной сердечной смерти среди лиц моложе 25 лет [Беленков, 2012]. К сожалению, в России не ведется учет официальных данных по внезапной сердечной смерти. Исходя из общего числа умерших от болезней системы кровообращения за 2020г. – 938тыс.человек (Бокерия и др., 2021), по данным Национальных клинических рекомендаций по определению риска и профилактике внезапной

сердечной смерти предполагаемое расчетное число случаев внезапной сердечной смерти может составлять около 235тыс человек в год, среди которых на долю кардиомиопатий может приходиться до 15-20% (Шляхто и др., 2018). Например, в регистре внезапной сердечной смерти трудоспособного населения Брянской области на долю кардиомиопатии приходилось 18% случаев, в т.ч. дилатационную – 3%, алкогольную 7%, другие – 8% (Линчак Р.М. и др., 2016).

Имплантация кардиовертер-дефибриллятора у пациентов с ГКМП применяется с целью профилактики внезапной сердечной смерти; данное устройство по официальной статистике в России в 2018г было имплантировано 18 пациентам в 8 клиниках; в 2019г количество таких операций выросло до 45, в то время как количество клиник сократилось до 2; а в 2020г процедуру получили относительно малое количество пациентов – всего 8 в трех клиниках (Бокерия и др., 2021).

В период с 2018 по 2020гг в России было выполнено 1384 операции в условиях искусственного кровообращения пациентам с ГКМП (Бокерия и др., 2021). В Таблице 3 представлены по порядку первые 10 клиник России по объему оказанной хирургической помощи, что в совокупности составило почти три четверти (74,4%) от общего количества операций. За три отчетных года наибольшее количество операций миоэктомии выполнено в НМИЦ им. Мешалкина, г. Новосибирск – 269; далее ФЦССХ им. Суханова, г. Пенза (130); ФЦССХ, г. Астрахань (120); НМИЦ им. Алмазова, г. Санкт-Петербург (120); РНЦХ им. Петровского, г. Москва (97); НМИЦ ССХ им. Бакулева, г. Москва (95) (Бокерия и др., 2021).

Наилучшую динамику показал ФЦССХ им. Суханова, г. Пенза, прогрессивно нарастивший количество операций с 15 в 2018г до 81, заняв лидирующую позицию в 2020г. Относительное постоянное и достаточно большое ежегодное количество операций выполнялось в ФЦССХ г. Астрахань, НМИЦ им. Алмазова, НМИЦ ССХ им. Бакулева. С 2019г активно

стартовала хирургическая программа лечения ГКМП в ФЦССХ г. Хабаровска. В период с 2018 по 2020гг РНЦХ им. Петровского показал практически пятикратный рост объемов оказываемой хирургической помощи. Учитывая персональный опыт операций в РНЦХ им. Петровского и ФЦССХ г. Астрахани, проф. Дземешкевич С.Л. на современном этапе развития хирургии ГКМП в России является лидером по количеству выполненных операций септальной миоэктомии у пациентов с ГКМП.

Таблица 3

Хирургическое лечение гипертрофической кардиомиопатии в условиях искусственного кровообращения в 10 крупнейших по объемам оказываемой помощи клиниках России за 2018-2020гг (Бокерия и др., 2021).

Клиника	Город	2018	2019	2020	Итого
НМИЦ им. Мешалкина	Новосибирск	70	126	73	269
ФЦССХ	Пенза	15	34	81	130
ФЦССХ	Астрахань	39	44	37	120
НМИЦ им. Алмазова	С.-Петербург	37	37	46	120
РНЦХ им. Петровского	Москва	11	35	51	97
НМИЦ ССХ им. Бакулева	Москва	34	31	30	95
ФЦССХ	Красноярск	21	23	14	58
ФЦССХ	Хабаровск	1	23	30	54
ОКБ № 1	Воронеж	15	16	17	48
ТНИМЦ (НИИК)	Томск	17	14	8	39

НМИЦ: Национальный медицинский исследовательский центр; ФЦССХ: Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; РНЦХ: Российский научный центр хирургии; ОКБ: областная клиническая больница; ТНИМЦ (НИИК): Томский национальный исследовательский центр (Научно-исследовательский институт кардиологии).

Несмотря на относительно небольшое количество клиник в России в пересчете на численность населения и количество субъектов РФ, оказывающих хирургическую помощь больным с ГКМП (42, в т.ч. 38, выполняющих септальную миоэктомию), объемы оказываемой помощи невелики, относительно общей, и даже первичной заболеваемости ГКМП. Согласно рекомендациям Министерства здравоохранения по гипертрофической кардиомиопатии от 2020г, для достижения приемлемых

результатов хирургического лечения ГКМП в клиниках должно выполняться не менее 50 операций ежегодно, а персональный опыт хирурга не менее 20 операций в год [Габрусенко С.А. и др., 2021]. Первому критерию в 2020г формально соответствовали лишь 3 из 38 клиник, а второму критерию, вероятно, не более 7 учреждений; в 2018-2019гг лишь в одном учреждении выполнялось более 50 миоэктомий/год. Около двух трети клиник по состоянию на 2020г выполняли менее 10 процедур септальной миоэктомии в год. При условии достижения рекомендуемых объемов оказания хирургической помощи во всех клиниках России суммарно должно выполняться не менее 2000 операций/год, что подразумевает необходимость четырехкратного наращивания количества операций относительно отчета за 2020г.

Министерством здравоохранения в свою очередь предъявляются высокие требования по безопасности и эффективности миоэктомии как «золотого стандарта» лечения – средние показатели смертности <2%, частота осложнений <5%, эффективности >90% [Габрусенко С.А. и др., 2021], что коррелирует с ключевыми показателями экспертного ГКМП-центра согласно рекомендаций Американской коллегии кардиологии и Американской ассоциации сердца [Ommer и др., 2020]. Ввиду отсутствия в настоящее время доказательно эффективных медикаментозных методов лечения обструктивной ГКМП, «недозагруженности» подавляющего большинства клиник (35 из 38), совершенствование существующих хирургических методов, развитие и внедрение программ хирургического лечения ГКМП в России является актуальной задачей. В связи с этим на базе крупных Центров оправдано проведение клинических исследований, обладающих достаточной мощностью для углубленного анализа госпитальных результатов, объективной оценке ранних осложнений и летальности, выявлению предрасполагающих факторов риска и построении на основании полученных результатов практических рекомендаций, повышающих безопасность оперативного лечения, с целью их последующего внедрения в повседневную

клиническую практику в учреждения, обладающие меньшим опытом. С другой стороны, целесообразно развивать легко воспроизводимые хирургические технологии, которые могут нести преимущества по эффективности миозектомии, не повышая при этом ассоциированные риски хирургического лечения. Дополнительно требуется сравнительная оценка септальной миозектомии и эмболизации септальных артерий в разрезе эффективности и безопасности процедур при прочих равных условиях.

### **1.5 Вклад Е.Н. Мешалкина в изучение гипертрофии миокарда**

В институте экспериментальной биологии и медицины с его основания в 1957 г под руководством Е.Н. Мешалкина активно развивалось направление по изучению гипертрофии миокарда у детей и взрослых пациентов. Внедрены в широкую клиническую практику методы диагностической ангиокардиографии левого желудочка (рис.17).

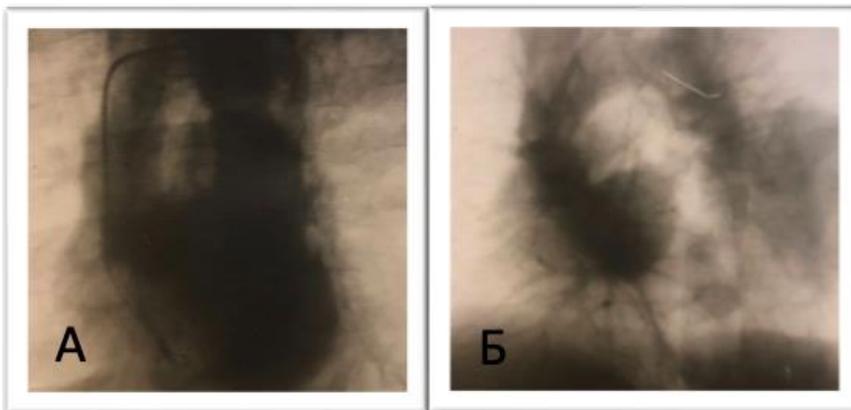


Рисунок 17. Ангиокардиография левого желудочка; А: диастола, Б: систола. (из альбома рисунков к диссертации Е.Н. Мешалкина «Ангиокардиография у больных с врожденными пороками сердца, 1953г).

В течение последующих лет изучено более 2500 прижизненных операционных биоптатов, полученных во время зондирования сердца. Гистологические, гистохимические, электронно-микроскопические исследования гипертрофически измененного миокарда при врожденных и приобретенных заболеваниях сердца изучались с учетом гемодинамических групп, клинической тяжести заболевания и других характеристик (рис. 18);

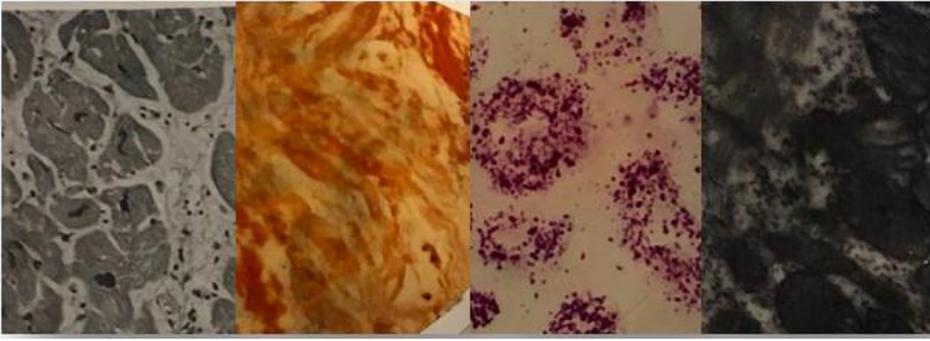


Рисунок 18. Морфологическое изучение миокарда (фотографии из архива музея имени академика Е.Н. Мешалкина).

Впоследствии Е.Н. Мешалкин разработал «метод экономной резекции миокарда в эксперименте» (рис. 19), а также разработал и успешно внедрил операции при обструкции выводного отдела правого желудочка аномальными папиллярными мышцами при врожденных пороках сердца (рис. 20).

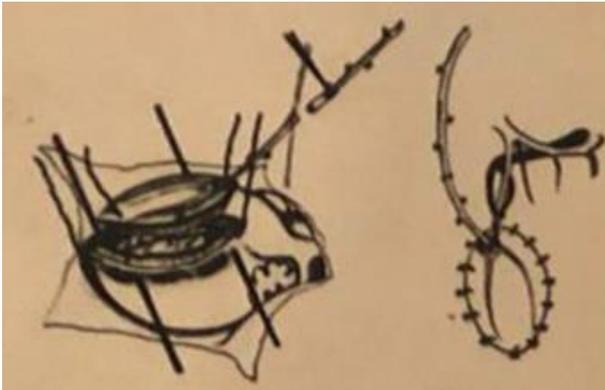


Рисунок 19. Метод экономной резекции миокарда в эксперименте (рисунок из архива музея имени академика Е.Н. Мешалкина).

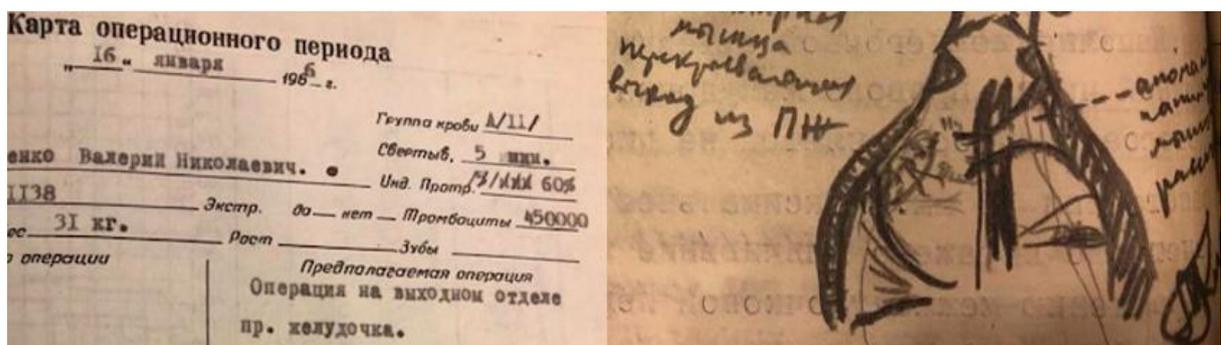


Рисунок 20. Операция на выходном отделе правого желудочка – резекция аномальных папиллярных мышц, перекрывающих выход из правого желудочка. Хирург Е.Н. Мешалкин, 16.01.1966г (фотография из операционного журнала за 1966г, архив музея имени академика Е.Н. Мешалкина).

На основании разработанных алгоритмов Е.Н. Мешалкин одним из первых в Советском Союзе представил опыт диагностического обследования и лечения 44 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (Караськов АМ, Осиев АГ, 2012).

## 1.6 Вклад российских ученых в изучение хирургических методов лечения

При формировании поискового запроса на крупнейшем российском информационно-аналитическом портале в области науки, технологии, медицины и образования «elibrary.ru» можно получить более 1000 результатов, посвященных теме «гипертрофическая кардиомиопатия», в том числе 31 патент, 52 диссертации на соискание ученых степеней кандидата или доктора медицинских наук. При сужении поиска – «миоэктомия», можно выделить 108 работ. В данном разделе остановимся на кратком обзоре патентов, защищенных диссертаций, публикаций, посвященных непосредственно хирургическому лечению ГКМП в России.

### Диссертации

1. «Сравнительная оценка эффективности медикаментозных средств и влияние двухкамерной электрокардиостимуляции на клиничко-гемодинамические показатели у больных гипертрофической кардиомиопатией» [Чигинева ВВ, 1997] на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (к.м.н.) по специальностям «сердечно-сосудистая хирургия», «кардиология». В исследование включено 35 пациентов, пролеченных в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова. Для прогнозирования результатов имплантации постоянного электрокардиостимулятора показана обоснованность временной электрокардиостимуляции, которая не обладает большей эффективностью по сравнению с медикаментозной терапией.

2. «Отдалённые результаты и качество жизни больных гипертрофической кардиомиопатией при консервативных и хирургических методах лечения» [Кирпичева ГН, 2003] на соискание ученой степени к.м.н. по специальностям «кардиология», «сердечно-сосудистая хирургия». Сравнительно оценены отдаленные результаты консервативного и хирургического методов лечения; созданы математические модели прогнозирования качества жизни пациентов.

3. «Особенности клинического течения и лечебной тактики в раннем послеоперационном периоде у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

после хирургической коррекции» [Елисеев НН, 2004] на соискание ученой степени к.м.н. по специальностям «анестезиология и реаниматология», «сердечно-сосудистая хирургия». В период с 2002 в 2004 гг в НЦССХ им А.Н. Бакулева было выполнено 31 операция по поводу ГКМП; было определено, что в послеоперационном периоде регистрируется снижение систолического градиента давления в выводном тракте левого желудочка, уменьшается толщина межжелудочковой перегородки и размеры левого предсердия, а также уменьшение степени митральной недостаточности.

4. «Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выводных отделов правого и левого желудочков сердца. Сравнение результатов медикаментозного и хирургического лечения» [Савченко ЕД, 2004] на соискание ученой степени к.м.н. по специальности «кардиология». В период с 1997 по 2003гг в НЦССХ им А.Н. Бакулева в исследование было включено 39 пациентов. Результаты работы показали незначительный и кратковременный эффект медикаментозной терапии, в то время как в группе хирургического лечения отмечалось значимое снижение градиента давления и улучшение функционального статуса.

5. «Непосредственные результаты транскоронарной септальной аблации у больных с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией» [Кретов ЕИ, 2011] на соискание ученой степени к.м.н. по специальностям «сердечно-сосудистая хирургия», «кардиология». В период с 2004 по 2010гг в исследование включены 60 больных, кому выполнялась эндоваскулярная септальная аблация в НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина. Получены новые сведения о варианте анатомии первой септальной артерии, оценены зоны повреждения миокарда по данным магниторезонансной томографии; а также подтверждена эффективность процедуры в виде снижения градиента давления в выводном отделе левого желудочка.

6. «Оценка систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка у больных гипертрофической кардиомиопатией» [Ван ЕЮ, 2014] на соискание ученой степени к.м.н. по специальности «сердечно-сосудистая хирургия». В период с 2002 по 2013гг в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского было включено в исследование 88 пациентов. Определены ключевые параметры

систолический и диастолической функций левого желудочка; разработаны диагностические алгоритмы ведения пациентов в пред и послеоперационном периодах.

7. «Хирургическое лечение обструктивной гипертрофической кардиомиопатии с митральной недостаточностью» [Фоменко МС, 2016] на соискание ученой степени к.м.н. по специальности «сердечно-сосудистая хирургия». В проспективное рандомизированное исследование включено 88 пациентов с ГКМП и значимой митральной недостаточностью оперированных в НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина; были показаны преимущества сохранения митрального клапана при хирургическом лечении ГКМП в виде меньшей частоты отдаленных тромбоэмболических осложнений и лучшей отдаленной выживаемости.

8. «Отдаленные результаты редукции миокарда у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии» [Найденов РА, 2017] на соискание ученой степени к.м.н. по специальности «сердечно-сосудистая хирургия». Впервые выполнено рандомизированное клиническое исследование, которым выполнялась септальная абляция или миоэктомия; включены 76 пациентов, оперированных в НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина. Септальная миоэктомия сопряжено с достоверно более низким риском послеоперационных осложнений, летальности, частотой имплантации электрокардиостимуляторов или кардиовертер-дефибрилляторов; доказана сопоставимая эффективность по величине снижения градиента давления выводного тракта левого желудочка, выявлены преимущества миоэктомии по функциональному статусу после операции.

9. «Мета-анализ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии» [Хитрова МЭ, 2018] на соискание ученой степени к.м.н. по специальности «кардиология». В мета-анализ включены 50 исследований набравших 7318 пациентов; а также выполнен ретроспективный анализ 58 пациентов, кому выполнялась миоэктомия доступом из правого желудочка в период с 1998 по 2013гг в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева. Выживаемость после миоэктомии доступом из правого желудочка оказалась сопоставимой с результатами операций другими известными способами. Наименьший риск

госпитальной летальности отмечен при выполнении изолированной миоэктомии, наибольший риск – после изолированного протезирования митрального клапана. Через 1 год после оперативного лечения пациенты после изолированной септальной миоэктомии имели минимальный риск летальности.

10. «Роль дисфункции митрального клапана при гипертрофической кардиомиопатии и методы ее коррекции» [Смышляев КА, 2020] на соискание ученой степени к.м.н. по специальностям «кардиология», «сердечно-сосудистая хирургия». В исследование включено 91 пациент, оперированных в «Томском национальном исследовательском медицинском центре Российской академии наук». Впервые получены данные о контрактильности и деформации сосочковых мышц, доказана эффективность и безопасность пластики митрального клапана по методике «край-в-край» в дополнении к септальной миоэктомии, доказано отсутствие нарушений синхронизации желудочков на фоне послеоперационных блокад левой ножки пучка Гиса.

11. «Этаноловая септальная абляция одинаковой дозой спирта у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией» [Каштанов МГ, 2021] на соискание ученой степени к.м.н. по специальности «сердечно-сосудистая хирургия». В ретроспективный анализ включены 150 пациентов с ГКМП, оперированных в Свердловской областной клинической больнице. Представлены отдаленные результаты этаноловой абляции, показана безопасность и эффективность повторных вмешательств, достигнута сопоставимая отдаленная выживаемость по сравнению с общей популяцией населения России.

## Патенты

1. «Способ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии» [Патент RU 2052978 С1, 1996], патентообладатели Алешин И.И., Борисов К.В., Синев А.Ф. Доступом через правый желудочек в зоне гипертрофированного участка искусственно создается дефект межжелудочковой перегородки, который впоследствии закрывается синтетической заплатой. Метод направлен на повышение радикальности хирургического лечения.

2. «Способ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, сочетающейся с недостаточностью митрального клапана» [Патент RU 2069980 С1, 1996], патентообладатели Борисов К.В., Алешин И.И., Синев А.Ф. Для выполнения миоэктомии используется левопредсердный трансмитральный доступ с рассечением передней створки митрального клапана от свободного края к основанию, с последующим выполнением пластики митрального клапана. Метод позволяет исключить аортотомию и вентрикулотомиию, а также выполнить коррекцию SAM-синдрома и митральной недостаточности.

3. «Способ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии при наличии противопоказаний к применению искусственного кровообращения» [Патент RU 2071729 С1, 1997], патентообладатели Алешин И.И., Борисов К.В., Синев А.Ф. Доступом через правый желудочек на работающем сердце выполняется миоэктомия верхней трети межжелудочковой перегородки под УЗИ-контролем до достижения остаточной толщины 3-4мм и устранения обструкции выводного отдела левого желудочка. Операция направлена на снижение риска повреждения проводящих путей.

4. «Способ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии при тубулярном типе сужения выводного отдела левого желудочка» [Патент RU 2116049 С1, 1998], патентообладатели Борисов К.В., Синев А.Ф. Доступ к межжелудочковой перегородке осуществляется путем вертикального рассечения передней створки и фиброзного кольца митрального клапана, комиссуры между левой и некоронарной створками с переходом на восходящую аорту. Целостность рассеченных анатомических структур восстанавливаются заплатой. Способ обеспечивает улучшенную визуализацию для выполнения миоэктомии из полости левого желудочка, при необходимости возможно выполнение одномоментных вмешательств на митральном клапане.

5. «Способ хирургического лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии» [Патент RU 2102015 С1, 1998], патентообладатель Алишин И.И. Трансаортально накладываются временные П-образные швы-держалки на

фиброзное кольцо в проекции передней створки митрального клапана с выведением их через отверстие клапана в полость левого предсердия. Умеренной тракцией за держалки обеспечивается улучшенная визуализация выводного отдела левого желудочка и защита структур митрального клапана от случайного повреждения при выполнении септальной миоэктомии.

6. «Способ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии с сопутствующей митральной недостаточностью» [Патент RU 2141259 С1, 1999], патентообладатель Московская медицинская академия им. М.М. Сеченова. Сущность метода заключается в одномоментном протезировании митрального клапана в дополнении к септальной миоэктомии, что позволяет гарантированно устранить митральную недостаточность, SAM-синдром и обструкцию выводного тракта левого желудочка.

7. «Способ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии с обструкцией выводных отделов обоих желудочков сердца» [Патент RU 2138207 С1, 1999], патентообладатель НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Доступом через правый желудочек выполняется септальная миоэктомия до достижения остаточной толщины в целевой зоне резекции межжелудочковой перегородки 3-5мм с последующим закрытием этой зоны заплатой. Метод отличается простотой выполнения и низкой травматичностью.

8. «Способ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии со среднежелудочковой обструкцией под эхокардиографическим контролем» [Патент RU 2199960 С2, 2003], патентообладатель НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Доступом через правый желудочек выполняется септальная миоэктомия; далее на параллельном искусственном кровообращении и работающем сердце по потребности выполняется дополнительная миоэктомия под УЗИ-контролем. Таким образом в режиме реального времени оцениваются остаточные толщина межжелудочковой перегородки и градиент давления в выводном тракте левого желудочка.

9. «Способ хирургического лечения гипертрофической необструктивной кардиомиопатии» [Патент RU 2253373 С2, 2005], патентообладатель НЦССХ им.

А.Н. Бакулева РАМН. Доступом через правый желудочек выполняется резекция атипичных трабекул и максимально гипертрофированного участка межжелудочковой перегородки. Таким образом достигается увеличение объема левого желудочка у пациентов без обструкции.

10. «Способ мобилизации сердца при хирургическом лечении гипертрофической обструктивной кардиомиопатии трансортальным доступом» [Патент RU 2511246 С2, 2014], патентообладатель ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России. Способ предполагает полное поперечное пересечение аорты, верхней поллой вены, левую атриотомию позади межпредсердной перегородки от уровня правой нижней легочной вены с переходом на купол до ушка левого предсердия. Таким образом достигается экспозиция целевой зоны резекции, снижается риск повреждения хорд и папиллярных мышц митрального клапана при выполнении миоэктомии.

11. «Способ мобилизации сердца при хирургическом лечении гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, осложненной постоянной формой фибрилляции предсердий» [Патент RU 2511088 С1, 2014], правообладатель ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России. Выполняется правая атриотомия от нижней к верхней полым венам с продолжением на межпредсердную перегородку до овальной ямки и на купол до ушка левого предсердия. Способ улучшает визуализацию для выполнения адекватной миоэктомии, снижает риск повреждения хорд и папиллярных мышц митрального клапана при выполнении миоэктомии, снижает длительности ишемии миокарда и ассоциированных осложнений.

12. «Способ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии» (Патент RU 2608705 С, 2017), патентообладатель ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Способ включает в себя пересечение комиссуры левой и некоронарной створок и фиброзного кольца аортального клапана, передней створки митрального клапана, верхней поллой вены, купола и боковой стенки левого предсердия до правой нижней легочной вены. Способ позволяет улучшить экспозицию целевой зоны резекции, а также обеспечивает доступ к выполнению сочетанных вмешательств на митральном клапане.

13. «Способ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии» [Патент RU 2621167 С, 2017], патентообладатель ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. С помощью двух игл 2-4мм ниже уровня фиброзного кольца аортального клапана формируют целевую зону резекции межжелудочковой перегородки в проекции надгребня правого коронарного синуса и комиссуры между правой и левой коронарными створками, дополнительную иглу проводят между первыми для достижения оптимальной экспозиции. Способ позволяет выполнить эффективную миоэктомию единым блоком.

### Публикации

В текущем разделе обзор современных публикаций стратифицирован по научным Центрам, из которых вышло наибольшее количество работ, представленных в Российском индексе научного цитирования по септальной миоэктомии, как основному методу лечения обструктивной ГКМП у взрослых пациентов, рефрактерных к медикаментозной терапии.

### РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского

На основании собственных наблюдений подчеркнуты различные типы генетической детерминированности заболеваний, имеющих общий фенотип гипертрофии левого желудочка (ГКМП, гипертоническая болезнь, пороки аортального клапана), предостерегая от ошибочной постановки диагноза и выбора подходов к медикаментозным и хирургическим методам лечения [S. L. Dzemeshevitch, E. V. Zaklyasminskaya, 2014]. Разработаны диагностические алгоритмы оценки миокарда до и после хирургического лечения [Е. Ю. Ван, Т. Ю. Кулагина, 2014]; доказана диагностическая значимость мозгового натрийуретического мозгового пептида для оценки эффективности хирургического лечения [Ю. В. Фролова, О. В. Дымова, 2016]. Определена целесообразность использования панелей генов для поиска мутация при подозрении на ГКМП [М. Е.

Поляк, А. Б. Ховалыг, 2016]; в сотрудничестве с медуниверситетом им. Н.И. Пирогова роль мутаций гена SCN5A [Е. Zaklyazminskaya, 2016].

На основании инструментальных, гистологических и генетических методов определены морфологические особенности диффузно-генерализованной формы ГКМП [С. Л. Дземешкевич, Ю. В. Фролова, 2015]. Проанализированы результаты расширенной миозектомии, в сочетании с резекцией сосочковых мышц, и протезированием митрального клапана с сохранением подклапанных хорд у пациентов с генерализованной формой обструктивной ГКМП; при нулевой госпитальной летальности и хороших функциональных показателя получены сведения об эффективности хирургического лечения данной группы пациентов как в ближайшем, так и средне-отдаленном послеоперационных периодах [В. В. Раскин, Ю. В. Фролова, 2014].

В сотрудничестве с ФЦССХ г. Астрахань, медико-генетическим центром им. Н.П. Бочкова, НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева проведен анализ комбинации мутаций MYH7 и MYBPC3 и разработана тактика ведения диффузно-генерализованной формы ГКМП, заключающаяся в выполнении миозектомии и имплантации кардиовертер-дефибриллятора ввиду высокого риска внезапной сердечной смерти (С. Л. Дземешкевич, А. П. Мотрева, 2018); определены особенности фенотипа, генотипа, тактики хирургического лечения ГКМП в раннем возрасте (С. Л. Дземешкевич, А. П. Мотрева, 2021; С. Л. Дземешкевич, А. П. Мотрева, 2019).

Впервые в российской практике представлены особенности медикаментозного и хирургического лечения ГКМП, осложненной присоединением новой коронавирусной инфекции [О. В. Благова, А. В. Седов, 2020]. Впервые представлен успешный опыт хирургического лечения пациентов с дилатационной фазой ГКМП, как альтернатива ортотопической трансплантации сердца (С. Л. Дземешкевич, А. П. Мотрева, 2021).

Представлены современные данные о классификации, патогенезе, актуальным вопросам диагностики и терапевтическим подходам (А. В. Лысенко, П. В. Леднев, 2019; П. В. Леднев, А. В. Стоногин, 2019; Ю. Юаньбин, Ю. Белов, 2019).

Представлен опыт хирургического лечения ГКМП путем изолированной пластики митрального клапана; миоэктомия не выполнялась ввиду наличия гипертрофированного участка миокарда вне целевой безопасной зоны резекции; пациенту выполнена трансаортальная резекция аномальной папиллярной мышцы и вторичных хорд передней створки, что позволило достигнуть снижения градиента давления в покое с 132мм рт ст до 14 мм рт ст. Данная работа подтверждает вклад систолического движения передней створки митрального клапана в формирование обструкции и целесообразность сочетанных процедур на митральном клапане (П. В. Леднев и др. 2019).

На собственном опыте проанализированы хирургические и анестезиологические аспекты лечения, подчеркнута важность тщательной дооперационной диагностики для достижения нулевой госпитальной летальности, эффективности миоэктомии и сохранения нативного митрального клапана [А. В. Лысенко и др., 2019].

Показана безопасность хирургического лечения ГКМП у пациента с пересадкой почки в анамнезе [А. В. Лысенко и др., 2020]; эффективности комбинированной трансаортальной и трансапикальной миоэктомии у пациента с апикальной ГКМП без обструкции, позволяющей увеличить объем левого желудочка и диастолическую функцию [А. В. Лысенко и др., 2021]; эффективность хирургического лечения ГКМП в сочетании мышечным мостиком передней нисходящей артерии [А. В. Лысенко и др., 2022]; описана тактика ведения при ятрогенном дефекте межжелудочковой перегородки (А. В. Лысенко и др., 2022) подтверждена эффективность повторной миоэктомии при рецидиве обструкции [Ю. В. Белов и др., 2020].

Представлен случай хирургического лечения ГКМП у пациента с мутацией гена PRKAG2 с отрывом задней створки митрального клапана в течение двухлетнего периода наблюдения (А. В. Лысенко и др., 2022).

НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

Одна из первых и крупнейших работ в России по сравнению медикаментозной терапии (n=33) и хирургических методов лечения (n=30) ГКМП продемонстрировавшая существенные преимущества последних; так после операции отмечено улучшение диастолической функции, уменьшение размеров левого предсердия и межжелудочковой перегородки, в то время как в группе лекарственной терапии прогрессировала сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция и увеличение размеров левого предсердия [Л. А. Бокерия и др., 2009]. Впервые в России представлены рекомендации по обязательному использованию МСКТ и МРТ сердца с контрастированием у пациентов с ГКМП [Л. А. Бокерия и др., 2009].

При выполнении клинико-морфологического анализа больных обструктивной ГКМП, выявлено что наиболее важными факторами внезапной сердечной смерти у взрослых является молодой возраст (до 45 лет) и увеличение площади стромы правой части МЖП, что важно учитывать при выборе методов лечения [Гудкова А.Я. и др., 2012].

Представлен первый успешный опыт сочетанной операции миоэктомии из правого желудочка и эпикардальной криоаблации легочных вен доступами через косой и поперечный синусы, индуцированной по данным ЭФИ пароксизмальной фибрилляции предсердий с интраоперационным картированием левого и правого предсердий у пациента с ГКМП [Л. А. Бокерия и др., 2013]. Позднее был представлен успешный случай одномоментного протезирования митрального клапана, миоэктомии и модификации «Лабиринт ПИВ» у пациента с ГКМП, SAM-индуцированной митральной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (Л. А. Бокерия и др., 2016). Сотрудниками представлен успешный клинический случай этапного лечения WPW-синдрома – радиочастотная аблация дополнительного предсердно-желудочкового соединения вблизи коронарного синуса и септальной миоэктомии в сочетании с протезированием митрального клапана у пациента с фенокопией ГКМП – мутацией гена PRKAG2 [Л. А. Бокерия и др., 2020].

Представлены результаты успешных клинических случаев выполнения септальной миоэктомии из правожелудочкового доступа по запатентованной технологии у пациентов со среднежелудочковой обструкцией, который позволял избежать ятрогенных дефектов МЖП и повреждений проводящей системы сердца [М. Э. Хитрова и др., 2017].

Сотрудники Центра представили современные обзоры по вопросам этиологии, патогенеза, диагностики, тактики ведения пациентов с ГКМП (Л. А. Бокерия и др., 2016; М. И. Берсенева и др., 2021), ГКМП с экстремальной толщиной МЖП [Л. А. Бокерия и др., 2020], а также выполнили первый в России мета-анализ хирургических методов лечения, представленный ранее в обзоре одноимённой диссертации (М. Э. Хитрова и др., 2017).

#### НМИЦ им. В.А. Алмазова

Сотрудники Центра представили историю развития и современное состояние проблемы хирургического лечения ГКМП, осветили преимущества и недостатки септальной аблации и миоэктомии, а также пришли к заключению, что благодаря современным методам лечения достигнуты высокое качество и продолжительность жизни пациентов с ГКМП [А. Д. Майстренко и др., 2013].

Был представлен первый опыт практического применения запатентованного метода мобилизации сердца при хирургическом лечении ГКМП, так при сравнительном анализе установлено, что при неиспользовании данного метода чаще возникала потребность в повторном пережатии аорты с целью выполнения дополнительной миоэктомии; при этом мобилизация сердца не отразилась в большей длительности искусственного кровообращения или пережатия аорты [М. Л. Гордеев и др., 2015]. В дальнейшем авторы представили пятилетний опыт: в период с 2011 по 2017гг в Центре было выполнено 132 миоэктомии, в т.ч. 39 (29,5%) с мобилизацией сердца [А. В. Гурщенков и др., 2018]. При сравнении с классическим вариантом не выявлено различий по госпитальной летальности, кровопотере, остаточному градиенту, степени митральной недостаточности и частоте развития полной АВ блокады; в то время как при классическом варианте

чаще требовалось повторное пережатие аорты – 14% против 0% ( $p=0,016$ ); в свою очередь мобилизация сердца требовала большей длительности искусственного кровообращения и окклюзии аорты, что позволило удалить большую масса иссеченного миокарда – 4,98 и 3,49грамм, соответственно ( $p=0,0006$ ).

Графическое изображение первого и второй запатентованный способ мобилизации сердца – прототипом которого выступил доступ по Guiraudon, с обоснованием клинического применения были представлены на примере устранения обструкции выводного отдела левого желудочка высокопрофильным митральным механическим искусственным клапаном сердца у пациента с ГКМП и субаортальной мембраной, путем выполнения септальной миэктомии, резекции мембраны и репротезирования митрального клапана низкопрофильным механическим протезом [А. В. Гурщенков и др., 2019].

В экспериментальном исследовании коллектив авторов представили возможности нового расширенного доступа к межжелудочковой перегородке посредством аорто-аннулотомии и последующей пластики фиброзного кольца аортального клапана (А. В. Гурщенков и др., 2021).

В Центре разработан и экспериментально обоснован метод транслюминального контроля остаточной толщины межжелудочковой перегородки на остановленном сердце при выполнении септальной миэктомии, который в перспективе должен снизить вероятность неудовлетворительных результатов хирургического лечения (А.В. Гурщенков и др., 2019).

#### Томский НИМЦ РАН

Предложен способ профилактики SAM-синдрома у больных с динамической обструкцией ВОЛЖ [А. В. Евтушенко и др., 2018]. Сотрудники Центра представили первый в России опыт трансаортальной пластики митрального клапана «край-в-край» в дополнении к септальной миэктомии ( $n=9$ ) с целью профилактики SAM-синдрома по сравнению с изолированной миэктомией ( $n=7$ ) [А. В. Евтушенко и др., 2013]. Преимущества сочетанной пластики МК заключались в достижении более низкого остаточного градиента давления в ВОЛЖ

( $16,62 \pm 13,06$  против  $24,95 \pm 12,98$  мм рт ст,  $p < 0,05$ ), достижению более низкой степени резидуальной МН ( $0,66 \pm 0,5$  против  $1,0 \pm 0,81$ ,  $p < 0,05$ ). В отдаленный период наблюдений до 72мес зарегистрировано два летальных исхода, не связанных с основным заболеванием.

Позднее авторы представили сравнительный анализ изолированной миоэктомии ( $n=12$ ) и в сочетании с трансаортальной пластикой «край-в-край» ( $n=9$ ) или в сочетании со слайдингом и аннулопластикой на опорном кольце ( $n=8$ ) [К. А. Смышляев и др., 2016]. Во всех случаях септальная миоэктомия позволила устранить обструкцию ВОЛЖ; наименьший остаточный градиент давления ВОЛЖ был в группе аннулопластики ( $10,22 \pm 4,11$  мм рт ст,  $p < 0,05$ ), наименьшая степень резидуальной МН оказалась в группе пластики «край-в-край» ( $0,66 \pm 0,5$ ,  $p < 0,05$ ). Установлено, что сопутствующие вмешательства на МК не приводят к развитию функционального митрального стеноза после операции. В период наблюдений до 3 трех лет на зафиксировано случаев нарастания градиента давления или степени МН.

Предложены усовершенствованные алгоритмы ультразвуковой диагностики митральной недостаточности и механизмов обструкции ВОЛЖ у пациентов с ГКМП [Е. Н. Павлюкова и др., 2018]. С помощью трехмерной эхокардиографии в клиническом исследовании выявлены особенности ремоделирования МК у больных с ГКМП, заключающиеся в увеличении высоты фиброзного кольца, увеличение площади створок и угла передней створки по сравнению с фенкопией гипертрофии миокарда у пациентов с артериальной гипертензией; установлено, что площадь и скорость смещения фиброзного кольца МК имеет корреляцию с градиентом давления ВОЛЖ [А. Ф. Канев и др., 2019]. В клиническом сравнительном исследовании пластики МК по Альфиери, Карпантье и Феррацци в дополнении к септальной миоэктомии не выявлено достоверной разницы по остаточному градиенту давления в ВОЛЖ после операции; установлено, что наиболее физиологичным методом из представленных является пластика по Альфиери [Е. Н. Павлюкова и др., 2020].

Межрегиональный клинико-диагностический центр, г. Казань

В литературном обзоре коллектив авторов выделил социальную значимость заболевания ГКМП, ввиду преимущественного поражения молодого трудоспособного населения, а также представил современные методы хирургического лечения ГКМП (Л. М. Велиева и др., 2020).

В клиническом исследовании в течение 5 лет было обследовано с помощью МРТ сердца 75 пациентов с предполагаемым диагнозом ГКМП; среди которых помимо классических форм (85%) выявлена апикальная ГКМП – 12%, апикальная аневризма – 8%, миокардиальные крипты – 16%, концентрическая гипертрофия с диффузным интрамуральным фиброзом – 8%, аномалии подклапанных структур МК – у большинства обследованных пациентов [А. А. Малов и др., 2020]. Полученные сведения несут научную новизну относительно частоты встречаемости различных аномалий при ГКМП и практическую значимость как для дифференциальной диагностики фенокопий ГКМП, болезней накопления, стратификации рисков внезапной сердечной смерти, так и для планирования безопасного, адекватного и эффективного хирургического лечения.

В следующей работе сотрудники Центра оценили эффективность изолированной миоэктомии (n=18) и в сочетании с трансортальной пластикой МК по Альфиери (n=44) у пациентов с ГКМП и МН (Л. М. Велиева и др., 2020). В группу пластики по Альфиери распределялись пациенты с МН III-IVст, в группу изолированной миоэктомии – пациенты с МН II-IIIст. В обеих группах достигнуто значимое снижение градиента давления – до  $20,7 \pm 16,0$  и  $19,3 \pm 13,1$  мм рт ст, соответственно; снижение степени МН с  $1,9 \pm 0,4$  до  $1,7 \pm 0,5$  и с  $2,7 \pm 0,4$  до  $1,4 \pm 0,1$ , соответственно. Не выявлено межгрупповых различий по частоте полной атриовентрикулярной блокады – 1 и 2 пациента, соответственно; случаев госпитальной и отдаленной летальности в период наблюдений до 5 лет в обеих группах не было. По результатам отдаленного периода наблюдений авторы рекомендуют выполнять сочетанную пластику МК у пациентов с ГКМП и выраженной МН с целью более эффективного устранения МН.

В проспективном исследовании выполнено сравнение септальной миоэктомии (n=30) и септальной аблации (n=30) пациентов с ГКМП, оперированных в период с 2011 по 2018гг [Р. К. Джорджикя и др., 2020]. После миоэктомии в 60% случаев регистрировалась блокада левой ножки пучка Гиса, после аблации в 77% - блокада правой ножки. Обе процедуры показали нулевую раннюю летальность, отличные гемодинамические результаты по снижению градиента давления и степени МН на госпитальном этапе и достижение стойкого улучшения по сердечной недостаточности до I-II функционального класса в период наблюдения до 5 лет. Тем не менее, в группе после септальной аблации с течением времени отмечены возврат МН и дилатация левого предсердия.

В данном разделе не представлены опубликованные оригинальные клинические исследования по хирургическому лечению ГКМП, выпущенные из НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина, поскольку они составляют основу последующих глав диссертационной работы.

В заключении следует упомянуть о клинических рекомендациях 2020г по гипертрофической кардиомиопатии, разработанные Российским кардиологическим обществом при участии Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России на основе как рекомендаций Европейского общества кардиологов 2014г, так и большого пула российских клинических исследований по различным вопросам диагностики и ведения пациентов с ГКМП [С. А. Габрусенко и др., 2021].

## **1.7 Дайджест обновленных клинических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с гипертрофической кардиомиопатией**

В конце 2020 г. были представлены обновленные рекомендации Американской ассоциации сердца (англ. American Heart Association, АНА) / Американского колледжа кардиологии (англ. American College of Cardiology, АСС) по диагностике и лечению пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) [Ommen и др., 2020]. Представлен четкий спектр технологий, доступность которых характеризует Центр, как экспертный, первичный и направляющий по диагностике и лечению ГКМП. Важные изменения коснулись фармакологических и инвазивных методов лечения симптоматических пациентов с обструкцией выходного отдела левого желудочка (ВОЛЖ). С учетом последних клинических исследований расширены показания к инвазивным методам лечения: септальной миоэктомии и спиртовой септальной аблации. Самостоятельный раздел посвящен тактике ведения больных необструктивной ГКМП с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Изменены рекомендации для пациентов с ГКМП и фибрилляцией предсердий (ФП), желудочковыми аритмиями, выраженной сердечной недостаточностью (СН). Практическая значимость рекомендаций подчеркнута не только клиническими и гемодинамическими критериями отбора пациентов на хирургическое лечение, но и появлением анатомических критериев, а также представлены целевые показатели по эффективности и безопасности инвазивных методов лечения.

### **Синописис – «ГКМП-центр»**

Условно в структуре оказания медицинской помощи пациентам с ГКМП, согласно рекомендациям АСС/АНА 2020, можно выделить 3 уровня – справочный (направляющий) центр, или амбулаторное звено; первичный ГКМП-центр; комплексный экспертный ГКМП-центр. Компетенции каждого из предлагаемых уровней представлены в Таблице 4.

## Компетенции ГКМП-центров.

Потенциальные компетенции	Экспертный центр	Первичный центр	Направляющий центр
Постановка диагноза	+	+	+
Трансторакальная ЭхоКГ	+	+	+
Медикаментозная терапия	+	+	+
Семейный скрининг	+	+	+
Генетическое тестирование	+	+	*
Оценка риска ВСС	+	+	+
Латентная ОВОЛЖ	+	+	-
МРТ, стратификация рисков	+	+	-
Инвазивная гемодинамика	+	*	*
Коронарография	+	+	+
Стресс-тесты	+	+	-
ИКД у взрослых (КР I и IIА)	+	+	*
ИКД у взрослых (КР IIВ)	+	-	-
ИКД у детей	+	*	-
Лекарственная терапия ФП	+	+	+
Катетерная абляция ФП	+	+	*
ОТС, РСТ	+	*	-
СМ, АСА + ЭхоКГ	+	**	-
ЭхоКГ в операционной	+	*	-
Беременность и ГКМП	+	*	-

«\*» - опционально; «\*\*» - если соответствует критериям безопасности и эффективности (см. далее Таблица 5); ВСС: внезапная сердечная смерть; ЭхоКГ: эхокардиография, ОВОЛЖ: обструкция выводного отдела левого желудочка; МРТ: магниторезонансная томография; ИКД: имплантация кардиовертер-дефибриллятора; КР: класс рекомендаций; ФП: фибрилляция предсердий; ОТС: ортотопическая трансплантация сердца; РСТ: ресинхронизирующая терапия; СМ: септальная миоэктомия; АСА: алкогольная септальная абляция; ГКМП: гипертрофическая кардиомиопатия.

Центры, занимающиеся инвазивными методами лечения ГКМП должны обеспечивать разумные результаты хирургического лечения по эффективности и безопасности, сопоставимые с таковыми в экспертных-центрах (Таблица 5).

Таблица 5

Целевые показатели эффективности и безопасности септальной миоэктомии и септальной аблации экспертного центра.

	Септальная миоэктомия	Септальная аблация
30-дневная летальность	$\leq 1\%$	$\leq 1\%$
30-дневные осложнения*	$\leq 10\%$	$\leq 10\%$
30-дневная полная блокада, требующая ЭКС	$\leq 5\%$	$\leq 10\%$
ПрМК в течение 1 года после операции	$\leq 5\%$	-
Резидуальная МН 2 ст или выше	$\leq 5\%$	$\leq 5\%$
Повторные процедуры	$\leq 3\%$	$\leq 10\%$
Улучшение ФК по NYHA	$>90\%$	$>90\%$
Градиент ВОЛЖ $<50$ мм рт.ст. в покое/нагрузке	$>90\%$	$>90\%$

«\*» - тампонада, диссекция передней нисходящей артерии, большие кровотечения, инфекция; ЭКС: электрокардиостимулятор; ПрМК: протезирование митрального клапана; МН: митральная недостаточность; ФК по NYHA: функциональный класс по классификации New York Heart Association, ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка.

### Медикаментозная терапия симптомных пациентов с обструкцией ВОЛЖ

Так как нет данных, что лекарственная терапия изменяет естественное течение ГКМП, основная роль фармакологической терапии заключается в устранении симптомов обструкции ВОЛЖ: одышки при физической нагрузке, боли в грудной клетке и синкопальных состояний. Бета-блокаторы были первыми изучаемыми

препаратами для лечения обструкции ВОЛЖ и считаются терапией первой линии (класс 1, уровень B-NR). Аналогичные рекомендации встречаются в руководстве Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ГКМП 2014 г. [Elliot и др., 2014]. Эффективная альтернатива бета-блокаторам — блокаторы кальциевых каналов: Верапамил (класс 1, уровень B-NR) и Дилтиазем (класс 1, уровень C-LD). Для рефрактерных к ним пациентов следующим шагом могут быть Дизопирамид или септальная редукция: септальная миоэктомия или спиртовая септальная абляция (класс 1, уровень B-NR). Другой ключевой момент в лечении симптомов ГКМП — отказ от препаратов, которые усугубляют обструкцию ВОЛЖ: дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и диуретиков в высоких дозировках (класс 2b, уровень C-EO). Недостаточно накоплено данных о новом ингибиторе сердечного миозина Мавакамтене. По результатам многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования MAVERICK-HCM Мавакамтен эффективен и безопасен при ГКМП без обструкции ВОЛЖ [Ho и др., 2020]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование EXPLORER-HCM показало, что препарат улучшает переносимость физических нагрузок, устраняет обструкцию ВОЛЖ и снижает симптомы СН у пациентов с обструктивной ГКМП [Olivotto и др., 2020]. Ожидаются результаты исследования VALOR-HCM об использовании мавакамтена у пациентов с симптоматической обструктивной ГКМП, которым показана септальная редукция.

### Необструктивная ГКМП с сохранной функцией левого желудочка

В рекомендациях АНА/АСС 2020 г. отдельно рассмотрена тактика ведения больных необструктивной ГКМП с сохраненной ФВ ЛЖ. Общий риск летальности, связанный с ГКМП, одинаков для пациентов с обструкцией ВОЛЖ и без нее [Pelliccia и др., 2017]. Нет проспективных исследований отдаленных результатов приема препаратов при необструктивной ГКМП. Аналогично рекомендациям по тактике ведения больных обструктивной ГКМП бета-блокаторы и

недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов являются терапией первой линии для пациентов с необструктивной ГКМП и сохраненной ФВЛЖ, стенокардией напряжения и / или одышкой (класс 1, уровень С-LD).

Петлевые или тиазидные диуретики можно использовать для уменьшения одышки и перегрузки объемом при необструктивной ГКМП (класс 2а, уровень С-ЕО). Несмотря на то, что несколько пилотных исследований показали, что блокаторы рецепторов ангиотензина и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента могут улучшать структуру и функцию миокарда, по данным более крупного плацебо-контролируемого исследования с участием 124 пациентов с необструктивной и обструктивной ГКМП (112 с градиентом в выходном тракте левого желудочка < 30 мм рт. ст.), Лозартан не имеет преимуществ, по сравнению с плацебо, в отношении массы левого желудочка (ЛЖ), фиброза или функционального класса СН [Axelsson и др., 2015]. Однако, препарат не показал клинических побочных эффектов и при необходимости может быть назначен по другим показаниям (класс 2b, уровень С-LD). Пациенты с обширной апикальной гипертрофией, распространяющейся на средние отделы ЛЖ, могут иметь сниженный конечный диастолический объем ЛЖ и тяжелую диастолическую дисфункцию.

Трансапикальная миоэктомия, увеличивающая полость ЛЖ, признана безопасной и эффективной для элиминации симптомов: повышения ударного объема и снижения конечного диастолического давления ЛЖ (класс 2b, уровень С-LD). По данным Клиники Мейо, трансапикальная миоэктомия может применяться для больных с апикальной ГКМП с выраженными симптомами сердечной недостаточности, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, и небольшой полостью левого желудочка [Nguyen и др., 2019].

#### Ведение пациентов с выраженной сердечной недостаточностью

Нет рандомизированных клинических исследований по лечению ГКМП в сочетании с выраженной СН. Тем временем у пациентов с ГКМП и нормальной ФВ

ЛЖ ни Лозартан, ни Спиринолактон не влияли на маркеры фиброза миокарда, размеры ЛЖ, ФВ ЛЖ или симптомы [Maron и др., 2014; Maron, 2018].

Обсервационные исследования показывают худшую выживаемость пациентов с ГКМП и ФВЛЖ ниже 50 %, в сравнении с больными с сохраненной ФВЛЖ и пациентами с дилатационной кардиомиопатией, независимо от дилатации ЛЖ [Maron и др., 2016]. Снижение ФВЛЖ при ГКМП встречается примерно в 5 % случаев; необходимо найти другие потенциальные причины дисфункции ЛЖ: ишемическая болезнь сердца, клапанные пороки, метаболические нарушения (класс 1, уровень C-LD). Направлять на трансплантацию необходимо в соответствии с действующими рекомендациями (класс 1, уровень B-NR). После включения в список для трансплантации пациенты с ГКМП могут иметь более высокую смертность в листе ожидания, по сравнению с больными дилатационной кардиомиопатией, что частично связано с меньшим использованием механической поддержки кровообращения. Пациенты с ГКМП традиционно не подходили для левожелудочкового обхода из-за небольшой полости ЛЖ и относительно сохраненной ФВ ЛЖ. Тем не менее механическая поддержка кровообращения с помощью левожелудочкового обхода приводит к приемлемым результатам у пациентов с ГКМП (класс 2а, уровень B-NR) [Topilsky и др., 2011].

Ретроспективное исследование с участием 706 больных показало снижение смертности на 68 % в течение 5 лет у пациентов с необструктивной ГКМП и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором [Hebl и др., 2016].

Профилактическая имплантация кардиовертера-дефибриллятора — общепринятая клиническая практика при ГКМП и систолической дисфункции (ФВ ЛЖ  $\leq 50$  %) (класс 2а, уровень C-LD). Ресинхронизирующая терапия применяется для уменьшения симптомов, количества госпитализаций, связанных с СН, и увеличения выживаемости пациентов с ФВ ЛЖ  $\leq 35$  % и блокадой левой ножки пучка Гиса с продолжительностью комплекса QRS  $\geq 150$  мс (класс 2а, уровень C-LD). Хотя нет данных об эффективности этого метода для пациентов с ГКМП и сниженной ФВ ЛЖ, ресинхронизирующая терапия может уменьшить симптоматику и размеры левого желудочка.

## Ведение пациентов с желудочковыми нарушениями ритма

Направлять на трансплантацию необходимо в соответствии с действующими рекомендациями (класс 1, уровень B-NR). В исследовании OPTIC (англ. Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients — Оптимальная фармакологическая терапия у пациентов с кардио-вертером-дефибриллятором) 412 пациентов с задокументированными желудочковыми аритмиями рандомизировали на 3 группы: Амиодарон и бета-блокаторы, Соталол и только бета-блокаторы [Connolly и др., 2006].

Амиодарон оказался наиболее эффективным, но за счет увеличения побочных эффектов. По данным обсервационного исследования с участием 30 пациентов, препарат III класса Дофетилид снижал количество имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов даже после того, как другие препараты оказались неэффективными [Ваquero и др., 2012]. Метаанализ 8 исследований (2 268 пациентов) подтвердил преимущество антиаритмической лекарственной терапии, обусловленной в основном Амиодароном, без влияния на общую выживаемость [Santangeli и др., 2016].

В педиатрической группе рецидивирующих эпизодов желудочковой тахикардии обычно назначают бета-блокаторы в качестве терапии первой линии. Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор предотвращает внезапную сердечную смерть и улучшает выживаемость пациентов с ГКМП [Maron и др., 2000].

По данным исследований M. Igarashi и S.R. Dukkupati., которые оценивали эффективность аблации при ГКМП в сочетании с желудочковой тахикардией, комбинированная эпикардальная и эндокардиальная аблация безопасна и эффективна для лечения мономорфной желудочковой тахикардии, резистентной к антиаритмическим препаратам и оптимальной работе имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (класс 2a, уровень C-LD) [Dukkupati и др., 2011; Igarashi и др., 2018].

## Критерии отбора пациентов на хирургическое лечение

1. Клинические: выраженная одышка или боли в грудной клетке, обычно на уровне III-IV функционального класса по NYHA, или иногда другие симптомы, возникающие при физической нагрузке (например синкопальные или предобморочные состояния), связанные с обструкцией ВОЛЖ, влияющие на повседневную активность и качество жизни, несмотря на проводимую оптимальную медикаментозную терапию.

2. Гемодинамические: динамический градиент давления в ВОЛЖ, регистрируемый в покое или после физиологических провокационных проб с пиковым градиентом  $\geq 50$  мм рт.ст., связанным с гипертрофией межжелудочковой перегородки и SAM-синдромом.

3. Анатомические: толщина межжелудочковой перегородки в целевой зоне резекции достаточная, для выполнения септальной миозектомии эффективно и безопасно исходя из индивидуальных представлений хирурга.

## Инвазивное лечение симптомных пациентов с обструкцией ВОЛЖ

Септальная редукция, выполняемая опытными хирургами в специализированных центрах, показана, когда сохраняются выраженные симптомы обструкции ВОЛЖ, несмотря на максимально переносимую медикаментозную терапию (класс 1, уровень B-NR), уровень доказательности повысили с C (консенсус) на B-NR (нерандомизированное исследование). Трансаортальная расширенная септальная миозектомия подходит широкому профилю пациентов с обструкцией ВОЛЖ. У симптомных больных обструктивной ГКМП с сопутствующим сердечно-сосудистым заболеванием, требующим хирургического лечения (ФП, ишемическая болезнь сердца, органическое клапанное поражение и другие), с помощью септальной миозектомии можно скорректировать структурные и / или функциональные нарушения за одну процедуру (класс 1, уровень B-NR). Методы миозектомии эволюционируют и позволяют устранять обструкцию на любом уровне ВОЛЖ с летальностью менее 1

% и клиническим успехом более 90 % [Maron и др., 2016]. Хотя большинство пациентов с показаниями к септальной редукции имеют выраженные симптомы СН (III–IV функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (англ. New York Heart Association), при менее выраженных симптомах (II функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов), но значительных нарушениях гемодинамики (тяжелой прогрессирующей легочной гипертензии, дилатации левого предсердия с эпизодом ФП, задокументированном нарушении физической активности, градиенте на уровне ВОЛЖ более 100 мм рт. ст. у детей и молодых людей) можно проводить септальную миозектомию для устранения обструкции ВОЛЖ (класс 2b, уровень B-NR). Некоторым пациентам с обструкцией ВОЛЖ и выраженными симптомами СН выполняют септальную редукцию вместо эскалации медикаментозной терапии после информирования об эффективности и безопасности процедуры (класс 2b, уровень C-LD). В предыдущих рекомендациях ACC/AHA септальная редукция была показана пациентам с наиболее выраженными симптомами, поскольку периоперационная летальность составляла 5–10 % [Gersh и др., 2011]. Не доказана польза септальной редукции при асимптомном течении и нормальной толерантности к физической нагрузке или симптомах, которые устраняются медикаментозной терапией. Согласно рекомендациям ESC 2014 г. протезирование митрального клапана можно выполнять при систолическом градиенте на уровне ВОЛЖ более 50 мм рт. ст. и диаметре межжелудочковой перегородки менее 16 мм (класс 2b, уровень C) [Elliot и др., 2014]. Тем не менее по рекомендациям АНА/ACC 2011 [Gersh и др., 2011] и 2020 гг. [Ommen и др., 2020] протезирование митрального клапана не должно рассматриваться как единственное показание для лечения обструкции ВОЛЖ. Протезирование митрального клапана хоть и устраняет переднее систолическое движение, связанную с ним митральную недостаточность и обструкцию ВОЛЖ, увеличивает госпитальную летальность и время госпитализации по сравнению с изолированной септальной миозектомией [Holst и др., 2019]. Кроме того, если во время септальной миозектомии показано вмешательство на митральном клапане из-за органических поражений, следует

выполнить клапаносохраняющую процедуру, а не протезирование, так как отдаленная выживаемость у пациентов с протезированием ниже [Hong и др., 2016b].

### Гипертрофическая кардиомиопатия и фибрилляция предсердий

Сочетание ГКМП и ФП дает высокий риск тромбоэмболических осложнений, хотя рандомизированные клинические исследования по этой проблеме отсутствуют. Прием Варфарина с целевым международным нормализованным отношением 2–3, снижает риск инсульта. Сопоставимые по эффективности прямые оральные антикоагулянты имеют дополнительные преимущества по комплаенсу, а также удовлетворительные долгосрочные результаты, и, в отличие от предшествующих рекомендаций АНА/ACC 2011 г. [Gersh и др., 2011] и ESC 2014 г. [Elliot и др., 2014], рассматриваются в качестве терапии первой линии у пациентов с ГКМП и симптоматической ФП (класс 1, уровень B-NR). Более длительные эпизоды ФП связаны с наибольшим риском. По данным Van Gelder и соавт., только эпизоды более 24 ч повышают риск [Gelder van и др., 2017]. Таким образом, при асимптомной ФП с эпизодами продолжительнее суток рекомендуются антикоагулянтная терапия независимо от показателя шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и прямые оральные антикоагулянты в качестве терапии первой линии (класс 1, уровень C-LD). Ввиду плохой переносимости ФП пациентами с ГКМП предпочтение часто отдается стратегии контроля частоты сердечных сокращений, эффективность которой подтвердили более поздние исследования [Januagy и др., 2014]. При контроле частоты сердечных сокращений (например, из-за выбора пациента, неэффективности или непереносимости антиаритмического препарата) рекомендованы недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы или их комбинация (класс 1, уровень C-LD).

Катетерная абляция играет важную роль в лечении ФП и трепетания предсердий (класс 2а, уровень B-NR). По данным метаанализа результаты катетерной абляции ФП у пациентов с ГКМП менее благоприятные, чем у пациентов без ГКМП: вдвое более высокий риск рецидива, более частая

необходимость повторных процедур и применения антиаритмических препаратов [Providencia и др., 2016]. Это объясняется тем, что пациенты с ГКМП имеют большую степень электрофизиологического и структурного ремоделирования. Ввиду меньшей эффективности катетерной аблации при ГКМП, по сравнению с общей популяцией ФП, хирургическая аблация является потенциальным вариантом, особенно для пациентов с показанием к септальной миоэктомии. Одно из исследований, представленных далее в диссертационной работе, продемонстрировало свободу от ФП 78 % через 24 мес. после одномоментной хирургической аблации, что свидетельствовало в пользу стратегии контроля ритма у пациентов с ГКМП и ФП, кому планируется септальная миоэктомия – класс 2а, уровень В-NR в рекомендациях АСС/АНА 2020 [Bogachev-Prokophiev и др., 2018; Ommen и др., 2020].

### Заключение

В обновленных рекомендациях АСС/АНА 2020г рассмотрены современные тактики ведения пациентов с ГКМП, ассоциированных с различными клиническими ситуациями на основании актуальных клинических исследований. Несмотря на существующие ограничения представленных исследований (небольшой период наблюдения, малое количество пациентов, наблюдательный или ретроспективный характер), сформулированные рекомендации улучшают прогноз и течение ГКМП. Результаты продолжающихся исследований в ближайшем будущем могут повысить безопасность и эффективность ведения пациентов с ГКМП. Сводные рекомендации по тактике хирургического лечения представлены в Таблице 6.

«Серой зоной» клинических рекомендаций по-прежнему осталась тактика хирургического ведения, например выбор между миоэктомией по Морроу или расширенной миоэктомией, запрет на первичное протезирование митрального клапана при выполнении септальной миоэктомии (например, по аналогии с рекомендациями по первичной митральной недостаточности), рекомендации по

применению клапан-сохраняющих методов коррекции SAM-индуцированной митральной недостаточности.

Таблица 6

## Рекомендации по выбору хирургических методов лечения

	ESC 2014	ACC/АНА 2020
СМ или АСА при обструктивной ГКМП и симптомах, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию	1B	1B
Приоритет СМ при наличии сопутствующей кардиальной патологии, требующей коррекции	1C	1B
Приоритет АСА при противопоказаниях к СМ ввиду тяжелой коморбидности или возраста	-	1C
Приоритет СМ у пациентов II–IV ФК по NYHA при: а) выраженной ЛГ, связанной с обструкцией ВОЛЖ; б) дилатации ЛП и $\geq 1$ пароксизма ФП; в) плохой переносимости физических нагрузок по данным тредмил-теста; г) детском или молодом возрасте и градиенте $> 100$ мм рт. ст.	-	2bB
СМ или АСА как альтернатива эскалации медикаментозной терапии	-	2bC
Абляция ФП во время СМ у пациентов с ГКМП и ФП	2bC	2aB
ОТС при симптоматических желудочковых тахикардиях, рефрактерных к медикаментозной терапии	2aB	1B
ОТС при выраженной СН с ФВЛЖ $< 50$ %	2aB	1C

ESC: Европейское общество кардиологов; ACC: Американский колледж кардиологии; АНА: Американская ассоциация сердца; СМ: септальная миоэктомия; АСА: алкогольная септальная абляция; ГКМП : гипертрофическая кардиомиопатия; СН: сердечная недостаточность; ЛГ: легочная гипертензия; ЛП: левое предсердие; ФК NYHA: функциональный класс по классификации Нью Йоркской ассоциации сердца; ВОЛЖ: выходной отдел левого желудочка; ФП: фибрилляция предсердий; ОТС: ортотопическая трансплантация сердца; ФВЛЖ: фракция выброса левого желудочка.

Как было отмечено ранее, результаты хирургической абляции фибрилляции предсердий в одной из следующих глав диссертационной работы послужили основой для обновления рекомендаций, которые были отражены в представленном руководстве 2020г по ведению пациентов с ГКМП.

Нераскрытой осталась тематика оценки риска и профилактики внезапной сердечной смерти после выполненной септальной миоэктомии, в связи с чем требуется проведение фундаментальных междисциплинарных научных исследований; ожидаются результаты международного исследования использования медикаментозной терапии Мавакамтенон как альтернативы хирургическому лечению.

## ГЛАВА II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ. АНАЛИЗ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ И ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОБСТРУКТИВНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

### 2.1 Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), как известно, является генетически детерминированным заболеванием с частотой встречаемости 0,2% в общей популяции [BJ Gersh и др., 2011], что в абсолютном выражении указывает на глобальную заболеваемость минимум 15 миллионов человек. У некоторых пациентов ГКМП проявляется симптомами хронической сердечной недостаточности, однако, большинство пациентов имеют бессимптомный характер заболевания [PM Elliott и др., 2014]. Патофизиология ГКМП включает формирование обструкции выводного отдела левого желудочка (ВОЛЖ), появление диастолической дисфункции, митральной недостаточности (МН), желудочковой тахикардии, а также синкопальных состояний или внезапной сердечной смерти [BJ Gersh и др., 2011; PM Elliott и др., 2014]. При неэффективности медикаментозной терапии гемодинамически значимой обструкции ВОЛЖ у тяжело симптомных пациентов стандартом хирургического лечения является миэктомия межжелудочковой перегородки (процедура Морроу), которая по некоторым исследованиям позволяет достичь лучшей элиминации обструктивного градиента, чем спиртовая редукция миокарда [Roop и др., 2017]. Тем не менее, процедура Морроу становится все менее популярной в европейских странах и Северной Америке, уступая место менее инвазивной алкогольной септальной абляции [Kim и др., 2016].

В декабре 2010 года в нашем Центре начат проспективный набор и включен первый пациент в базу данных инициированной программы хирургического лечения ГКМП в нашем Центре. Целью настоящего исследования является оценка

эффективности и безопасности хирургического лечения обструктивной ГКМП. В настоящей главе будет представлен анализ непосредственных и отдаленных результатов септальной миэктомии в нашем Центре.

## 2.2 Методология и методы исследования

Набор пациентов в исследование осуществлялся сплошной выборкой проспективно с последующим периодом наблюдений по мере поступления на плановое оперативное лечение по поводу обструктивной ГКМП в период с 2011 по 2017 гг (рис. 21).

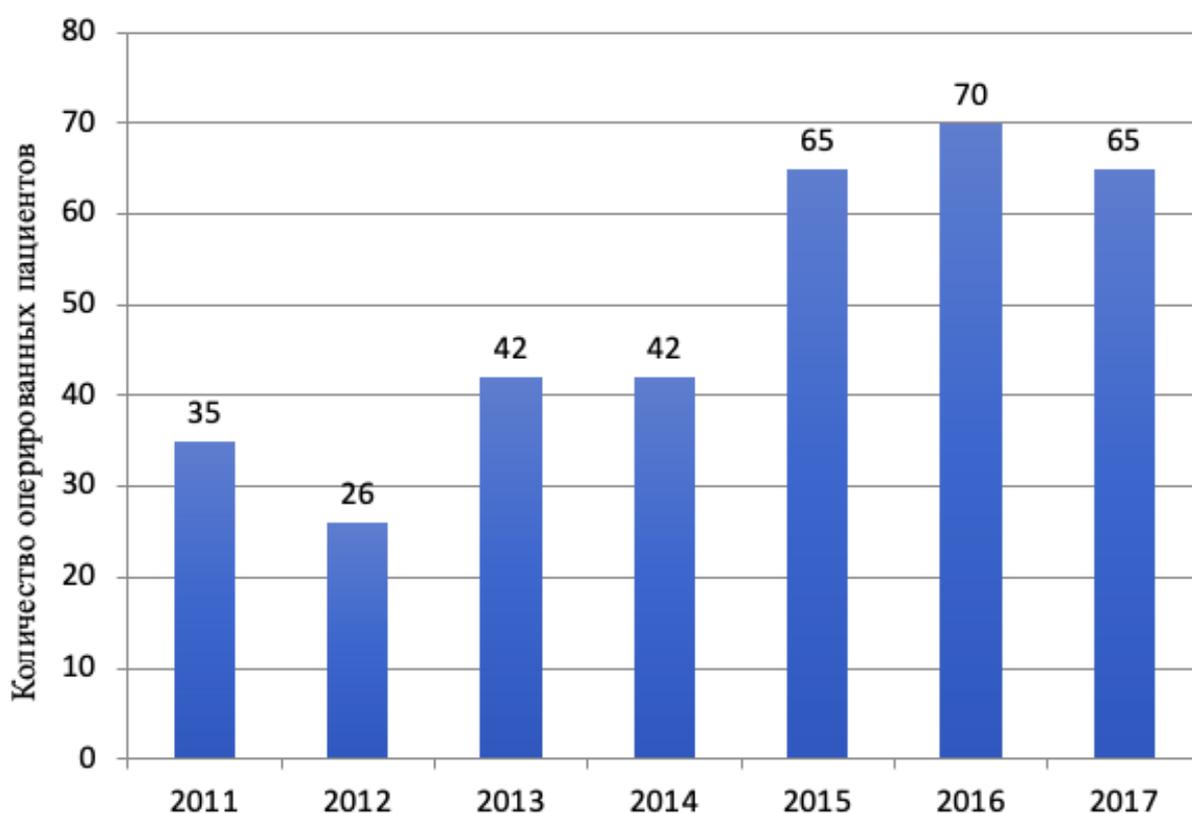


Рисунок 21. Распределение по годовым периодам набора пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (в декабре 2010 г был включен первый пациент, выписан и отражен в статистике за 2011г)

Все пациенты до госпитализации получали оптимальную медикаментозную терапию селективными бета-блокаторами и/или блокаторами кальциевых каналов. В анализ включены пациенты, достигшие возраста 18 лет и имеющие

подтверждённую данными ЭхоКГ и/или МРТ сердца гипертрофию межжелудочковой перегородки (МЖП) более 15мм. Каждый включенный пациент имел показания для выполнения септальной миоэктомии: ГКМП с градиентом давления в ВОЛЖ  $\geq 50$  мм рт.ст. Пациенты, кому требовалось одномоментное протезирование или пластика аортального клапана в исследование не включались.

Экспертный совет одобрил проведение клинического исследования, учитывая ретроспективный характер, подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании не требовалось. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской Декларацией.

Первичной конечной точкой исследования выбрана 30-дневная летальность. Вторичные точки исследования: отдаленная выживаемость, свобода от внезапной сердечной смерти, свобода от возврата фибрилляции предсердий (ФП), трепетания предсердий (ТП), предсердной тахикардии (ПТ), резидуальный градиент давления ВОЛЖ, резидуальная МН, резидуальный SAM-синдром, частота имплантации электрокардиостимуляторов по поводу дисфункции синусового узла и полной атриовентрикулярной блокады.

Тяжесть МН оценивалась и определялась в соответствии с Рекомендациями Европейского общества эхокардиографии [P Lancellotti и др., 2010].

Задачи исследования включали оценку ранней летальности; оценку отдаленной выживаемости в сравнении с сопоставленной по полу и возрасту общей популяцией, оценку риска внезапной сердечной смерти; общую оценку эффективности септальной миоэктомии по остаточному градиенту ВОЛЖ, МН, SAM-синдрому; оценку ближайших и отдаленных результатов процедуры одномоментной хирургической абляции ФП, а также анализ факторов риска имплантации электрокардиостимулятора и рецидива предсердных тахиаритмий.

Нулевая гипотеза исследования относительно эффективности миоэктомии гласит об отсутствии влияния септальной миоэктомии на градиент давления в ВОЛЖ. При отклонении нулевой гипотезы принимается альтернативная гипотеза о влиянии септальной миоэктомии на градиент давления ВОЛЖ.

### **2.3 Наблюдение и ведение пациентов в послеоперационном периоде**

Всем пациентам перед выпиской из стационара выполнялась контрольная трансторакальная ЭхоКГ. Последующие наблюдения осуществлялись через 6-12 мес и далее ежегодно. В случаях, если пациент не мог явиться для ежегодного наблюдения в поликлинику Института, оценка отделенных результатов осуществлялась дистанционно по телефону или интернету путем непосредственного обращения к пациенту, его ближайшим родственникам, указанным пациентом в информированном согласии, или кардиологу по месту жительства. Результаты ЭхоКГ полученные извне анализировались с учетом принятых в исследовании критериев. Последний период клинических наблюдений осуществлялся посредством телефонного контакта и закрыт в сентябре 2018 года.

Ацетилсалициловая кислота в низких дозах назначалась всем пациентам в группе сохранения МК для профилактики тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде при условии наличия синусового ритма, подтвержденного данными суточного ЭКГ-мониторирования. Пациентам с механическими клапанами сердца назначалась пожизненная терапия антикоагулянтами непрямого действия (Варфарин) с целевым уровнем международного нормализованного отношения (МНО) в интервале от 2,5 до 3,5.

### **2.4 Технологическая карта процедуры**

Во всех случаях выполнялась срединная стернотомия для доступа к сердцу. Интраоперационная чреспищеводная ЭхоКГ (Philips iE33, Philips Ultrasound Inc., PA, USA) выполнялась всем пациентам после индукции анестезии для оценки изменений на МК и моделирования адекватной длины и глубины резекции МЖП. Для защиты миокарда использовался готовый охлажденный кристаллоидный раствор (Custodiol® НТК Solution, Dr Franz Köhler Chemie, Alsbach-Hahnlein, Germany) подаваемый через корневую канюлю для антеградной кардиоopleгии. Для оптимальной экспозиции и выполнения миоэктомии применялась поперечная аортотомия. В начальном периоде становления программы хирургического лечения ГКМП в Центре использовалась классическая миоэктомия по Morrow

представляющая собой зону резекции в виде двух параллельных линий резекции в базальном отделе МЖП, которая была в последствии вытеснена расширенной миоэктомией [Messmer, 1994; Morrow, 1978; Schaff, Said, 2012].

При наличии фиброзных изменений вторичных хорд передней створки и/или аномалий папиллярных мышцы, после проведения клинического исследования, представленного в одной из глав диссертации, рутинно выполнялись трансортальные вмешательства на подклапанных структурах МК, как было представлено ранее [P Ferrazzi и др., 2015].

У части пациентов с удлинённой передней створкой (>25мм в диастолу) и SAM-индуцированной гемодинамически значимой МН (2-3 степени) выполнялась пластика МК край-в-край, по способу описанному в соответствующей главе диссертационной работы.

Протезирование МК по технологиям, описанным в соответствующих главах диссертационной работы после окончания клинического исследования и получения результатов мета-анализа литературных данных, выполнялось только как вынужденная мера.

Хирургическая абляция ФП выполнялась с помощью криозонда cryoICE® (AtriCure, Inc., Cincinnati, Ohio, USA) в сочетании или без использования биполярного радиочастотного зажима Isolator® Synergy™ (AtriCure, Inc., Cincinnati, Ohio, USA). Выключение ушка ЛП двойным обвивным швом нитью 4/0 выполнялось во всех случаях.

Для оценки прямого градиента давления в полости ЛЖ и восходящей аорты использовался инвазивный мониторинг через корневую кардиоплегическую канюлю и подключичный катетер, предварительно заведенный под контролем зрения перед герметизацией аорты через аортотомный доступ и отверстие аортального клапана в полость ЛЖ. Контрольная чреспищеводная ЭхоКГ после отключения искусственного кровообращения рутинно использовалась для оценки изменений гемодинамики после миоэктомии.

В последующих главах в соответствующих разделах будут представлены особенности рассматриваемых хирургических методов.

## 2.5 Статистический анализ

Сбор данных для статистического анализа осуществлялся проспективно.

Проверка гипотезы о нормальности распределения признаков производилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Условие равенства дисперсий распределений признаков проверялось с помощью расчета критерия Левена.

Для описательной статистики количественных нормально распределенных признаков с равенством дисперсий использовались параметрические методы: вычисление средних значений и стандартных отклонений; для количественных признаков с распределением отличным от нормального и качественных порядковых признаков использовались непараметрические методы – вычисление медиан и соответствующий интервал между 25 и 75 перцентилями (Q1;Q3); для качественных номинальных признаков – относительные частоты в процентах.

Для определения достоверности различий парных сравнений применялся: в группах номинальных данных - непараметрический критерий МакНемара; в группах порядковых данных – непараметрический критерий знаков Уилкоксона; в группах непрерывных данных – парный t-критерий (при нормальном распределении признака), или непараметрический критерий знаков Уилкоксона (при распределении отличным от нормального).

Для определения достоверности различий межгрупповых (независимых) сравнений применялся: в группах номинальных данных – критерий хи-квадрат; в группах порядковых данных – непараметрический U-критерий Манна-Уитни; в группах непрерывных данных – критерий Стьюдента (при нормальном распределении признака) или непараметрический U-критерий Манна-Уитни (при распределении отличным от нормального).

Сравнительный анализ кривых выживаемости, внезапной сердечной смерти, возврата предсердных тахикардий (ФП, ТП, ПТ) проводился с помощью лог-рангового критерия, что графически выражалось по методу Каплан-Мейер, результаты представлены с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Регрессия пропорциональных рисков Кокса использовалась для оценки связи между одной и более непрерывными или категориальными переменными и

временем до наступления неблагоприятного события. Для определения факторов риска 30-дневной летальности, имплантации электрокардиостимуляторов использовался логистический регрессионный анализ. Критерием для отбора переменных в многофакторный анализ был уровень значимости  $p < 0,2$  (или известная клиническая значимость предполагаемого фактора) с элиминацией обратным шагом  $p < 0,1$ . Для определения порогового значения размера ЛП как фактора риска возврата ФП, ТП, ПТ применялся ROC-анализ. Для Сравнения общей выживаемости после септальной миоэктомии с выживаемостью сопоставимой по полу и возрасту общей популяции использовались данные из открытых источников Федеральной службы государственной статистики ([www.gks.ru](http://www.gks.ru)).

Уровень значимости для всех используемых методов установлен как  $p < 0,05$ . Анализ данных хирургического лечения проводился с помощью программ Stata/MP для MAC Версия 14 (StataCorp LP), SPSS Statistics для MAC Версия 23 (IBM Corp).

В последующих главах в соответствующих разделах будут изложены особенности статистических методов, используемых для анализа данных в зависимости от поставленных целей и задач отдельных клинических исследований.

## **2.6 Описательная характеристика пациентов**

Дооперационные описательные характеристики пациентов и сводные данные предоперационной эхокардиографии представлены в Таблице 7 и Таблице 8, соответственно. Средний возраст пациентов составил  $55,0 \pm 13,4$  лет, 44,9% мужского пола; 222 (64,4%) пациентов находились в III или IV ФК по NYHA, в то время как 19 (5,5%) – I ФК по NYHA. На момент госпитализации 222 (64,4%) пациентов продолжали получать медикаментозную терапию бета-блокаторами.

Более половины пациентов (59,7%) имели сопутствующую артериальную гипертензию, 13 (3,8%) пациентов имели перенесенный инсульт в анамнезе. Около трети пациентов (30,4%) страдали сопутствующей ишемической болезнью сердца, подтвержденную данными селективной коронарографии, в том числе 13 (3,8%)

пациентов с перенесенным ранее инфарктом миокарда, а у 18 (5,2%) ранее выполнялась чрескожные ангиопластика и стентирование коронарных артерий.

Таблица 7

## Дооперационные описательные характеристики пациентов

Характеристики	n=345
Возраст, лет	55,0±13,4
Мужской пол, <i>n</i> (%)	155 (44,9)
NYHA ФК I, <i>n</i> (%)	19 (5,5)
NYHA ФК II, <i>n</i> (%)	104 (30,1)
NYHA ФК III, <i>n</i> (%)	221 (64,1)
NYHA ФК IV, <i>n</i> (%)	1 (0,3)
Кардиовертер дефибриллятор, <i>n</i> (%)	4 (1,2)
Электрокардиостимулятор, <i>n</i> (%)	5 (1,5)
Спиртовая редукция миокарда, <i>n</i> (%)	18 (5,2)
Бета-блокаторы, <i>n</i> (%)	222 (64,4)
Антагонисты кальциевых каналов, <i>n</i> (%)	27 (7,83)
Амиодарон, <i>n</i> (%)	16 (4,6)
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%)	67 (19,4)
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	206 (59,7)
Ишемическая болезнь сердца, <i>n</i> (%)	105 (30,4)
Инфаркт миокарда в анамнезе, <i>n</i> (%)	13 (3,8)
Стентирование коронарных артерий в анамнезе, <i>n</i> (%)	18 (5,2)
Перенесенный инсульт, <i>n</i> (%)	13 (3,8)
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	33 (9,6)
Хроническая обструктивная болезнь легких, <i>n</i> (%)	9 (2,6)
Гемодиализ, <i>n</i> (%)	3 (0,9)
Пятилетний риск внезапной сердечной смерти, %	5,7±0,6

NYHA ФК: функциональный класс по классификации New-York Heart Association;

У четверых (1,2%) и пятерых (1,5%) пациентов были ранее имплантированы кардиовертер-дефибриллятор или постоянный электрокардиостимулятор.

## Сравнительные данные эхокардиографии до и после септальной миоэктомии

Параметры	До операции	К выписке	<i>p</i> уровень
Левое предсердие, мм	49,9±6,7	47,0±5,1	< 0,001
Правое предсердие, мм	50,1±5,8	50,1±6,2	0,905
КДР ЛЖ, мм	39,5±5,6	42,5±5,8	< 0,001
КДО ЛЖ, мл	73,9±22,8	82,7±26,5	< 0,001
ФВ ЛЖ, %	71,1±8,2	65,1±9,4	< 0001
МЖП, мм	24,5±4,6	19,3±4,3	< 0,001
Градиент ВОЛЖ, мм рт ст	83,4±24,2	16,2±8,5	< 0,001
SAM-синдром, <i>n</i> (%)	329 (95,4)	13 (3,9)	< 0,001
МН 1 степени, <i>n</i> (%)	75 (22,7)	271 (78,6)	< 0,001
МН 2-3 степени, <i>n</i> (%)	255 (73,9)	3 (0,9)	< 0,001
ТрН 2 степени, <i>n</i> (%)	36 (11,2)	24 (7,0)	0,105
Давление в ЛА, mm Hg	39,8±11,1	34,5±6,9	< 0,001

КДР ЛЖ: конечно-диастолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ: конечно-диастолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ: фракция выброса левого желудочка, МЖП: межжелудочковая перегородка, ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка, SAM-синдром: синдром передне-систолического движения, МН: митральная недостаточность, ТрН: трикуспидальная недостаточность, ЛА: легочная артерия

Практически у каждого пятого пациента (19,4%) встречалась ФП. У 18 (5,2%) пациентов ранее выполнялась спиртовая редукция миокарда с целью инвазивного лечения обструктивной формы ГКМП.

Представленная когорта пациентов имела умеренный пятилетний риск внезапной сердечной смерти ( $5,7 \pm 0,6\%$ ).

Средний размер левого предсердия по короткой оси составил  $49.9 \pm 6.7$  мм, фракция выброса левого желудочка  $71,1 \pm 8,2\%$ . Средняя толщина МЖП составила  $24,5 \pm 4,6$  мм рт ст, средний градиент в ВОЛЖ  $83,4 \pm 24,2$  мм рт ст, почти три четверти пациентов (73,9%) имели гемодинамически значимую МН, у 329 (95,4%) пациентов регистрировался положительный SAM-синдром.

## 2.7 Анализ гемодинамической эффективности миоэктомии

Динамика ЭхоКГ показателей отражена ранее в Таблице 8. Средний градиент в ВОЛЖ в покое после операции снизился с  $83,4 \pm 24,2$  мм рт ст до  $16,2 \pm 8,5$  мм рт ст к моменту выписки ( $p < 0,001$ ). После операции максимальная толщина МЖП уменьшилась до  $19,3 \pm 4,3$  мм рт ст ( $p < 0,001$ ), конечно-диастолический размер и объем левого желудочка статистически значимо увеличились до  $42,5 \pm 5,8$  мм и  $82,7 \pm 26,5$  мл, соответственно ( $p < 0,001$ ). Трое пациентов к моменту выписки имели гемодинамически значимую МН (умеренную или выраженную).

### Характеристики операционного периода

Случаев периоперационной летальности в представленной когорте не было. Классическая миоэктомия по Морроу и расширенная миоэктомия выполнены в 53,9% и 46,1% случаев (Таблица 9). Вмешательства на подклапанных структурах, включая трансортальную резекцию вторичных хорд передней створки выполнены у 167 пациентов (48,8%). Мобилизация папиллярных мышц выполнена в 161 (47,2%) случаях, их резекция – в 22 (6,4%). Средняя масса резецированного миокарда составила  $5,8 \pm 3,1$  г. У 67 (19,4%) пациентов выполнена одномоментная хирургическая абляция ФП. В 26 (7,5%) случаев выполнена аннулопластика МК на гибком опорном кольце. В 54 (15,7%) случаях выполнялось протезирование МК. После отключение ИК среднее значение пикового градиента давления в ВОЛЖ по данным прямой тензиометрии составило  $7,6 \pm 4,9$  мм рт ст, а по данным чреспищеводной ЭхоКГ –  $13,4 \pm 6,9$  мм рт ст. У 38 (11,0%) пациентов потребовалось возобновление искусственного кровообращения с целью коррекции

значимой (от умеренной к выраженной) МН, в том числе у 17 (11,3%) SAM-синдром, дефект МЖП – у 3 (0,9%), разрыв боковой стенки ЛЖ – в 2 (0,6%) случаев.

Таблица 9

## Интраоперационные данные

Параметры	n (%)
Миоэктомия по Морроу, n (%)	186 (53,9)
Расширенная миоэктомия, n (%)	159 (46,1)
Масса резецированного миокарда, г	5,8 ± 3,1
Резекция добавочной папиллярной мышцы, n (%)	22 (6,4)
Мобилизация папиллярных мышц, n (%)	161 (47,2)
Резекция вторичных хорд, n (%)	167 (48,8)
Длительность искусственного кровообращения, мин	100,3 ± 52,2
Длительность окклюзии аорты, мин	69,6 ± 37,9
Дефект межжелудочковой перегородки, n (%)	3 (0,9)
Разрыв боковой стенки левого желудочка, n (%)	2 (0,6)
Повторное вмешательство, n (%)	38 (11,0)
Протезирование митрального клапана, n (%)	54 (15,7)
Пластика митрального клапана на опорном кольце, n (%)	26 (7,5)
Пластика трикуспидального клапана, n (%)	5 (1,5)
Аортокоронарное шунтирование, n (%)	29 (8,4)
Хирургическая абляция фибрилляции предсердий, n (%)	67 (19,4)
Инвазивный градиент давления ВОЛЖ, мм рт ст	7,6 ± 4,9
Ультразвуковой градиент давления ВОЛЖ, мм рт ст	13,4 ± 6,9
SAM-синдром, n (%)	17 (11,3)
Умеренная митральная недостаточность, n (%)	34 (9,9)
Выраженная митральная недостаточность, n (%)	2 (0,6)

ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка, SAM-синдром: синдром передне-систолического движения митрального клапана

## 2.8 Анализ безопасности

В течение первых 30 дней после операции погибли 6 (1,7%) пациентов. Возраст погибших пациентов – женщин составил 69, 66, 58, 61 и 61 лет, мужчин – 65 лет,

среди которых пятеро подвергались одномоментному протезированию МК (Таблица 10).

Таблица 10

Непосредственные результаты хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии

Исходы	n (%)
30-дневная летальность, <i>n</i> (%)	6 (1,7)
Кровотечение, потребовавшее ревизии, <i>n</i> (%)	9 (2,6)
Перикардит, потребовавший пункции, <i>n</i> (%)	6 (1,7)
Острая почечная недостаточность, потребовавшая заместительной почечной терапии, <i>n</i> (%)	13 (3,8)
Имплантация постоянного электрокардиостимулятора, <i>n</i> (%):	29 (8,4)
Полная атриовентрикулярная блокада, <i>n</i> (%)	24 (7,0)
Стойкая дисфункция синусового узла, <i>n</i> (%)	5 (1,4)
Геморрагический инсульт, <i>n</i> (%)	1 (0,3)
Пластика дефекта межжелудочковой перегородки, <i>n</i> (%)	1 (0,3)

Причинами смерти явились геморрагический инсульт ( $n=1$ ), инфаркт миокарда ( $n=3$ ), полиорганная недостаточность ( $n=1$ ), тампонада перикарда после разрыва боковой стенки левого желудочка ( $n=1$ ).

По данным проведенного логистического регрессионного анализа предикторов ранней 30-дневной летальности не выявлено (Таблица 11).

Девяти пациентам (2,6%) выполнялась ревизия грудной клетки по поводу продолжающегося внутригрудного кровотечения. У 13 (3,8%) пациентов в раннем послеоперационном периоде развилась острая почечная недостаточность, потребовавшая инициации заместительной почечной терапии. Шестерым (1,7%) пациентам потребовалось выполнение пункции перикарда по Марфану вследствие развития сдавливающего экссудативного перикардита.

Одновариантная модель логистического регрессионного анализа 30-дневной летальности после септальной миоэктомии

Факторы риска	ВР (95% ДИ)	p уровень
NYHA ФК III - IV	2,81 (0,32-24,3)	0,298
Фибрилляция предсердий	0,83 (0,09-7,20)	0,861
Толщина МЖП	0,86 (0,68-1,09)	0,203
Градиент ВОЛЖ	0,98 (0,95-1,02)	0,264
Расширенная миоэктомия	2,37 (0,43-13,3)	0,306
Протезирование МК	1,08 (0,12-9,42)	0,946
АКШ	2,21 (0,25-19,61)	0,512
Процедура MAZE	1,41 (0,16-12,40)	0,763
Распределение по хирургам	1,59 (0,32-7,98)	0,576
Длительность ИК	0,99 (0,97-1,01)	0,507
Длительность ОА	0,99 (0,97-1,02)	0,557
Повторный ИК	1,63 (0,19-14,35)	0,675

ВР: вероятность риска; ДИ: доверительный интервал; NYHA ФК: функциональный класс по классификации New-York Heart Association; МЖП: межжелудочковая перегородка; ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка; МК: митральный клапан; АКШ: аортокоронарное шунтирование. ИК: искусственное кровообращение, ОА: окклюзия аорты

В раннем послеоперационном периоде 29 (8,4%) пациентам потребовалась имплантация постоянного водителя ритма, в том числе в 24 (7,0%) случаях по причине развития полной атриовентрикулярной блокады и в 5 (1,4%) случаях – по поводу непреходящей дисфункции синусового узла. Многофакторный логистический регрессионный анализ выявил, что протезирование МК с ВР 3,32 (95%ДИ 1,18-9,34,  $p=0,023$ ) и распределение по хирургам с ВР 3,6 (95%ДИ 1,41-9,18,  $p=0,007$ ) являются независимыми факторами риска имплантации электрокардиостимулятора (Таблица 12).

Отчет об однофакторном и многофакторном логистическом регрессионном анализе факторов риска имплантации электрокардиостимулятора после септальной миоэктомии

Фактор риска	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ВР (95% ДИ)	р уровень	ВР (95% ДИ)	р уровень
Мужской пол	0,34 (0,12-0,94)	0,038	0,36 (0,13-1,03)	0,056
NYHA ФК III или IV	0,97 (0,39-2,38)	0,924	-	-
Спиртовая абляция	0,86 (0,11-6,76)	0,881	-	-
Фибрилляция предсердий	0,39 (0,09-1,74)	0,169	0,17 (0,02-1,60)	0,123
Толщина МЖП	0,99 (0,91-1,01)	0,926	-	-
Градиент ВОЛЖ	1,00 (0,99-1,01)	0,745	-	-
Расширенная миоэктомия	0,97 (0,41-2,32)	0,951	-	-
Протезирование МК	2,74 (1,06-7,08)	0,049	3,32 (1,18-9,34)	0,023
Процедура MAZE	0,69 (0,15-3,05)	0,606	2,30 (0,24-22,4)	0,473
Распределение по хирургам	2,96 (1,21-7,26)	0,015	3,60 (1,41-9,18)	0,007

ВР: вероятность риска; ДИ: доверительный интервал; NYHA ФК: функциональный класс по классификации New-York Heart Association; МЖП: межжелудочковая перегородка; ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка; МК: митральный клапан.

Усредненный годовой показатель частоты имплантации электрокардиостимуляторов после септальной миоэктомии с 2011 по 2017 гг статистически значимо снизился с 17,1% до 3,1%, соответственно,  $p=0,015$  (Рис. 22)

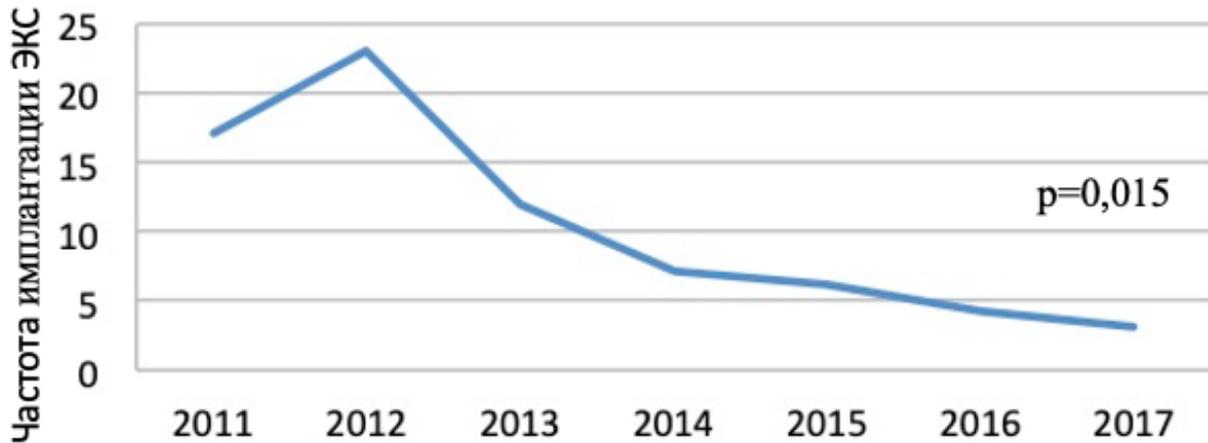


Рисунок 22. Показатели имплантации электрокардиостимуляторов (ЭКС) по годовым периодам.

## 2.9 Оценка отдаленных результатов

Из 345 включенных в исследование пациентов, 329 (95,4%) были доступны для клинических наблюдений (рис. 23).

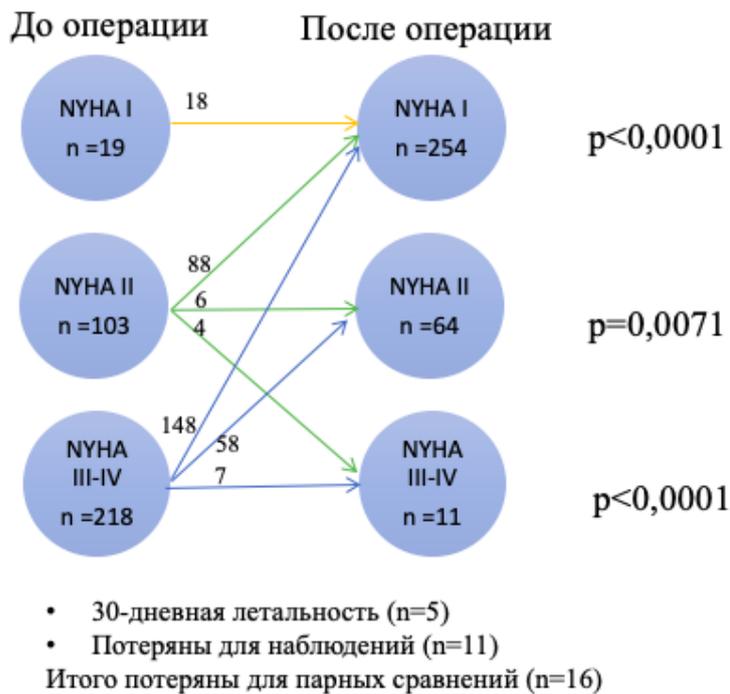


Рисунок 23. Динамика ФК по NYHA до и после оперативного лечения

Из их числа 254 (77,2%) пациентов имели I ФК по NYHA, 64 (19,5%) были во II ФК по NYHA, 11 (3,3%) – III ФК по NYHA. При анализе парных сравнений выявлены статистически значимые изменения до и после хирургического лечения

по I-III функциональным классам (рис. 3); единственный пациент исходно IV ФК для удобства представлен на схеме вместе с III ФК, после операции перешел во II ФК. Таким образом, из 318 пациентов исходно II-IV ФК, доступных для наблюдения, 94,5% пациентов улучшили свой функциональный статус после операции, а все пациенты исходно I ФК не показали ухудшения функционального статуса в послеоперационном периоде.

Из 10 погибших за весь период наблюдений пациентов, семерым выполнялось протезирование МК во время септальной миэктомии. Причинами летальных исходов в когорте пациентов после протезирования МК стали отек легких после тромбоза механического клапана сердца в трех случаях, тромбоэмболические осложнения – два случая, внезапная сердечная смерть – два случая. В остальной выборке погибших пациентов было два случая внезапной сердечной смерти и один случай смерти по не сердечным причинам. Общая выживаемость в средний период наблюдений 38 мес составила  $97,0 \pm 1,0\%$ , 95%ДИ 94,1-98,4% (Рис. 24).

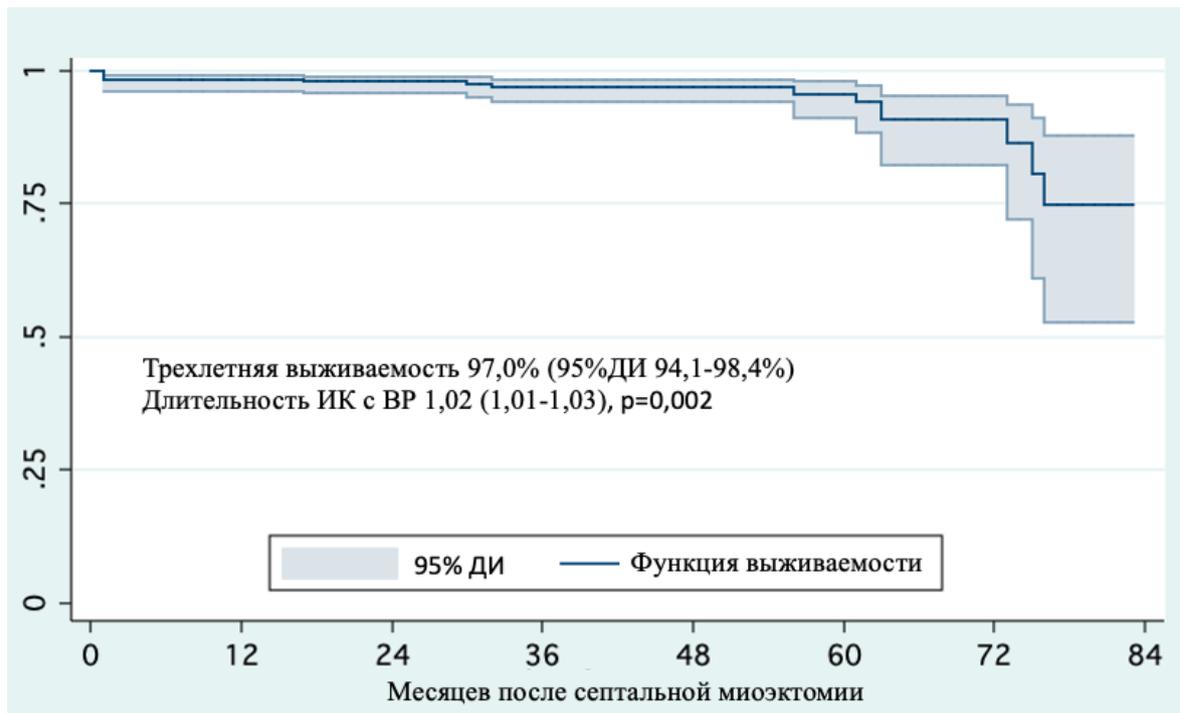


Рисунок 24. Значения оценок Каплана-Майера частоты выживания после септальной миэктомии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.

Пятилетний риск внезапной сердечной смерти составил 1,94% (95% ДИ 0-5,75%). Свобода от внезапной сердечной смерти через 6 лет после операции составила  $98,08 \pm 1,9\%$  с 95%ДИ 87,1-99,7% (рис. 25).

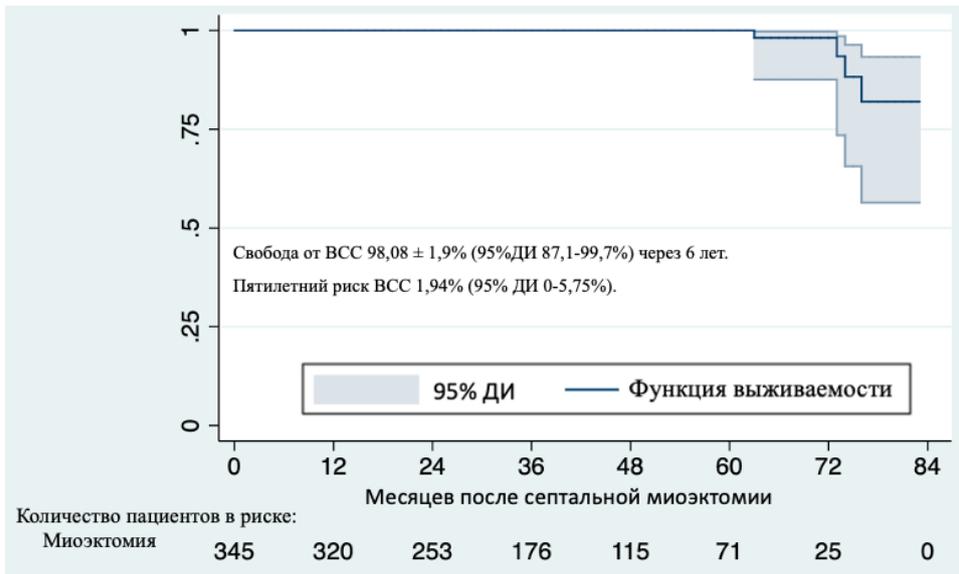


Рисунок 25. Свобода от внезапной сердечной смерти в отдаленном периоде наблюдений после септальной миоэктомии.

Значения оценок Каплана-Майера частоты выживания наших больных в течение пяти лет после септальной миоэктомии для когорты с одномоментным протезированием МК оказались равными  $90,1 \pm 4,9\%$  (95%ДИ 74,8-96,3%) и  $97,7 \pm 1,0\%$  (95%ДИ 94,7-98,9%) для выборки без протезирования МК (рис. 26). Лог-ранговый критерий не выявил статистически значимое различие по частоте выживания с течением времени ( $p=0,461$ ).

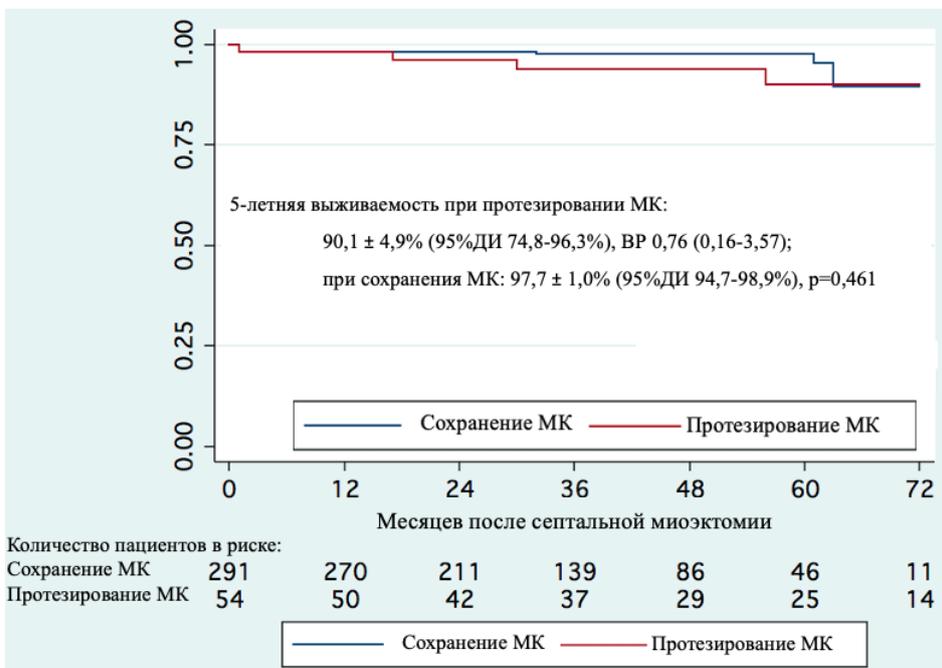


Рисунок 26. Выживаемость больных гипертрофической кардиомиопатией в течение пяти лет после септальной миоэктомии с протезированием МК и без протезирования МК.

Общая 5-летняя выживаемость (рис. 27) пациентов составила  $95,7 \pm 1,7\%$  (95%ДИ 90,0-97,9%), лог-ранговый критерий не выявил статистически значимое различие по частоте выживания с течением времени от общей популяции в России, сопоставленной по полу и возрасту ( $p=0,109$ ). Дальнейшее исследование, проведенное с помощью регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса для контроля за действием хирургического лечения, показало, что пациенты с большей длительностью искусственного кровообращения (на каждую 1 минуту) умирали в 1,02 раза чаще (95%ДИ для отношения риска 1,01-1,03,  $p=0,002$ , Таблица 13).

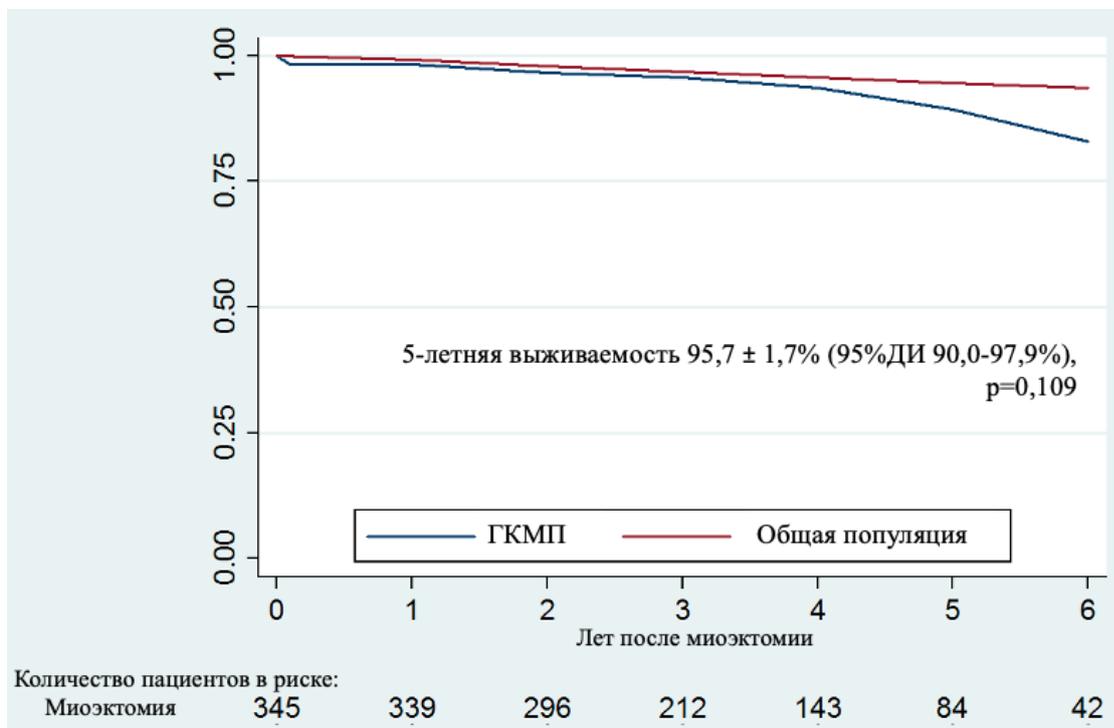


Рисунок 27. Выживаемость больных гипертрофической кардиомиопатией в течение пяти лет после септальной миоэктомии по сравнению с сопоставимой по полу и возрасту общей популяцией в России.

Проведенный ROC-анализ не выявил пороговое значение длительности искусственного кровообращения, определяющего более высокий риск отдаленной летальности (площадь под кривой – AUC 0,762, 95%ДИ 0,565-0,959,  $p=0,005$ , рис. 28).

Отчет о регрессионном анализе пропорциональных рисков Кокса отдаленной летальности после септальной миоэктомии у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Фактор риска	Однофакторная модель		Многофакторная модель, $p = 0,023$ , $\chi^2=23,61$	
	ВР (95% ДИ)	p уровень	ВР (95% ДИ)	p уровень
NYHA ФК III или IV	0,56 (0,19-1,61)	0,288	0,51 (0,14-1,77)	0,286
Спиртовая редукция	0,62 (0,08-4,83)	0,627	0,46 (0,04-5,53)	0,538
Фибрилляция предсердий	1,39 (0,44-4,32)	0,580	1,42 (0,22-9,19)	0,716
Толщина МЖП	0,93 (0,80-1,06)	0,251	0,89 (0,75-1,05)	0,177
Градиент ВОЛЖ	0,99 (0,97-1,01)	0,418	0,99 (0,97-1,01)	0,433
Расширенная миоэктомия	5,32 (1,08-26,18)	0,022	4,40 (0,71-27,0)	0,110
Протезирование МК	1,50 (0,50-4,47)	0,472	0,76 (0,16-3,57)	0,723
Процедура MAZE	2,62 (0,71-9,64)	0,185	0,86 (0,75-1,05)	0,177
Распределение по хирургам	1,02 (0,37-2,79)	0,974	0,93 (0,27-3,28)	0,914
Длительность ИК	1,01 (1,00-1,02)	<0,001	1,02 (1,01-1,03)	0,002
Длительность ОА	1,01 (1,00-1,02)	0,033	0,98 (0,97-1,00)	0,137
Повторная ОА	3,39 (1,21-9,48)	0,030	1,05 (0,17-6,28)	0,959

ВР: вероятность риска; ДИ: доверительный интервал; NYHA ФК: функциональный класс по классификации New-York Heart Association; МЖП: межжелудочковая перегородка; ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка; МК: митральный клапан; ИК: искусственное кровообращение, ОА: окклюзия аорты

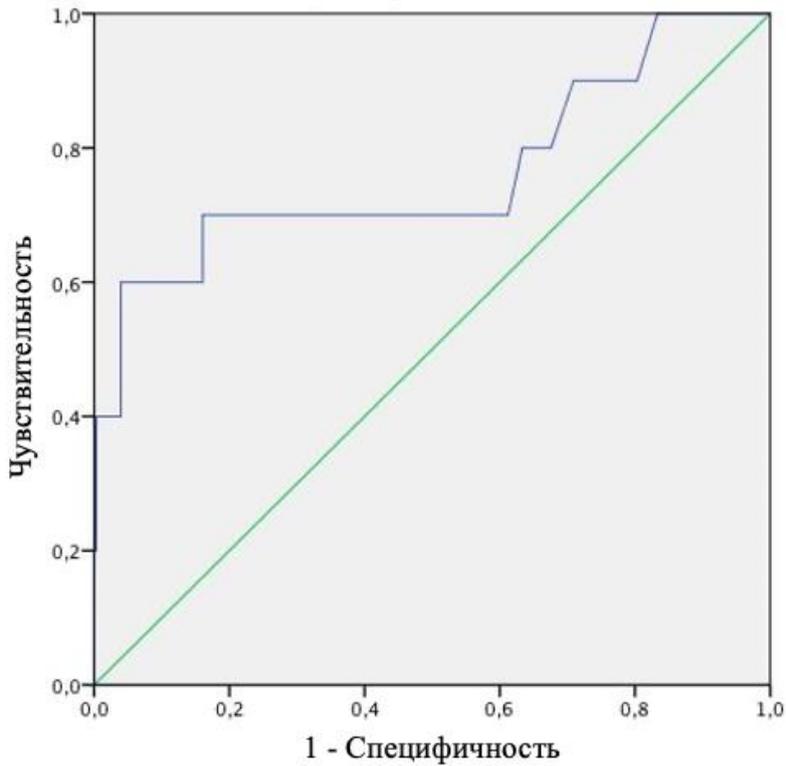


Рисунок 28. ROC-кривая длительности искусственного кровообращения, определяющей риск отдаленной летальности (площадь под кривой – AUC 0,762, 95%ДИ 0,565-0,959,  $p=0,005$ )

Длительность искусственного кровообращения и пережатия аорты в нашей выборке уменьшалась с накоплением хирургического опыта (рис. 29).



Рисунок 29. Динамика длительности искусственного кровообращения (ИК) и окклюзии аорты (ОА) в развертке по годовым периодам, требуемых для выполнения изолированной септальной миозэктомии

По данным последнего клинического наблюдения не выявлено ни одного пациента с градиентом давления в ВОЛЖ более 20 мм рт ст (в покое). Двое пациентов (0,6%) подверглись повторной открытой операции на сердце. Одному пациенту выполнено репротезирование МК по поводу инфекционного эндокардита митрального протеза через 5 лет после первичной операции. Второму пациенту через 6 месяцев после выписки выполнено закрытие ятрогенного дефекта МЖП, выявленного лишь на пятый день после первичной операции (по данным контрольной чреспищеводной ЭхоКГ дефект МЖП во время операции не визуализировался). Другой случай «скрытого» дефекта МЖП закрыт с помощью окклюдера через 10 мес после операции. В течение всего периода наблюдений троим (0,9%) пациентам выполнена имплантация кардиовертер-дефибриллятора и одному (0,3%) пациенту имплантирован постоянный двухкамерный электрокардиостимулятор (Таблица 14).

Таблица 14

Хирургические процедуры, выполненные после выписки из стационара за период наблюдений

Название процедуры	Частота выполнения
Имплантация электрокардиостимулятора, n (%)	1 (0,3)
Имплантация кардиовертер-дефибриллятора, n (%)	3 (0,9)
Катетерная абляция нарушений ритма сердца, n (%)	2 (0,6)
Транскатетерное закрытие дефекта межжелудочковой перегородки, n (%)	1 (0,3)
Пластика дефекта межжелудочковой перегородки заплатой, n (%)	1 (0,3)
Репротезирование митрального клапана, n (%)	1 (0,3)

За весь период наблюдений у шестерых (9,0%) из 67 пациентов после сочетанной хирургической абляции фибрилляции предсердий выявлены возвратные

предсердные тахикардии (фибрилляция, трепетание предсердий или предсердная тахикардия). У четверых пациентов восстановился и удерживался синусовый ритм в течение последующих наблюдений; у двоих пациентов сохранялась фибрилляция предсердий при последующих наблюдениях (длительно персистирующая). У данных пациентов выбрана стратегия контроля частоты сердечных сокращений. Значения оценок Каплана-Майера свободы от возвратных предсердных тахикардий без приема антиаритмических препаратов в течение пяти лет после септальной миоэктомии и сочетанной хирургической аблации фибрилляции предсердий оказались равными  $92,0 \pm 3,9\%$  (95%ДИ 79,5-97,0%, рис. 30).

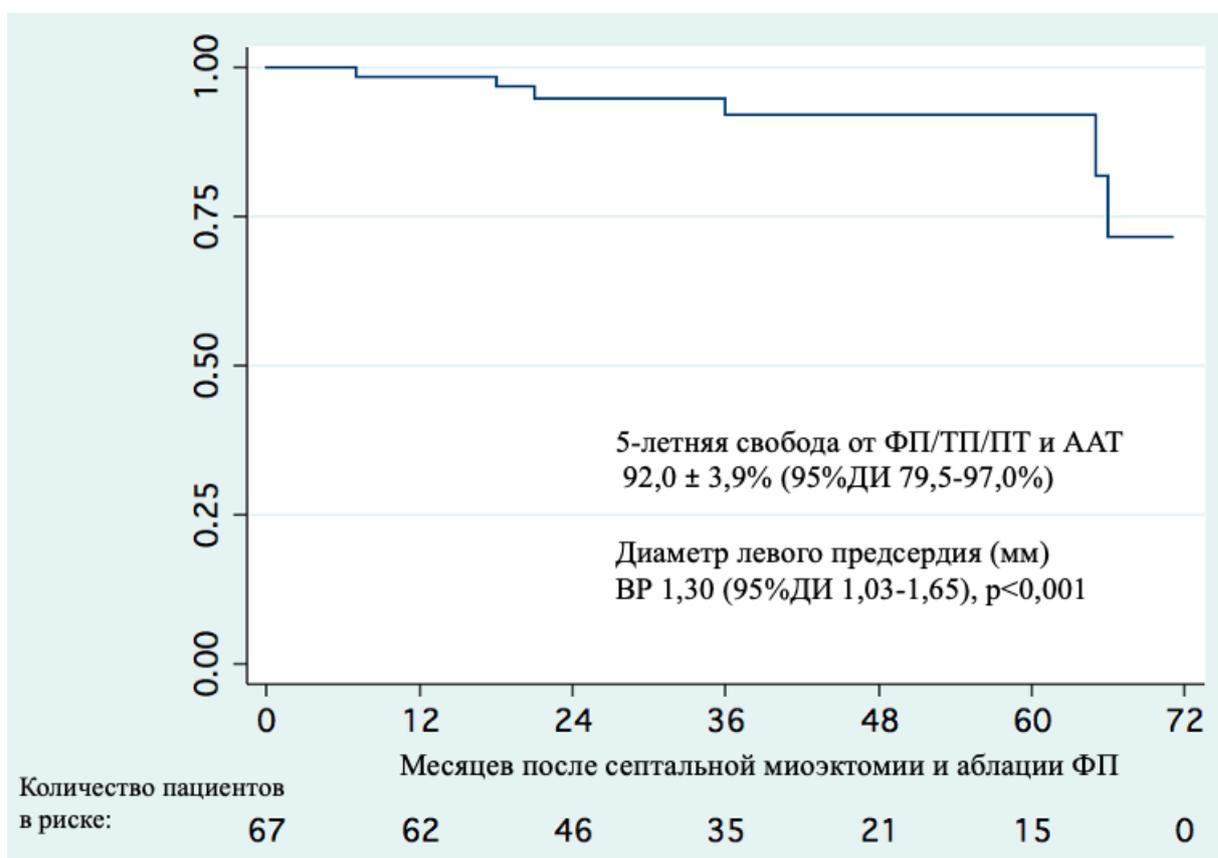


Рисунок 30. Значения оценок Каплана-Майера свободы от фибрилляции предсердий (ФП), трепетания предсердий (ТП), предсердной тахикардии (ПТ) и антиаритмической терапии (ААТ) больных гипертрофической кардиомиопатией в течение пяти лет после септальной миоэктомии и одномоментной хирургической аблации фибрилляции предсердий.

Среди пациентов, которые до операции имели правильный синусовый ритм и, соответственно, которым не выполнялась хирургическая аблация, у восьмерых

(2,9%) за период наблюдений зафиксирована впервые возникшие предсердные тахикардии. Из их числа типичное трепетание предсердий у двоих (0,7%) пациентов, кому впоследствии выполнена катетерная абляция с эффективным восстановлением синусового ритма; трое (1,1%) пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий, однако имеющие синусовый ритм большую часть времени по данным холтеровского мониторирования; и трое (1,1%) пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий.

Таким образом, общее количество предсердных нарушений ритма сердца, зарегистрированных в общей когорте – 14 (4,1%) случаев. По данным однофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса площадь поверхности тела с ВР 1,07 (95%ДИ 1,02-1,12,  $p=0,004$ ), длительно персистирующая фибрилляция предсердий с ВР 8,06 (95%ДИ 1,33-49,0,  $p=0,045$ ), размер левого предсердия по короткой оси с ВР 1,17 (1,04-1,30,  $p=0,008$ ) имели корреляцию с предсердными нарушениями ритма сердца. Распределение по хирургам, а также использование для процедуры MAZE криоабляции или источника радиочастотной энергии не показали статистически значимой взаимосвязи с нарушениями ритма в отдаленном послеоперационном периоде. В многофакторную модель также были включены исходный градиент давления ВОЛЖ и расширенная миоэктомия согласно принятому критерию для отбора переменных в многофакторный анализ с уровнем значимости  $p<0,2$ . По данным многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса единственным независимым фактором риска развития предсердных тахикардий (фибрилляции предсердий, трепетания предсердий, предсердной тахикардии) в отдаленном послеоперационном периоде после септальной миоэктомии в сочетании или без хирургической абляции фибрилляции предсердий у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией в нашей когорте являлся диаметр левого предсердия, измеренный в мм по короткой оси по данным ЭхоКГ с ВР 1,30 и 95%ДИ 1,03-1,65,  $p<0,001$  (Таблица 15).

Отчет о регрессионном анализе пропорциональных рисков Кокса развития фибрилляции предсердий, трепетания предсердий, предсердной тахикардии в отдаленном послеоперационном периоде после септальной миоэктомии у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией

Фактор риска	Однофакторная модель		Многофакторная модель, p = 0,023, $\chi^2=23,61$	
	ВР (95% ДИ)	p уровень	ВР (95% ДИ)	p уровень
Площадь поверхности тела	1,07 (1,02-1,12)	0,004	1,07 (0,99-1,16)	0,069
Длительно персистирующая ФП	8,06 (1,33-49,0)	0,045	22,6 (0,66-779,4)	0,084
Левое предсердие (короткая ось)	1,17 (1,04-1,30)	0,008	1,30 (1,03-1,65)	<0,001
Толщина МЖП	1,12 (0,87-1,43)	0,389		
Градиент ВОЛЖ	1,03 (0,99-1,06)	0,139	1,01 (0,95-1,07)	0,748
Расширенная миоэктомия	8,13 (0,79-83,70)	0,053	6,66 (0,41-105,9)	0,180
Протезирование МК	0,37 (0,42-3,25)	0,324		
Криоабляция	2,72 (0,39-18,55)	0,297		
Распределение по хирургам	0,94 (0,17-5,22)	0,944		

ВР: вероятность риска; ДИ: доверительный интервал; ФП: фибрилляция предсердий; МЖП: межжелудочковая перегородка; ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка; МК: митральный клапан

Проведенный ROC-анализ выявил пороговое значение диаметра левого предсердия более 57,5мм с ВР 1,30 и 95%ДИ 1,03-1,65,  $p<0,001$ , определяющего более высокий риск фибрилляции предсердий, трепетания предсердий, предсердной тахикардии с 83,3% чувствительностью и 75,4% специфичностью (площадь под кривой – AUC 0,881, 95%ДИ 0,765-0,997,  $p<0,002$ , рис. 31).

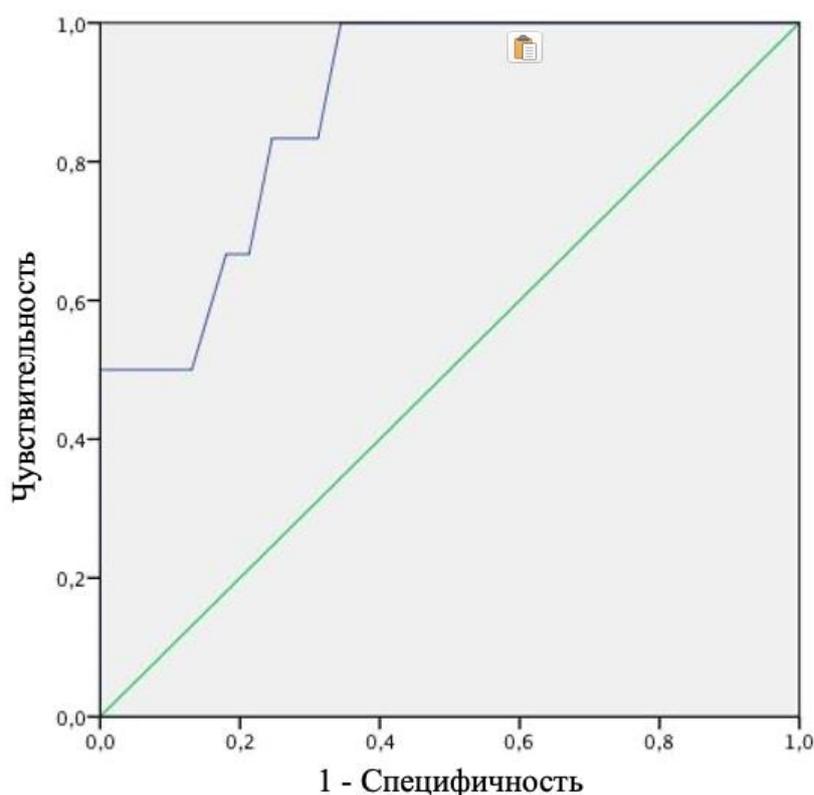


Рисунок 31. ROC-кривая диаметра левого предсердия, определяющего более высокий риск фибрилляции предсердий, трепетания предсердий, предсердной тахикардии с 83,3%; чувствительностью и 75,4% специфичностью (площадь под кривой – AUC 0,881, 95%ДИ 0,765-0,997,  $p < 0,002$ ).

## 2.10 Дискуссия

В эру прогресса менее инвазивных транскатетерных технологий септальной аблации, создание de novo программ хирургического лечения ГКМП с первого взгляда может показаться нелогичным. В течение представленного 7-летнего периода становления программы хирургического лечения ГКМП наш Центр стал крупнейшим в России по ежегодному объему оказываемой медицинской помощи в России с прогрессивным увеличением количества оперируемых пациентов, в то время как спиртовая редукция миокарда практически сошла на нет, и выполняется по ограниченным показаниям, преимущественно у пациентов высокого хирургического риска. В настоящее время септальная миозектомия выполняется практически во всех случаях тяжелой симптомной обструктивной ГКМП, когда польза от операции превышает ее риски. В настоящей главе представлен опыт хирургического лечения 345 пациентов с ГКМП, включенных в исследование

методом сплошной выборки. Следует принимать во внимание кривую обучения хирургическим технологиям, предпочтения хирурга тем или иным доступным технологиям, а также модификации данных технологий, поэтому в Дискуссии отдельно рассмотрим некоторые аспекты, оказавшими влияние на становление хирургической программы лечения ГКМП в нашем Центре.

В приведенном анализе на общей выборке из 345 пациентов протезирование МК не было ассоциирована с худшей отдаленной летальностью, как было показано в рандомизированном анализе данных (Глава III), что может быть связано с влиянием множества неучтенных факторов, присущих ретроспективному анализу общего массива данных; отсутствие различий по госпитальной летальности более вероятно связано с малым размером выборки. Тем не менее, с увеличением размеры выборки с течением времени, с целью разработки практических рекомендаций на будущее мы провели апостериорный анализ вне рамок данного клинического исследования, который будет представлен в одной из последующих глав диссертационной работы.

В представленной главе мы также не выполняли прямого сравнения результатов классической и расширенной миозэктомии. Выбор той или иной хирургической технологии до настоящего времени не определен актуальными российскими и международными клиническими рекомендациями, в том числе и в нашей рутинной практике определяется исходя из персонального опыта (предпочтения) хирурга. Мы убеждены, что обструкция ВОЛЖ, обусловленная локальной базальной гипертрофией МЖП, может быть эффективно устранена миозэктомией по Морроу. Однако, опыт и знания от одного из ведущих хирургов Hartzell Schaff, перенятые после посещения Клиники Мейо оказали влияние на повседневную практику; со временем расширенная миозэктомия стала выполняться в подавляющем большинстве случаев. Сейчас расширенная миозэктомия воспринимается нами как ключевой фактор в достижении успеха хирургического лечения пациентов с ГКМП. В начале становления хирургической программы в 2011 г после визита в наш Центр ведущих специалистов по лечению ГКМП из Италии Paolo Ferrazzi и Paolo Spirito, мы инициировали собственное пилотное исследование, а после

рутинно внедрили в клиническую практику сочетанные вмешательства на подклапанных структурах МК у пациентов с умеренной и выраженной МН.

В первые годы становления программы хирургического лечения ГКМП в нашем Центре можно отметить относительно высокую частоту имплантации электрокардиостимуляторов в ранний послеоперационный период, например в 2011 г – 17%, в 2013 г – 23%, что также может восприниматься как серьезный недостаток и причиной ограничения распространения хирургического лечения ГКМП в пользу все той же спиртовой редукции. Однако, следует принимать во внимание малое количество пациентов, включенных в данные периоды, следовательно, оценка данных результатов описательной статистики не репрезентативна. Важно отметить, что независимыми факторами риска являлись одномоментное протезирование МК и распределение по хирургам, а не расширенная миоэктомия, что косвенно свидетельствует в пользу безопасности последней. Как было представлено в соответствующих главах диссертации, в настоящее время мы не рекомендуем и не выполняем первичное протезирование МК. Как следует из приведенного анализа, частота имплантации электрокардиостимуляторов из года в год прогрессивно снижалась и достигла показателя 3,1% ( $p=0,015$ ).

Несмотря на то, что отдаленная выживаемость пациентов после септальной миоэктомии оказалось высокой и сопоставимой с общей популяцией, многофакторный регрессионный анализ Кокса показал ассоциацию между длительностью искусственного кровообращения и отдалённой смертностью по любым причинам. Как и в случае с анализом предикторов имплантации электрокардиостимуляторов, длительность искусственного кровообращения является модифицируемым фактором. Так в исследовании показано, что с накоплением персонального хирургического опыта, требуемое время искусственного кровообращения для выполнения септальной миоэктомии (без протезирования МК или хирургической аблации фибрилляции предсердий) достоверно снижается, несмотря на тренды к выполнению расширенной миоэктомии и вмешательств на подклапанных структурах, что требует

дополнительных временных затрат. Более того, в нашей практике показано, что выполнение расширенной септальной миоэктомии возможно в течение менее чем 25 мин окклюзии аорты на однократной кровяной кардиоплегии.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, существующая шкала оценки риска внезапной сердечной смерти не применима для пациентов после септальной миоэктомии [PM Elliott и др., 2014], так как после операции модифицируются важные параметры, например такие как максимальная толщина межжелудочковой перегородки, градиент давления ВОЛЖ, размер левого предсердия. Исходно наша когорта пациентов имела промежуточный 5-летний риск внезапной сердечной смерти ( $5,7 \pm 0,6\%$ ), что является относительным показанием для активной профилактики внезапной сердечной смерти, тем не менее только 4 (1,2%) пациентов получили имплантацию кардиовертер-дефибриллятора до момента поступления на хирургическое лечение. Как было отмечено ранее, общая 5-летняя выживаемость ( $95,7 \pm 1,7\%$ ) после операции оказалась сопоставимой с общей популяцией. В течение периода наблюдений лишь 0,9% пациентам был имплантирован кардиовертер; вопрос отбора пациентов для имплантации дефибрилляторов после септальной миоэктомии остается на сегодняшний день открытым.

Как известно, фибрилляция предсердий является самой распространенной формой нарушений ритма сердца у больных ГКМП и встречается с частотой 12,5 – 24% [Patten, Pecha, Aydin, 2018]. В 2001 году группа авторов из Университетского госпиталя Карреджи (Флоренция) и Миннеаполисского института сердца на двух репрезентативных выборках пациентов с ГКМП показали, что сопутствующая ФП повышает в 3,7 раз риск ГКМП-обусловленной смертности (95%ДИ 1,7-8,1,  $p < 0,0001$ ); в 17,7 раз риск инсульта (95%ДИ 4,1-75,9,  $p = 0,0001$ ), тяжелых функциональных нарушений – в 2,8 раза (95%ДИ 1,8-4,5,  $p < 0,0001$ ) [Olivotto и др., 2001]. Коллектив из клиники Мейо (Рочестер, США) показал, что ФП повышает риск общей смертности в 1,76 раз с 95%ДИ 1,51-2,03,  $p < 0,001$  [Siontis и др., 2014]. При ретроспективном анализе 545 пациентов с ГКМП, наблюдаемых в Варшавском Институте кардиологии (Польша) обнаружено, что увеличение размера левого

предсердия более 45,5мм предрасполагает к появлению ФП [Klopotoski и др., 2018]. Согласно последнему мета-анализу [Zhao и др., 2016], эффективность катетерной аблации ФП у пациентов с ГКМП после первой процедуры достигает лишь 45,5% (95%ДИ 34,8-56,2%), а при повторных процедурах может достигать 66,1% успеха (95%ДИ 55,3-76,9%). В группе пациентов с не пароксизмальными нарушениями ритма, эффективность катетерной аблации, к сожалению, оказалась еще ниже [Zhao и др., 2016]. Данные о сочетанной хирургической аблации фибрилляции предсердий во время септальной миоэктомии ограничены единичными публикациями. Более того, оптимальная схема аблации предсердий, а также источники энергии являются предметом открытых дискуссий. В нашей работе мы использовали отработанную технологию хирургической аблации фибрилляции предсердий, применяемую у пациентов с митральными пороками сердца [Bogachev-Prokophiev и др., 2018]. Детали периоперационного и послеоперационного ведения пациентов с ГКМП и ФП были представлены в главе, посвященной хирургической аблации фибрилляции предсердий во время септальной миоэктомии. В данной главе представлен ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения большей выборки из 67 пациентов с достаточно высокой 5-летней свободной от возвратных предсердных нарушений ритма сердца ( $92,0 \pm 3,9\%$ ), что свидетельствует об относительно более высокой эффективности при сравнении с результатами катетерной аблации. Несмотря на достигнутую высокую эффективность первичной процедуры хирургической аблации, главной находкой является то, что размер левого предсердия более 57,5мм по короткой оси по данным ЭхоКГ предрасполагает к появлению рецидива или впервые возникшей фибрилляции предсердий с ВР 1,30 и 95%ДИ 1,03-1,65,  $p < 0,001$  независимо от исходного дооперационного ритма сердца. В недавнем ретроспективном анализе 949 пациентов из клиники Мейо было показано, что после септальной миоэктомии в периоды наблюдений 3, 5, 10лет частота фибрилляции предсердий достоверно возрастает и встречается в 22,2%, 34,8% и 42,5% случаев ( $p < 0,001$ ) [Sun и др., 2021]. Одним из независимых факторов риска оказался индексированный объем левого предсердия с ВР 1,014,  $p = 0,005$ ), что согласуется с полученными ранее нами

данными. В перспективе полученные данные могут свидетельствовать в поддержку целесообразности ранней хирургической аблации у пациентов с ГКМП и атриомегалией.

Полученные гемодинамические и клинические показатели эффективности септальной миоэктомии у пациентов с ГКМП согласуются с данными, представленными другими крупными хирургическими центрами [Hong и др., 2016; P Ferrazzi и др., 2015]. После операции мы достигли устранения обструкции ВОЛЖ и SAM-индуцированной МН, значимому снижению градиента, улучшению функционального статуса и низкой вероятностью развития дефектов МЖП (<1%).

Полученные результаты показывают, что программа хирургического лечения ГКМП может быть поставлена в Центре de novo с низкой периоперационной и ранней летальностью (<2%) и приемлемо низкой частотой специфических осложнений.

Полученная высокая общая 5-летняя выживаемость после изолированной септальной миоэктомии ( $97,7 \pm 1,0\%$ ) сопоставима с литературными международными данными [Ommen и др., 2005a; Rastegar и др., 2017; Vriesendorp и др., 2014; Yasoub и др., 2017], что может позитивно повлиять на более широкое распространение и развитие хирургических программ лечения ГКМП в России.

## 2.11 Ограничения исследования

Существенными ограничениями представленного исследования являются прежде всего ретроспективный анализ (несмотря на то, что сбор базы данных осуществлялся проспективно в составе проводимых клинических исследований). Представлены результаты работы одного центра, что в свою очередь несет под собой ограничения репрезентативности выборки несмотря на то, что в Центре оказывается помощь гражданам из любых регионов России. У части пациентов ранее был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, что могло оказать влияние на результаты выживаемости. Отсутствие группы сравнения также является существенным ограничением исследования; в данном контексте оправдано и актуально сравнение септальной миоэктомией со спиртовой

редукцией миокарда, в то время как сравнение с медикаментозным лечением пациентов с обструктивной ГКМП, кому по современным рекомендациям показано выполнение инвазивного лечения (миозектомии или алкогольной септальной аблации) нецелесообразно по этическим соображениям, ввиду доказанных преимуществ по заболеваемости и смертности в группе инвазивного лечения. Относительно малый размер выборки (345 пациентов), недостаточный для проведения суб-анализов и выявления факторов риска госпитальной летальности, осложнений, дополнительной оценки эффективности и безопасности септальной миозектомии и т.д. Несмотря на существующие ограничения, полученные результаты согласуются с данными, публикуемыми крупными клиниками по всему миру.

Септальная миозектомия является эффективным и безопасным методом хирургического лечения обструктивной формы ГКМП, характеризующийся улучшением функционального статуса, нормализацией гемодинамических параметров и отдаленной выживаемостью сопоставимой с общей популяцией. Пятилетний риск внезапной сердечной смерти после хирургического лечения в абсолютном выражении оказался ниже прогнозируемого по исходным дооперационным параметрам.

Разработанная и внедренная *de novo* программа хирургического лечения пациентов с обструктивной ГКМП в нашем центре за относительно короткий период времени позволила достичь высоких результатов, сопоставимых с ведущими кардиохирургическими клиниками.

В последующих главах диссертационной работы рассмотрены самостоятельные проспективные клинические исследования, посвященные оценке влияния различных хирургических технологий, применяемых с целью повышения эффективности процедуры при хирургическом лечении пациентов с обструктивной ГКМП, в том числе протезированию митрального клапана, вмешательствам на подклапанных структурах МК, в том числе трансортальной резекции вторичных хорд передней створки МК, шовной пластике МК край-в-край через дополнительный левопредсердный доступ, а также результатам одномоментной

хирургической аблации фибрилляции предсердий. Учитывая практически полный приоритет направления пациентов на выполнение септальной миоэктомии перед спиртовой редукцией миокарда сложившийся с годами в нашем Центре, ретроспективный и, тем более, проспективный сравнительный анализ внутри Центра априори невозможен ввиду очевидной предвзятости в распределении потока пациентов. В связи с этим в диссертационной работе будет представлен ретроспективный сравнительный анализ эффективности септальной миоэктомии нашего Центра и алкогольной септальной аблации из независимого Центра с использованием метода псевдорандомизации. В дополнение, требуется увеличение размера выборки и мощности представленного в текущей главе клинического исследования с целью дополнительной оценки септальной миоэктомии в аспекте используемых хирургических технологий и определения хирург-зависимости процедуры, кривой обучения, а также разработки практических рекомендаций. Данный апостериорный анализ будет представлен в заключительной главе диссертационной работы.

## ГЛАВА III. СОХРАНЕНИЕ ИЛИ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ СЕПТАЛЬНОЙ МИОЭКТОМИИ

### 3.1 Введение

Операция септальной миоэктомии является стандартной процедурой у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), кому планируется инвазивное лечение (редукция межжелудочковой перегородки). Операция миоэктомия по Морроу подходит для большинства пациентов, когда нет патологии митрального клапана (МК). Однако, у пациентов с аномалиями сосочковых мышц, вторичных хорд и, особенно, при наличии фиброзных изменений передней створки МК, изолированной миоэктомии по Морроу может быть недостаточно для устранения обструкции выводного отдела левого желудочка (ВОЛЖ) и адекватной элиминации митральной недостаточности (МН)[P Ferrazzi и др., 2015; PM Elliott и др., 2014].

Согласно работе Yu и соавторов [EH Yu и др., 2000], одномоментное вмешательство на МК требуется у 11-20% пациентов с ГКМП. Сложные реконструктивные операции на МК в дополнении к миоэктомии могут улучшить непосредственные результаты операции в виде снижения остаточного градиента давления в ВОЛЖ, тем не менее, протезирование МК является сравнительно простой и выполнимой альтернативной с хирургической точки зрения. Более того, ранние исследования показали, что результаты протезирования МК как изолированно, так и в сочетании с септальной миоэктомией, могут быть сопоставимы по эффективности с изолированной миоэктомией [D A Cooley, D C Wukasch, R D Leachman, 1976; S Fighali, Z Krajcer, RD Leachman, 1984].

Согласно Руководству Европейского общества кардиологов по диагностике и ведению пациентов с ГКМП [PM Elliott и др., 2014], нет убедительной доказательной базы, определяющей приоритетный (протезирование или пластика) вид хирургии МК у пациентов с ГКМП, кому выполняется сочетанное вмешательство на МК. Целью данного рандомизированного исследования явилась

сравнительная оценка результатов протезирования и пластики (сохранения) МК во время септальной миозектомии у пациентов с ГКМП и МН.

### 3.2 Методология и методы исследования

В период с 2011 по 2013 гг. в исследовании приняли участие 88 пациентов с обструктивной ГКМП и выраженной МН, которые были случайным образом распределены в группу сохранения или протезирования МК в дополнении к септальной миозектомии за день до предполагаемой даты операции с использованием простой рандомизации на основании случайных чисел, сгенерированных с помощью компьютера. Излагаемой работе был присвоен номер NCT02054221 в регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov). Каждый включенный пациент имел градиент давления в ВОЛЖ  $\geq 50$  мм рт ст (среднее  $89.9 \pm 27.2$  мм рт ст) и синдром передне-систолического движения (SAM-синдром) передней створки МК в покое. В исследование отбирались пациенты, достигшие возраста 18 полных лет, кто имел показания для оперативного лечения ГКМП согласно Рекомендациям (PM Elliott и др., 2014).

Критерии включения:

- значимая гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП)  $\geq 15$  мм, подтвержденная данными эхокардиографии (ЭхоКГ) и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца;
- максимальный градиент давления в ВОЛЖ  $\geq 50$  мм рт ст в покое;
- аномалии структур МК, в том числе гипертрофия и дислокация сосочковых мышц, фиброз и укорочение вторичных хорд, дегенеративные изменения МК, и т.д., выявленные по данным ЭхоКГ или МРТ сердца;
- SAM-синдром в покое;
- выраженная МН.

Пороговым критерием для выполнения оперативных вмешательств в исследовании определен опыт хирурга как минимум 30 септальных миозектомий (2 хирурга).

Локальный этический комитет одобрил проведение клинического исследования, каждый пациент подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской Декларацией. CONSORT диаграмма исследования представлена на Рис.32.

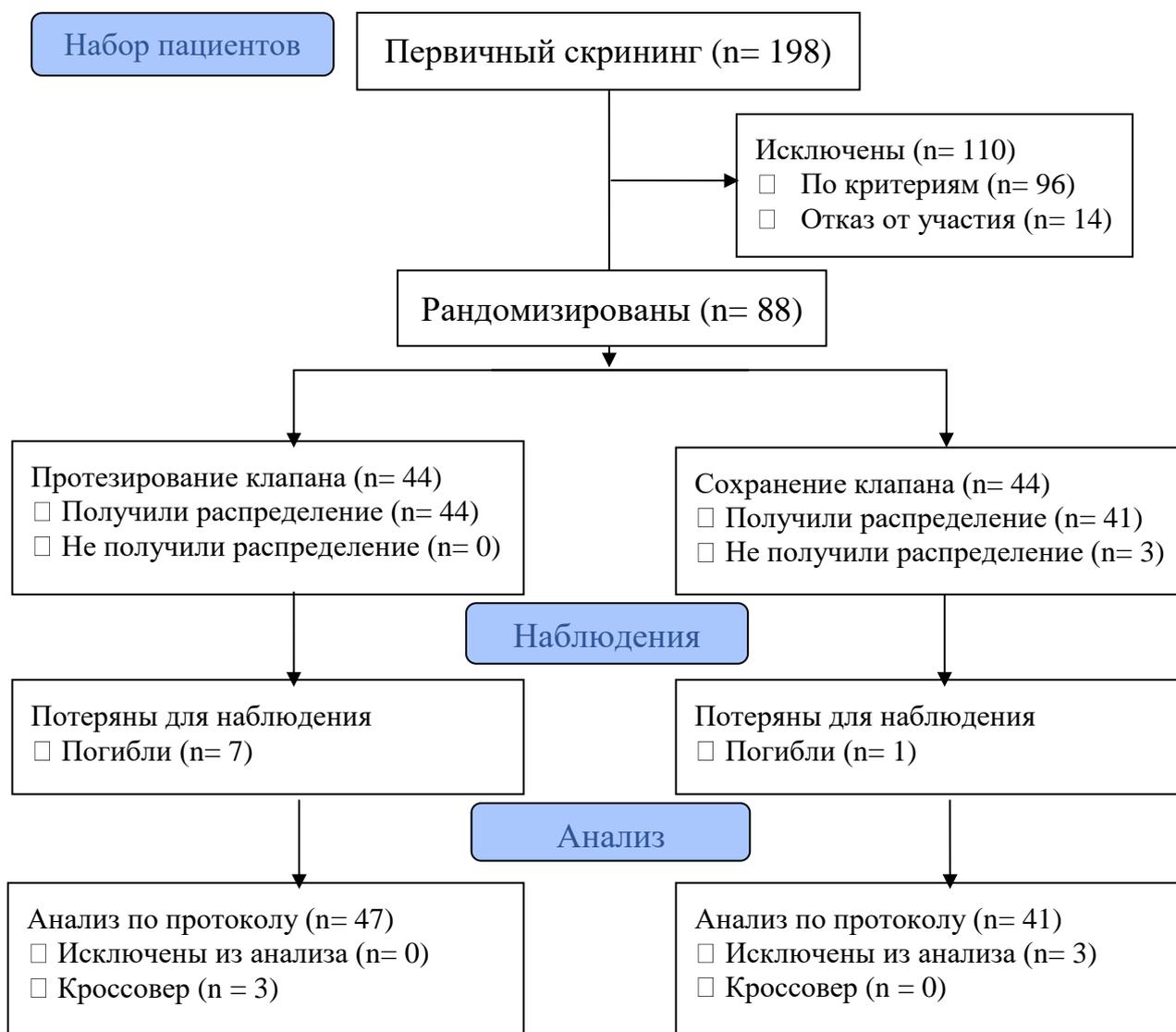


Рисунок 32. CONSORT диаграмма исследования.

В группу сохранения МК исходно было распределено 44 пациента: успешная одномоментная пластика МК выполнена в 41 случае, однако в остальных 3 случаях было выполнено вынужденное протезирование МК, вследствие неуспеха выполненной пластики МК. В группу протезирования МК исходно рандомизировано 44 пациента; дополнительно в данную группу по протоколу отнесено 3 пациента из группы сохранения МК, кому было выполнено

протезирование МК. Дооперационные описательные характеристики групп пациентов по протоколу выполненного вмешательства представлены в Таблице 16. При статистическом анализе не было выявлено значимых межгрупповых различий по представленным характеристикам.

Таблица 16.

Дооперационные описательные характеристики групп пациентов по протоколу выполненного вмешательства

	Группа протезирования МК, n = 47	Группа сохранения МК, n = 41	p уровень
Возраст, лет	50,8 ± 14,3	48,3 ± 14,2	0,161
Мужчины, n (%)	20 (42,6)	13 (31,7)	0,294
ППТ, м <sup>2</sup>	1,82 ± 0,2	1,78 ± 0,3	0,822
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,3 ± 5,9	30,5 ± 5,8	0,341
Синкопе, n (%)	14 (29,8)	12 (29,3)	0,958
NYHA класс II, n (%)	12 (25,5)	9 (22,0)	0,694
NYHA класс III, n (%)	33 (70,2)	29 (70,7)	0,976
NYHA класс IV, n (%)	1 (2,1)	3 (7,3)	0,244
Бета-блокаторы, n (%)	14 (29,7)	15 (36,6)	0,499
Верапамил, n (%)	3 (6,4)	2 (4,9)	0,761
Дизопирамид, n (%)	4 (8,5)	2 (4,9)	0,500
Тиазидные диуретики, n (%)	12 (25,5)	15 (36,6)	0,262
Градиент ВОЛЖ в покое, мм рт ст	90,2 ± 21,1	95,3 ± 27,8	0,325
Толщина МЖП, мм	25,5 ± 4,3	26,8 ± 4,3	0,129
Тяжелая ХПН, n (%)	5 (10,6)	2 (4,9)	0,319
Артериальная гипертензия, n (%)	19 (40,4)	21 (51,2)	0,310
Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (12,8)	5 (12,2)	0,965
5-летний риск ВСС, %	5,4 ± 0,7	5,2 ± 0,8	0,242
Предшествующая АСА, n (%)	8 (17,0)	6 (14,6)	0,760
Риск EuroSCORE II, %	1,8 ± 0,4	1,7 ± 0,3	0,488

МК: митральный клапан; ППТ: площадь поверхности тела; ИМТ: индекс массы тела; NYHA: функциональный класс по классификации New York Heart Association; ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка; МЖП: межжелудочковой перегородка; ХПН: хроническая почечная недостаточность; ВСС: внезапная сердечная смерть; АСА: алкогольная септальная абляция.

Первичной конечной точкой исследования являлась свобода от дисфункции МК (возврат тяжелой МН или дисфункция протеза МК требующие реоперации на МК) через 2 года после операции. Нулевая гипотеза исследования – отсутствие межгрупповых различий по первичной точке. При отклонении нулевой гипотезы, принималась альтернативная гипотеза о наличии межгрупповых различий по

первичной точке. Тяжесть МН оценивалась и определялась в соответствии с Рекомендациями Европейского общества эхокардиографии [P Lancellotti и др., 2010]. Дисфункция протеза МК оценивалась и определялась согласно Рекомендациям по представлению заболеваемости и смертности после вмешательств на клапанах сердца [CW Akins и др., 2008]. Вторичные точки исследования включали выживаемость, свободу от тромбоэмболических осложнений, свобода от внезапной сердечной смерти [O'Mahony и др., 2014] и резидуальный градиент давления в ВОЛЖ.

### Технологическая карта процедуры

Интраоперационная чреспищеводная ЭхоКГ (Philips iE33, Philips Ultrasound Inc., PA, USA) выполнялась всем пациентам после индукции анестезии для оценки изменений на МК и моделирования адекватной длины и глубины резекции МЖП (Рис.33).

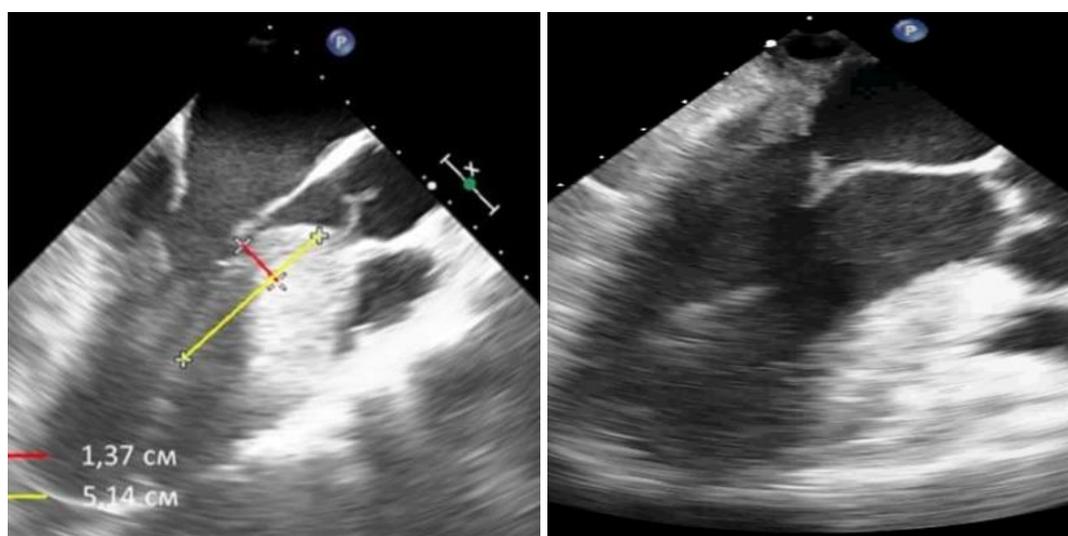


Рисунок 33. Моделирование адекватной длины и глубины миоэктомии (слева) и контрольный вид после миоэктомии (справа).

Длину гипертрофированного участка МЖП измеряли от основания правой коронарной створки (надира - самой глубокой части) по продольной оси сердца по направлению к верхушке. Целевая длина резекции должна быть как минимум на 1 см ниже точки контакта между передней створкой МК и МЖП. Глубина резекции

измерялась перпендикуляром от эндокарда максимально гипертрофированного сегмента МЖП к линии длины резекции.

Для защиты миокарда после пережатия аорты во всех случаях использовался готовый охлажденный кристаллоидный раствор (Custodiol® НТК Solution, Dr Franz Köhler Chemie, Alsbach-Hahnlein, Germany) подаваемый через корневую канюлю для антеградной кардиopleгии. Во всех случаях для оптимальной экспозиции и выполнения расширенной миозектомии [Messmer, 1994] применялась поперечная аортотомия.

Пациентам группы сохранения (пластики) МК далее трансаортально выполнялись вмешательства на подклапанных структурах МК, включающие в себя резекцию укороченных фиброзно измененных вторичных хорд передней створки МК, а при наличии аномалий сосочковых мышц выполнялась их резекция и/или мобилизация (Рис.34).

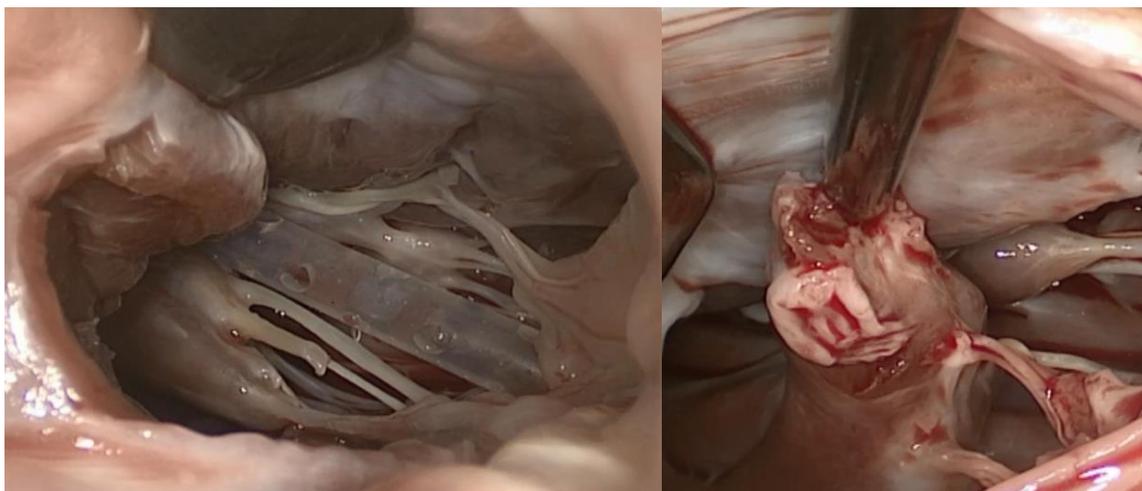


Рисунок 34. Слева: интраоперационный вид после миозектомии. Справа: резекция дополнительной сосочковой мышцы непосредственно крепившейся к желудочковой поверхности передней створки митрального клапана.

В группе протезирования для экспозиции МК выполнялся левопредсердный доступ позади и параллельно борозды Ватерстоуна. В интрааннулярную позицию имплантировался митральный механический искусственный клапан сердца (МедИнж производства ЗАО «НПП МедИнж», Пенза, Россия или On-X производства «On-X Life Technologies», Inc., Texas, USA) с сохранением задней

створки МК с использованием П-образных швов на синтетических прокладках в анатомической ориентации с ротацией  $45^{\circ}$  по длинной оси (для клапанов On-X) левого желудочка (ЛЖ). Для оценки прямого градиента давления в полости ЛЖ и восходящей аорты использовался инвазивный мониторинг через корневую кардиоплегическую канюлю и подключичный катетер, предварительно заведенный под контролем зрения перед герметизацией аорты через аортотомный доступ и отверстие аортального клапана в полость ЛЖ. Контрольная чреспищеводная ЭхоКГ после отключения искусственного кровообращения рутинно использовалась для оценки изменений гемодинамики после миоэктомии. Показаниями для возобновления искусственного кровообращения и повторной окклюзии аорты являлись наличие значимой (умеренной или выраженной) резидуальной МН или выявление ятрогенного дефекта МЖП.

#### Наблюдение и ведение пациентов в послеоперационном периоде

Всем пациентам перед выпиской из стационара выполнялась контрольная трансторакальная ЭхоКГ. Для дальнейшего ежегодного амбулаторного наблюдения было выписано 87 пациентов. В случаях, если пациента не мог явиться лично для ежегодного наблюдения в поликлинику Института, оценка отделенных результатов осуществлялась дистанционно по телефону или интернету путем непосредственного обращения к пациенту, его ближайшим родственникам, указанным пациентов в информированном согласии, или кардиологом по месту жительства. Результаты ЭхоКГ полученные извне анализировались с учетом принятых в исследовании критериев.

Ацетилсалициловая кислота в низких дозах назначалась всем пациентам в группе сохранения МК для профилактики тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде при условии наличия синусового ритма, подтвержденного данными суточного ЭКГ-мониторирования. Пациентам с механическими клапанами сердца назначалась пожизненная терапия антикоагулянтами непрямого действия (Варфарин) с целевым уровнем международного нормализованного отношения (МНО) в интервале от 2,5 до 3,5.

## Статистический анализ

Расчет размера выборки при планировании исследования определен на основании результатов исследования группы авторов из Кливлендской клиники, оценивающей результаты сохранения и протезирования МК в дополнении к миоэктомии у пациентов с ГКМП и аномалиями МК [RK Karle и др., 2008]. По их наблюдениям свобода от протезирования МК через 2 года после операции составила 84% в группе сохранения МК и 100% в случае его протезирования. Принимая данный результат за клинически значимый, было рассчитано, что при мощности 80% и возможной потере наблюдений (10%), по 44 пациента в каждой группе будет достаточно для воспроизведения указанного эффекта с вероятностью ошибки первого и второго типов равными 0,05 и 0,20, соответственно.

Тромбоэмболические осложнения и ВСС проанализированы с использованием конкурирующего пропорционального риска смерти. Уровень значимости для всех используемых методов установлен как  $p < 0,05$ . Анализ данных хирургического лечения проводился с помощью программы «Stata/SE для MAC Версия 10.0» (StataCorp LP).

Учитывая, что трое пациентов из группы сохранения МК не получили по итогам интраоперационного периода распределенное методом рандомизации вмешательство (неуспешная пластика, потребовавшая симультанного протезирования МК), работа построена на анализе 41 и 47 пациентов в группах сохранения и протезирования МК, соответственно, отвечавших всем критериям исследования (анализ по протоколу). Во избежание систематической ошибки при проведении статистического анализа и интерпретации полученных результатов исследования, оценка первичной конечной точки исследования, а также вторичных точек, проведен анализ по назначенному лечению, что позволяет сохранить преимущество рандомизации в равномерном распределении неизвестных факторов, влияющих на исход в сравниваемых группах.

### 3.3 Интраоперационные результаты

Морфологические изменения МК, выявленные на операции при макроскопической оценке, представлены в Таблице 17.

Таблица 17.

Интраоперационная макроскопическая оценка митрального клапана				
Структуры	Аномалии	Группа протезирования, n (%)	Группа пластики, n (%)	p уровень
Сосочковые мышцы	Прямое крепление к створке	6 (12,7)	3 (7,3)	0,456
	Добавочная мышца	8 (17,1)	4 (9,7)	0,311
	Гипертрофия	40 (85,1)	26 (63,4)	0,022
Хорды	Рестрикция хорд передней створки	41 (87,2)	32 (78,1)	0,240
	Рестрикция хорд задней створки	4 (8,5)	5 (12,2)	0,456
Створки	Утолщение и фиброз	41 (87,2)	26 (63,4)	0,019
	Удлинение	2 (4,2)	6(14,6)	0,136

Медианы длительности искусственного кровообращения составили 119 (100;151) и 77 (67;92) мин в группе протезирования и сохранения МК, соответственно ( $p < 0,001$ ). Длительность пережатия аорты статистически значительно дольше потребовалось в группе протезирования МК – 73 (56;94) мин по сравнению с 44 (36;58) мин в группе сохранения ( $p < 0,001$ ). У троих пациентов (6,8%), кому была первоначально выполнена пластика МК, по данным интраоперационного контроля выявлена значимая резидуальная МН и высокий остаточный градиент давления ВОЛЖ ( $> 30$  мм рт ст), ввиду чего была выполнено повторное пережатие аорты и протезирование МК.

Сочетанные процедуры включили хирургическую аблацию фибрилляции предсердий в 5 случаях (10,6%) в группе протезирования и 6 (14,6%) в группе пластики МК ( $p = 0,499$ ). Аортокоронарное шунтирование выполнено в 3 (6,3%) и 2 (4,9%) случаях, соответственно ( $p = 0,644$ ).

Контрольная чреспищеводная ЭхоКГ выявила значения градиента давления ВОЛЖ после миоэктомии  $15,6 \pm 5.5$  мм рт ст в группе протезирования  $14.1 \pm 5.7$

мм рт ст в группе пластики ( $p=0,252$ ). Также не было выявлено межгрупповых различий по данным прямой тензиометрии –  $9,2 \pm 4,6$  и  $7,4 \pm 3,2$  мм рт ст, соответственно ( $p=0,068$ ). В группе пластики МК во всех случаях устранен САМ-синдром. Масса иссеченного миокарда составила  $6,1 \pm 3,2$  и  $6,5 \pm 3,6$  г, соответственно ( $p=0,628$ ).

В группе сохранения МК интраоперационно выявлен 1 случай дефекта МЖП, потребовавший возобновления искусственного кровообращения и закрытия дефекта заплатой из ксеноперикарда. Кровотечение вследствие разрыва свободной стенки ЛЖ отмечено у 1 пациента из группы протезирования на 1-е сутки после операции. Пациенту выполнено успешная экстренная операция – пластика заплатой разрыва ЛЖ в условиях искусственного кровообращения в палате реанимации. Тем не менее, по частоте развития данных осложнений не выявлено достоверных межгрупповых различий ( $p=0,315$  и  $p=0,282$ , соответственно).

### 3.4 Оценка госпитальных результатов

В раннем периоде на 20-1 день погиб 1 пациент (2,4%) в группе протезирования МК вследствие развития клапан-обусловленного тромбоэмболического осложнения (инсульта). Пациент в течение всего послеоперационного периоде имел стабильный синусовый ритм и получал адекватную антикоагулянтную терапию.

Полная атриовентрикулярная блокада, потребовавшая имплантации постоянного электрокардиостимулятора, развилась у 3 (6,4%) пациентов группы протезирования и 2 (4,9%) пациентов группы сохранения МК ( $p=0,282$ ).

В динамике перед выпиской в группе протезирования градиент давления ВОЛЖ снизился с  $89,1 \pm 20,4$  до  $18,3 \pm 5,7$  мм рт ст ( $p<0,001$ ); в группе пластики – снизился с  $96,6 \pm 28,1$  до  $14,7 \pm 5,9$  мм рт ст ( $p<0,001$ ). По результатам анализа не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий на момент выписки из стационара ( $p=0,458$ ). Не было выявлено ни одного случая дисфункции механического клапана сердца, не было пациентов, выписанных с умеренной или выраженной резидуальной МН.

### 3.5 Период наблюдений 2 года после операции

Полнота клинических наблюдений составила 100%. Через 2 года после операции отмечено улучшение функционального класса сердечной недостаточности по классификации NYHA в обеих группах по сравнению с исходным статусом, межгрупповых различий не выявлено (Таблица 18).

Таблица 18.

Распределения функционального класса по классификации NYHA среди выживших пациентов через 2 года после операции

	Группа протезирования, n=40	Группа пластики, n=40	p уровень
NYHA класс I	24 (60)	31 (77,5)	0,913
NYHA класс II	15 (40)	9 (22,5)	

NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца

По данным трансторакальной ЭхоКГ средний градиент давления ВОЛЖ в группе протезирования МК составил  $17,5 \pm 3,8$  мм рт ст, в группе пластики –  $18,3 \pm 4,2$  мм рт ст ( $p=0,913$ ).

#### 3.5.1 Свобода от дисфункции митрального клапана

Случаев повторных оперативных вмешательств на открытом сердце в обеих группах не было. Если рассмотреть дисфункцию МК требующей коррекции, но не приведшей по каким-либо причинам к повторной операции на МК, получим следующие результаты. Случаев выявления структурных дисфункций, параклапанных фистул, образования паннуса митрального протеза по данным ЭхоКГ за период наблюдения не выявлено. Всего в группе протезирования МК за период наблюдения зафиксирована три дисфункции (тромбоза) МК, определяемые как завершённые наблюдения первичной конечной точки исследования. В группе сохранения МК у двоих пациентов (5%) выявлена умеренная МН. Таким образом на двухлетнем горизонте не было достоверно выявлено завершённых наблюдений в группе пластики МК по первичной точке исследования (реоперации или рецидив

выраженной МН). Статистически значимых межгрупповых различий по первичной конечной точке – свободе от дисфункции МК не выявлено (хи-квадрат  $p=0,099$ ).

Несмотря на то, что в нашем исследовании дата развития тромбоза протеза может быть с некоторым допущением определена как дата клапан-обусловленной смерти, анализ оценок Каплана-Майера для оценки эквивалента первичной конечной точки в данном случае не применялся, так как для группы сравнения определение времени до наступления рецидива выраженной МН невозможно, ввиду того, что контрольная ЭхоКГ, как метод верификации, выполнялась в фиксированные временные рамки (через год после операции и далее ежегодно).

### **3.5.2 Анализ вторичных точек**

Всего зарегистрировано 8 летальных исходов: один в группе сохранения МК и 7 в группе протезирования. В первом клиническом примере пациент после пластики МК погиб через 20 месяцев после операции от внезапной сердечной смерти. Три пациента из группы протезирования погибли вследствие тромбоза механического протеза и развития отека легких (получали антикоагулянтную терапию, уровень МНО на момент развития осложнения неизвестен); в двух случаях развились фатальные тромбоемболические осложнения – инсульты (получали антикоагулянтную терапию, уровень МНО на момент развития осложнения неизвестен); в последних двух случаях причиной летального исхода в отдаленном периоде стала внезапная сердечная смерть. Конкурирующие риски летальных исходов для внезапной сердечной смерти и тромбоемболических осложнений представлены в Таблице 19.

Регрессионный анализ конкурирующего риска смерти по другим причинам не оказал статистически значимого влияния на результаты: коэффициент отношения рисков (ОР) составил 0,58 (95% ДИ 0,05-6,52), тест Грейса  $p=0,658$ . Кумулятивная частота функции (коэффициент ОР и  $p$ -уровень Грейс теста конкурирующего риска смерти) для тромбоемболических осложнений не вычислялся вследствие сепарации данных.

Таблица 19.

Распределение летальных исходов, тромбоэмболических осложнений, конкурирующих летальных исходов по группам.

	Группа протезирования, n (%)	Группа пластики, n (%)	p уровень
Внезапная сердечная смерть	2 (4,3)	1 (2,4)	0,640
Смерть по другим причинам	5 (10,6)	0	0,032
Тромбоэмболические осложнения	5 (10,6)	0	0,032
Конкурирующие события	2 (4,3)	1 (2,4)	0,640
Общая летальность	7 (14,9)	1 (2,4)	0,043

Значения оценок Каплана-Майера частоты выживания наших больных в течение двух лет после оперативного лечения оказались равными  $87,2 \pm 4,9\%$  (95% ДИ 73,7–94,0%) для группы протезирования МК и  $96,7 \pm 3,3\%$  (95% ДИ 78,6–99,5%) для группы с сохранением МК (Рис. 35). Лог-ранговый критерий выявил статистически значимое различие по частоте выживания с течением времени ( $p=0,034$ ).

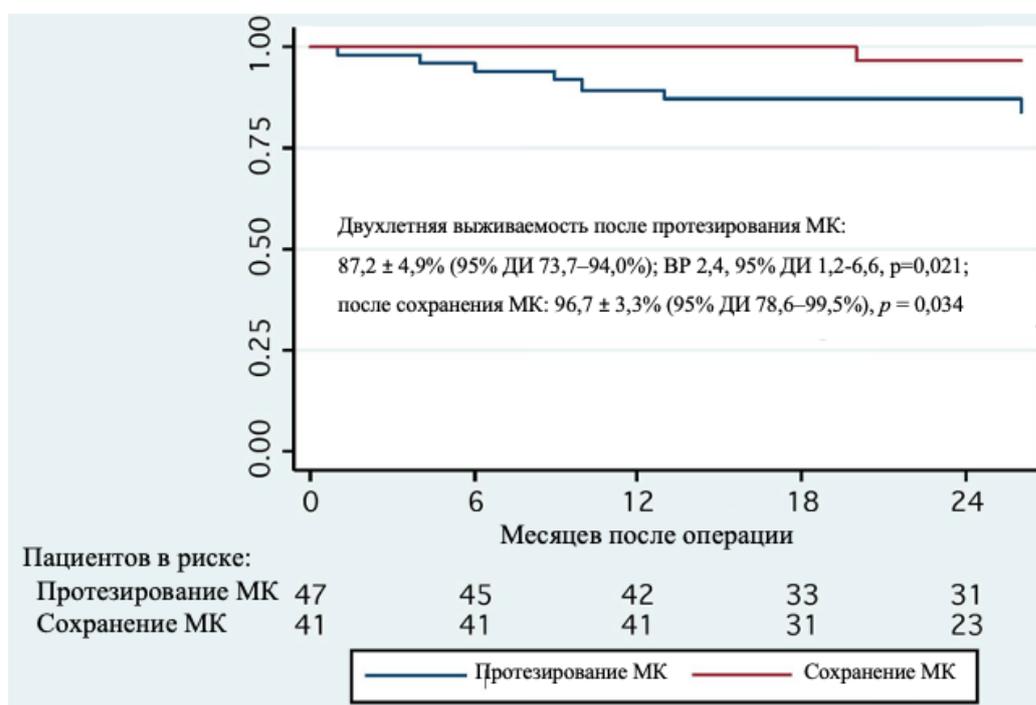


Рисунок 35. Значения оценок Каплана-Майера частоты выживания в течение двух лет после септальной миоэктомии в группах протезирования и сохранения митрального клапана.

Отчет об однофакторном регрессионном анализе Кокса с указанием уровней риска и 95% ДИ представлен в Таблице 20. В многофакторной модели исходный II и более функциональный класс по NYHA (ВР 4,2 95% ДИ 1,5-5,6,  $p=0.011$ ) и протезирование МК (ВР 2,4, 95% ДИ 1,2-6,6,  $p=0,021$ ) оказались независимыми предикторами, ассоциированными с отдаленной летальностью.

Таблица 20.

Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, демонстрирующая влияние исходных переменных на риск смерти

	Отношение рисков (95% ДИ)	p уровень
Возраст	1.03 (1.01–2.34)	0.047
Мужской пол	1.12 (0.02–4.88)	0.388
NYHA класс II и выше	3.21 (1.24–8.15)	0.024
Градиент давления ВОЛЖ	1.02 (0.09–2.43)	0.128
Толщина МЖП	1.01 (0.43–9.82)	0.395
Артериальная гипертензия	0.45 (0.02–12.21)	0.448
Фибрилляция предсердий	2.92 (0.45–4.42)	0.098
Предшествующая спиртовая абляция	0.54 (0.09–10.29)	0.221
Протезирование митрального клапана	2.7 (1.9–5.5)	0.002
Аномалии сосочковых мышц МК	0.42 (0.21–12.43)	0.781
Аномалии подклапанных хорд МК	0.23 (0.01–10.98)	0.365
Аномалии створок МК	1.54 (0.25–8.54)	0.622

ДИ: доверительный интервал; NYHA: New York Heart Association; ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка; МЖП: межжелудочковая перегородка; МК: митральный клапан.

Значения оценок Каплана-Майера свободы от внезапной сердечной смерти в течение двух лет составили  $95,6 \pm 3,1\%$  (95% ДИ 83,4–98,9%) и  $96,7 \pm 3,3\%$  (95% ДИ 78,6–99,5%) в группах протезирования и сохранения МК, соответственно (Рис.36). Лог-ранговый критерий не выявил статистически значимого различия по частоте внезапной сердечной смерти с течением времени ( $p=0,615$ ). Расчетный однолетний риск внезапной сердечной смерти составил  $2,9 \pm 0,8\%$  и  $2,7 \pm 0,9\%$  в группах протезирования и сохранения МК, соответственно ( $p=0,144$ ).

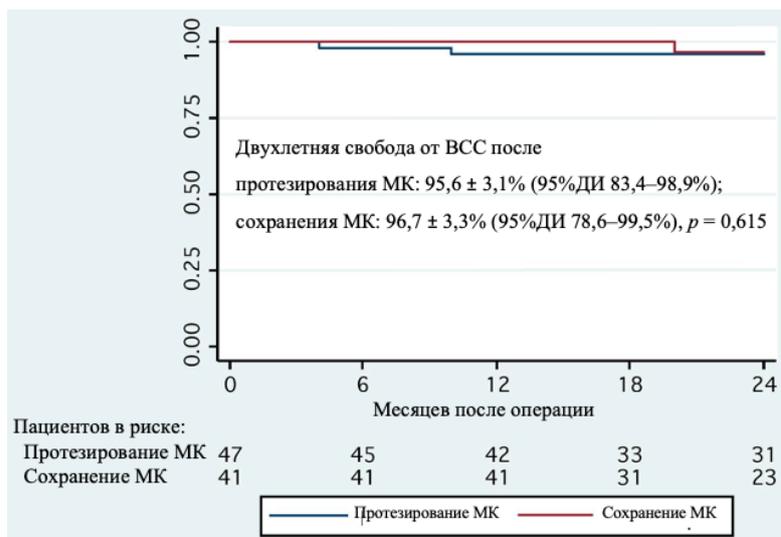


Рисунок 36. Значения оценок Каплана-Майера свободы от внезапной сердечной смерти в течение двух после септальной миоэктомии в группах протезирования и сохранения митрального клапана.

В течение периода наблюдений зарегистрировано пять тромбоземболических осложнений в группе протезирования МК: три тромбоза механического протеза МК и два ишемических инсульта. Значения оценок Каплана-Майера свободы от тромбоземболических осложнений наших больных в течение двух лет после оперативного лечения оказались равными  $91,2 \pm 4,2\%$  (95% ДИ 78,3–96,6%) для группы протезирования МК и 100% для группы с сохранением МК (Рис. 37). Лог-ранговый критерий выявил статистически значимое различие по частоте тромбоземболических осложнений с течением времени ( $p=0,026$ ).

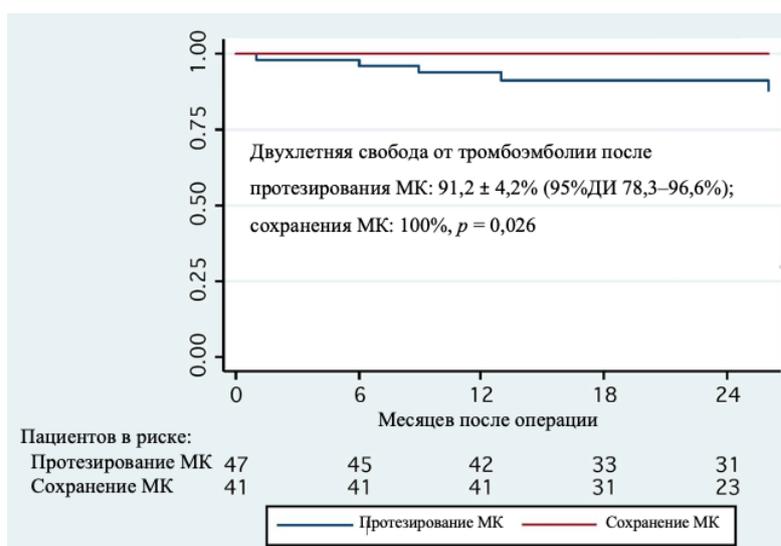


Рисунок 37. Значения оценок Каплана-Майера свободы от тромбоземболических осложнений в течение двух после септальной миоэктомии в группах протезирования и сохранения митрального клапана.

### 3.6 Дискуссия

В настоящее время трансаортальная септальная миозэктомия является «золотым стандартом» в хирургическом лечении пациентов с обструктивной формой ГКМП с выраженной клинической симптоматикой, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии [PM Elliott и др., 2014], однако, протезирование МК может являться как дополнением, так и самостоятельной альтернативой септальной миозектомии [D A Cooley, D C Wukasch, R D Leachman, 1976; S Fighali, Z Krajcer, RD Leachman, 1984]. В нашем исследовании мы впервые провели рандомизированное сравнение протезирования и сохранения МК у пациентов с ГКМП и выраженной МН. Мы не опровергли нулевую гипотезу исследования и не нашли статистически значимых межгрупповых различий по свободе от дисфункции МК (реоперации или ее эквивалента – возврата выраженной МН или дисфункции). Потенциальным объяснением может быть высокая эффективность и долговечность метода пластики МК – трансаортальной резекции хорд второго порядка, резекции/мобилизации сосочковых мышц в аспекте рецидива МН, по сравнению с другими методами пластики или изолированной септальной миозектомией. Для проверки этой гипотезы мы впоследствии провели следующее рандомизированное исследование, сравнивающее результаты изолированной миозектомии и миозектомии в сочетании с вышеуказанной трансаортальной пластикой МК, представленное в одной из следующих глав диссертационной работы.

Возвращаясь к нашему исследованию, мы получили большую длительность искусственного кровообращения и пережатия аорты в группе протезирования МК, что естественным образом обусловлено потребностью в выполнении как самой процедуры протезирования МК, так и закрытии дополнительного левопредсердного доступа, в то время как в группе сохранения МК все вмешательства на МК и его подклапанных структурах выполнялись через трансаортальный доступ.

Согласно работам из клиники Мейо (Рочестер, США), обладающей наибольшим хирургическим опытом лечения ГКМП, потребность в выполнении сочетанных

вмешательств на МК не высокая [JH Hong и др., 2016]. Так в ретроспективном анализе среди 1993 прооперированных пациентов, хирургия МК была представлена только в 174 случаях, тем не менее следует отметить, что в их действительно большой выборке только у 57,5% пациентов имелась выраженная МН до операции. Авторы подчеркнули сложность в дооперационном дифференцировании МН, индуцированной только лишь SAM-синдромом, и МН, ассоциированной также с аномалиями подклапанного аппарата МК. В 43% случаев, кому выполнялось вмешательство на МК, такие изменения были обнаружены только лишь на интраоперационном этапе. Большая частота выполнения вмешательств на МК в нашем исследовании может быть обусловлена различиями в представленных выборках. Отличительными особенностями нашей когорты пациентов является более выраженная гипертрофия МЖП, большие градиент давления ВОЛЖ и тяжесть МН на момент операции при относительно более молодом среднем возрасте пациентов (50 лет против 60 лет), что в совокупности свидетельствует о выраженности заболевания у наших пациентов. В отличие от ретроспективного анализа данных, собранных за 20 летний период с 1993г, в нашем проспективном исследовании мы применили строгий отбор пациентов на включение в исследование, основанный на возможностях современной ЭхоКГ и МРТ сердца, определив пациентов, у которых МН обусловлена не только SAM-синдромом. В свою очередь, следует подчеркнуть, что у пациентов с отсутствием значимой патологии МК, незначительной МН обычно мы не прибегаем к пластике или протезированию МК, отдавая ключевую роль в хирургическом лечении у данных пациентов именно адекватной септальной миоэктомии, позволяющей устранить обструкцию ВОЛЖ.

Если принять во внимание, что ВОЛЖ ограничен не только МЖП, но и передней створкой МК с его подклапанными структурами, очевидно, что при наличии у пациентов с ГКМП патологии МК, обуславливающей МН и вносящей вклад в динамическую обструкцию ВОЛЖ, адресные вмешательства на МК более чем оправданы и нацелены в первую очередь на улучшение клинических и гемодинамических результатов хирургического лечения. В действительности,

изолированная септальная миоэктомия у таких пациентов в большинстве случаев значительно снижает градиент давления в ВОЛЖ и может нивелировать клиническую симптоматику заболевания (о чем мы поговорим в следующих главах диссертационной работы), однако вклад, вносимый в патогенез ГКМП аномалий МК и ассоциированной МН, остается. Более того, у пациентов с незначительной гипертрофией МЖП (16-18мм) и нехарактерно высоким градиентом давления в ВОЛЖ, вмешательство на МК может сыграть ключевую роль в лечении, отодвигая во вторую план септальную миоэктомию [P Ferrazzi и др., 2015].

Большое разнообразие потенциально возможных аномалий аппарата МК у пациентов с ГКМП и их сочетания определяют широкий спектр реконструктивно-пластических операций на МК, предложенных разными группами авторов. В их числе хорошо известны методы пликации створок [Cooley, 1991; McIntosh CL и др., 1992], увеличения поверхности створок [C van der Lee и др., 2003; MJ Kofflard и др., 1996; PA Vriesendorp и др., 2015], ретенционных пластик [BA Nasserі и др., 2011; Maria Delmo Walter, Siniawski, Hetzer, 2009], вмешательств на подклапанных структурах [P Ferrazzi и др., 2015], или даже протезирование МК [D A Cooley, D C Wukasch, R D Leachman, 1976; S Fighali, Z Krajcer, RD Leachman, 1984]. В реальной практике не может быть универсального метода пластики МК, закрывающего все варианты патологий МК у пациентов с ГКМП. Однако, протезирование МК, по своей природе относительно простая, воспроизводимая и универсальная альтернатива.

Преимущества сохранения или пластики МК широко известны [AC Galloway и др., 1989]. Серьезная доказательная база показала преимущества пластики МК в отношении выживаемости пациентов с дегенеративными пороками МК [M Enriquez-Sarano и др., 1995; RM Suri и др., 2006]. Однако, у пациентов с тяжелой МН ишемического генеза в многоцентровом рандомизированном исследовании напротив показаны преимущества протезирования над сохранением МК уже на горизонте первых двух лет после операции [D Goldstein и др., 2016]. В аспекте выбора оптимальной стратегии хирургического ведения пациентов с обструктивной ГКМП и МН нет единого мнения, что в первую очередь соотносится

с пробелами доказательной базы. В литературе нет рандомизированных исследований, нет систематических обзоров и мета-анализов данных, нет специфических рекомендаций в официальных Руководствах [PM Elliott и др., 2014]. Тем не менее уже накоплен достаточно большой пул ретроспективных исследований и непрямых сравнений.

При анализе базы данных страховых компаний США, включившем 1255 пациентов с ГКМП кому выполнялись вмешательства на МК, Васильева и соавт. [SM Vassileva и др., 2011], выявили, что в большинстве своем выполняется протезирование МК, в то время как пластика МК выполнена лишь у 17,2% оперированных пациентов. Более того, было показано, что госпитальная летальность в группе протезирования МК оказалась статистически значимо выше и составила 11,8% против 0% в группе пластики ( $p < 0,05$ ). В крупнейшем ретроспективном клиническом исследовании [JH Hong и др., 2016] показаны преимущества пластики в отдаленной выживаемости пациентов, так через 10 лет частота выживания в группе пластики составила 80%, в то время как в группе протезирования этот период практически составил медиану времени выживания (55,2%,  $p = 0,002$ ). Тем не менее, авторы не нашли объяснений полученным результатам. В нашем рандомизированном исследовании найдены преимущества сохранения МК на отделенную выживаемость. Тем не менее, частота выживания в нашей работе тоже является вторичной точкой, и, следовательно, не учитывалась для расчета размера выборки при планировании мощности исследования. Объективной объяснением выявленных статистически значимых различий итоговой смертности в нашем исследовании явилась достоверно более высокая частота смертельных тромбоэмболических клапан-обусловленных осложнений в группе протезирования МК механическими клапанами сердца. В то же время, мы не нашли межгрупповых различий по внезапной сердечной смертности, а калькулированный риск ВСС оказался сопоставимо низким в обеих группах.

Одной из наиболее частой патологией МК в нашей выборке являлось фиброз передней створки МК, приобретенный вследствие хронического митрально-септального контакта (удара передней створки о гипертрофированную МЖП в

диастолу), с формированием фиброза на эндокарде МЖП, особенно выраженный у пациентов возрастных и ранее перенесших спиртовую редукцию миокарда. Такие изменения характерны при дефиците поверхности передней створки МК, и, соответственно, пластика заплатой с целью увеличения площади створки может быть методом выбора у данных пациентов. Преимущества такого подхода перед изолированной миозектомией в аспекте резидуальной МН, резидуального SAM-синдрома и улучшения функционального класса впервые показаны в работе авторов из Эрасмус (Роттердам) и Чикагского университетов [MJ Kofflard и др., 1996]. В дальнейшем приемлемые средне-отдаленные результаты экстензии передней створки показали ряд других авторов [C van der Lee и др., 2003], но уже без группы сравнения. Отдаленные результаты данной методики с достижением адекватной функции МК и выживаемостью, сопоставимой с общей популяцией в современной литературе также зарекомендовали ряд авторов [PA Vriesendorp и др., 2015]. Тем не менее, мы находим данную методику увеличения передней створки за счет ауто- или ксеноперикардильных заплат оригинально из трансаортального доступа излишне сложной, с потенциальным риском развития структурной дегенерации заплаты с течением времени. Сложность и малая воспроизводимость методики возможно послужили триггером более широкого распространения простого протезирования МК у данной группы пациентов с приемлемыми и прогнозируемыми результатами. В нашей когорте методом выбора пластики МК явилась трансаортальная резекция хорд передней створки, предложенная группой авторов из Поликлиники Монца, Италия [P Ferrazzi и др., 2015], являющимися ранними менторами в нашем Институте и оказавшими прямое влияние на становление нашей хирургической программы лечения пациентов с ГКМП. По результатам исследования итальянских коллег [P Ferrazzi и др., 2015], резекция фиброзно-измененных укороченных вторичных хорд позволяет снять натяжение со средней части передней створки, тем самым позволяя увеличить ее поверхность, сдвинуть точку коаптации от ВОЛЖ и элиминировать МН. В то же время данная процедура простая, легко воспроизводимая, не требует дополнительных доступов

на сердце или расходных материалов и не требует значительного времени на выполнение.

Высокая частота полученных тромбоэмболических осложнений в нашем исследовании, вероятно, не связана с низкой приверженностью к антикоагулянтной терапии, так как целевой уровень МНО 2,5-3,5 был достигнут у погибшего на госпитальном этапе пациента, в остальных случаях отдаленных осложнений, со слов ближайших родственников погибших, пациенты не прерывали прием антикоагулянтов. Тем не менее, в российском ретроспективном многоцентровом исследовании механических клапанов сердца [Nazarov и др., 2014] было показано, что только 11% пациентов после протезирования МК достигали предписанные значения МНО, в то время как 80% пациентов имели МНО ниже целевого уровня. Частота развития тромбоэмболических осложнений составила 2,98%, что значительно отличается от 10,6% (12,7% кумулятивная) таких осложнений в нашей выборке пациентов с ГКМП. В работе японских авторов [K Yamamoto и др., 1995] исследовали плазменный уровень маркеров тромбогенного статуса и выявили, что у пациентов с ГКМП имеется повышенный уровень маркеров образования фибрина – фибринопептида А ( $6,72 \pm 1,1$  нг/мл против  $1,22 \pm 0,17$  нг/мл,  $p < 0,0001$ ) и комплекса тромбин-антитромбин III ( $3,04 \pm 0,39$  нг/мл против  $1,71 \pm 0,15$  нг/мл,  $p < 0,001$ ) по сравнению со здоровыми добровольцами. Таким образом авторы нашли активацию коагуляционной системы гемостаза у пациентов с ГКМП, которая имела позитивную корреляцию с диаметром левого предсердия. Авторы сделали заключение, что потенциальным триггером может являться атриомегалия левого предсердия. Полученные совокупные данные об относительно высоком риске тромбоэмболических осложнений у пациентов с ГКМП и механическим митральным протезом и предсуществующей активацией коагуляционной системы дают предпосылки для анализа существующих рекомендаций по антикоагулянтной терапии у данной группы риска. Перспективные исследования, направленные на оценку системы гемостаза у пациентов с ГКМП, могут способствовать пересмотру рекомендаций по целевому значению МНО для пациентов после протезирования МК (рассмотрение вопроса о признании ГКМП как дополнительного фактора риска

тромбоэмболических осложнений и смещению целевого МНО к 3,0-3,5) и периодичности измерения МНО в отдаленном послеоперационном периоде. Также следует подчеркнуть, что использование каркасных биологических протезов не рассматривается как достойная альтернатива механическим клапанам, вследствие известного риска получения обструкции (вплоть до фатальной) ВОЛЖ стойками биопротеза [GW Rietman и др., 2002; U Bortolotti и др., 1993]. В настоящее время мы рассматриваем протезирование МК механическим клапаном только как вынужденная стратегия, а не альтернатива пластике МК.

Приводя итоги исследования, мы не нашли межгрупповых различий по госпитальной летальности и свободе от внезапной сердечной смерти, что было ожидаемо, не обнаружили межгрупповых различий по первичной точке – свободе от дисфункции МК, которую мы предполагали найти в виде возврата выраженной МН у части пациентов, и, в то же время, не ожидали увидеть сравнительно высокую частоту тромбоза механических клапанов; наиболее непредсказуемыми оказались статистически значимые межгрупповые различия по выживаемости в ранние сроки на горизонте первых двух лет после хирургического лечения и неоправданно высокая частота тромбоэмболических осложнений в группе протезирования МК.

### **3.7 Ограничения исследования**

Как большинство одноцентровых рандомизированных исследований, наше исследование по своей природе имеет некоторые ограничения. В первую очередь оно лимитировано размером выборки, рассчитанным оптимально при планировании исследования. Во-вторых, исследование имеет строгие временные рамки, определенные дизайном исследования – 2 года, для проверки нулевой гипотезы исследования. Следующим важным ограничением является репрезентативность выборки, а точнее ее высокая селективность. В исследовании анализировались пациенты с выраженной МН, имеющие подтвержденные патологические изменения на МК, а также имеющие знаковую выраженную гипертрофию МЖП с высоким градиентом давления в ВОЛЖ в покое.

Мы продолжим оценивать результаты сохранения и протезирования МК на общей когорте пациентов с ГКМП, однако, в ретроспективном ключе в следующих главах диссертационной работы для необходимого увеличения количества наблюдений, их сроков и повышения репрезентативности выборки.

В целях повышения эффективности и безопасности хирургического лечения пациентов, первичное протезирование МК у пациентов с обструктивной формой ГКМП подвергающихся септальной миоэктомии по полученным результатам исследования, считаем нецелесообразным по этическим соображениям. Для оценки уровня доказательности сформулированных заключений, был проведен первый мета-анализ, включающий как результаты нашего рандомизированного исследования, так и результаты прямых и непрямых сравнений в исследованиях других авторов, представленный в следующей главе диссертационной работы.

## ГЛАВА IV. СОХРАНЕНИЕ ИЛИ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ

### 4.1 Введение

По результатам представленного в предыдущей главе рандомизированного клинического исследования были обнаружены недостатки, ассоциированные с наличием имплантированных механических искусственных клапанов сердца у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) после одномоментной септальной миозектомии и протезирования митрального клапана (МК) в отдаленном послеоперационном периоде. Так сохранение МК (пластика МК) имело преимущества перед сочетанным протезированием МК по отдаленной выживаемости и свободе от тромбоэмболических осложнений с течением времени.

В текущей главе представлен первый в своем роде систематический обзор и мета-анализ по разделу одномоментной хирургии МК и септальной миозектомии у взрослых пациентов с ГКМП и МН. Целью обзора является систематический анализ преимуществ пластики (сохранения) МК в сравнении с протезированием по Смертности, Дисфункции МК (возврат выраженной МН или дисфункция протеза МК), Реоперациям и Тромбоэмболическим осложнениям (комбинированная точка, СДРТ) в отдаленном послеоперационном периоде.

Нулевая гипотеза – отсутствие таковых преимуществ. Альтернативная гипотеза исследования – пластика МК более эффективный и безопасный метод хирургического лечения пациентов с ГКМП и МН по сравнению с протезированием МК в дополнении к септальной миозектомии.

В систематический обзор и мета-анализ включены как результаты нашего рандомизированного исследования, так и результаты прямых и непрямых сравнений в работах других авторов.

## 4.2 Методология и методы исследования

Для систематического поиска использованы англоязычная текстовая база данных медицинских и биологических публикаций PubMed, созданная Национальным центром биотехнологической информации (NCBI, США, [ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)), а также Кокрейновская библиотека ([cochranelibrary.com](http://cochranelibrary.com)) и регистр клинических исследований ([ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov)).

Стратегия поиска на PubMed: `mitral(ti) AND (obstructive(ti) AND hypertrophic(ti) AND cardiomyopathy(ti))` = Найдено: 106 публикаций. Временной период поиска: с января 1980г по август 2017г. Критерием включения в дальнейший анализ – клинические исследования (на людях), сравнивающие пластику (сохранение) и протезирование МК. Критерии исключения – дублирующие публикации, включение в исследования лиц не достигших 18 лет (Рис. 38).

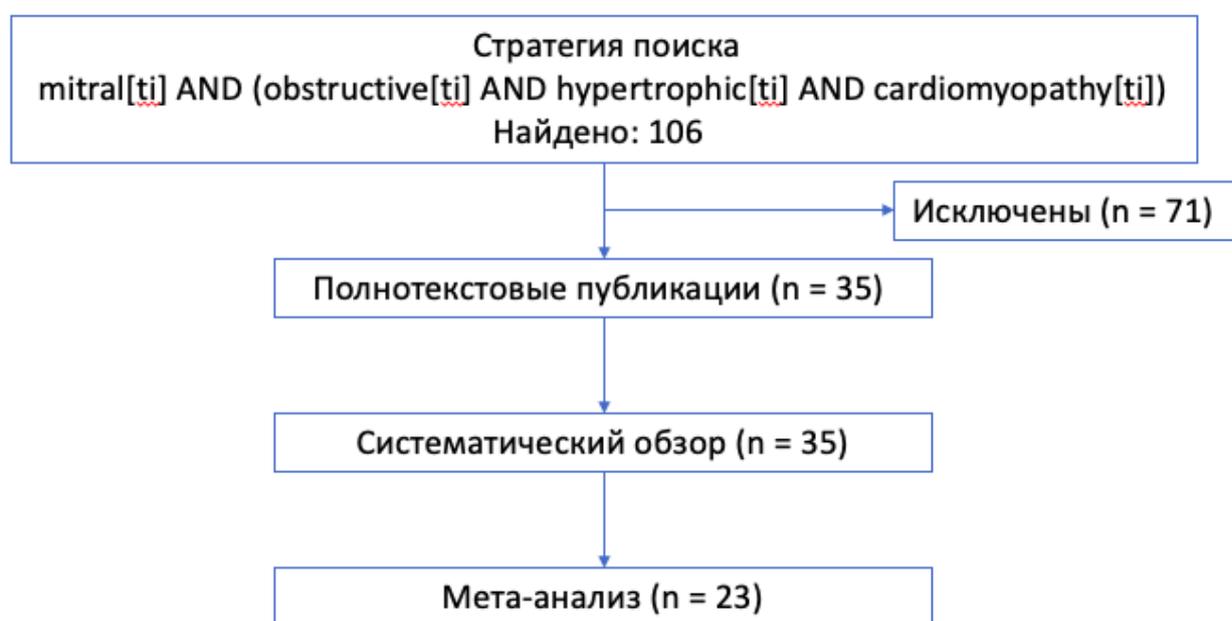


Рисунок 38. Диаграмма научного поиска.

Отбор публикаций для включения в мета-анализ выполнялся на основании представления информации в исследованиях о СДРТ. Оценка качества исследований определялась согласно Оксфордским рекомендациям 2011г (<http://www.cebm.net>) по уровням доказательности от 1 до 5. Уровень 1 – данные получены из систематических обзоров и/или мета-анализов; уровень 2 –

рандомизированные клинические исследования; уровень 3 – нерандомизированные контролируемые когортные исследования с достаточным сроком наблюдений; уровень 4 – серии клинических наблюдений; уровень 5 – экспертное мнение.

Оценка рисков ослепленности проводилась по критериям RoBANS [SY Kim и др., 2013]. Оценка моментального риска в предопределённые временные интервалы, а также оценки времени до наступления события, представлены как вероятность рисков (BP) с 95% доверительным интервалом (95%ДИ) для определения группы с большей опасностью наступления событий СДРТ [JF Tierney и др., 2007]. Для исследований без контрольной группы использовали метод моделирования сравнения [Ishak KJ и др., 2015].

Калькуляция комбинированной точки исследования – СДРТ, выполнена согласно рекомендациям по систематическому обзору [J Lau, JP Ioannidis, CH Schmid, 1997; JL Fleiss, 1993]. Статистический анализ выполнен в программе Review Manager 5.3.5 (RevMan 5.3.5, Nordic Cochrane Center, Copenhagen, Denmark). Исследование выполнено в соответствии с рекомендациями по представлению систематических обзоров и мета-анализов PRISMA [A Liberati и др., 2009; D Moher и др., 2009].

Анализ гетерогенности приведен с указанием  $I^2$  статистики [JP Higgins и др., 2003], графический портрет результатов мета-анализа представлен в виде диаграмм, состоящих из серии горизонтальных отрезков, отображающие BP и 95% ДИ отдельных исследований по сравниваемой точке. Уровни  $I^2$  равные 25%, 50% и 75% определены как слабая, средней силы и выраженная гетерогенности, соответственно. Пул данных анализирован методом обратных вариант с фиксированным эффектом (fixed-effect model) в случаях низкой-умеренной гетерогенности ( $I^2 < 50\%$ ), и случайным эффектом модели (random-effect model) в случаях умеренной-высокой гетерогенности ( $I^2 > 50\%$ ).

Анализ чувствительности выполнялся для определения влияния неопределённости на эффект воздействия; анализ повторяли при выполнении прямых и непрямых сравнений.

Субгрупповой анализ выполнялся путем тестирования взаимодействий между субгруппами (представлен как неадаптированный уровень  $p$ ). Субгрупповой анализ выполнялся для выявления возможных причин гетерогенности при сопоставлении результатов прямых и непрямых сравнений.

### 4.3 Систематический обзор

По итогам литературного поиска было обнаружено 35 публикаций, соответствующих критериям поиска и включенных в систематический обзор, из которых 23 – отобраны для мета-анализа (Рис. 1). Ключевые аспекты обзора стратифицированы по уровням значимости и представлены далее по тексту в формате «что уже известно в данной проблеме».

#### Уровень доказательности 1. Систематические обзоры

ГКМП представляет собой динамическую обструкцию ВОЛЖ, обусловленную гипертрофией МЖП и SAM-синдромом. Когда заболевание не может контролироваться медикаментозной терапией, наиболее часто используемый хирургический метод лечения – септальная миоэктомия. Применение протезирования МК с целью устранения других причин обструкции ВОЛЖ от автора к автору имеет противоположные точки зрения, однако, отдалённые результаты экономной резекции МЖП и протезирования МК позволяют достичь низких остаточных градиентов давления ВОЛЖ и устранить МН [VJ Maron и др., 2005]. Тем не менее, нивелировать МН можно и без сочетанных вмешательств на МК [JH Hong и др., 2016]. Аномалии непосредственно МК и его подклапанных структур могут быть адресно исправлены посредством различных методов пластики МК и техниками расширенной миоэктомии, не прибегая к протезированию МК [VJ Gersh и др., 2011]. Рутинные интегративный подход к оценке МН по руководству Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии по ведению пациентов с ГКМП имеет

определенные ограничения применимости в следствие малого объема полости ЛЖ [PM Elliott и др., 2014].

#### Уровень доказательности 2. Рандомизированные исследования

Как протезирование, так и сохранение (пластика) МК в дополнении к расширенной миоэктомии являются эффективными методами хирургического лечения пациентов с обструктивной формой ГКМП и тяжелой МН. Преимущества сохранения МК включают лучшую общую выживаемость и меньшую частоту тромбоэмболических осложнений [Bogachev-Prokorphiev и др., 2017].

#### Уровень доказательности 3. Крупные нерандомизированные исследования

Для протезирования МК у пациентов с ГКМП используются низкопрофильные механические и биологические искусственные клапаны сердца. Ранняя летальность составляет 8,6%, в то время как еще 11,3% пациентов погибают в отдаленный период [CL McIntosh и др., 1989]. Сохранение (пластика) МК может позволить получить более лучшие результаты по сравнению с изолированной миоэктомией [BA Nasser и др., 2011; McIntosh CL и др., ; MJ Kofflard и др., 1996; PA Vriesendorp и др., 2015; SK Balaram и др., 2012]. Резекция вторичных хорд передней створки МК улучшает симптомы ХСН, позволяет устранить высокий градиент давления в ВОЛЖ и избежать протезирование МК у пациентов с обструктивной формой ГКМП и легкой степени гипертрофии МЖП [P Ferrazzi и др., 2015].

#### Уровень доказательности 4. Серии клинических наблюдений

У пациентов с ГКМП протезирование МК позволяет получить более прогнозируемо эффективный результат по сравнению с изолированной миоэктомией и может быть операцией выбора в хирургических отделениях, имеющих ограниченный опыт выполнения септальной миоэктомии [WS Walker и др., 1989]. Миоэктомия в сочетании с протезированием МК является эффективной

и безопасной процедурой хирургического лечения пациентов с ГКМП и умеренной или выраженной МН [Wang и др., 2008]. Изолированное протезирование МК или в сочетании с миоэктомией позволяет значительно улучшить симптоматику и гемодинамику заболевания [D Fritzsche и др., 1992; Z Krajcer и др., 1988]. Большинство пациентов с ГКМП и патологией МК подвергаются пластике МК [C van der Lee и др., 2005; CK Wan и др., 2009; CM Vassileva и др., 2011; FA Schoendube и др., 1995]. У большинства пациентов с ГКМП изолированная септальная миоэктомия эффективно устраняет САМ-индуцированную МН без потребности в пластике или протезировании МК; в некоторых случаях требуется выполнение пластики МК; протезирование МК рассматривается только в случаях инфекционного эндокардита, тяжелого ревматического поражения или сложной врожденной аномалии МК, не подходящей для реконструкции МК или после неуспешной попытки пластики МК [B Cui и др., 2015; F Delahaye и др., 1993; JH Hong и др., 2016].

#### 4.4 Мета-анализ литературных данных

Среди 23 клинических исследований и 2762 пациентов с ГКМП и МН, включенных в мета-анализ, средний возраст составил 52 года, 985 пациентов были мужского пола (35,7%). Вероятности рисков наступления СДРТ в течение 9 лет после хирургического лечения значительно снижаются в случае сохранения (пластики) МК (Рис. 2). Общая ВР = 0,68 (95% ДИ 0,57-0,82),  $I^2=68\%$ ,  $p<0,0001$ .

Таким образом, общие вероятности рисков, вычисленные мета-анализом по выбранным 23 работам с использованием модели фиксированных эффектов и метода обратно взвешенных дисперсий (the Generic Inverse Variance method, fixed-effect) составили:

1. Смерть: ВР=0,43 (95% ДИ 0,29-0,62),  $I^2=0\%$ ,  $p<0,00001$ .
2. Дисфункция МК: ВР=0,78 (95% ДИ 0,71-0,86),  $I^2=0\%$ ,  $p<0,00001$ .
3. Реоперации на МК: ВР=0,81 (95% ДИ 0,67-0,98),  $I^2=0\%$ ,  $p=0,03$ .
4. Тромбоэмболии: ВР=0,74 (95% ДИ 0,61-0,89),  $I^2=0\%$ ,  $p=0,001$ .

СДРТ: ВР =0,68 (95% ДИ 0,57-0,82),  $I^2=68\%$ ,  $p<0,0001$ .

Форест-диаграммы вероятностей рисков смерти, дисфункции МК, повторной операции на МК, тромбоэмболических осложнений в отдаленном периоде после септальной миоэктомии при сравнении пластики и протезирования МК отражены на Рис. 38-43. Наиболее знаковым оказалось снижение ВР смерти (Рис. 38) при сохранении (пластике) МК, в меньшей степени – ВР повторных операций (Рис. 42).

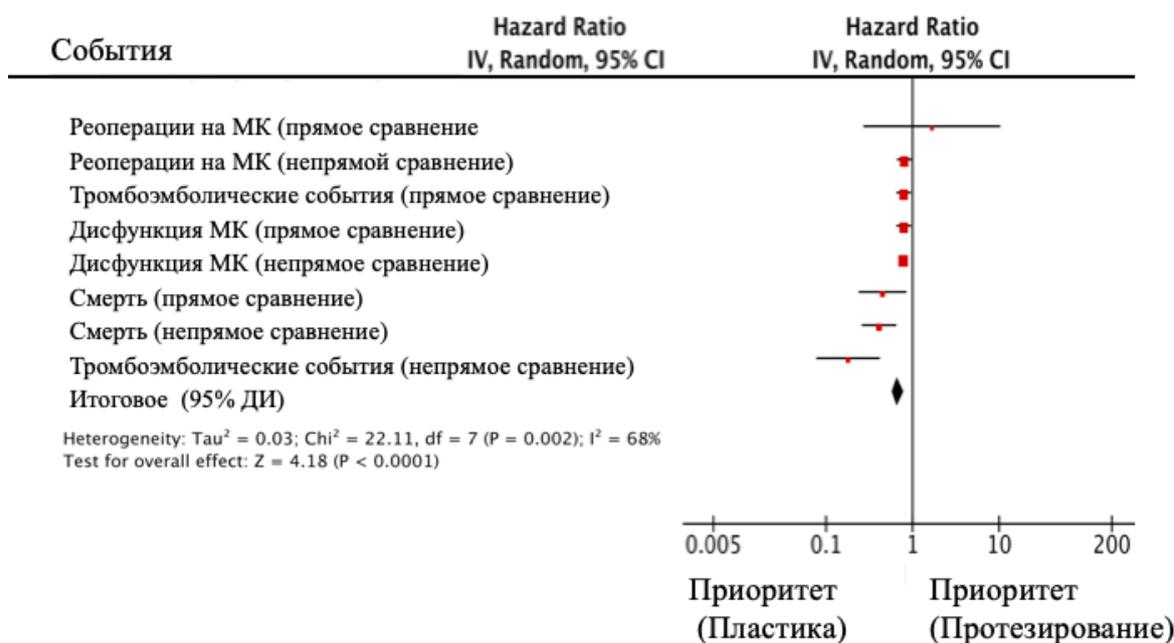


Рисунок 39. Форест-диаграмма смерти, дисфункции митрального клапана, реоперации на митральном клапане, тромбоэмболических осложнений после септальной миоэктомии с пластикой и протезированием митрального клапана.

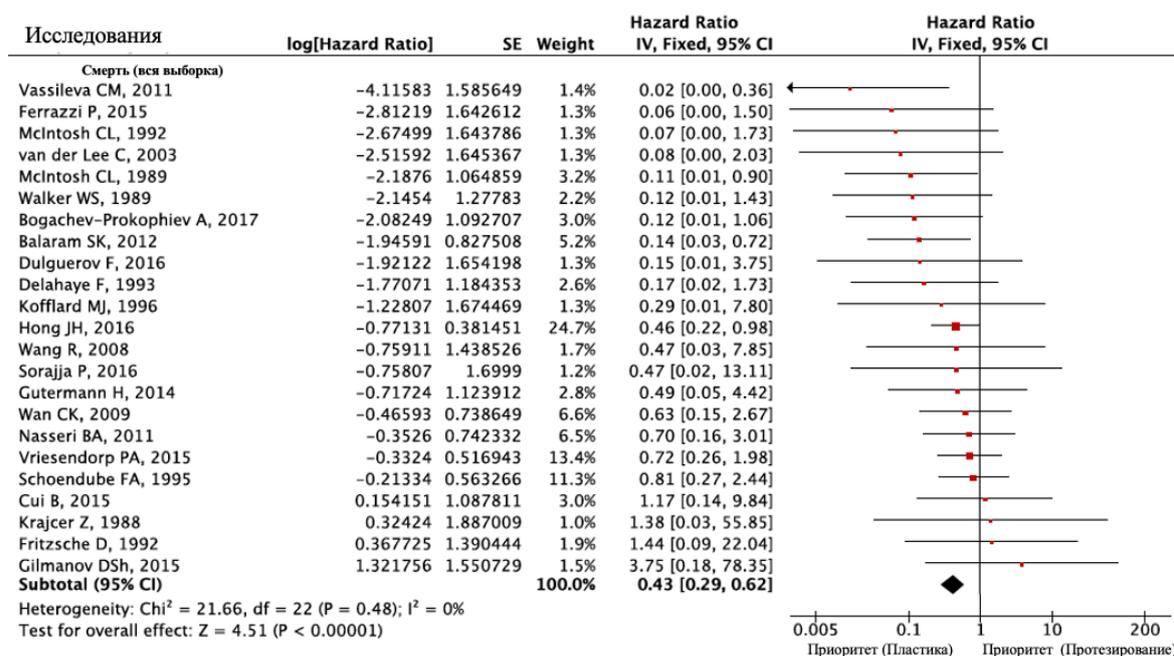


Рисунок 40. Вероятность риска смерти в отдаленном периоде после септальной миоэктомии ниже при пластике митрального клапана, ВР=0,43 (95% ДИ 0,29-0,62), I<sup>2</sup>=0%, p<0,00001.

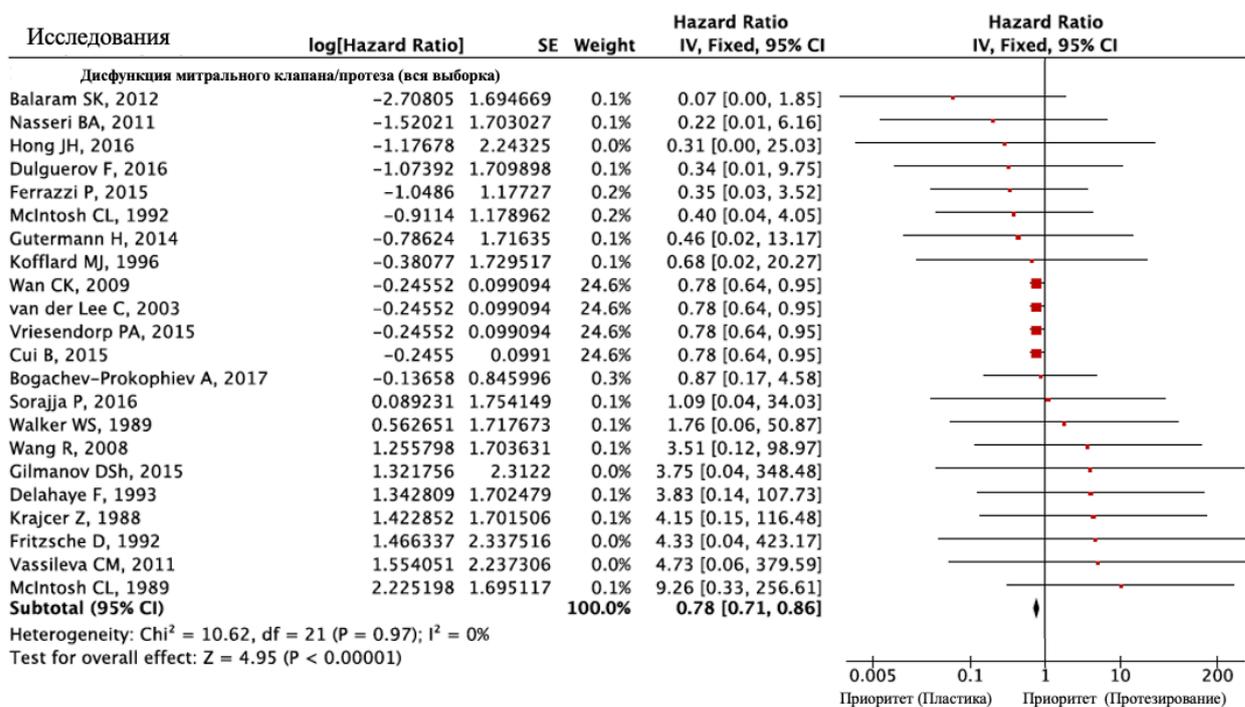


Рисунок 41. Вероятность риска дисфункции митрального клапана в отдаленном периоде после септальной миоэктомии ниже при пластике митрального клапана,  $\text{BP}=0,78$  (95% ДИ 0,71-0,86),  $I^2=0\%$ ,  $p<0,00001$ .

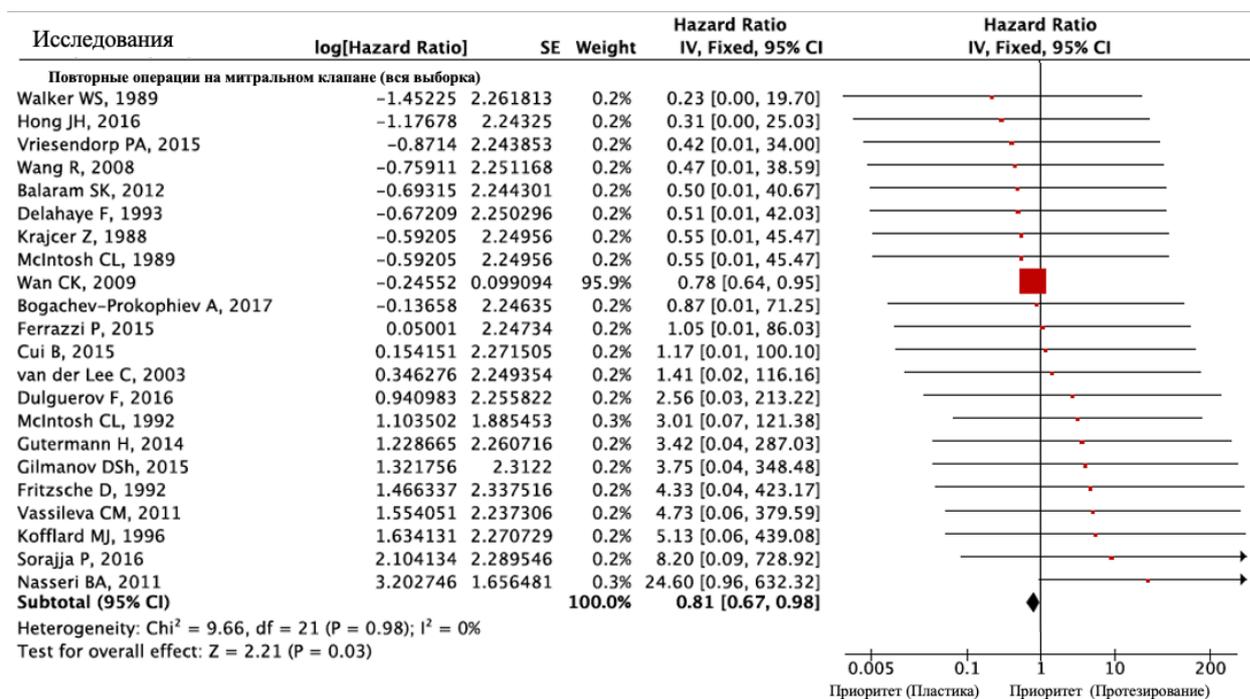


Рисунок 42. Вероятность риска повторной операции на митральном клапане в отдаленном периоде после септальной миоэктомии ниже при пластике митрального клапана,  $\text{BP}=0,81$  (95% ДИ 0,67-0,98),  $I^2=0\%$ ,  $p=0,03$ .

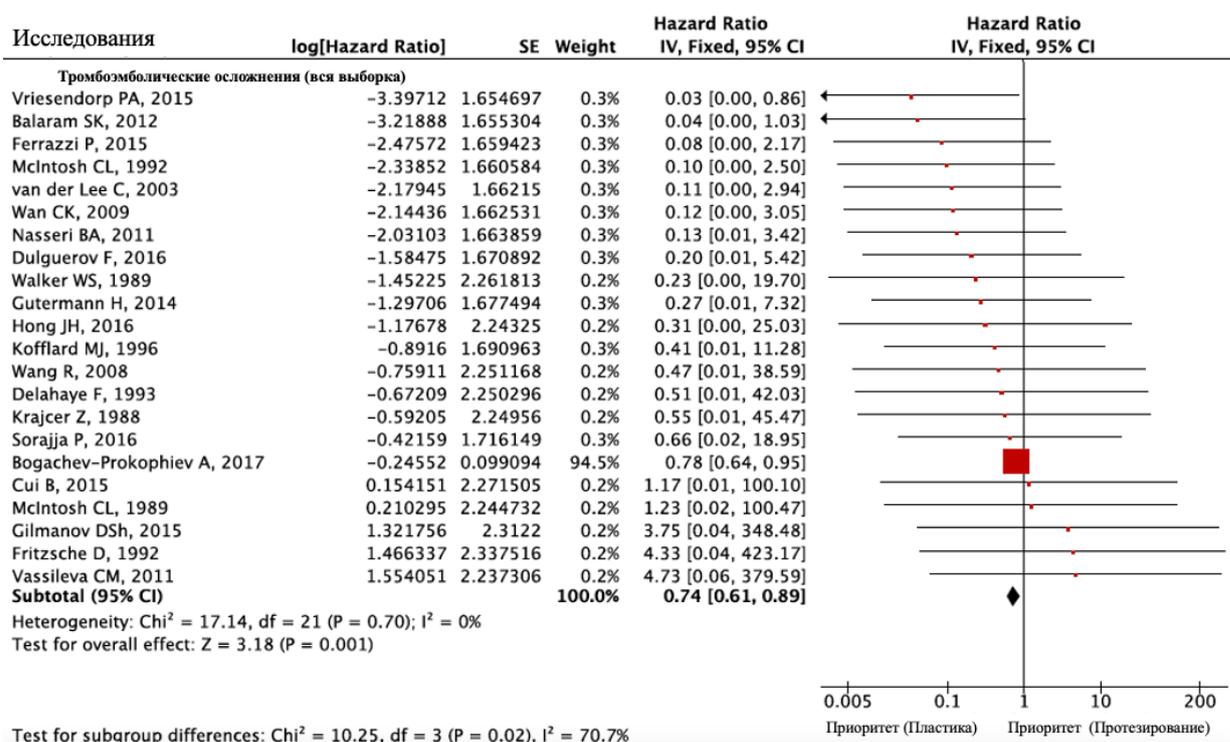


Рисунок 43. Вероятность риска тромбоэмболических осложнений в отдаленном периоде после септальной миоэктомии ниже при пластике митрального клапана, ВР=0,74 (95% ДИ 0,61-0,89),  $I^2=0\%$ ,  $p=0,001$ .

Вследствие того, что мета-эпидемиологический мета-анализ показал умеренную гетерогенность комбинированной ВР для СДРТ ( $I^2=68\%$ ), был проведен субгрупповой прямой и непрямой мета-анализ сравнения пластики и протезирования МК в дополнении к септальной миоэктомии у пациентов с ГКМП и МН, который представлен далее по тексту без приведения (избыточного дублирования) форест-диаграмм:

- Смерть (прямой) 0,45 (0,24-0,85);
- Смерть (непрямой) 0,41 (0,26-0,65);
- Дисфункция (прямой) 0,79 (0,65-0,96);
- Дисфункция (непрямой) 0,78 (0,70-0,87);
- Повторная операция (прямой) 1,67 (0,27-10,30);
- Повторная операция (непрямой) 0,80(0,66-0,97);
- Тромбоэмболические осложнения (прямой) 0,79 (0,65-0,96);
- Тромбоэмболические осложнения (непрямой) 0,18 (0,08-0,42);

Таким образом при субгрупповом мета-анализе пластика МК снижает общую ВР СДРТ в 0,77 (0,65-0,90) раза,  $I^2 = 16\%$ , ( $p = 0,001$ ), что согласуется с общими

результатами. Была отмечена лишь небольшая тенденция к преувеличению магнитуды лечебного эффекта (treatment effect) для пластики МК при не прямых сравнениях, а для протезирования МК – при прямом сравнении. Данная тенденция наиболее отчетливо прослеживается для повторных операций. Механизм обнаруженной умеренной гетерогенности при анализе реопераций неясен, поэтому дополнительно был проведен анализ чувствительности для верификации надежности определенной ВР для всей выборки. Анализ чувствительности подтвердил надежность найденной ВР СДРТ для всей выборки и недостаточную статистическую значимость для реопераций при прямых и не прямых сравнений. Убедившись в надежности комбинированной ВР СДРТ, сделан вывод о том, что сохранение (пластика) по сравнению с протезированием МК снижает вероятность СДРТ, поскольку ожидаемая ВР по отношению к общей ВР ( $0.72/[1+0.72]$ ) составила как минимум 42%.

#### 4.5 Оценка научной обоснованности и качества мета-анализа

##### Анализ предвзятости публикаций

На рис. 44 представлена диаграмма-воронка, свидетельствующая об отсутствии доказательств систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследований (слева), и анализ предвзятости представления данных по критериям RoBANS (справа). Симметричность диаграммы-воронки и анализ рисков ослепленности по критериям RoBANS 23 исследований подтверждает низкий риск предвзятости публикаций, включенных в мета-анализ.

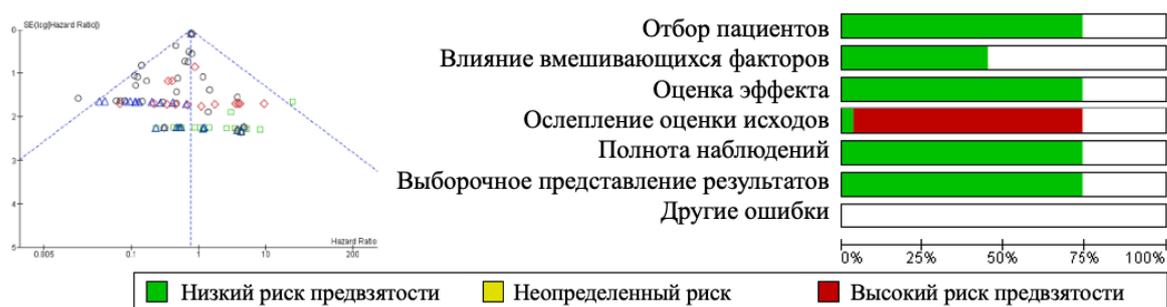


Рисунок 44. Анализ предвзятости публикаций.

### Анализ гетерогенности

Оценка статистической гетерогенности результатов, представляющих эффект от вмешательств (пластика или протезирование МК) в каждом отдельном исследовании, показал отсутствие источников гетерогенности между работами. Это свидетельствует о том, что обобщенный эффект, полученный при объединении данных, не был искажен неоднородностью, и обобщенные данные не включали основу для вариаций.

### Анализ чувствительности

Исследовали устойчивость общей оценки к изменениям в генерализованной выборке и к примененным методам анализа. Надежность статистики суммарной величины эффекта (BP СДРТ), свидетельствует о достоверности характеризующих ее свойств. Таким образом анализ чувствительности показал надежность полученных результатов и отсутствие доказательств предвзятости публикаций, включенных в мета-анализ.

## 4.6 Дискуссия

У пациентов с обструктивной формой ГКМП и МН, подвергнутых септальной миоэктомии, одномоментное протезирование МК не снижает вероятности рисков СДРТ в сравнении с одномоментной пластикой МК. И, напротив, одномоментная пластика МК значимо не повышает BP СДРТ в данной когорте пациентов. Главные итоги исследования, полученные на основе доказательности следующие:

- Пациенты с ГКМП и сопутствующей МН, требующей хирургической коррекции, должны в первую очередь подвергаться клапаносохраняющим вмешательствам на МК (уровень доказательности данных А);
- Протезирование МК у пациентов с ГКМП и сопутствующей МН, требующей хирургической коррекции, может быть ассоциировано с риском неблагоприятных исходов и не должно выполняться в качестве первичного вмешательства (уровень доказательности данных А).

Доказательность относительно преимуществ клапаносохраняющих операций на МК остается недостаточно обоснованной вследствие того, что в мета-анализе было

представлено лишь одно рандомизированное исследование [Bogachev-Prokorphiev и др., 2017]. Хирургические подходы к пластике МК также отличались от исследования к исследованию. Таким образом, другие виды научной предвзятости, техническая предвзятость должны быть приняты во внимание при построении будущих систематических исследований. Основные количественные результаты показали положительный суммарный результат. Представленный мета-анализ показал статистически значимые различия между одномоментной пластикой и протезированием МК по предупреждению СДРТ у пациентов с обструктивной формой ГКМП и МН.

Возможные точки приложения для практического применения

Доступные в литературе доказательства свидетельствуют о том, что:

1. одномоментная пластика МК в дополнении к септальной миоэктомии, по сравнению с протезированием МК, достоверно снижает риски СДРТ у пациентов с ГКМП и МН, требующей коррекции;
2. необходимо проведение хорошо спланированных клинических исследований с достаточной мощностью для определения полезности сравниваемых методов.

#### **4.7 Ограничения мета-анализа**

Из 23 клинических исследований, включенных в мета-анализ, 22 (96%) представляют собой нерандомизированные или ретроспективные исследования. Другими ограничениями являются небольшой размер выборки большинства работ, вариабельность использованных техник реконструктивной хирургии МК. Часть исследований и вовсе были представлены без группы сравнения, поэтому дополнительно использовался метод непрямого мета-анализа, имеющий собственные ограничения. Тем не менее, сильной стороной данного обзора является независимый систематический поиск по электронным базам данных для выявления всех релевантных исследований, выполненный согласно принятым методологическим стандартам, что исключает селективность включенных в мета-анализ работ.

## ГЛАВА V. ИЗОЛИРОВАННАЯ СЕПТАЛЬНАЯ МИОЭКТОМИЯ ИЛИ В СОЧЕТАНИИ С ВМЕШАТЕЛЬСТВАМИ НА ПОДКЛАПАННЫХ СТРУКТУРАХ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

### 5.1 Введение

В предыдущих главах были доказаны преимущества сохранения (пластики) митрального клапана (МК) перед его протезированием у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), кому выполняется хирургическая септальная миоэктомия (СМ). Настоящая и последующая главы посвящены анализу методов сохранения (пластики) МК у данной когорты пациентов, можно рассматривать изолированную СМ без какого-либо вмешательства на МК как самодостаточную процедуру [JH Hong и др., 2016] для устранения сопутствующей гемодинамически значимой митральной недостаточности (МН), так и различные сочетанные пластические вмешательства на МК в широком спектре известных хирургических технологий. Анатомически МК включает в себя непосредственно переднюю и заднюю створки, фиброзное кольцо и подклапанный аппарат, в том числе подклапанные хорды и сосочковые (папиллярные) мышцы. Хирургическая СМ является стандартом лечения для пациентов с обструктивной ГКМП, кому показано редуцирующая инвазивная терапия [BJ Gersh и др., 2011; PM Elliott и др., 2014]. Тем не менее, классическая СМ по Морроу двумя параллельными линиями резекции базальной части межжелудочковой перегородки (МЖП) неоднократно подвергалась критике за неполноту резекции в среднежелудочковой части МЖП; что послужило триггером к разработке методов расширенной СМ [Messmer, 1994]. Более протяженная СМ позволила достичь элиминации обструкции выводного отдела левого желудочка (ВОЛЖ) в большинстве случаев при среднежелудочковой обструкции [Messmer, 1994]. Однако, фиброзные изменения передней створки МК с желудочковой стороны в местах крепления подклапанных структур и аномалии сосочковых мышц и вторичных хорд, могут играть важную роль в механизмах обструкции ВОЛЖ у

пациентов с ГКМП, вследствие чего изолированная расширенная СМ может быть недостаточной для адекватной элиминации обструкции ВОЛЖ и МН [BJ Gersh и др., 2011; JH Hong и др., 2016; P Ferrazzi и др., 2015].

Целью настоящего рандомизированного исследования является сравнение непосредственных хирургических результатов расширенной СМ в сочетании с и без вмешательств на подклапанных структурах МК у симптомных пациентов с обструктивной формой ГКМП и значимой гипертрофией МЖП.

## 5.2 Методология и методы исследования

Всего в период с июля 2015 по декабрь 2016 гг. 110 пациентам с ГКМП было предложено хирургическое лечение. В настоящее рандомизированное исследование было включено 80 пациентов с обструктивной ГКМП и значимой (от умеренной к выраженной) МН, которые были случайным образом распределены методом компьютерной рандомизации в группу изолированной СМ или в группу септальной миоэктомии с вмешательством на подклапанных структурах МК (СМ+МК). Клиническому исследованию присвоен регистрационный номер NCT2492399 в регистре ClinicalTrials.gov. Все пациенты перед отбором на инвазивное лечение получали оптимальную медикаментозную терапию бета-блокаторами и/или блокаторами кальциевых каналов согласно действующим международным рекомендациям [BJ Gersh и др., 2011; PM Elliott и др., 2014]. Каждый включенный пациент, несмотря на проводимую медикаментозную терапию, имел градиент давления в ВОЛЖ  $> 50$  мм рт ст в покое и толщину МЖП  $\geq 20$  мм. Таким образом в исследование включены взрослые пациенты старше 18 лет, у кого определены показания для СМ согласно актуальным руководствам по ведению пациентов с ГКМП.

Критерии включения:

- Значимая гипертрофия МЖП  $\geq 20$  мм, подтвержденная данными эхокардиографии (ЭхоКГ) и/или магниторезонансной томографии (МРТ) сердца;

- Пиковый систолический градиент давления в ВОЛЖ по Доплеру  $> 50$  мм рт ст в покое;
- Подтвержденный синдром систолического движения передней створки МК в покое (SAM-синдром);
- Умеренная или выраженная МН;

Критерии исключения:

- Предшествующая алкогольная септальная абляция;
- Органическое поражение МК (ревматическое, дегенеративное, кальциноз и т.д.);
- Аномалии сосочковых мышц, в том числе прямое крепление к створкам МК, заведомо требующее хирургического вмешательства;
- Сочетанное поражение других клапанов сердца, требующее хирургической коррекции;
- Ишемическая болезнь сердца, требующая выполнения коронарного шунтирования;
- Фибрилляция предсердий;
- Имплантированный ранее кардиовертер-дефибриллятор.

Пороговым критерием для выполнения оперативных вмешательств в исследовании определен опыт хирурга не менее 30 септальных миоэктомий перед началом исследования.

Первичной конечной точкой являлся резидуальный градиент давления в ВОЛЖ измеренный непосредственно после операции методом инвазивной тензиометрии. Нулевая гипотеза исследования – отсутствие межгрупповых различий по первичной точке. При отклонении нулевой гипотезы, принималась альтернативная гипотеза о наличии межгрупповых различий по первичной точке.

Вторичные точки включали в себя резидуальную МН, резидуальный SAM-синдром, резидуальный градиент давления в ВОЛЖ измеренный посредством ЭхоКГ после отключения ИК интраоперационно, выживаемость, функциональный класс, качество жизни через 12 мес после СМ. Тяжесть МН оценивалась и

определялась в соответствии с Рекомендациями Европейского общества эхокардиографии [P Lancellotti и др., 2010].

Локальный этический комитет одобрил проведение клинического исследования, каждый пациент подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской Декларацией. CONSORT диаграмма исследования представлена на Рис.45.

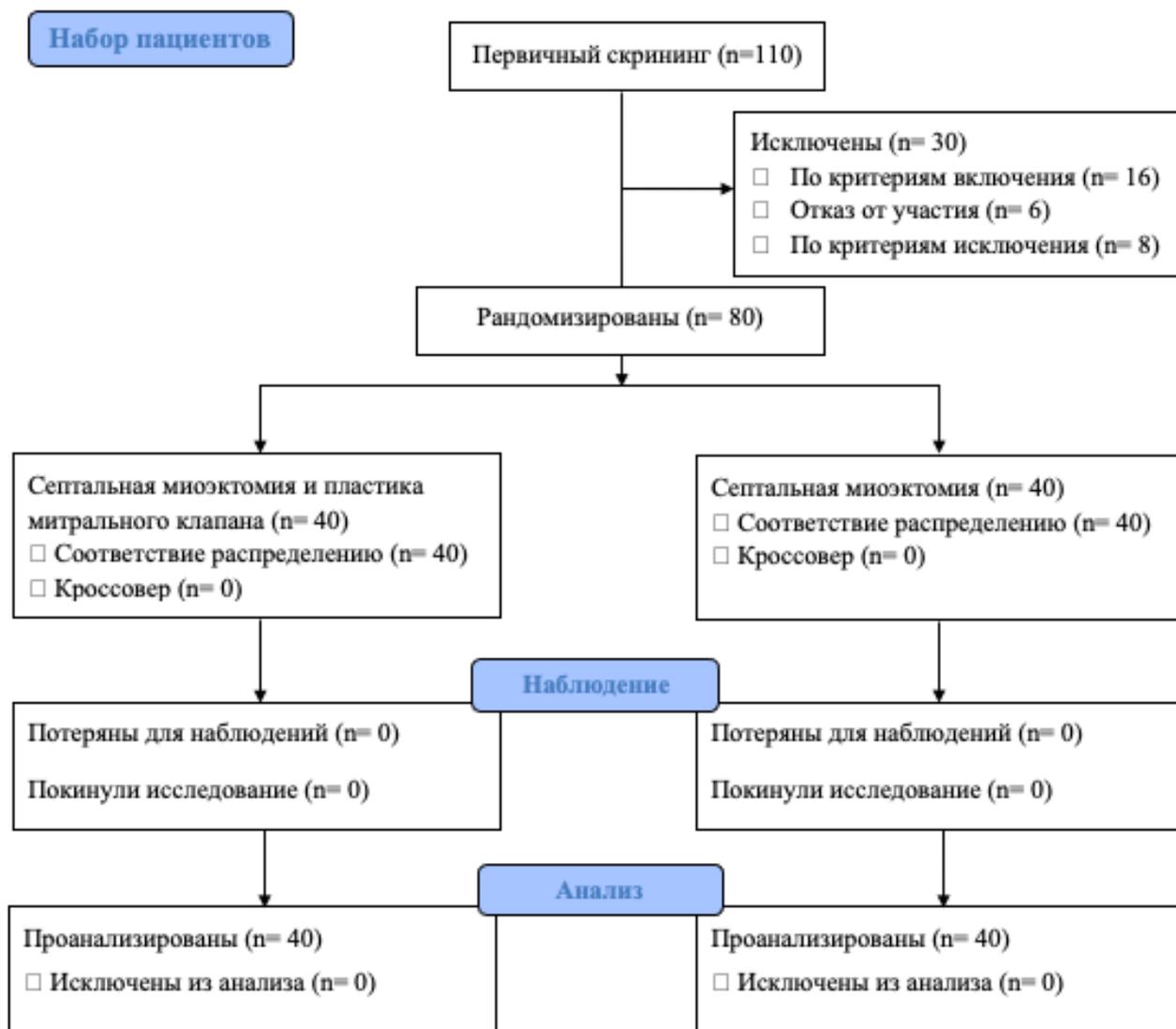


Рисунок 45. Consort-диаграмма клинического исследования

Дооперационные описательные характеристики групп пациентов по протоколу выполненного вмешательства представлены в Таблице 21. При статистическом анализе не было выявлено значимых межгрупповых различий по представленным характеристикам.

Таблица 21

Дооперационные описательные характеристики групп пациентов по группам выполненного вмешательства.

	СМ+МК, n=40	СМ, n=40	p уровень
Возраст, лет	49,6±14,3	52,1±12,8	0,095
Женщины, n (%)	26 (65,0)	23 (57,5)	0,474
NYHA II, n (%)	13 (32,5)	10 (25,0)	0,549
NYHA III, n (%)	27 (67,5)	30 (75,0)	0,549
ФВ ЛЖ, %	76,2±7,5	72,8±7,5	0,192
КДО ЛЖ, мл	57,1±14,6	59,4±17,1	0,546
Градиент ВОЛЖ, мм рт ст	92,3±16,9	88,1±15,4	0,281
Толщина МЖП, мм	26,8±4,5	26,1±4,2	0,504
Умеренная МН, n (%)	23 (57,5)	26 (65,0)	0,474
Выраженная МН, n (%)	17 (42,5)	14 (35,0)	0,474

СМ: септальная миоектомия, +МК: вмешательства на подклапанных структурах митрального клапана; NYHA: функциональный класс по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца; ФВ ЛЖ: фракция выброса левого желудочка; КДО ЛЖ: конечно-диастолический объем левого желудочка; ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка; МЖП: межжелудочковая перегородка; МН: митральная недостаточность.

### Технологическая карта процедуры

Интраоперационная чреспищеводная ЭхоКГ (Philips iE33, Philips Ultrasound Inc., PA, USA) выполнялась всем пациентам после индукции анестезии для оценки изменений на МК и моделирования адекватной длины и глубины резекции МЖП. Для защиты миокарда после пережатия аорты во всех случаях использовался готовый охлажденный кристаллоидный раствор (Custodiol® НТК Solution, Dr Franz Köhler Chemie, Alsbach-Hahnlein, Germany) подаваемый через корневую канюлю для антеградной кардиopleгии. Поперечная аортотомия, расширенная миоектомия по Н. Schaff [Schaff, Said, 2012] выполнялась во всех случаях.

Далее, пациентам группы СМ+МК трансаортально выполнялись вмешательства на подклапанных структурах МК по Ferrazzi [P Ferrazzi и др., 2015],

включающие в себя резекцию фиброзно измененных вторичных хорд передней створки МК, мобилизацию или резекцию сосочковых мышц (Рис.46).

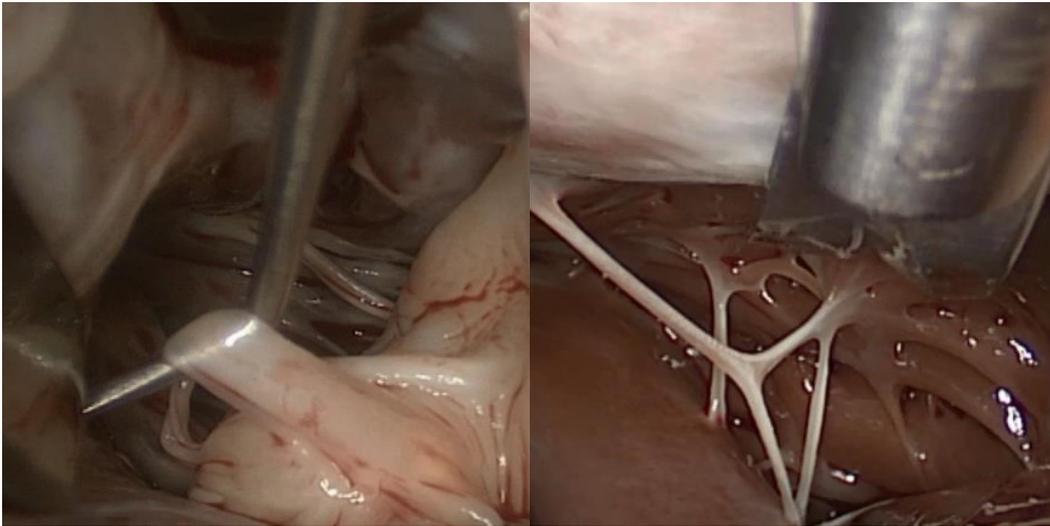


Рисунок 46. Слева направо: идентификация вторичных хорд передней створки перед резекцией; мобилизация сосочковой мышцы от боковой стенки левого желудочка.

Для оценки прямого градиента давления в полости ЛЖ и восходящей аорты (первичная точка) использовался инвазивный мониторинг через корневую кардиоплегическую канюлю и дополнительный катетер (Рис. 47).

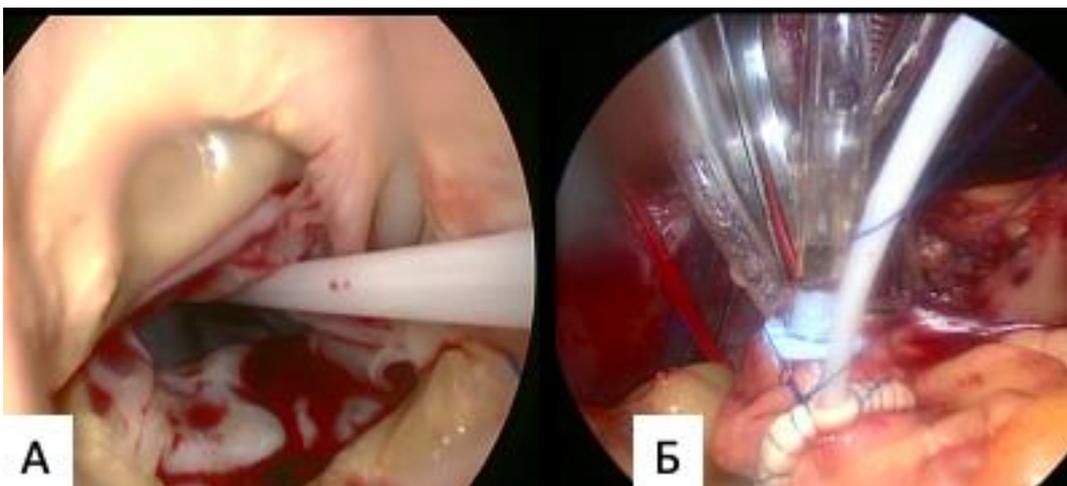


Рисунок 47. А. Подключичный катетер, предварительно заведенный под контролем зрения перед герметизацией аорты через аортотомный доступ (Б) и отверстие аортального клапана в полость левого желудочка.

Контрольная чреспищеводная ЭхоКГ после отключения искусственного кровообращения рутинно использовалась для оценки изменений гемодинамики

после миоэктомии. Показаниями для возобновления искусственного кровообращения и повторной окклюзии аорты являлись наличие значимой (умеренной или выраженной) резидуальной МН.

#### Наблюдение и ведение пациентов в послеоперационном периоде

Всем пациентам перед выпиской из стационара выполнялась контрольная трансторакальная ЭхоКГ. Для дальнейшего ежегодного амбулаторного наблюдения было выписано 80 пациентов. В случаях, если пациент не мог явиться лично для ежегодного наблюдения в поликлинику Института, оценка отделенных результатов осуществлялась дистанционно по телефону или интернету путем непосредственного обращения к пациенту, его ближайшим родственникам, указанным пациентом в информированном согласии, или кардиологу по месту жительства. Результаты ЭхоКГ полученные извне анализировались с учетом принятых в исследовании критериев.

Ацетилсалициловая кислота в низких дозах в течение трех месяцев после операции назначалась всем пациентам с сохранённым МК для профилактики тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде при условии наличия синусового ритма, подтвержденного данными суточного ЭКГ-мониторирования. Пациентам с механическими клапанами сердца назначалась пожизненная терапия антикоагулянтами непрямого действия (Варфарин) с целевым уровнем международного нормализованного отношения (МНО) в интервале от 2,5 до 3,5. Не-вазодилатирующие бета-блокаторы назначались всем пациентам в послеоперационном периоде.

### 5.3 Интраоперационные результаты

Случаев периоперационной летальности в обеих группах не было. Средняя длительность искусственного кровообращения составила  $62 \pm 15$  мин в группе СМ+МК и  $57 \pm 14$  мин в группе СМ ( $p=0,861$ ); длительность ишемии миокарда статистически значимо не отличалась между группами ( $45 \pm 14$  и  $40 \pm 13$  мин в группах СМ+МК и СМ, соответственно,  $p=0,157$ ). Всем пациентам группы

СМ+МК выполнялась резекция измененных вторичных хорд передней створки МК, обычно от 2 до 6 единиц в зависимости от индивидуальных анатомических особенностей. Также, 3 из 40 пациентов (7,5%) с выраженной гипертрофией сосочковых мышц выполнялась их продольная резекция в дополнении к мобилизации сосочковых мышц (Таблица 22).

Таблица 22

## Интраоперационные характеристики сравниваемых групп

	СМ+МК, n=40	СМ, n=40	p уровень
Резекция вторичных хорд, n (%)	40 (100)	-	-
Мобилизация сосочковых мышц, n (%)	36 (90,0)	-	-
Резекция сосочковых мышц, n (%)	3 (7,5)	-	-
Длительность ИК, мин	62,1±14,6	56,8±14,2	0,861
Длительность ОА, мин	45,4±14,1	40,7± 13,4	0,157
Прямой градиент ВОЛЖ, мм рт ст	8 (4;12)	13 (9;16)	0,019
ЭхоКГ-градиент ВОЛЖ, мм рт ст	12 (8;16)	18(13;22)	0,028
Резидуальная МН, n (%)	0	6 (15,0)	0,013
Резидуальный SAM-синдром, n (%)	2 (5,0)	11 (27,5)	0,007
КДО ЛЖ, мл	84,4±19,2	77,3±16,1	0,054
ФВ ЛЖ, %	66,2±7,3	67,4±10,4	0,627
Повторная ОА, n (%)	1 (2,5)	7 (17,5)	0,031
Протезирование клапана, n (%)	0	2 (5,0)	0,247
Масса резецированного миокарда, г	6,5±2,7	5,8±3,2	0,497
Толщина МЖП после операции, мм	15,4±2,3	16,1±3,1	0,841

СМ: септальная миоэктомия, +МК: вмешательства на подклапанных структурах митрального клапана; ЭхоКГ: эхокардиография; ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка; МН: митральная недостаточность; SAM: синдром систолического движения передней створки митрального клапана; КДО ЛЖ: конечно-диастолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ: фракция выброса левого желудочка; ИК: искусственное кровообращение; ОА: окклюзия аорты

Инвазивное измерение градиента давления в ВОЛЖ выявило статистически значимо более высокий остаточный градиент в группе изолированной СМ (13 (9;16) мм рт ст) по сравнению с группой СМ+МК (8 (4;12) мм рт ст),  $p=0,019$ . Данные непрямого измерения посредством чреспищеводной эхокардиографии также продемонстрировали преимущества СМ+МК по сравнению с изолированной СМ в снижении градиента давления в ВОЛЖ: 12 (8;16) мм рт ст и 18 (13;22) мм рт ст, соответственно,  $p=0,028$ . Дополнительно, в группе изолированной СМ статистически значимо чаще обнаруживалась значимая резидуальная МН:  $n=6$  (15%) по сравнению с 0% в группе СМ+МК,  $p=0,013$ . Таким образом, 7 пациентам (17,5%) из группы изолированной СМ и одному пациенту (2,5%) из группы СМ+МК ( $p=0,031$ ) потребовалось возобновление искусственного кровообращения и повторная окклюзия аорты, вследствие наличия остаточной гемодинамически значимой обструкции ВОЛЖ, персистенции SAM-синдрома, а также наличия значимой МН. Во всех случаях причинами остаточной обструкции ВОЛЖ являлась не полностью выполненная миоэктомия. Согласно сведениям, полученным по контрольной чреспищеводной эхокардиографии, таким пациентам во вторую окклюзию была выполнена «более расширенная» миоэктомия в апикальном направлении, вглубь МЖП или в сторону в направлении к МК. Вмешательства на подклапанных структурах МК у пациентов после изолированной СМ, кому потребовалась повторная окклюзия, не выполнялись, таким образом кроссовера пациентов в группу сравнения не было. В результате у 5 пациентов удалось уменьшить МН до гемодинамически незначимой (легкой) степени; у одного пациента группы изолированной СМ была достигнута МН от легкой-до умеренной с приемлемым градиентом давления ВОЛЖ ( $<20$  мм рт ст). Тем не менее, двоим пациентам (5,0%) только в группе СМ потребовалось выполнение протезирования МК ( $p=0,247$ ). По данным однофакторного логистического регрессионного анализа невыполнение вмешательства на подклапанных структурах МК (изолированная СМ) в данной когорте пациентов оказалось предрасполагающим фактором к возобновлению искусственного кровообращения и окклюзии аорты по причине

остаточной обструкции ВОЛЖ с ОШ 1,34 и 95% ДИ 1,02-14,51,  $p=0,002$  (Таблица 23).

Таблица 23

Однофакторный логистический регрессионный анализ рисков остаточной обструкции, потребовавшей возобновления искусственного кровообращения.

	ОШ	95% ДИ	p уровень
Изолированная СМ	1,34	1,02–14,51	0,002
Возраст	2,41	0,27–8,91	0,481
Женский пол	0,93	0,38–11,22	0,879
NYHA III ФК	4,51	0,91–18,74	0,414
ФВ ЛЖ	0,87	0,09–3,17	0,511
КДО ЛЖ	0,42	0,21–29,13	0,271
Градиент ВОЛЖ	3,21	0,81–10,24	0,735
Толщина МЖП	3,49	0,15–5,16	0,881
Тяжелая МН	2,37	0,04–6,65	0,992
Распределение по хирургам	0,94	0,51–2,88	0,641

ОШ: отношение шансов, ДИ: доверительный интервал; СМ: септальная миоэктомия; NYHA ФК: функциональный класс по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца; ФВ ЛЖ: фракция выброса левого желудочка; КДО ЛЖ: конечно-диастолический объем левого желудочка; ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка; МЖП: межжелудочковая перегородка; МН: митральная недостаточность.

#### 5.4 Госпитальные период

Случаев госпитальной (и 30-дневной) летальности в обеих группах не было. Послеоперационный градиент давления ВОЛЖ по данным контрольной трансторакальной ЭхоКГ в раннем послеоперационном периоде составил  $13,4 \pm 5,0$  и  $16,1 \pm 5,2$  мм рт ст в группах СМ+МК и изолированной СМ, соответственно ( $p=0,205$ ). Конечно-диастолический объем и фракция выброса левого желудочка статистически значимо не различались между сравниваемыми группами. Одному пациенту из группы СМ потребовалось экстренное оперативное вмешательство в раннем послеоперационном периоде (первые часы после выезда из операционной) по поводу спонтанного отсроченного разрыва боковой стенки левого желудочка.

Пациенту выполнено успешное закрытие дефекта синтетической заплатой и коронарное шунтирование скомпрометированного бассейна передней нисходящей артерии (Рис. 48).

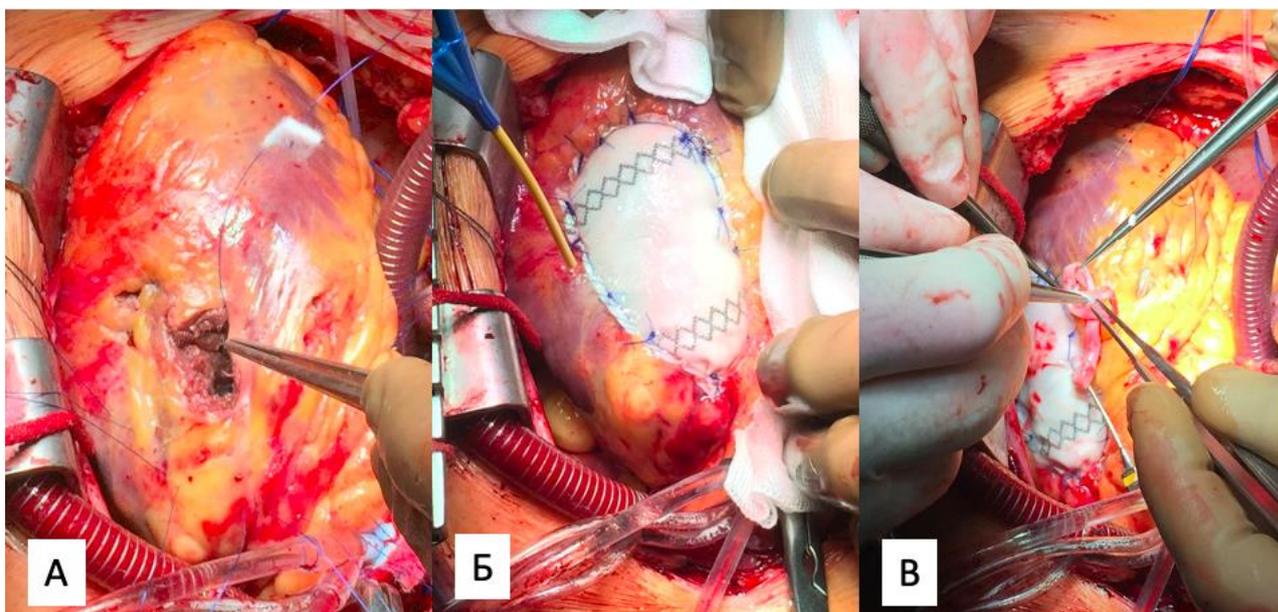


Рисунок 48. А. В условиях искусственного кровообращения на остановленном сердце выполнена хирургическая подготовка краев разрыва боковой стенки левого желудочка, начато прошивание раны изнутри П-образными швами на фетровых прокладках. Б. Заплата фиксирована, полностью закрывает зону разрыва левого желудочка; для повышения герметичности края заплаты по периметру обрабатываются клеевой основой. В. Выполняется аутоинозное аортокоронарное шунтирование скомпрометированного заплатой бассейна передней нисходящей артерии.

Двоим пациентам каждой группы (по 5,0%,  $p=1,000$ ) потребовалась имплантация постоянного электрокардиостимулятора вследствие развития полной атриовентрикулярной блокады. Случаев выявления в раннем послеоперационном периоде ятрогенной аортальной недостаточности, специфичной для септальной миоэктомии при тракции крючками, не было в обеих группах.

Спустя пять дней после операции у одного пациента (2,5%) в группе СМ+МК по данным контрольной ЭхоКГ был выявлен 2-мм гемодинамически незначимый дефект МЖП без клинических проявлений. В данном случае выбрана тактика динамического наблюдения с перспективой чрескожного закрытия дефекта МЖП. Серьезные неблагоприятные события раннего послеоперационного периода, ассоциированные с септальной миоэктомией, представлены в Таблице 24.

Таблица 24

Серьезные неблагоприятные процедурозависимые события раннего послеоперационного периода.

	СМ+МК, n=40	СМ, n=40	p уровень
Ранняя летальность, n (%)	0	0	-
Полная АВ-блокада, n (%)	2 (5,0)	2 (5,0)	1,000
Дефект МЖП, n (%)	1 (2,5)	0	0,500
Разрыв ЛЖ, n (%)	0	1 (2,5)	0,500
Аортальная регургитация, n (%)	0	0	-

СМ: септальная миозектомия, +МК: вмешательства на подклапанных структурах митрального клапана; АВ-блокада: атриовентрикулярная блокада; МЖП: межжелудочковая перегородка, ЛЖ: левый желудочек.

### 5.5 Анализ результатов через 12 месяцев после операции

Полнота охвата наблюдений на однолетнем периоде составила 100%. Выживаемость в обеих группах также составила 100%. Положительная динамика функционального класса по классификации NYHA в обеих группах, не было ни одного пациента в III или IV классе, также не выявлено статистически значимых межгрупповых различий.

Результаты теста шестиминутной ходьбой были сопоставимыми и составили в группе СМ+МК –  $432,2 \pm 43,1$ , в группе изолированной СМ –  $408,9 \pm 52,5$ ,  $p=0,847$ . Оценка качества жизни по опроснику SF-36 не выявила статистически значимых межгрупповых различий по физическому ( $59,1 \pm 4,8$  и  $57,7 \pm 4,4$  в группах СМ+МК и СМ, соответственно,  $p=0,618$ ) и психическому компонентам ( $50,4 \pm 3,9$  и  $51,1 \pm 4,1$  в группах СМ+МК и СМ, соответственно,  $p=0,391$ ). Сводные данные 12-месячных результатов представлены в Таблице 25.

Результаты в период наблюдений 12 месяцев после операции.

	СМ+МК, n=40	СМ, n=40	p уровень
Выживаемость, %	100	100	1,000
NYHA I, n (%)	35 (87,5)	31 (77,5)	0,378
NYHA II, n (%)	5 (12,5)	9 (22,5)	0,378
Резидуальная МН, n (%)	4 (10,0)	13 (32,5)	0,027
Градиент ВОЛЖ, мм рт ст	9,1±2,4	11,5±3,2	0,641
Т6Х, м	432,2±43,1	408,9±52,5	0,847
Качество жизни (SF-36), ФК	59,1±4,8	57,7±4,4	0,618
Качество жизни (SF-36), ПК	50,4±3,9	51,1±4,1	0,391

СМ: септальная миоэктомия, +МК: вмешательства на подклапанных структурах митрального клапана; NYHA: функциональный класс по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца; ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка; МН: митральная недостаточность; Т6Х: тест шестиминутной ходьбой; SF-36: результаты оценки качества жизни по короткой форме из 36 пунктов; ФК: физический компонент; ПК: психический компонент.

По данным контрольной трансторакальной ЭхоКГ через один год после операции пиковый градиент давления ВОЛЖ измеренный в покое статистически значимо не различался между сравниваемыми группами и составил 9,1±2,4 мм рт ст в группе СМ+МК и 11,5±3,2 мм рт ст в группе изолированной СМ, p=0,641. Легкая или умеренная резидуальные МН определялись у 4 (10,0%) пациентов после СМ+МК и у 13 пациентов (32,5%) после изолированной СМ, p=0,027. Пациентов с выраженной МН в установленные сроки наблюдения не было. Пациент с ятрогенным дефектом МЖП пребывал в NYHA I функциональном классе, дефект классифицирован как гемодинамически незначимый, определена тактика дальнейшего динамического наблюдения.

## 5.6 Дискуссия

Главным результатом проведенного исследования является найденное преимущество выполнения вмешательств на подклапанных структурах в дополнении к СМ в виде более эффективного устранения обструкции ВОЛЖ, что отражается в значении остаточного градиента давления ВОЛЖ по сравнению с изолированной СМ у взрослых пациентов с обструктивной формой ГКМП. Более того, в группе СМ+МК достоверно реже определялись резидуальная МН и SAM-синдром. Тем не менее, расширенная СМ без дополнительных вмешательств на МК позволила эффективно устранить обструкцию ВОЛЖ в подавляющем большинстве случаев, тем самым способствуя улучшению функционального класса хронической сердечной недостаточности и качеству жизни пациентов в ближайший (1 год) послеоперационный период.

Анатомическими границами ВОЛЖ являются два компонента – сама МЖП, а также передняя створка МК с ее подклапанными структурами. Таким образом не только гипертрофия МЖП, но и аномалии подклапанных структур МК играют важную роль в формировании обструкции ВОЛЖ, которые должны внимательным образом инспектированы во время операции в каждом случае. В недавнем исследовании итальянской группы авторов из Монцы [P Ferrazzi и др., 2015] обосновали механизмы гемодинамических улучшений, возникающих при выполнении трансаортальной резекции вторичных хорд передней створки МК у пациентов с ГКМП и слабо выраженной гипертрофией МЖП (<20мм), что принципиально отличало их исследование от настоящего. По их результатам выполнение указанных вмешательств способствовало увеличению индекса передней створки МК относительно ФК МК, уменьшению площади натяжения, что способствует статистически значимому смещению зоны коаптации створок МК в сторону от ВОЛЖ по сравнению с изолированной СМ. В свою очередь, резекция утолщенных вторичных, крепящихся к средней части тела передней створки МК увеличивает ее поверхность. Аналогично полученным нами результатам на выборке с выраженной гипертрофией МЖП (>20мм), авторы показали статистически значимо меньший остаточный градиент давления ВОЛЖ у

пациентов с сочетанными вмешательствами на подклапанных структурах МК ( $9\pm 5$  против  $13\pm 10$  мм рт ст в группе изолированной СМ,  $p=0,041$ ).

В контраст нашему и группы из Монцы исследованиям, согласно опыту клиники Мейо из США [JH Hong и др., 2016], хирургические операции на МК у пациентов с ГКМП во время СМ является редкой необходимостью, которая составила в их работах лишь около 2,1% у пациентов без органических поражений МК, которые бы требовали самостоятельного вмешательства. Они также заключили, что различные аномалии МК у пациентов с ГКМП не оказывают влияния на функциональные и клинические результаты, если выполнена адекватная СМ. Тем не менее они предположили, что дополнительные вмешательства на МК могут выполняться при наличии аномалий сосочковых мышц, ответственных за обструкцию ВОЛЖ, однако подчеркивают, что не каждая такая аномалия играет роль в формировании обструкции ВОЛЖ. Примечательно, что среди тех, кому они выполнили вмешательства на МК, процент сохранения (пластики) МК составил 76,4; (133 пластики и 41 протезирование). Регрессионный анализ определил, что протезирование МК было статистически значимо ассоциировано с отдаленной летальностью с ВР 2,89 (95% ДИ 1,22-6,82,  $p=0,016$ ), таким образом они показали преимущества пластики МК над протезированием в отдаленной выживаемости пациентов ( $p=0,002$ ). Стоит вспомнить драматическое влияние протезирования МК на летальность пациентов с ГКМП после СМ в клиниках США по данным регистрового анализа более тысячи оперированных пациентов, представленного нашей соотечественницей Васильевой [Vassileva и др., 2011], где показана госпитальная летальность 11,8% после протезирования и 0% после пластики МК ( $p<0,05$ ). В рандомизированном исследовании, представленном в Главе II, мы также показали преимущества пластики над протезированием в 2-х летней выживаемости пациентов ( $96,7\pm 3,3\%$  против  $87,2\pm 4,9\%$ , соответственно,  $p=0,034$ ). Учитывая современные данные, протезирование МК не кажется приемлемой альтернативой для пациентов с ГКМП, как было представлено в более ранних работах [D A Cooley, D C Wukasch, R D Leachman, 1976; S Fighali, Z Krajcer, RD Leachman, 1984]. Международные рекомендации по-прежнему не

поддерживают пластику МК как дополнительную процедуру у пациентов с ГКМП ввиду недостатка доказательности данных [BJ Gersh и др., 2011; Ommen и др., 2020a; PM Elliott и др., 2014]. Итальянская группа [P Ferrazzi и др., 2015] заключили, что трансортальная резекция вторичных хорд может уменьшить потребность в протезировании МК. В нашем исследовании после изолированной СМ чаще требовалось выполнение повторного пережатия аорты и дополнительной миоэктомии по сравнению с группой СМ+МК, а также в 2 случаях пришлось выполнить протезирование МК. Мы привержены мнению, что вмешательства на подклапанных структурах МК помогают разрешить обструкцию ВОЛЖ, особенно когда изолированная СМ не может гарантировать элиминацию МН, или может быть неэффективной, например при слабо выраженной гипертрофии МЖП.

В нашей серии пациентов, более высокая частота резидуальной МН, SAM-синдрома и более высокое (но тем не менее целевое) значение остаточного градиента давления в ВОЛЖ отмечено в группе без пластики МК. У пациентов с ГКМП было предложен достаточно широкий спектр хирургических технологий пластики МК, включая экстензию передней створки [C van der Lee и др., 2003; MJ Kofflard и др., 1996; PA Vriesendorp и др., 2015], ретенцию [BA Nasser и др., 2011; Maria Delmo Walter, Siniawski, Hetzer, 2009], пликацию створок [Balaram и др., 2008; Cooley, 1991; McIntosh CL и др., ], подклапанные вмешательства [P Ferrazzi и др., 2015; Schaff, Said, 2012]. Обычно выбор вмешательства на МК определяется непосредственно хирургом, особенно в случаях повторного пережатия аорты. Тем не менее, потребность в дополнительном вмешательстве на МК во время СМ должны быть тщательным образом взвешенной. В то время как органические изменения на МК требуют соответствующих хирургических процедур, сложные вмешательства на МК по поводу только SAM-обусловленная МН без аномалий подклапанных структур могут быть неоправданными. Например, экстензия передней створки МК несет под собой риск недолговечности вследствие потенциальной структурной дегенерации, кальцификации или отрыва перикардиальной заплаты. Техника RPR (дословно с англ. «резекция, пликация, освобождение») была предложена [Balaram и др., 2008] как более простая чем

экстензия, но была направлена на борьбу с избыточностью передней створки МК. В нашем исследовании мы не включали пациентов с органическими изменениями на МК, дистопией и прямым впадением сосочковых мышц в переднюю створку МК, которые обычно требуют соответствующего хирургического внимания. В отличие от выше представленной работы, в нашей когорте пациентов имели место укороченные, утолщенные, фиброзно измененные вторичные хорды передней створки МК, и, по нашему убеждению, RPR-техника не применима к нашей выборке. Тем не менее, RPR-пластика МК может быть полезной у пациентов с ГКМП и дегенеративными пороками МК с удлиненной избыточной передней створкой МК.

Ряд авторов представили приемлемые непосредственные результаты использования пластики МК по Альфиери в дополнении к СМ при обструкции ВОЛЖ у пациентов с легкой гипертрофией МЖП и отсутствием органических изменений на МК [Basaran и др., 2006; Sado DM и др., 2010]. Однако, шовная пластика «край-в-край» может дополнительно требовать выполнения левого атриотомного доступа для хорошей экспозиции МК, также есть неопределенность относительно долговечности формируемого такой пластикой двойного отверстия МК, особенно у молодых пациентов. По некоторым данным не всегда удается достигнуть элиминации SAM-синдрома после пластики «край-в-край» у пациентов с ГКМП, вследствие того, что остается вероятность смещения латеральной порции передней створки МК [Bhudia и др., 2004]. Другим ограничением широкой применимости пластики МК по Альфиери является риск формирования митрального стеноза, более того сама по себе пластика МК по Альфиери не защищает от резидуальной обструкции ВОЛЖ вследствие неадекватно выполненной миоэктомии [Bhudia и др., 2004]. На наш взгляд сочетанная пластика МК «край-в-край» (по Альфиери) требует дальнейшего изучения, с целью определения эффективности процедуры в свете современных технологий хирургического лечения пациентов с ГКМП, рисков формирования митрального стеноза и осложнений, потенциально связанных с дополнительным левым атриотомным доступом, а также определения когорты пациентов, кому такая

пластика может быть оправданной. На перечисленные и другие вопросы постараемся ответить в Главе VI диссертационной работы. Для решения поставленных задач было инициировано пилотное рандомизированное исследование сравнения пластики «край-в-край» и трансаортальной резекции вторичных хорд у пациентов с ГКМП в дополнении к СМ.

### **1.7 Ограничения исследования**

Подводя итоги настоящего клинического исследования, следует обратить внимание на существующие ограничения. В частности, исследование было выполнено как одноцентровое с относительно малым размером выборки и периодом наблюдения. Строгие критерии включения и высокая селективность значительно ограничивают репрезентативность выборки (толщина МЖП 26мм, градиент ВОЛЖ 90мм рт ст, умеренная или выраженная МН, исключение органических изменений на МК и любых сочетанных процедур). Тем не менее, полученные результаты коррелируют с работами других авторов. Будущие исследования, с большим размером выборки и более длительным периодом наблюдений необходимы для определения клинических преимуществ сочетанных вмешательств на подклапанных структурах МК у пациентов с ГКМП кому планируется хирургического лечение.

В настоящее время пластика МК в дополнении к СМ может быть выполнена эффективно и безопасно. Роль вмешательств на подклапанных структурах МК в нормализации гемодинамики у пациентов с ГКМП по доступным в литературе данным недооценена, а будущие исследования могут пролить свет в этом вопросе.

## ГЛАВА VI. ПЛАСТИКА «КРАЙ-В-КРАЙ» ИЛИ РЕЗЕКЦИЯ ВТОРИЧНЫХ ХОРД ПЕРЕДНЕЙ СТОРОНЫ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

### 6.1 Введение

Рекомендации по ведению пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) определяют септальную миоэктомию, в сочетании с или без пластики митрального клапана (МК) или протезированием МК, как основной метод хирургического лечения пациентов III-IV ФК по NYHA с градиентом давления в выводном отделе левого желудочка (ВОЛЖ)  $> 50$  мм рт ст, несмотря на максимальную медикаментозную терапию [VJ Gersh и др., 2011; PM Elliott и др., 2014]. У пациентов с МН умеренной – выраженной степенями тяжести оптимальное вмешательство на МК современными рекомендациями не определено. Обычно изолированной септальной миоэктомией (СМ) может быть достаточно для устранения обструкции ВОЛЖ и SAM-индуцированной МН [JH Hong и др., 2016]. Однако, удлинение передней створки МК, ее фиброзные изменения, аномалии сосочковых мышц и вторичных хорд могут играть важную роль в гемодинамике пациентов с ГКМП, а изолированная СМ может оказаться недостаточной для полноценной элиминации обструкции ВОЛЖ, что может потребовать выполнения дополнительных вмешательств на МК [JH Hong и др., 2016; P Ferrazzi и др., 2015; P Patel и др., 2015]. Помимо протезирования МК, в таких случаях были предложены различные методы пластики МК. На основании анализа литературных данных, а также результатах собственных клинических исследований в предшествующих главах диссертационной работы было показано, что пластика МК в дополнении к СМ может быть выполнена эффективно и безопасно. Роль вмешательств на подклапанных структурах МК в нормализации гемодинамики у пациентов с ГКМП по доступным в литературе данным недооценена. В проведенном рандомизированном исследовании было показано, что вмешательства на подклапанных структурах МК в дополнении к СМ по

сравнению с изолированной СМ позволяют получить более низкий резидуальный градиент давления в ВОЛЖ, снизить интраоперационную потребность в повторном вмешательстве по причине значимой резидуальной МН и остаточной обструкции ВОЛЖ, а также иметь преимущества перед изолированной СМ через 12 мес после операции по частоте встречаемости резидуальной митральной недостаточности (МН). Учитывая полученные сведения, в нашей рутинной практике трансортальная резекция вторичных хорд передней створки МК впоследствии стала методом выбора пластики МК у пациентов с ГКМП, а также стандартным методом для сравнительной оценки других методов одномоментной пластики МК во время СМ у пациентов с ГКМП. По своей простоте, выполнимости и ожидаемой высокой эффективности для сравнения с трансортальной резекцией вторичных хорд передней створки МК рассмотрим пластику МК «край-в-край». Как уже было представлено в предыдущей главе, сочетанная пластика МК «край-в-край» (по Альфиери) требует дальнейшего изучения, с целью определения эффективности процедуры у пациентов с ГКМП, рисков формирования митрального стеноза и осложнений, потенциально связанных с дополнительным левым атриотомным доступом, а также определения когорты пациентов, кому такая пластика наиболее целесообразна. Для решения поставленных задач было инициировано пилотное рандомизированное исследование сравнения пластики «край-в-край» и трансортальной резекции вторичных хорд у пациентов с ГКМП в дополнении к СМ.

## **6.2 Методология и методы исследования**

В период с января по октябрь 2016 г 48 пациентов с ГКМП с МН умеренной – выраженной степенями тяжести и обструкцией ВОЛЖ методом компьютерной рандомизации были случайным образом распределены в группу СМ с трансортальной резекцией вторичных хорд или в группу СМ с трансатриальной пластикой МК «край-в-край». Клиническому исследованию присвоен регистрационный номер NCT03906734 в регистре ClinicalTrials.gov. Все пациенты перед отбором на инвазивное лечение получали оптимальную медикаментозную

терапию бета-блокаторами и/или блокаторами кальциевых каналов согласно действующим международным рекомендациям [BJ Gersh и др., 2011; PM Elliott и др., 2014]. Каждый включенный пациент, несмотря на проводимую медикаментозную терапию, имел градиент давления в ВОЛЖ  $> 50$  мм рт ст в покое и толщину МЖП  $\geq 20$  мм. Таким образом в исследование включены взрослые пациенты старше 18 лет, у кого определены показания для СМ согласно актуальным руководствам по ведению пациентов с ГКМП.

Критерии включения:

- Значимая гипертрофия МЖП  $\geq 15$  мм, подтвержденная данными эхокардиографии (ЭхоКГ) и/или магниторезонансной томографии (МРТ) сердца;
- Пиковый систолический градиент давления в ВОЛЖ по Доплеру  $> 50$  мм рт ст в покое;
- Подтвержденный синдром систолического движения передней створки МК в покое (SAM-синдром); длина передней створки МК более 25 мм;

- Умеренная или выраженная МН;

Критерии исключения:

- Предшествующая алкогольная септальная абляция;
- Органическое поражение МК (ревматическое, дегенеративное, кальциноз и т.д.);
- Аномалии сосочковых мышц, в том числе прямое крепление к створкам МК, заведомо требующее хирургического вмешательства;
- Сочетанное поражение других клапанов сердца, требующее хирургической коррекции;
- Ишемическая болезнь сердца, требующая выполнения коронарного шунтирования;
- Фибрилляция предсердий;
- Имплантированный ранее кардиовертер-дефибриллятор.

Пороговым критерием для выполнения оперативных вмешательств в исследовании определен опыт хирурга не менее 50 септальных миоэктомий перед началом исследования.

Локальный этический комитет одобрил проведение клинического исследования, каждый пациент подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской Декларацией. CONSORT диаграмма исследования представлена на Рис.49.

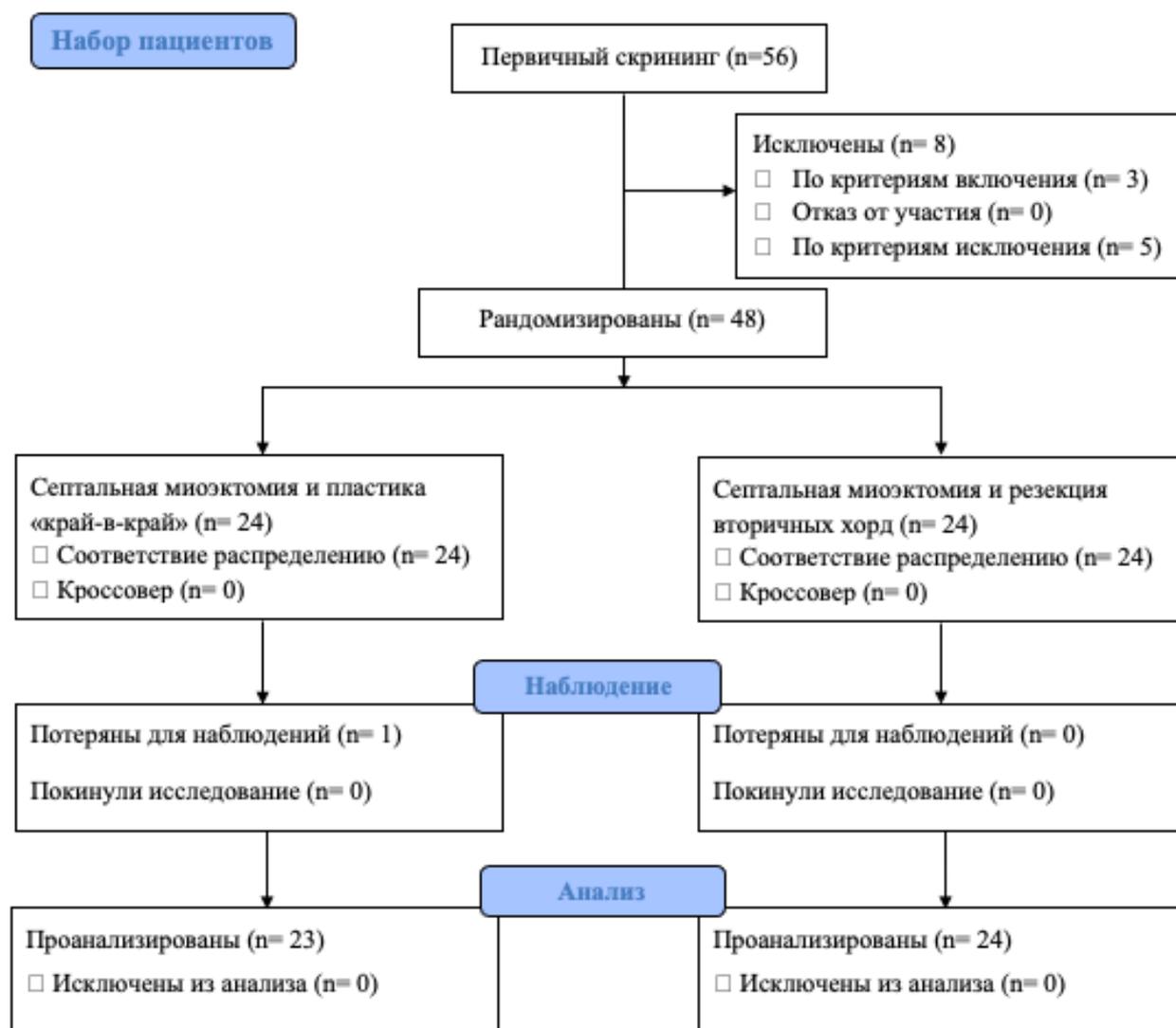


Рисунок 49. Consort-диаграмма клинического исследования

Задачами исследования является оценка результатов по первичной и вторичным точкам эффективности. Первичной конечной точкой исследования определен послеоперационный средний трансмитральный градиент давления, как основной критерий оценки митрального стеноза. Нулевая гипотеза исследования – отсутствие межгрупповых различий по первичной точке. При отклонении нулевой гипотезы, принималась альтернативная гипотеза о наличии межгрупповых

различий по первичной точке. Вторичные точки включали в себя резидуальную МН, резидуальный SAM-синдром, резидуальный градиент давления в ВОЛЖ, выживаемость, функциональный класс через 12 мес после СМ. Тяжесть МН оценивалась и определялась в соответствии с Рекомендациями Европейского общества эхокардиографии [P Lancellotti и др., 2010].

#### Технологическая карта процедуры

Интраоперационная чреспищеводная ЭхоКГ (Philips iE33, Philips Ultrasound Inc., PA, USA) выполнялась всем пациентам после индукции анестезии для оценки изменений на МК и моделирования адекватной длины и глубины резекции МЖП (см. Глава III, Рис. 2). Для защиты миокарда после пережатия аорты во всех случаях использовался готовый охлажденный кристаллоидный раствор (Custodiol® НТК Solution, Dr Franz Köhler Chemie, Alsbach-Hahnlein, Germany) подаваемый через корневую канюлю для антеградной кардиopleгии. Поперечная аортотомия, расширенная миоэктомия по Н. Schaff [Schaff, Said, 2012] выполнялась во всех случаях. Далее в резекционной группе, трансаортально на желудочковой поверхности передней створки МК идентифицировались фиброзно измененные вторичные хорды, как было представлено Paolo Ferrazzi [P Ferrazzi и др., 2015]. При выполнении данной процедуры следует быть абсолютно уверенным в том, что присутствуют, сохраняются первичные хорды, поддерживающие свободный край передней створки МК во избежание формирования ятрогенного пролапса МК и МН. Тракцией хордальным крючком достигается оптимальная экспозиция вторичных хорд в ВОЛЖ, что позволяет выполнить пересечение проксимальной части фиброзно измененных вторичных хорд с помощью скальпеля №11 или ножниц с желудочковой поверхности МК (Рис. 50А). Далее, используя удлиненные ножницы (например, торакоскопические Resano), выполняется отсечение измененных вторичных хорд в дистальной части в месте крепления к сосочковым мышцам. В случае наличия сращений между гипертрофированными сосочковыми мышцами межжелудочковой перегородкой (МЖП) или свободной стенкой левого желудочка (ЛЖ), выполнялась мобилизация сосочковых мышц, как было

представлено в предшествующей главе. В группе шовной пластики по Альфиери («край-в-край»), выполнялась левая атриотомия позади и параллельно межпредсердной перегородки, после ревизии МК выполнялась шовная пластика монофиламентной нитью 4/0 П-образным швом на встречных синтетических прокладках 3х6мм (Рис. 50Б).

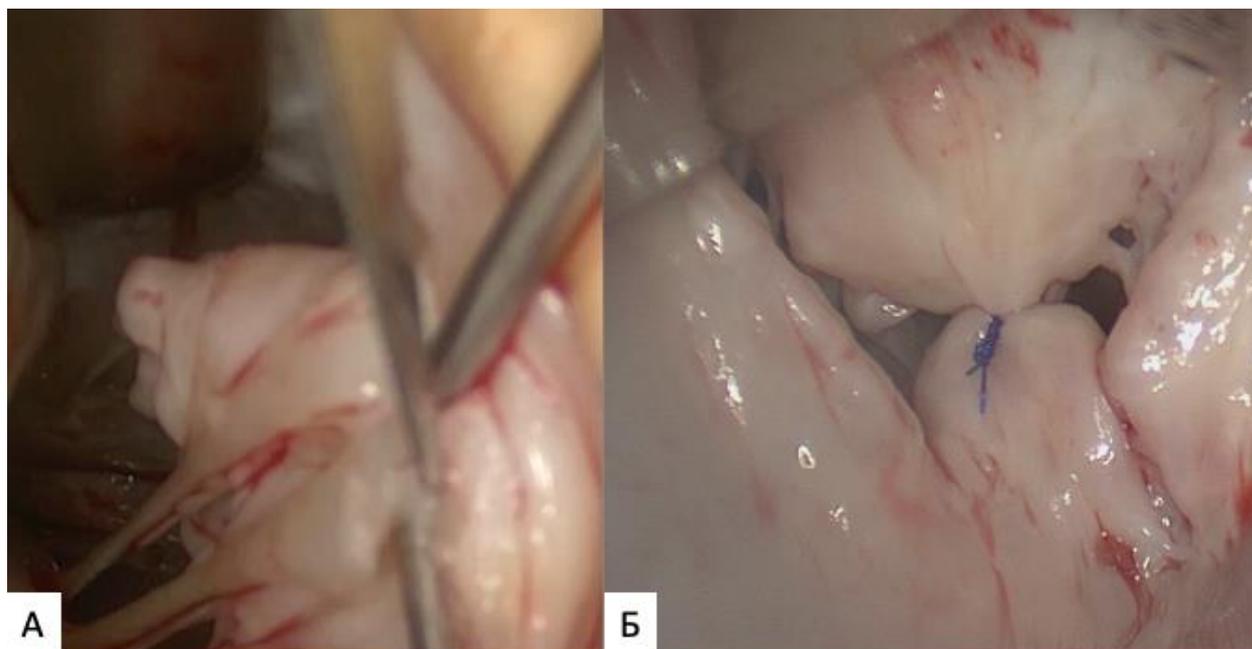


Рисунок 50. Интраоперационный вид представленных процедур. А. Трансаортальный доступ. Тракция хордальным крючком для экспозиции и резекция фиброзно измененной вторичной хорды передней створки митрального клапана. Б. Левопредсердный доступ. П-образный шов между передней и задней створками митрального клапана в проекции а2 и р2 сегментов нитью 4/0 на тефлоновых прокладках, расположенных с желудочковой поверхности.

После герметизации аорты, с целью уменьшения длительности ишемии миокарда, выполнялась перфузия коронарных артерий через кардиоплегическую корневую канюлю. Герметизация левого предсердия выполнялась на параллельном искусственном кровообращении.

Критерием эффективности процедуры принят остаточный градиент давления ВОЛЖ <50мм рт ст [BJ Gersh и др., 2011; PM Elliott и др., 2014]. Для оценки прямого градиента давления в полости ЛЖ и восходящей аорты использовался инвазивный мониторинг через корневую кардиоплегическую канюлю и дополнительный катетер. Контрольная чреспищеводная ЭхоКГ после отключения

искусственного кровообращения рутинно использовалась для оценки изменений гемодинамики после миоэктомии. Показаниями для возобновления искусственного кровообращения и повторной окклюзии аорты являлись наличие значимой (умеренной или выраженной) резидуальной МН или остаточной обструкции ВОЛЖ. После операции производилась макроскопическая оценка, взвешивание иссеченного участка миокарда.

### 6.3 Описательные характеристики групп пациентов

В Таблице 26 представлены исходные характеристики пациентов.

Таблица 26.

Дооперационные описательные характеристики групп пациентов.

	Группа резекционной пластики, n=24	Группа шовной пластики, n=24	p уровень
Возраст, лет	54,1±12,3	50,8±13,7	0,391
Мужчины, n (%)	14 (58,3)	14 (58,3)	1,000
NYHA III, n (%)	17 (70,8)	15 (62,5)	0,540
NYHA IV, n (%)	7 (29,2)	9 (37,5)	0,540
ФВ ЛЖ, %	71,8±8,1	74,1±6,4	0,849
КДО ЛЖ, мл	75,9±21,5	73,0±25,9	0,792
Градиент ВОЛЖ, мм рт ст	86,4±26,1	93,0±29,7	0,093
МЖП, мм	26 (23-29)	25 (22-28)	0,441
Умеренная МН, n (%)	13 (54,2)	12 (50,0)	0,773
Выраженная МН, n (%)	11 (45,8)	12 (50,0)	0,773

NYHA: функциональный класс по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца; ФВ ЛЖ: фракция выброса левого желудочка; КДО ЛЖ: конечно-диастолический объем левого желудочка; ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка; МЖП: межжелудочковая перегородка; МН: митральная недостаточность.

Средний возраст пациентов составил  $54,1 \pm 12,3$  и  $50,8 \pm 13,7$  лет в группах резекционной пластики (резекции вторичных хорд передней створки) и шовной пластики (пластика край-в-край по Альфиери), соответственно ( $p=0,391$ ). До операции 17 (70,8%) и 15 (62,5%) пациентов находились в III ФК, 7 (29,2%) и 9 (37,5%) пациентов находились в IV ФК по NYHA, соответственно ( $p=0,540$ ). Медиана толщины и интерквартильный размах МЖП составили 26 (23-29) и 25 (22-28) мм в группах резекционной и шовной пластики, соответственно ( $p=0,441$ ). Средний градиент в ВОЛЖ составил  $86,4 \pm 26,1$  и  $93,0 \pm 29,7$  мм рт ст, соответственно ( $p=0,093$ ).

#### 6.4 Интраоперационные результаты

В обеих группах не было зарегистрировано случаев периоперационной летальности, интраоперационных разрывов боковой стенки левого желудочка и дефектов межжелудочковой перегородки. При сравнительном анализе длительности искусственного кровообращения ( $71,4 \pm 17,3$  и  $75,6 \pm 13,3$  мин,  $p=0,982$ ) и времени окклюзии аорты ( $47,2 \pm 20,7$  и  $52,9 \pm 20,5$  мин,  $p=0,336$ ) в группах резекционной и шовной пластик, соответственно, не выявлено статистически значимых межгрупповых различий. Средняя масса резецированного миокарда составила  $5,1 \pm 0,9$  и  $5,2 \pm 0,8$  г, соответственно,  $p=0,878$  (Таблица 27).

Ни одному пациенту в исследовании не потребовалось выполнения вынужденного протезирования МК. В резекционной группе одному пациенту (4,2%) потребовалось повторное вмешательство по причине наличия резидуальной обструкции ВОЛЖ (33 мм рт ст) и SAM-индуцированной умеренной МН; в группе шовной пластики также одному пациенту (4,2%) потребовалось повторное вмешательство по причине наличия резидуальной обструкции ВОЛЖ (30 мм рт ст). Межгрупповых различий по частоте повторных вмешательств не выявлено ( $p=1,000$ ). На основании данных интраоперационной контрольной чреспищеводной ЭхоКГ установлено, что причиной резидуальной обструкции ВОЛЖ в обоих случаях послужила неполноценная первичная септальная миоэктомия; определены новые ориентиры для выполнения повторной септальной

миоэктомии. В обоих случаях более расширенная миоэктомия в направлениях верхушки ЛЖ, а также против часовой стрелки от левой вертикальной линии первой миоэктомии с переходом на боковую стенку ЛЖ позволила устранить обструкцию ВОЛЖ, а также МН у пациента из резекционной группы. По данным контрольной инвазивной тензиометрии медиана и интерквартильный размах градиента давления в ВОЛЖ составили 7 (5-10) и 6 (4-10) мм рт ст в группах резекционной и шовной пластики, соответственно ( $p=0,684$ ).

Таблица 27

#### Интраоперационные характеристики сравниваемых групп

	Группа резекционной пластики, n=24	Группа шовной пластики, n=24	p уровень
Искусственное кровообращение, мин	75.6 ± 13.3	71.4 ± 17.3	0.982
Окклюзия аорты, мин	52.9 ± 20.5	47.2 ± 20.7	0.336
Масса резецированного миокарда, г	5.1 ± 0.9	5.2 ± 0.8	0.878
Повторное вмешательство, n (%)	1 (4.2)	1 (4.2)	1.000
Прямой градиент давления в ВОЛЖ, мм рт ст	7 (5-10)	6 (4-10)	0.684

ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка;

### 6.5 Анализ ранних результатов

Случаев госпитальной (30-дневной) летальности, любых (ишемических, геморрагических) инсультов, транзиторных ишемических атак, инфарктов миокарда не было в обеих группах. Одному пациенту (4,2%) из группы шовной пластики потребовалась имплантация постоянного электрокардиостимулятора вследствие развития послеоперационной полной атриовентрикулярной блокады. В группе резекционной пластики МК показаний для имплантации постоянного электрокардиостимулятора не было ( $p=0,312$ ).

Послеоперационный пиковый градиент давления в ВОЛЖ по данным ЭхоКГ составил  $11,1 \pm 4,9$  и  $15,4 \pm 7,6$  мм рт ст в резекционной и шовной группах, соответственно,  $p=0,078$  (Таблица 28).

Таблица 28

Данные эхокардиографии до операции и к моменту выписки из стационара

	Группа резекционной пластики, n=24		Группа шовной пластики, n=24		р уровень межгрупповой, Выписка
	Исходно	Выписка	Исходно	Выписка	
ФВ ЛЖ, %	$71,8 \pm 8,1$	$63,2 \pm 9,2^*$	$74,1 \pm 6,4$	$59,3 \pm 5,6^*$	0,101
КДО ЛЖ, мл	$75,9 \pm 21,5$	$95,6 \pm 22,6^*$	$73,0 \pm 25,9$	$96,3 \pm 27,3^*$	0,895
Градиент ВОЛЖ, мм рт ст	$86,4 \pm 26,1$	$11,1 \pm 4,9^*$	$93,0 \pm 29,7$	$15,4 \pm 7,6^*$	0,078
МЖП, мм	26(23-29)	18(15-22)*	25(22-28)	17(16-21)*	0,496
МН I, n (%)	0	6 (0,25)	0	0	0,009
МН II, n (%)	13 (54,2)	0	12 (50,0)	0	-
МН III, n (%)	11 (45,8)	0	12 (50,0)	0	-
Пиковый ТМГД, мм рт ст	$4,4 \pm 1,9$	$4,7 \pm 2,8$	$4,6 \pm 2,2$	$7,8 \pm 3,3^*$	0,014
Средний ТМГД, мм рт ст	$1,9 \pm 0,9$	$2,1 \pm 1,6$	$1,8 \pm 0,7$	$3,9 \pm 1,7^*$	0,013

\*Выявлены статистически ( $p < 0,05$ ) значимые различия при анализе серии исходных и выписных данных. ФВ ЛЖ: фракция выброса левого желудочка; КДО ЛЖ: конечно-диастолический объем левого желудочка; ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка; МЖП: межжелудочковая перегородка; МН: митральная недостаточность; ТМГД: трансмитральный градиент давления

Конечно-диастолический объем ЛЖ статистически значимо прирос в сравнении с дооперационным значением в обеих группах и составил  $95,6 \pm 22,6$  и  $96,3 \pm 27,3$  мл в резекционной и шовной группах, соответственно; межгрупповых различий по данному параметру не выявлено ( $p=0,895$ ). Фракция выброса ЛЖ на момент выписки из стационара в группах резекционной и шовной пластики составляла  $63,2 \pm 9,2$  и  $59,3 \pm 5,6\%$ , соответственно,  $p=0,101$  (Таблица 28).

При анализе первичной точки исследования, шовная пластика МК край-в-край по Альфиери была ассоциирована со статистически значимо более высокими пиковым ( $7,8 \pm 3,3$  против  $4,7 \pm 2,8$  мм рт ст,  $p=0,014$ ) и средним ( $3,9 \pm 1,7$  против  $2,1 \pm 1,6$  мм рт ст,  $p=0,013$ ) трансмитральными градиентами давления по сравнению с группой после резекции вторичных хорд передней створки МК.

К моменту выписки у 6 (25%) пациентов регистрировалась легкая МН в группе резекции вторичных хорд, в то время как в группе после шовной пластики край-в-край МН легкой степени не выявлена ( $p=0,009$ ). Среди пациентов с легкой МН в резекционной группе было двое (8%) с проявлениями SAM-синдрома к моменту выписки, в то время как SAM-синдром в группе после шовной пластики не регистрировался ( $p=0,149$ ). Пациентов с умеренной или тяжелой МН к выписке из стационара в обеих группах не было.

### **6.6 Период наблюдений 24 месяца после операции**

Все 48 пациентов были выписаны из стационара и проходили ежегодные наблюдения. Двухлетний клинический и эхокардиографический контрольный визиты пройдены всеми выжившими пациентами. В группе резекционной пластики за период наблюдений летальных исходов не было, в то время как у одного пациента (4,2%) после шовной пластики возникла внезапная сердечная смерть через 2 месяца после операции. Двухлетняя выживаемость, а также свобода от внезапной сердечной смерти, составили 100% и  $95,5 \pm 4,4\%$  (Рисунок 51) в группах резекционной и шовной пластики, соответственно (лог-ранг  $p=0,317$ ).

Среди выживших на двухлетнем периоде наблюдений 21 (87,5%) и 20 (87,0%) пациентов находились в ФК I по NYHA, трое (12,5%) и трое (13,0%) пациентов находились в ФК II по NYHA в резекционной и шовной группах, соответственно ( $p=0,956$ ). Пациентов III или IV ФК по NYHA не было в обеих группах.

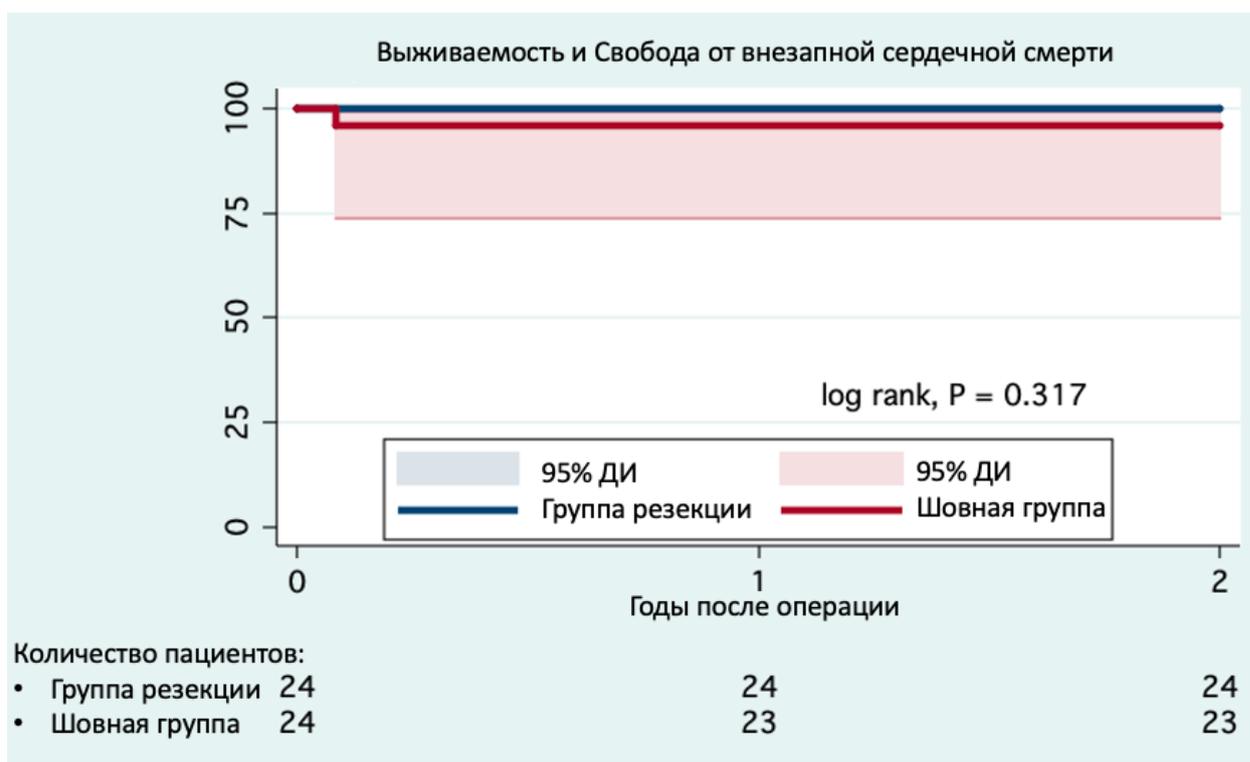


Рисунок 51. Двухлетняя выживаемость и свобода от внезапной сердечной смерти после септальной миоэктомии в сочетании с резекцией вторичных хорд передней створки митрального клапана или шовной пластикой край-в-край по Альфиери.

По данным двухлетней ЭхоКГ в группе шовной пластики не выявлено пациентов с резидуальной МН, в то время как в группе после резекции вторичных хорд было четверо (16,7%) пациентов с МН легкой степени ( $p=0,041$ ), которая регистрировалась еще на момент выписки. Два других пациента из резекционной группы, выписанных с легкой МН, по данным двухлетней ЭхоКГ не имели резидуальной МН.

Максимальный градиент давления в ВОЛЖ по данным трансторакальной ЭхоКГ составил  $16,7\pm 10,4$  и  $20,4\pm 15,2$  мм рт ст в резекционной и шовной группах, соответственно ( $p=0,330$ ). Пиковый и средний трансмитральные градиенты давления по-прежнему остались статистически значимо выше в группе шовной пластики край-в-край –  $6,5\pm 2,3$  против  $3,2\pm 2,0$  мм рт ст ( $p=0,023$ ) и  $4,3\pm 1,5$  против  $2,0\pm 0,8$  мм рт ст ( $p=0,022$ ) в группах после шовной и резекционной пластики МК, соответственно.

За двухлетний период наблюдений двоим пациентам потребовалась госпитализация в связи с пароксизмом фибрилляции предсердий, одному из

группы шовной пластики через 6 мес после операции, другому из группы резекции вторичных хорд через 9 мес после операции ( $p=0,976$ ). Повторных операций за период наблюдений в обеих группах не было.

## 6.7 Дискуссия

В настоящем исследовании сравнены исходы пластики МК край-в-край и трансортальной резекции вторичных хорд передней створки МК, выполняемых в дополнении к расширенной септальной миоэктомии. По первичной конечной точке исследования получены достоверные различия сравниваемых групп. Средний трансмитральный градиент давления после шовной пластики по Альфиери оказался статистически значимо выше, чем в группе сравнения. Таким образом отклонена нулевая и принята альтернативная гипотезы исследования. Несмотря на более высокие пиковый и средний трансмитральный градиенты давления, в группе пластики МК край-в-край получены преимущества в меньшей частоте резидуальной МН легкой степени. Однако, полученные различия в гемодинамических результатах не нашли своего отражения в функциональном статусе, выживаемости пациентов или долговечности пластики МК. В частности, одному пациенту из резекционной группы (4% случаев) интраоперационно потребовалось повторное пережатие аорты по поводу резидуальной обструкции ВОЛЖ и резидуальной SAM-обусловленной МН, что может свидетельствовать в пользу потребности в выполнении пластики МК с целью улучшения непосредственных гемодинамических результатов операции.

Согласно полученным результатам анализа базы данных Общества торакальных хирургов США (STS database), при хирургическом лечении ГКМП в каждом третьем случае (33,6%) потребовалось одномоментное вмешательство на МК. Более того, в 38% из них выполнялось протезирование МК, и лишь в 62% пластика МК [LM Wei и др., 2019]. Напротив, некоторые крупные центры рекомендуют избегать выполнения сочетанных митральных процедур, например в клинике Мейо, обладающей наибольшим опубликованным опытом хирургического лечения ГКМП, в 96,1% случаев выполняется изолированная септальная миоэктомия с

эталонными результатами операции [JH Hong и др., 2016]. Тем не менее, о целесообразности сочетанных процедур говорит история хирургического лечения пациентов с ГКМП. В ведущих мировых хирургических центрах были предложены различные хирургические техники для снижения риска резидуальной МН и SAM-синдрома, такие как пликационные пластики МК [Balaram и др., 2008; COOLEY, 1991b; McIntosh CL и др., ], ретенционные пластики МК [BA Nasser и др., 2011; EM Delmo Walter, H Siniawski, R Hetzer, 2009], трансаортальная резекция вторичных хорд передней створки МК [P Ferrazzi и др., 2015], пластика МК край-в-край [JF Obadia и др., 2017; R Collis и др., 2018].

Выводной отдел левого желудочка ограничен передней створкой МК и МЖП. У пациентов с ГКМП обструкция ВОЛЖ может быть представлена как гипертрофией МЖП, так и аномалиями МК. Тем не менее, адекватная редукция толщины МЖП представляется ключевым фактором в устранении обструктивного градиента давления, в то время как роль коррекции аномалий МК в формировании обструкции и МН кажется не полностью изученной. Укороченные и утолщенные вторичные хорды, фиброзные изменения в месте фиксации подклапанных структур к передней створке МК могут приводить к смещению зоны коаптации створок МК вперед в направлении ВОЛЖ (митрально-септальный контакт обычно хорошо визуализируется во время операции как участок фиброзно-склеротического изменения эндокарда на МЖП) во время систолы, тем самым усиливая SAM-индуцированную МН. В исследовании из Поликлиники Монцы [P Ferrazzi и др., 2015] была представлена новая оперативная техника, показавшая, что резекция вторичных хорд передней створки МК увеличивает соотношение передней створки к фиброзному кольцу МК, уменьшает площадь натяжения и смещает линию коаптации в направлении от ВОЛЖ. Ни один пациент в их исследовании в резекционной группе не потребовал имплантации опорного кольца или протезирования МК для успешной коррекции МН, в отличие от 3 пациентов контрольной группы, кому потребовалась имплантационная аннулопластика и одного пациента, кому пришлось выполнить протезирование МК. Мы согласны с P. Ferrazzi, что одномоментная резекция вторичных хорд передней створки МК

позволяет получить гемодинамические преимущества перед изолированной септальной миоэктомией, что было показано в предшествующей главе диссертационной работы, тем самым заключив, что вмешательства на подклапанных структурах могут быть эффективно и безопасно применены в дополнении к септальной миоэктомии независимо от исходной толщины МЖП.

В ретроспективном анализе были представлены результаты 11 последовательно оперированных пациентов, кому выполнялась шовная пластика край-в-край для профилактики ( $n=7$ ) и коррекции ( $n=4$ ) SAM-индуцированной МН во время септальной миоэктомии [R Collis и др., 2018]. В исследовании не было случаев ранней и отдаленной летальности и осложнений; среднее значение градиента в ВОЛЖ составило  $8,3 \pm 9,8$  мм рт ст в покое. Одному пациенту потребовалось протезирование МК на 4-й день после миоэктомии. Через 12 мес после операции среднее значение трансмитрального градиента давления составило  $3,7 \pm 0,8$  мм рт ст. В средние сроки наблюдения 6,6 лет 9 пациентов были в I-II ФК по NYHA, один пациент - в III ФК по NYHA по сопутствующей патологии. Авторы применяли аналогичный нашему доступ к МК и получили приемлемые ранние и отдаленные клинические и гемодинамические результаты. Основными ограничениями исследования являются ретроспективный дизайн, отсутствие группы сравнения, относительно малое количество набранных пациентов и очень длительный период набора пациентов (с 2009 по 2015 гг.).

Авторы из медицинского центра Дюкского Университета представили результаты трансаортальной шовной пластики край-в-край [AA Shah, DD Glower, JG Gaca, 2016]. В отличие от нашего подхода, они не делали дополнительный атриотомный доступ для экспозиции МК. Также они сообщили о случаях послеоперационного митрального стеноза легкой степени со средним трансмитральным градиентом  $4,5 \pm 3,0$  мм рт ст в покое. Важно отметить, что выраженность митрального стеноза при физической нагрузке не оценивалась, ровно, как и в нашем исследовании, что является основным ограничением исследования. Таким образом, потенциальный риск формирования митрального стеноза не предрасполагает к широкому распространению шовной пластики МК по

Альфieri у пациентов с ГКМП. Авторы провели сравнение с литературными данными и заключили, что пластика край-в-край эффективна и безопасна у определенной когорты пациентов с ГКМП, когда выполнение изолированной септальной миозектомии не приведет к устранению SAM-индуцированной МН. По нашему мнению, прецизионное выполнение шовной пластики а2-р2 сегментов с достижением симметричности является залогом для достижения хороших результатов, в то время как трансортальное накладывание швов на а2-р2 сегменты с очень ограниченной визуализацией и отсутствием контроля зрением симметричности выполненной пластики потенциально может служить причиной формирования митрального стеноза или усиления МН.

Схожие с полученными нами результаты представлены группой авторов из французского госпиталя “Louis Pradel”, включившем 22 пациентов в проспективном наблюдательном исследовании, кому с 2009 по 2016гг была выполнена пластика МК край-в-край левопредсердным доступом в дополнении к септальной миозектомии [JF Obadia и др., 2017]. Авторы не отметили случаев резидуальной МН более 2 степени, послеоперационного SAM-синдрома или госпитальной летальности. Только двоим пациентам потребовалась имплантация ЭКС (9%). В средний период наблюдений 26мес все 100% пациентов были в I или II ФК по NYHA и не имели SAM-индуцированной МН 3 или 4 степени. Более того, средний трансмитральный градиент составил  $3,5 \pm 2,2$  мм рт ст. В отличие от нашего исследования и работы из Дюкского Университета, авторы из Франции, к сожалению, не представили группу сравнения.

Интересные результаты получил коллектив из Кливлендской клиники [Bhudia и др., 2004]. Они выполнили 14 пациентам с ГКМП пластику МК край-в-край в дополнении к септальной миозектомии (из общей когорты 224 пациентов с МН различной этиологии, кому выполнялась пластика по Альфиери) для профилактики или коррекции SAM-синдрома и обнаружили, что пластика по Альфиери не всегда позволяет достичь элиминации SAM-синдрома, вследствие смещения передней створки МК после накладывания центрального а2-р2 шва. Они не применяли аннулопластику на опорном кольце, а также, в большинстве случаев использовали

левопредсердный доступ для экспозиции МК. Всего было только две повторных операции (на 15-й день и через 16 месяцев после первичной операции) по поводу остаточной обструкции ВОЛЖ после миоэктомии. Примечательно, что на повторных операциях была подтверждена состоятельность выполненной пластики край-в-край. Данное исследование подтверждает обоснованность сочетанной пластики МК край-в-край как важного компонента хирургического лечения пациентов с невыраженной гипертрофией МЖП, удлинённой передней створкой МК, а также открывает возможности применения технологии у пациентов с остаточной SAM-индуцированной МН после ранее выполненной септальной миоэктомии.

Альтернативным методом коррекции SAM-синдрома является протезирование МК [А Bogachev-Prokorphiev и др., 2017; Wang и др., 2008]. К сожалению, протезирование МК в дополнении к септальной миоэктомии ассоциировано с повышенным риском заболеваемости и смертности с ВР 1,81, 95% ДИ 1,39-2,36,  $p < 0,001$  [LM Wei и др., 2019]. Более того, по результатам представленного Главе IV диссертационной работы мета-анализа литературных данных, сохранение МК во время СМ несет под собой преимущества по отдаленной выживаемости с ВР 0,43, 95% ДИ 0,29-0,61; меньший риск повторных операций по поводу дисфункции МК/протеза с ВР 0,81, 95% ДИ 0,71-0,86; а также более высокую свободу от тромбоэмболических осложнений с ВР 0,74, 95% ДИ 0,61--0,89 [Afanasyev и др., 2019]. В представленном нами клиническом исследовании удалось достигнуть 100% сохранения МК (выполнимости пластики МК), тем самым подтверждается обоснованность выполнения сочетанных процедур на МК (как трансортальная резекция вторичных хорд передней створки, так и шовная пластика МК край-в-край) с целью избегания нежелательного протезирования МК по причине значимой резидуальной SAM-индуцированной МН.

Несмотря на тот факт, что длительность окклюзии аорты в нашем исследовании статистически не различалась между группами, мы считаем, что вмешательства на МК через левопредсердный доступ в целом усложняет процедуру септальной миоэктомии и требует от оператора априори достаточного опыта выполнения

реконструктивных операций на МК, и, следовательно, большей длительности ишемии миокарда. Мы не исключаем вероятности, что будущие исследования с большим размером выборки могут выявить различия по длительности окклюзии аорты и ассоциированным клиническим исходам. В данном контексте, трансортальная резекция вторичных хорд может стать методом выбора. В представленном пилотном исследовании мы показали выполнимость обеих технологий одномоментной пластики МК и высокую приверженность протоколу (кроссовер 0%). Более того, до настоящего времени мы считаем первичную, а также профилактическую шовную пластику МК край-в-край левопредсердным доступом необоснованной к рутинному применению, особенно если во время септальной миоэктомии не планируется открывать левое предсердие, например для хирургической абляции фибрилляции предсердий, даже при наличии исходно тяжелой SAM-индуцированной МН. У пациентов с ГКМП септальная миоэктомия является основополагающим методом элиминации как обструктивного градиента ВОЛЖ, так и SAM-индуцированной МН, что связано с повышением выживаемости и функционального статуса пациентов, а также качеством жизни. Тем не менее, дополнительные процедуры на МК, играют важную сателлитную роль и могут улучшить результаты по вторичным точкам, например гемодинамическим показателям функции МК, что не исключает потенциального влияния на клинические точки эффективности, что должно быть принято во внимание при планировании будущих клинических исследований. В настоящее время трансортальная резекция фиброзно измененных, утолщенных вторичных хорд передней створки МК в нашей практике стала рутинной хирургической технологией, применимой независимо от толщины МЖП и исходной тяжести МН. Данная техника позволяет отказаться от выполнения дополнительного левопредсердного доступа и формирования двойного отверстия МК с повышенным трансмитральным градиентом давления. Несмотря на то, что в нашем исследовании пациенты с дополнительным левопредсердным доступом не имели большего риска неврологических событий, мы рекомендуем рассмотреть возможность шовной пластики край-в-край только у пациентов с удлиненной передней створкой и SAM-

индуцированной МН после ранее выполненной септальной миоэктомии (в сочетании или без выполненной трансаортальной резекцией вторичных хорд передней створки МК), особенно если по данным чреспищеводной ЭхоКГ нет знакового субстрата для выполнения повторной септальной миоэктомии (толщина МЖП в целевой области менее 15 мм). В других случаях, мы предпочтем выполнить «более расширенную» септальную миоэктомию в направлении толщины МЖП и верхушки ЛЖ, и/или латеральнее вплоть до МК, принимая во внимание толщины боковой стенки ЛЖ и МЖП под мембранозной частью и риски интраоперационного разрыва боковой стенки ЛЖ и дефекта МЖП, соответственно.

### **6.8 Ограничения исследования и перспективы**

Представленное пилотное исследование является одноцентровым, с относительно малым размером выборки и коротким периодом наблюдения, тем не менее полученные результаты согласуются с данными, полученными в ходе других исследований.

Перспективными представляются исследования с отдаленным периодом наблюдений для оценки потенциальных клинических, гемодинамических преимуществ и долговечности сочетанных митральных процедур. Пластика митрального клапана по Альфиери требует дальнейшего изучения как в плане развития функционального митрального стеноза после операции, что требует включения в анализ нагрузочных проб, так и возможности выполнения адекватной пластики край-в-край трансаортальным доступом с достижением хорошего гемодинамического результата в условиях очень ограниченной визуализации у пациентов с ГКМП с целью минимизации вероятных рисков неврологических осложнений, ассоциированных с дополнительным левопредсердным доступом.

## ГЛАВА VII. ХИРУРГИЧЕСКАЯ АБЛАЦИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ВО ВРЕМЯ СЕПТАЛЬНОЙ МИОЭКТОМИИ

### 7.1 Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является генетически обусловленным заболеванием, характеризующимся утолщением стенок левого желудочка (ЛЖ), морфологическими аномалиями митрального клапана (МК) и прогрессирующей сердечной недостаточностью (Elliott и др., 2008; Elliott и др., 2014). В предшествующих главах диссертационной работы мы подробно разбирали результаты хирургического лечения ГКМП, исключая из выборки пациентов с наиболее частой сопутствующим нарушением ритма сердца – фибрилляцией предсердий (ФП). Обструкция выводного отдела левого желудочка (ВОЛЖ), передне-систолическое движение (SAM-синдром) и митральная недостаточность (МН) приводят к увеличению давления в полости левого предсердия (ЛП) и его дилатации, повышая тем самым риск ФП [Maron и др., 2002; Olivotto и др., 2001; Siontis и др., 2014]. Встречаемость ФП у пациентов с ГКМП варьирует от 18 до 25% [Maron и др., 1999; Maron и др., 2002]. Присоединение ФП повышает отдаленную смертность, частоту тромбоэмболических осложнений и значительно снижает качество жизни пациентов [January и др., 2014; January и др., 2019; Siontis и др., 2014]. Наличие нерегулярного тахисистолического ритма при ФП приводит к потере сократительности предсердий и снижает время наполнения, усиливая диастолическую дисфункцию ЛЖ у пациентов с ГКМП. С целью удержания синусового ритма в данной когорте пациентов в настоящее время используется медикаментозная терапия и/или радиочастотная катетерная абляция (January и др., 2014, 2019; PM Elliott и др., 2014). К сожалению, антиаритмическая терапия имеет минимальную доказательную базу и низкую эффективность по восстановлению синусового ритма у пациентов с ГКМП и ФП [Sherrid и др., 2005]. Радиочастотная катетерная абляция доказала свою эффективность в лечении ФП, однако частота

рецидивов ФП остается достаточно высокой, достигая 48-72% после первичной процедуры аблации [Carrato и др., 2010; January и др., 2014; January и др., 2019; PM Elliott и др., 2014]. Сведения о сочетанной хирургической аблации ФП в дополнении к септальной миоэктомии у пациентов с обструктивной ГКМП весьма ограничены. Целью нашего исследования является оценка эффективности одномоментной процедуры MAZE IV во время септальной миоэктомии у пациентов с обструктивной ГКМП.

## 7.2 Методология и методы исследования

Набор пациентов в исследование осуществлялся сплошной выборкой проспективно с последующим периодом наблюдений по мере поступления на плановое оперативное лечение по поводу обструктивной ГКМП и ФП. Каждый включенный пациент имел показания для выполнения септальной миоэктомии и хирургической аблации ФП: ГКМП с градиентом давления в ВОЛЖ  $\geq 50$  мм рт ст, ранее задокументированные симптомные пароксизмальную, персистирующую или длительно персистирующую ФП.

Первичной комбинированной точкой исследования выбрана свобода от возврата ФП, трепетания предсердий (ТП), предсердной тахикардии (ПТ) через 24 мес после операции; вторичными точками исследования стали свобода от ФП, ТП, ПТ в течение двух лет после операции в зависимости от исходной ФП, функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA и результат оценки качества жизни по короткой форме опросника SF-36.

Задачи исследования включали оценку эффективности процедуры по критерию доли (%) пациентов не имеющих ФП/ТП/ПТ на 3, 6, 12, 18, 24 мес после операции; оценка качества жизни через 12 мес и функционального статуса по NYHA через 24мес после операции. Нулевая гипотеза исследования гласит об отсутствии влияния аблации ФП на сердечный ритм. При отклонении нулевой гипотезы принимается альтернативная гипотеза о влиянии аблации на сердечный ритм (смена ритма с ФП на синусовый).

Локальный этический комитет одобрил проведение клинического исследования, каждый пациент подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской Декларацией.

В период с 2011 по 2013гг в данном исследовании приняли участие 45 пациентов с сопутствующей ФП, которым были выполнена сочетанная хирургическая абляция ФП. CONSORT диаграмма исследования представлена на Рис.52.

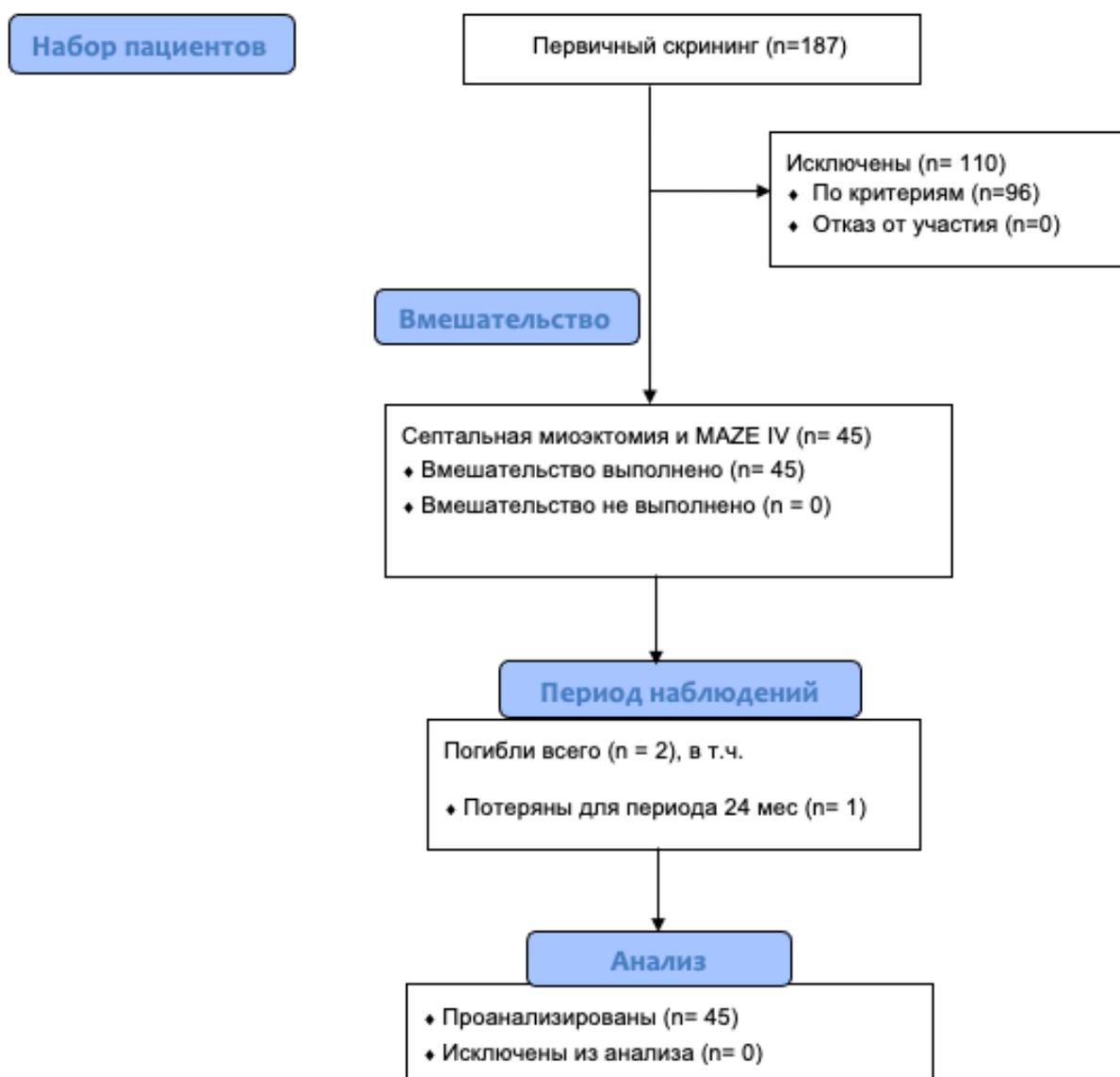


Рисунок 52. CONSORT диаграмма исследования.

### 7.3 Технологическая карта хирургической аблации

Во всех случаях выполнялась срединная стернотомия для доступа к сердцу. Интраоперационная чреспищеводная ЭхоКГ (Philips iE33, Philips Ultrasound Inc., PA, USA) выполнялась всем пациентам после индукции анестезии для оценки изменений на МК и моделирования адекватной длины и глубины резекции МЖП как было представлено ранее (Глава III). Для защиты миокарда после пережатия аорты во всех случаях использовался готовый охлажденный кристаллоидный раствор (Custodiol® НТК Solution, Dr Franz Köhler Chemie, Alsbach-Hahnlein, Germany) подаваемый через корневую канюлю для антеградной кардиоopleгии. Во всех случаях для оптимальной экспозиции и выполнения расширенной миоэктомии [Messmer, 1994a; Morrow, 1978] применялась поперечная аортотомия.

Схематическое изображение аблации на левом и правом предсердиях представлено на рис 53А и 53Б, соответственно.

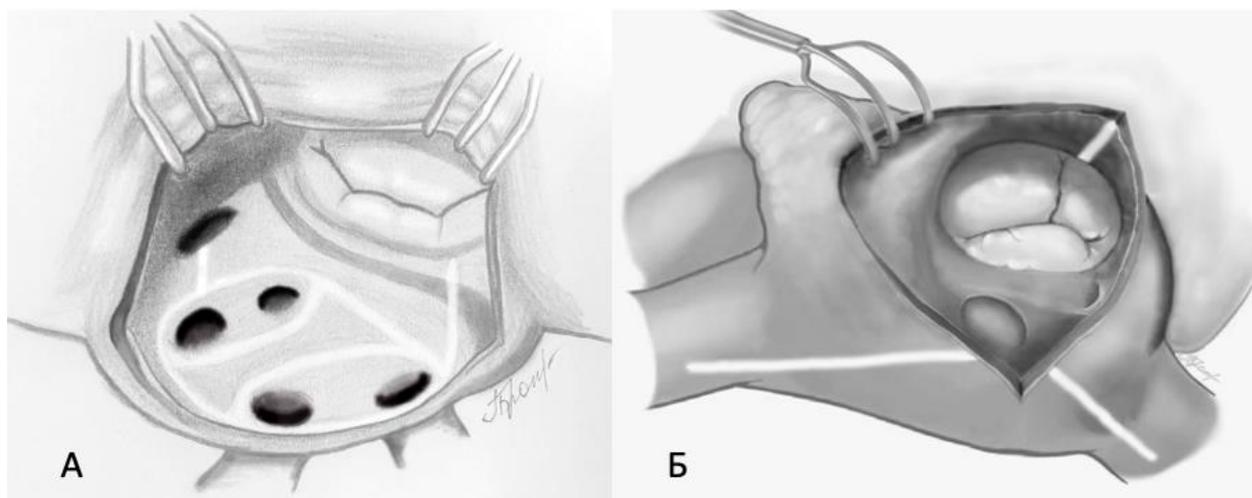


Рисунок 53. А. Схема аблации левого предсердия: изоляция легочных вен по типу «коробочки», дополнительные линии к ушку левого предсердия и фиброзному кольцу митрального клапана. Б. Схема аблации правого предсердия: линии к верхней и нижней полым венам, фиброзному кольцу трикуспидального клапана.

Процедура MAZE IV выполнялась с помощью биполярного радиочастотного зажима Isolator® Synergy™ (AtriCure, Inc., Cincinnati, Ohio, USA) 8-10 кратными аппликациями на каждой линии и криозонда cryoICE® (AtriCure, Inc., Cincinnati, Ohio, USA) для создания линий к митральному и трикуспидальному клапанам (рис.

54). Выключение ушка ЛП двойным обвивным швом нитью 4/0 выполнялась во всех случаях. Вмешательства на МК (пластика или протезирование) выполнялось по технологиям, описанным в предшествующих главах диссертационной работы.



Рисунок 54. Интраоперационный вид: криоабляция левого предсердия – линия от края атриотомного доступа к митральному клапану с эндокардиальной стороны. Особенность пациентов с ГКМП – утолщение стенки левого предсердия, например в отличие от пациентов с дисплазией соединительной ткани.

Оценка блока проведения по легочным венам и задней стенке ЛП выполнялась непосредственно после отключения от искусственного кровообращения с помощью монополярного стимуляционного электрода.

Для оценки прямого градиента давления в полости ЛЖ и восходящей аорты использовался инвазивный мониторинг через корневую кардиоплегическую канюлю и подключичный катетер, предварительно заведенный под контролем зрения перед герметизацией аорты через аортотомный доступ и отверстие аортального клапана в полость ЛЖ. Контрольная чреспищеводная ЭхоКГ после

отключения искусственного кровообращения рутинно использовалась для оценки изменений гемодинамики после миоэктомии.

#### **7.4 Особенности медикаментозной терапии**

Поддерживавшая антиаритмическая терапия включала в себя внутривенное насыщение Амиодароном в дозе 600-1200мг в интраоперационно и в течение первых 24ч с последующим переводом на пероральный прием в дозе 200мг в сут в течение 3 месяцев после операции. По окончании трехмесячного периода наблюдений антиаритмическая терапия отменялась после мониторинга ритма сердца. Во время периода наблюдений, если у пациента появлялись пароксизмы ФП, повторно назначался Амиодарон. Решение об отмене антикоагулянтной терапии Варфарином у пациентов без механических клапанов сердца принималось в том числе на основании данных ЭхоКГ (подтвержденное выключение ушка ЛП и сохранная сократительная функция предсердий) и Холтеровского мониторирования ритма сердца. Ацетилсалициловая кислота в низких дозах назначалась всем пациентам с сохраненным МК для профилактики тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде при условии наличия синусового ритма, подтвержденного данными суточного ЭКГ-мониторирования. Пациентам с механическими клапанами сердца назначалась пожизненная терапия антикоагулянтами непрямого действия (Варфарин) с целевым уровнем международного нормализованного отношения в интервале от 2,5 до 3,5. Невазодилатирующие бета-блокаторы назначались всем пациентам после операции.

#### **7.5 Оценка ритма сердца**

Оценка ритма сердца выполнялась по окончании слепого периода и каждые 6 мес после операции амбулаторно. В случаях, если пациента не мог явиться для планового наблюдения в поликлинику Института, оценка отделенных результатов осуществлялась дистанционно по телефону или интернету путем

непосредственного обращения к пациенту, его ближайшим родственникам, указанным пациентам в информированном согласии, или кардиологом по месту жительства. Критерием неуспеха процедуры MAZE IV принимались нарушения ритма сердца по типу ФП, трепетание предсердий, предсердная тахикардия длительностью более 30 секунд после окончания трехмесячного слепого периода. Оценка сердечного ритма у всех пациентов выполнялась с помощью Холтеровского мониторирования. Результаты полученные извне анализировались с учетом принятых в исследовании критериев.

### 7.6 Детали статистического анализа

Для определения достоверности различий парных сравнений применялся: в группах номинальных данных - непараметрический критерий МакНемара; в группах порядковых данных – непараметрический критерий знаков Уилкоксона; в группах непрерывных данных – парный t-критерий (при нормальном распределении признака), или непараметрический критерий знаков Уилкоксона (при распределении отличным от нормального). Продольные изменения анализировались с помощью однофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями. До и периоперационные характеристики использовались для выявления факторов риска возвратных предсердных нарушений ритма сердца. Модели линейных смешанных эффектов с фиксированными (время) и случайными (субъект) эффектами для анализа лечения по временным взаимодействиям. На основании Mauchly- теста предположение о сферичности считалось верным для всех моделей со смешанным эффектом. После подтверждения общей значимости модели были проведены апостериорные сравнения Тьюки для всех пар с поправкой на множественность Свобода от ФП, ТП, ПТ проанализирована по методу Каплана-Майера. Субгрупповой анализ проводился с использованием регрессии пропорциональных рисков Кокса. Анализ данных проводился с помощью программы «Stata/MP для MAC Версия 13.0» (StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP.).

### 7.7 Госпитальные результаты

Дооперационные описательные характеристики пациентов представлены в Таблице 29. Средний возраст пациентов составил  $52,8 \pm 14,2$  лет, большая часть которых (62,2%) женского пола; 51,1% имели III ФК по NYHA. Более половины больных имели пароксизмальную ФП (57,7%). В исследовании не было случаев ранее перенесенной спиртовой редукцией миокарда, однако 6 (13,3%) пациентов ранее перенесли катетерную аблацию ФП. Представленная когорта имела низкий хирургический риск операции и умеренный пятилетний риск внезапной сердечной смерти.

Таблица 29.

#### Дооперационные описательные характеристики пациентов

Параметры	Все пациенты (n = 45)	Пароксизмальная ФП (n = 26)	Персистирующая ФП (n = 19)
Возраст, лет	$52,8 \pm 14,2$	$51,4 \pm 11,3$	$53,1 \pm 14,9$
Женщины, n (%)	28 (62,2)	17 (65,3)	11 (57,9)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	$29,3 \pm 5,9$	$29,6 \pm 4,8$	$30,1 \pm 5,6$
I ФК по NYHA (%)	3 (6,7%)	3 (11,5)	0
II ФК по NYHA (%)	14 (31,1%)	8 (30,8)	6 (31,6)
III ФК по NYHA (%)	23 (51,1%)	13 (50,0)	10 (52,6)
IV ФК по NYHA (%)	5 (11,1%)	2 (7,7)	3 (15,8)
Форма ФП (%)			
пароксизмальная, n (%)	26 (57,7%)	26 (100)	-
персистирующая, n (%)	11 (24,4%)	-	11 (57,9)
длительно персистирующая, n (%)	8 (17,7%)	-	8 (42,1)
Анамнез ФП, мес	$17,3 \pm 8,5$	$10,6 \pm 5,2$	$21,0 \pm 5,9$
Спиртовая редукция, n (%)	-	-	-
Катетерная аблация ФП, n (%)	6 (13,3)	3 (11,5)	3 (15,8)
Риск по EuroSCORE II, %	$1,5 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,3$
5-летний риск ВСС, %	$5,7 \pm 0,6$	$5,8 \pm 0,7$	$5,6 \pm 0,4$

ФП – фибрилляция предсердий, NYHA: функциональный класс по классификации New York Heart Association, ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка, ВСС: внезапная сердечная смерть

Пластика или протезирование МК выполнено в 19 (42,2%) и 5 (11,1%) случаях. У всех пациентов с пластикой МК трансаортально выполнялись мобилизация папиллярных мышц, резекция измененных вторичных хорд передней створки МК; в одном случае (5,3%) выполнялась резекция аномальной папиллярной мышцы. Среднее время пережатия аорты и процедуры аблации составили  $61,7 \pm 26,2$  и  $28,8 \pm 7,2$  минут, соответственно.

Интраоперационно у шести пациентов после ранее выполненной катетерной аблации ФП отсутствовал блок проведения по легочным венам, что подтверждало неэффективность предшествующей процедуры. Интраоперационно после выполнения хирургической аблации ФП у всех пациентов подтверждена изоляция легочных вен и задней стенки ЛП.

Случаев периоперационной и ранней летальности не было. Пиковый градиент давления в ВОЛЖ после операции по данным чреспищеводной ЭхоКГ составил  $12,6 \pm 5,5$  мм рт ст, по данным прямого инвазивного измерения –  $10,2 \pm 4,4$  мм рт ст. Одному пациенту выполнялась реторакотомия по поводу кровотечения из грудины. Неврологических осложнений на госпитальном этапе не было. Других осложнений, ассоциированных с одномоментной хирургической аблацией ФП не было.

У 31 (68,9%) пациентов отмечалась транзиторная слабость синусового узла, самостоятельно разрешившаяся на 4-10 сутки после операции. Ранние пароксизмы ФП регистрировались у двоих (4,4%) пациентов, с последующим восстановлением синусового ритма на фоне медикаментозной антиаритмической терапии. Полная атриовентрикулярная блокада, как осложнение расширенной септальной миоэктомии, потребовала имплантации постоянного электрокардиостимулятора в раннем послеоперационном периоде у двоих (4,4%) пациентов. При опросе электрокардиостимулятора у этих двух пациентов не выявлено пароксизмов ФП. В послеоперационном периоде у 34 (75,5%) по ЭКГ впервые регистрировалась блокада левой ножки пучка Гиса. К моменту выписки у 43 пациентов регистрировался стабильный синусовый ритм, у двоих пациентов с ритмом

имплантированного электрокардиостимулятора регистрировалась Р-волновая стимуляция. Средняя длительность койко-дня составила  $12,4 \pm 2,4$  суток.

### 7.8 Отдаленные результаты

Средний период наблюдений составил  $23,7 \pm 1,3$  мес. Холтеровское мониторирование выполнено у 100% пациентов в однолетний период наблюдений и в 87% пациентов (n=39) – через 2 года после операции. Один случай внезапной сердечной смерти (2,2%) зарегистрирован через 12 мес после миоэктомии. Один случай смерти по другим причинам (онкологическое заболевание) произошел через 4 года после операции.

Анализ ЭхоКГ измерений выявил статистически значимые изменения показателей (Таблица 30). Достоверно увеличился конечнодиастолический объем левого желудочка, снизился градиент ВОЛЖ до  $11,3 \pm 6,4$  мм рт ст, толщина МЖП уменьшилась до  $15,2 \pm 2,8$  мм рт ст по отношению к дооперационным данным ( $p < 0,01$ ). Случаев возврата МН умеренной или тяжелой степени выраженности не было; случаев дисфункции имплантированных митральных протезов не было. Случаев повторных оперативных вмешательств на открытом сердце не было.

Таблица 30

#### Данные эхокардиографии

Параметры	Исходно, n = 45	Интраоперационно, n = 45	К выписке, n = 45	Через 24 мес, n = 44
ФВ ЛЖ, %	$76,2 \pm 7,5$	$64,5 \pm 5,6^*$	$62,8 \pm 7,1^*$	$67,5 \pm 5,5^*$
КДО ЛЖ, ml	$73,6 \pm 24,0$	$82,9 \pm 29,2^*$	$91,1 \pm 20,9^*$	$98,4 \pm 31,6^*$
ЛП, см	$4,4 \pm 1,7$	$4,9 \pm 0,5$	$4,5 \pm 0,5$	$4,2 \pm 0,6$
Гр. ВОЛЖ, мм рт ст	$90,7 \pm 24,2$	$12,6 \pm 5,5^*$	$11,2 \pm 3,9^*$	$11,3 \pm 6,4^*$
МЖП, мм	$26,1 \pm 4,3$	$14,1 \pm 2,5^*$	$14,8 \pm 3,4^*$	$15,2 \pm 2,8^*$
МН 1ст, n (%)	9 (20%)	45 (100)*	45 (100)*	44 (100)*
МН 2ст, n (%)	21 (46,7%)	0*	0*	0*
МН 3ст, n (%)	15 (33,3%)	0*	0*	0*

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, ЛП – левое предсердие, Гр. ВОЛЖ – градиент в выводном отделе левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, МН – митральная недостаточность; \* - Р уровень  $< 0,01$  относительно исходных данных.

### 7.8.1 Анализ первичной комбинированной точки исследования

Свобода от возвратных нарушений ритма сердца (ФП/ТП/ПТ) в различные промежутки времени составила: 100% (45 пациентов) через 6 мес после оперативного лечения, 93,3% (42 пациента) через 1год; 82,2% (37 пациентов) через 2 года. Распределение по ритму сердца после одномоментной хирургической абляции фибрилляции предсердий и септальной миоэктомии у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией в различные временные интервалы – по окончании слепого периода (3мес), 6, 12, 18, 24 мес после операции представлены в Таблице 31 и на рис. 55.

Таблица 31

#### Результаты биатриальной абляции фибрилляции предсердий

Исходная ФП	Ритм	Выписка	3мес	6мес	12мес	18мес	24мес
Пароксизмальная	Синусовый	26	26	26	25	26	24
	ФП/ТП/ПТ	0	0	0	1	0	2
Персистирующая	Синусовый	19	19	19	17	15	13
	ФП/ТП/ПТ	0	0	0	2	3	5
Все пациенты	Синусовый	45	45	45	42	41	37
	ФП/ТП/ПТ	0	0	0	3	3	7

ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий, ПТ – предсердная тахикардия

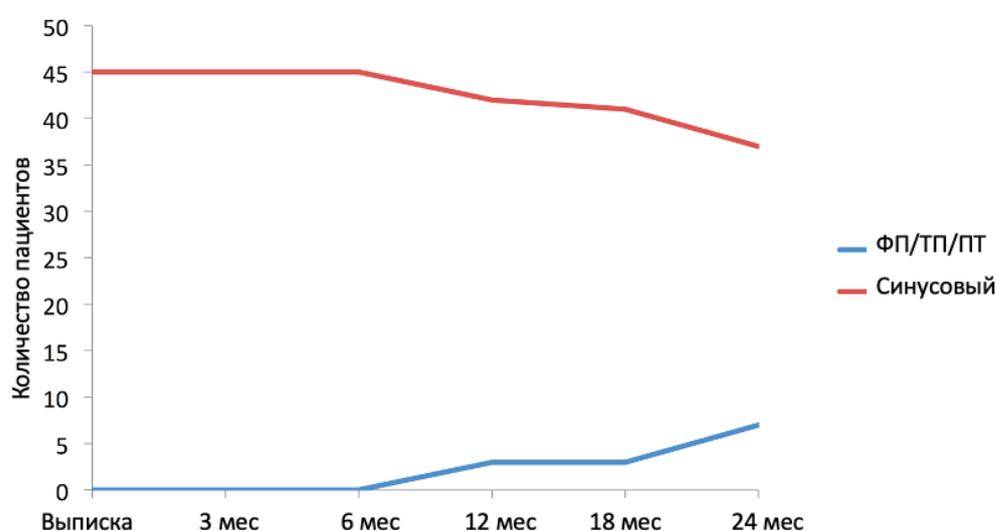


Рисунок 55. Распределение ритма после одномоментной хирургической абляции фибрилляции предсердий и септальной миоэктомии. ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий, ПТ – предсердная тахикардия

### 7.8.2 Анализ вторичных точек исследования

Значения оценок Каплана-Майера частоты свободы от ФП, ТП, ПТ и приема антиаритмических препаратов в течение двух лет после септальной миоэктомии и процедуры MAZE IV оказались равными  $86,5 \pm 5,1\%$  (95%ДИ 72,4-93,7).

Апостериорные парные сравнения показали достоверные различия по свободе от предсердных нарушений ритма сердца (вторичная точка) к моменту выписки/3мес/6мес и через 24 мес после оперативного лечения. При субгрупповом анализе в зависимости от исходной формы ФП не выявлено различий результатах процедуры MAZE IV между пациентами с пароксизмальной и персистирующей формами ФП на протяжении 24 мес после операции (Рис. 56).

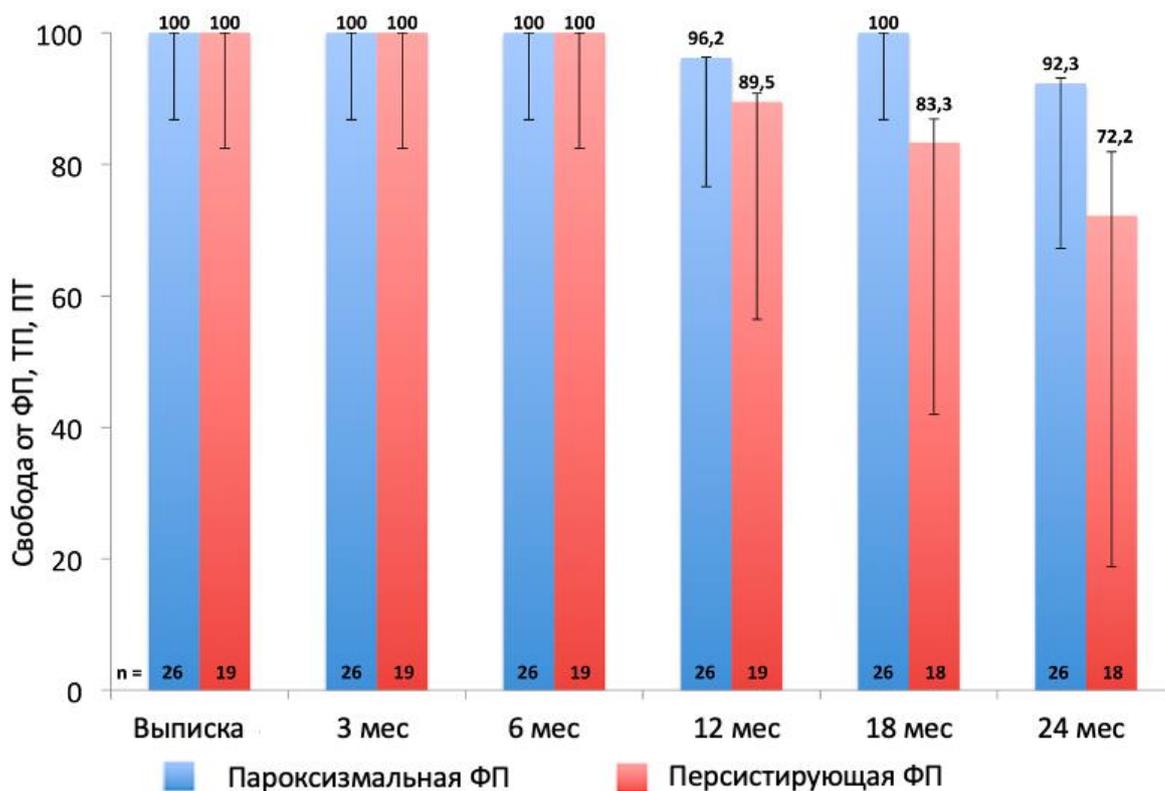


Рисунок 56. Сравнение результатов свободы от фибрилляции предсердий, трепетания предсердий, предсердной тахикардии после одномоментной хирургической абляции пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий и септальной миоэктомии у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией в различные временные интервалы. ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий, ПТ – предсердная тахикардия

Шестеро пациентов имели пароксизмальными нарушениями ритма, однако большую часть времени имели синусовый ритм по данным холтеровского мониторирования. Среди этих пациентов у четверых сохранялся синусовый ритм, а у двоих пациентов повторно регистрировались пароксизмальными нарушения ритма при следующем наблюдении. У двоих пациентов установились длительно персистирующая ФП, вследствие чего выбрана стратегия контроля частоты, вместо контроля ритма.

Регрессионный анализ смешанных эффектов определил возраст пациентов с ВР 1,003 (95%ДИ 1,002-1,004) и исходный градиент давления ВОЛЖ с ВР 0,9991 (95%ДИ 0,9982-0,9999) факторами риска возврата ФП/ТП/ПТ (Таблица 32).

Таблица 32

Регрессионный анализ смешанных эффектов для оценки факторов риска возврата фибрилляции предсердий, трепетания предсердий, предсердной тахикардии.

Переменная	Вероятность риска	95% Доверительный интервал	р уровень
Форма ФП	0.99	0.97 – 1.02	0.764
Градиент ВОЛЖ	0.9991	0.9982 – 0.9999	0.046
МЖП	0.98	(0.94 – 1.03	0.516
ЗСЛЖ	0.96	0.91 – 1.02)	0.171
NYHA	0.98	0.96 – 1.01	0.174
Мужской пол	1.04	0.99 – 1.09	0.076
Возраст	1.003	1.002 – 1.004	0.009
Период наблюдений	1.01	1.001 – 1.02	0.025

ФП – фибрилляция предсердий, NYHA – функциональный класс по классификации New York Heart Association, ВОЛЖ – выводной отдел левого желудочка, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

Анализ оценки качества жизни через один год после операции показал статистически значимое улучшение физического компонента здоровья с  $44,3 \pm 10,1$  до  $69,0 \pm 14,2$  баллов,  $p < 0,001$ ; а также значимое улучшение психологического

компонента здоровья с  $43,9 \pm 19,4$  до  $64,8 \pm 20,1$  баллов,  $p < 0,001$  (Рис. 57). Через два года после операции 80% пациентов показали улучшение минимум на единицу функционального статуса, еще по трое пациентов (по 6,7%) остались без динамики в I и II ФК, лишь 5 (11,1%) пациентов имели ФК III, двое из которых перешли с IV ФК, в то время как пациентов IV ФК не осталось (Рис. 58).

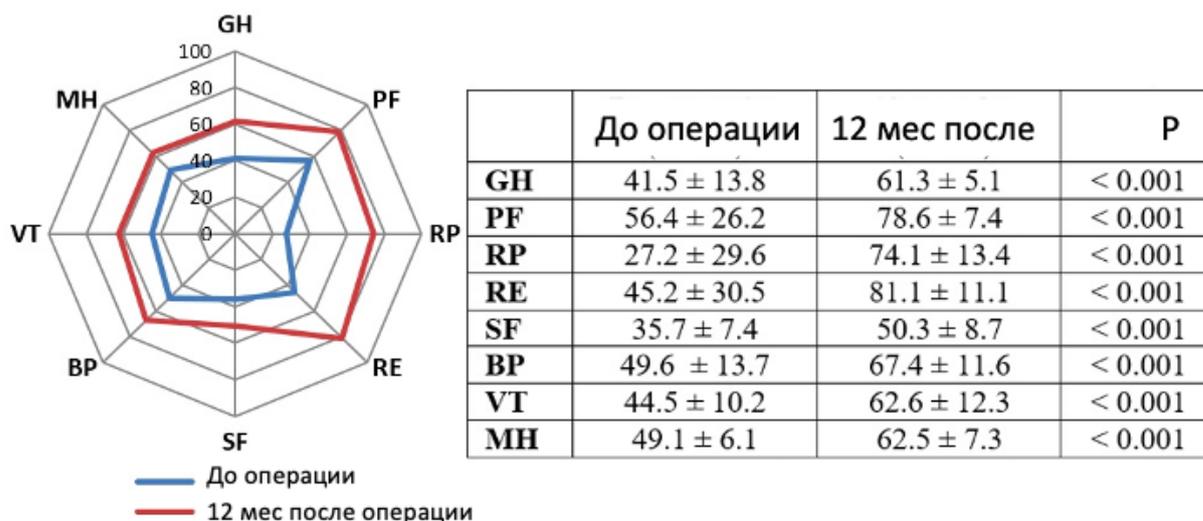


Рисунок 57. Оценка качества жизни до и через 12 месяцев после септальной миоэктомии в сочетании с хирургической аблацией фибрилляции предсердий. GH – общее состояние здоровья; PF – физическое функционирование; RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; SF – социальное функционирование; BP – интенсивность боли; VT – жизненная активность; MH – психическое здоровье.

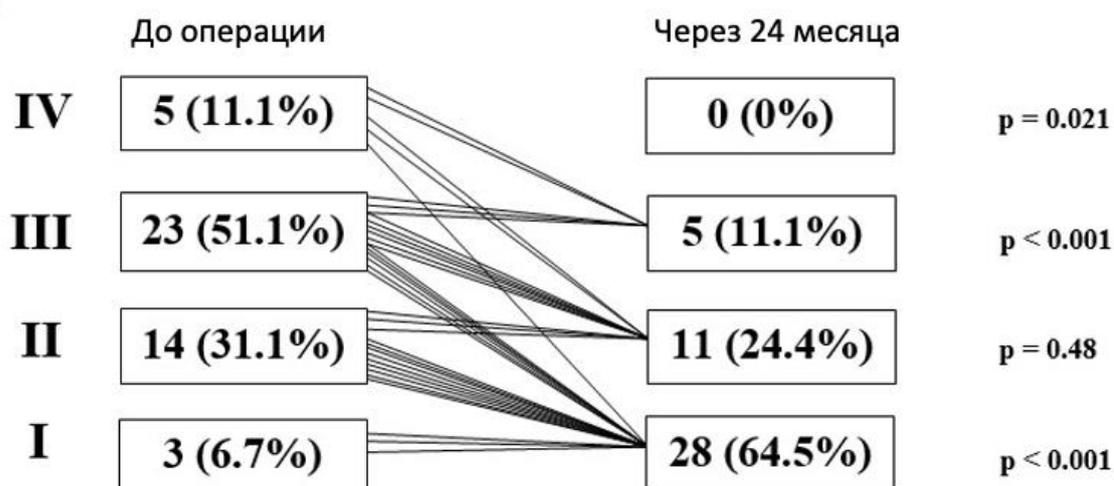


Рисунок 58. Динамика функционального статуса пациентов до операции и через 24 месяца после септальной миоэктомии в сочетании с хирургической аблацией фибрилляции предсердий.

## 7.9 Дискуссия

В настоящем проспективном исследовании представлены результаты сочетанной аблации ФП у пациентов с обструктивной ГКМП. Всем пациентам выполнялась биатриальная аблация по унифицированному протоколу с контролем эффективности процедуры методом холтеровского мониторирования в строгие временные рамки с достижением полноты клинических наблюдений более 95%. По результатам анализа отклонена нулевая и принята альтернативная гипотеза исследования, одномоментная аблация ФП у пациентов с ГКМП приводит к восстановлению и удержанию синусового ритма в послеоперационном периоде.

Процедура Cox MAZE III у пациентов с пороками сердца и ФП показала высокую эффективность в аспекте удержания синусового ритма более чем в 95% случаев через 10 лет после операции [Gaunor и др., 2004]. Модификация процедуры Cox MAZE III исключая традиционный подход «cut and sew» (перевод с англ. «рассекай и сшивай») в литературе именуется как процедура MAZE IV. Главной целью модифицированной процедуры стало упрощение и укорочение операции без снижения краткосрочной эффективности, как было продемонстрировано в крупном проспективном исследовании [Gaunor и др., 2004]. Несмотря на широкое распространение процедуры MAZE IV во время открытых кардиохирургических операций, литературные данные о сочетанном хирургическом лечении ФП у пациентов с обструктивной ГКМП во время септальной миоэктомии весьма ограничены.

Одно из первых сообщений об одномоментной процедуре MAZE во время септальной миоэктомии было опубликовано в 2004 г коллективом авторов из Кливлендской клиники на серии из 10 пациентов с эффективностью лишь 60% в свободе от ФП через 15 мес после операции [Chen и др., 2004]. Со временем коллектив из Кливлендской клиники в 2015 г представил результаты крупнейшего ретроспективного анализа катетерной аблации (n=79) и хирургической аблации (n=68) ФП у пациентов с ГКМП [Bassiouny и др., 2015]. Свободы от ФП после хирургической аблации ФП через 6 мес, 1 и 2 года составили 81%, 74% и 68%,

соответственно. К сожалению, в исследовании отсутствовал единый протокол аблации ФП, результаты исследования не стратифицировались по использованным хирургическим техникам и схемам аблации, включавшим процедуру MAZE III, модифицированный MAZE, изолированную изоляцию легочных вен. В группе хирургического лечения наблюдалась неожиданно высокая частота серьезных неблагоприятных событий (18%), в том числе три (4,4%) летальных исхода в раннем послеоперационном периоде (причины смерти: сепсис; гепарин-индуцированная тромбоцитопения с развитием множественных тромбозов и полиорганной недостаточности; третий пациент умер по неизвестным причинам через 1 неделю после выписки); тампонада сердца (n=3), неврологические осложнения (n=1), желудочковая тахикардия потребовавшая реанимационных мероприятий (n=1), тромбоэмболия легочной артерии (n=1), констриктивный перикардит (n=1), тяжелая МН (n=1), полная атриовентрикулярная блокада (n=1). В средние сроки наблюдения 24 мес в хирургической группе отмечено еще 7 (10,3%) летальных исходов, в том числе три летальных исхода в ближайшем послеоперационном периоде. Таким образом кумулятивная частота летального исхода за короткий период наблюдений достигла 14,7%. Независимым фактором риска летального исхода был возраст с вероятностью риска 1,11 (95%ДИ 1,05-1,17,  $p < 0,001$ ). Главным выводом исследования одной из ведущих мировых клиник стало то, что хирургическая (и катетерная) аблация ФП ассоциированы с улучшением симптоматики у пациентов с ГКМП, однако отдаленный успех процедуры оказался значительно меньше, а частота серьезных осложнений значительно выше ожидаемых. Несомненно, представленные Кливлендской клиникой результаты поставили под сомнение как эффективность, так и безопасность хирургической аблации ФП у пациентов с ГКМП в дополнении к септальной миоэктомии в кардиохирургических сообществах. В отличие от вышеуказанных сведений о безопасности процедуры одномоментной хирургической аблации ФП, отсутствие ранней летальности и жизнеугрожающих осложнений в нашем исследовании, возможно, обусловлено использованием процедуры MAZE IV, вместо MAZE III, призванной для минимизации

хирургических рисков, а также может быть обусловлено исходно более тяжелой когортой пациентов, оперируемых в Кливлендской клинике. Тем не менее, в нашем исследовании, включившем 45 последовательно оперированных пациентов на протяжении более трехлетнего периода набора, мы получили нулевую периоперационную и 30-дневную летальность, отсутствие неврологических осложнений (транзиторных ишемических атак, любых инсультов), инфарктов миокарда, перманентных дисфункций синусового узла, тампонад, кровотечений, связанных с процедурой, тромбоэмболических осложнений, и других осложнений, ведущих к развитию полиорганной недостаточности, что безусловно свидетельствует о безопасности процедуры MAZE IV в дополнении к септальной миоэктомии у пациентов с обструктивной ГКМП.

В нашем исследовании мы достигли 82,2% эффективности восстановления и удержания синусового ритма через 24 мес наблюдений, что значительно выше ранее представленных результатов. По данным патоморфологического исследования низкая эффективность сочетанной аблации ФП может быть связана с гипертрофией кардиомиоцитов предсердий [Connelly и др., 2001], что типично для пациентов с ГКМП в целом, и что не позволяет достичь адекватной трансмуральности процедуры аблации (хирургической или катетерной). Данный факт подтверждается результатами Кливлендской клиники, показавшими восстановление проведения по легочным венам во время повторных процедур катетерной аблации у большинства пациентов, кто подвергся модифицированной процедуре MAZE или изоляции легочных вен, и отсутствие такого проведения после процедуры MAZE III [Bassiouny и др., 2015]. Следует отметить, что реконнекция не так уж редко встречается даже у пациентов с митральными пороками с увеличенными и истонченными предсердиями [Benussi и др., 2010], а у пациентов с предсуществующей выраженной гипертрофией кардиомиоцитов предсердий это может стать серьезной проблемой, ответственной за недостаточную эффективность процедуры аблации. В нашей небольшой серии пациентов после ранее перенесенной катетерной аблации ФП интраоперационно подтверждалась неэффективность выполненной изоляции легочных вен.

Группа авторов из Госпиталя Сан Рафаэля под руководством Оттавио Альфиери представили ретроспективный анализ 31 последовательно оперированных пациентов в период с 2002 по 2012 гг. с одномоментной хирургической аблацией ФП и септальной миоэктомией [Lapenna и др., 2017]. Из представленной когорты пациентов, 18 (58%) выполнялась изоляция легочных вен, 8 (25%) – левопредсердная схема, и лишь у 5 (16%) пациентов – полная схема MAZE IV с использованием биполярного радиочастотного зажима и криоаблацией к митральному и трикуспидальному клапанам, как в нашем исследовании. Отмечено два случая (6%) госпитальной летальности: в первом – по причине сердечной недостаточности, во втором – дыхательной недостаточности и сепсиса. За семилетний период наблюдений описано еще три летальных исхода (10%), предиктором общей летальности стал в том числе возраст с ВР 1,2, 95%ДИ 1,0-1,6,  $p=0,03$ , что согласуется с полученными нами результатами регрессионного анализа. Из сочетанных процедур на МК стоит отметить пластики край-в-край (по Альфиери) в 5 случаях (16%) и протезирование МК – в 7 (22%). одному пациенту (3%) потребовался имплантация электрокардиостимулятора по причине развития полной атриовентрикулярной блокады, случаев стойкой дисфункции синусового узла, как и в нашем исследовании, не было. К моменту выписки 84% пациентов имели синусовый ритм. По окончании слепого периода, в периоды 6, 12, 24 мес после операции 82, 75 и 64% пациентов, не принимающих антиаритмические препараты I/III классов, соответственно, имели синусовый ритм. Авторы из Милана пришли к выводу, что вероятность удержания синусового ритма после хирургической аблации ФП в когорте пациентов с ГКМП оказалась ниже ожидаемой (чем при пороках сердца другой этиологии), что согласуется с выводами авторов из Кливленда [Bassiouny и др., 2015; Lapenna и др., 2017], однако, в отличие от американских коллег, европейская группа сделала более оптимистичные выводы о целесообразности процедуры, учитывая преимущества и «желанность» удержания синусового ритма в долгосрочной перспективе. Группа из Госпиталя Сан-Рафаэля представила свои рекомендации, согласно которым сочетанная хирургическая аблация ФП должна рассматриваться как опция лечения

ФП, рефрактерной к медикаментозной терапии, у пациентов с ГКМП кому планируется септальная миоэктомия в сочетании или без вмешательств на МК [Larenna и др., 2017].

Считаем, что относительно высокая эффективность хирургической аблации ФП в серии наших наблюдений обусловлена приверженностью к протоколу аблации. Во всех случаях мы выполняли полную схему процедуры MAZE IV с контролем трансмуральности с помощью биполярного радиочастотного зажима и дополнительной криоаблацией по митральной и трикуспидальной линиям, вместо использования ограниченных модифицированных схем, таких как левопредсердный мини-MAZE или изоляция легочных вен. Более того, учитывая выраженную гипертрофию стенок предсердий (рис. 3), мы выполняли многократные (десятикратные) аппликации биполярным радиочастотным зажимом по принятой в Институте технологии, как и у пациентов с митральными пороками.

Предикторами, ассоциированными с низкой эффективностью процедуры хирургической аблации ФП в исследовании из Кливлендской клиники оказались персистирующая или длительно-персистирующая ФП с ВР 0,38, 95%ДИ 0,17–0,88;  $p = 0,024$  и длительность анамнеза ФП с ВР 0,66, 95%ДИ 0,49–0,90;  $p = 0,008$  [Bassiouny и др., 2015]. В нашем исследовании больший возраст пациента был ассоциирован с большим риском возврата предсердных тахиаритмий.

Дисфункция синусового узла, требующая имплантации постоянного водителя ритма, является еще одним нежелательным исходом хирургической аблации ФП, встречаемой в 6-13% случаев в течение 30 дней после процедуры и еще в 6-10% случаев в течение первого года [Robertson и др., 2013]. По их наблюдениям насчитывающем 340 процедур аблации, только возраст являлся независимым предиктором имплантации электрокардиостимулятора с ВР 1,10, 95%ДИ 1,06-1,14,  $p < 0,001$  [Robertson и др., 2013]. По данным других авторов, демографические характеристики пациентов на оказывали влияния на вероятность имплантации электрокардиостимуляторов, в то время как биатриальная аблация по сравнению с левопредсердной схемой достоверно чаще ассоциировалась с дисфункцией синусового узла – 13,6% против 6,3%, соответственно,  $p = 0,028$  [Pecha и др., 2014].

В серии наших наблюдений биатриальной аблации ФП случаев стойкой дисфункции синусового узла, потребовавшей имплантации постоянного водителя ритма не было, что может быть обусловлено малым размером выборки ( $n=45$ ), относительно молодым возрастом пациентов ( $52,8 \pm 14,2$  лет), а также преимущественным вовлечением пациентов с пароксизмальной ФП (57,7%) и с относительно непродолжительным анамнезом ФП ( $17,3 \pm 8,5$  мес).

За двухлетний период наблюдений мы обнаружили улучшение функционального статуса пациентов, отсутствие возврата обструкции ВОЛЖ, МН и связанных симптомов, а также подтвердили улучшение качества жизни пациентов уже через 1 год после операции, что согласуется с результатами других исследователей [Bassiouny и др., 2015; Chen и др., 2004]. В представленной нами когорте пациентов с ГКМП и ФП, двухлетняя свобода от предсердных аритмий составила 82%, что согласуется с результатами хирургической аблации ФП у пациентов с пороками сердца ревматической и дегенеративной этиологии (90% и 82%, соответственно) в заданные временные промежутки [Labin и др., 2017].

### **7.10 Ограничения исследования**

Исследование имеет относительно малый размер выборки, отсутствует контрольная группа пациентов с ГКМП и ФП, кому бы выполнялась изолированная септальная миоэктомия. Для оценки эффективности процедуры аблации использовался метод холтеровского мониторинга с присущими ему недостатками в плане выявления потенциальных асимптомных нарушений ритма вне фиксированных временных интервалов оценки ритма; для подтверждения полученных результатов может быть полезно использование методов непрерывного мониторинга в будущих исследованиях. Транспортная функция предсердий не оценивалась, что может потенциально влиять на интерпретацию результатов исследования, особенно в группе пациентов с пароксизмальной ФП. Полученные результаты применимы на селективную выборку пациентов с ГКМП, представленную в работе, по ограниченному периоду наблюдений 2 года после операции.

## ГЛАВА VIII. СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СЕПТАЛЬНОЙ МИОЭКТОМИИ И СЕПТАЛЬНОЙ АБЛАЦИИ

### 8.1 Введение

Распространенность гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) составляет 1 на 500 в общей популяции и по научным данным встречается минимум в 122 странах с численностью населения более 500 000 человек [Maron, Rowin, Maron, 2018]. В связи с отсутствием рандомизированных клинических исследований, первой линией терапии пациентов с ГКМП является медикаментозная, обычно назначаются не-вазодилатирующие бета-блокаторы, Дизопирамид или Верапамил для снижения градиента давления в выводном отделе левого желудочка (ВОЛЖ) и улучшения симптоматики заболевания [Spoladore и др., 2012]. Если несмотря на проводимую максимально переносимую медикаментозную терапию сохраняется сердечная недостаточность на уровне III-IV ФК по NYHA с градиентом давления в ВОЛЖ более 50 мм рт ст, принято рассматривать немедикаментозные инвазивные методы лечения [BJ Gersh и др., 2011; PM Elliott и др., 2014]. Учитывая более раннюю историю хирургического лечения, долгое время стандартом немедикаментозного лечения являлась септальная миоэктомия (операция Морроу), не имевшая десятилетиями альтернативы. В 1995 году Sigwart представил новую транскатетерную технологию для редукции миокарда, призванную заменить септальную миоэктомию у некоторых пациентов [Sigwart, 1995]. Так на серии первых трех пациентов, подвергнутых алкогольной септальной аблации, удалось получить локализованный инфаркт миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП) и немедленную элиминацию обструкции ВОЛЖ с сохранением клинического эффекта в период наблюдений до 12 месяцев, что послужило триггером для популяризации и широкого распространения новой технологии. В настоящее время, несмотря на более лучшую элиминацию градиента ВОЛЖ после септальной миоэктомии, хирургический метод лечения все реже используется в

западных странах, уступая место менее инвазивной септальной аблации [Roop и др., 2017]. Например, за период с 2003 по 2011 гг в Северной Америке количество ежегодных септальных миоэктомий снизилось на 24,5%, в то время как выполняемость септальных аблаций возросла на 56,2% [Kim и др., 2016]. За более чем 20-летнюю историю применения в мировой практике спиртовой редукции миокарда до сих пор не проводилось крупных рандомизированных клинических исследований сравнивающих септальную миоэктомию и септальную аблацию. При ретроспективном анализе помимо присущих ему серьезных ограничений (искажение результатов конфаундерами), присутствует предвзятость в распределении и отборе пациентов на тот или иной метод редукции миокарда. Цель настоящего исследования сравнить эффективность септальной миоэктомии и септальной аблации. С целью минимизации предвзятости в распределении потока пациентов, в настоящей главе диссертационной работы будет представлен ретроспективный сравнительный анализ результатов двух независимых центров, в которых в один временной интервал (с 2011 по 2017 гг.) пациенты, включенные методом сплошной выборки, направлялись на септальную миоэктомию (Центр 1) или на спиртовую редукцию миокарда (Центр 2). С целью сбалансированного распределения конфаундеров и преодоления возможной несопоставимости представленных выборок из двух центров по дооперационным характеристикам пациентов будет произведена статистическая обработка данных с использованием метода псевдорандомизации.

## **8.2 Методология и методы исследования**

В исследование включены 345 последовательно оперированных пациентов, кому выполнялась хирургическая септальная миоэктомия в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России и 150 последовательно оперированных пациентов, кому выполнялась алкогольная септальная аблация в Свердловской областной клинической больнице №1 в период с 2011 по 2017 годы. Все пациенты до госпитализации получали оптимальную медикаментозную терапию селективными бета-блокаторами и/или блокаторами кальциевых каналов. В анализ включены

пациенты, достигшие возраста 18 лет и имеющие подтверждённую данными ЭхоКГ и/или МРТ сердца гипертрофию межжелудочковой перегородки (МЖП) более 15мм. Каждый включенный пациент имел показания для выполнения септальной миозектомии: ГКМП с градиентом давления в ВОЛЖ  $\geq 50$  мм рт.ст. Экспертный совет одобрил проведение клинического исследования, учитывая ретроспективный характер, подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании не требовалось. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской Декларацией. После проведения псевдорандомизации (propensity score matching) в соотношении 1 к 1 получено 105 пар пациентов (Рис. 59).



Рисунок 59. Блок-схема исследования. ГКМП: гипертрофическая кардиомиопатия; АКШ: аортокоронарное шунтирование, ФП: фибрилляция предсердий; КА: коронарные артерии, PSM: псевдорандомизация.

Первичной конечной точкой исследования принята общая отдаленная выживаемость. Вторичные точки: свобода от повторных операций или

интервенций, ассоциированных с первичной процедурой, резидуальный и возвратный градиент давления ВОЛЖ, резидуальная митральная недостаточность (МН), частота имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) в раннем послеоперационном периоде, функциональный статус через 1 год после операции, свобода (риск) от внезапной сердечной смерти (ВСС). Последующие наблюдения осуществлялись через 6-12 мес после операции и далее ежегодно. Последний период клинических наблюдений осуществлялся посредством телефонного контакта и закрыт в марте 2019 года.

#### Задачи исследования

1. Сравнительно оценить 5-летнюю выживаемость пациентов после септальной миозектомии и септальной аблации.
2. Оценить частоты развития полной атриовентрикулярной блокады и имплантаций электрокардиостимуляторов в раннем послеоперационном периоде после септальной миозектомии и септальной аблации.
3. Оценить резидуальный градиент давления в выводном отделе левого желудочка после септальной миозектомии и септальной аблации к моменту выписки из стационара и выполнить поиск предрасполагающих факторов риска неэффективности инвазивного лечения.
4. Сравнить клиническую эффективность септальной миозектомии и септальной аблации по остаточной доле пациентов III-IV ФК по классификации NYHA, обусловленному проявлениями гипертрофической кардиомиопатии, через 1 год после вмешательства.
5. В период наблюдений оценить риски внезапной сердечной смерти после септальной миозектомии и септальной аблации.
6. В период наблюдений оценить риски повторных операций, ассоциированных с первично выполненной септальной миозектомией или септальной аблацией.
7. Сравнить гемодинамическую эффективность септальной миозектомии и септальной аблации по доле пациентов с прогностически значимыми обструкцией выводного отдела левого желудочка ( $>50$  мм рт ст) и митральной недостаточностью (2-3 степени) в отдаленном послеоперационном периоде.

## Технологическая карта процедуры

### Септальная миоэктомия

Во всех случаях выполнялась срединная стернотомия для доступа к сердцу. Интраоперационная чреспищеводная ЭхоКГ (Philips iE33, Philips Ultrasound Inc., PA, USA) выполнялась всем пациентам после индукции анестезии для оценки изменений на МК и моделирования адекватной длины и глубины резекции МЖП. Для защиты миокарда использовался готовый охлажденный кристаллоидный раствор (Custodiol® НТК Solution, Dr Franz Köhler Chemie, Alsbach-Hahnlein, Germany) подаваемый через корневую канюлю для антеградной кардиоopleгии. Для оптимальной экспозиции и выполнения миоэктомии применялась поперечная аортотомия. Использовалась классическая миоэктомия по Morrow представляющая собой зону резекции в виде двух параллельных линий резекции в базальном отделе МЖП, а также расширенная миоэктомия по описанным методикам [Messmer, 1994; Morrow, 1978; Schaff, Said, 2012]. При наличии соответствующих показаний одновременно выполнялась хирургическая абляция фибрилляции предсердий или аортокоронарное шунтирование. Для оценки прямого градиента давления в полости ЛЖ и восходящей аорты использовался инвазивный мониторинг через корневую кардиоopleгическую канюлю и подключичный катетер, предварительно заведенный под контролем зрения перед герметизацией аорты через аортотомный доступ и отверстие аортального клапана в полость ЛЖ. Контрольная чреспищеводная ЭхоКГ после отключения искусственного кровообращения рутинно использовалась для оценки изменений гемодинамики после миоэктомии.

### Алкогольная септальная абляция

Для установки временного электрода в правый желудочек пунктировалась внутренняя яремная вена или общая бедренная вена. Двойной артериальный доступ (лучевая, бедренная артерия) использовался для инвазивного мониторинга давления в полости левого желудочка и аорте. Герметичность баллонной окклюзии оценивалась путем введения контрастного препарата по катетеру в целевую

септальную ветвь. Интраоперационная чреспищеводная ЭхоКГ использовалась для оценки зоны перфузии целевой септальной ветви. Положительным ответом принималось снижение градиента давления в ВОЛЖ не менее чем на 50% во время «окклюзионного теста», только после чего вводили 3мл этанола в течение 3-5мин; затем баллон промывали контрастным красителем. При достижении целевого гемодинамического эффекта процедуру прекращали. При наличии соответствующих показаний до или после этаноловой аблации выполнялись чрескожные коронарные вмешательства или катетерная аблация фибрилляции предсердий.

### Статистический анализ

Псевдорандомизация проведена методом подбора пар в соотношении 1 к 1 с помощью поиска «ближайший сосед» без замены наблюдений и калипером равным 0,1 от стандартного отклонения логита индекса соответствия. Балансировка ковариат считалась удовлетворительной, если после подбора пар для каждой ковариаты доля стандартизированного смещения составляла менее 10%.

После псевдорандомизации межгрупповые сравнения непрерывных данных осуществлялись с помощью парного t-теста или непараметрического критерия знаков Уилкоксона (при распределении отличным от нормального); для анализа категориальных данных применялся непараметрический критерий МакНемара. Вероятности попадания или индексы соответствия (propensity score) каждого пациента в группу септальной миоэктомии или септальной аблации после псевдорандомизации рассчитывались методом множественной логистической регрессии на основании набора дооперационных характеристик, представленных в Таблице 33.

Риски ВСС и повторных операций проанализированы с использованием конкурирующего пропорционального риска смерти (по методу Fine и Gray). Критерием для отбора переменных в многофакторный анализ был уровень значимости  $p < 0,2$  (или известная клиническая значимость предполагаемого фактора) с элиминацией обратным шагом  $p < 0,1$ . Уровень значимости для всех

использующихся методов установлен как  $p < 0,05$ . Анализ данных хирургического лечения проводился с помощью программ Stata/MP для MAC Версия 14 (StataCorp LP), SPSS Statistics для MAC Версия 23 (IBM Corp).

### 8.3 Результаты до проведения псевдорандомизации

Дооперационные описательные антропометрические и демографические характеристики групп пациентов представлены в Таблице 33.

Таблица 33

Дооперационные характеристики пациентов в группах септальной миоэктомии и септальной аблации до псевдорандомизации

	СМ, n = 345	Аблация, n = 150	смещение, %	p уровень
Возраст, лет	55,0±13,4	50,7±14,6	30,7	0,001
Мужчины, n (%)	155 (44,9)	72 (48,0)	-6,1	0,529
ЭКС/ИКД, n (%)	9 (2,6)	3 (2,0)	4,0	0,686
NYHA ФК III-IV, n (%)	222 (64,3)	71 (47,3)	36,6	<0,001
ФП, n (%)	67 (19,4)	8 (5,3)	43,7	<0,001
АГ, n (%)	206 (59,7)	81 (54,0)	12,7	0,193
ИБС, n (%)	105 (30,4)	20 (13,3)	41,5	<0,001
СД, n (%)	33 (9,6)	7 (4,7)	19,1	0,066
МН 2+, n (%)	255 (73,9)	36 (24,0)	115,0	<0,001
ФВ ЛЖ, %	71,1±8,2	70,9±8,0	2,9	0,769
Градиент, мм рт ст	83 (70-96)	57(38-84)	48,8	<0,001
МЖП, мм	24 (22-27)	22 (19-26)	39,4	<0,001

СМ, септальная миоэктомия; ЭКС, электрокардиостимулятор; ИКД, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; NYHA ФК, функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; ФП, фибрилляция предсердий; АГ, артериальная гипертензия; ИБС, ишемическая болезнь сердца; СД, сахарный диабет; МН, митральная недостаточность; ФВ ЛЖ, фракция выброса левого желудочка; МЖП, межжелудочковая перегородка.

До сопоставления, группа пациентов септальной миоэктомии (СМ) отличается от группы септальной аблации (СА) возрастом ( $55,0 \pm 13,4$  против  $50,7 \pm 14,6$  лет, смещение 30,7%), большей долей пациентов III-IV ФК по NYHA (64,3% против 47,3%, смещение 36,6%), большей долей с исходной МН 2-3 степени (73,9% против 24,0, смещение 115,0%), более высоким градиентом давления ВОЛЖ (83 (Q1-Q3 70-96)мм рт ст против 57 (Q1-Q3 38-84)мм рт ст, смещение 48,8%), большей толщиной МЖП (24 (Q1-Q3 22-27)мм против 22 (Q1-Q3 19-26)мм, смещение 39,4%). Помимо степени выраженности основного заболевания, пациенты в группе септальной миоэктомии также чаще страдали сопутствующей патологией, в том числе фибрилляцией предсердий (19,4% против 5,3%, смещение 43,7%), ишемической болезнью сердца (30,4% против 13,3%, смещение 41,5%) и сахарным диабетом (9,6% против 4,7%, смещение 19,1%).

Принимая во внимание грубые отклонения по ключевым параметрам и несопоставимость групп (допустимое смещение 10%), дальнейшее представление сравнительных результатов до псевдорандомизации несет лишь ознакомительных характер и не будет влиять на выводы и практические рекомендации, сформулированные по данному исследованию.

До псевдорандомизации группы СА и СМ статистически значимо не отличались по госпитальной летальности – 0% и 1,7%, соответственно,  $p=0,104$ ; частоте имплантации электрокардиостимуляторов в раннем послеоперационном периоде – 12,0% и 10,1%, соответственно,  $p=0,540$ . Количество ранних осложнений, потребовавших повторных операций или интервенций в группе СМ и СА составило 5 (1,4%) и 4 (2,7%), соответственно,  $p=0,352$ . В их числе ятрогенный дефект МЖП в трех случаях (0,9%) и разрыв боковой стенки левого желудочка в двух других случаях (0,6%) в группе СМ, которые были успешно устранены. В группе СА развился тромбоз правой коронарной артерии в одном случае (0,7%), потребовавший экстренного чрескожного вмешательства; диссекция ствола левой коронарной артерии, потребовавшая экстренного аортокоронарного шунтирования в одном случае (0,7%) и два случая (1,3%) осложнения со стороны доступа к

бедренной артерии с формированием псевдоаневризмы, потребовавшее раннего хирургического вмешательства и пластики бедренной артерии.

Не сопоставленные группы СА и СМ не отличались по 5-летней общей выживаемости –  $93,6 \pm 2,2\%$  (95%ДИ 87,6-96,8%) и  $96,5 \pm 1,2\%$  (95%ДИ 93,6-98,2%), соответственно, log rank  $p=0,712$  (Рис.60).

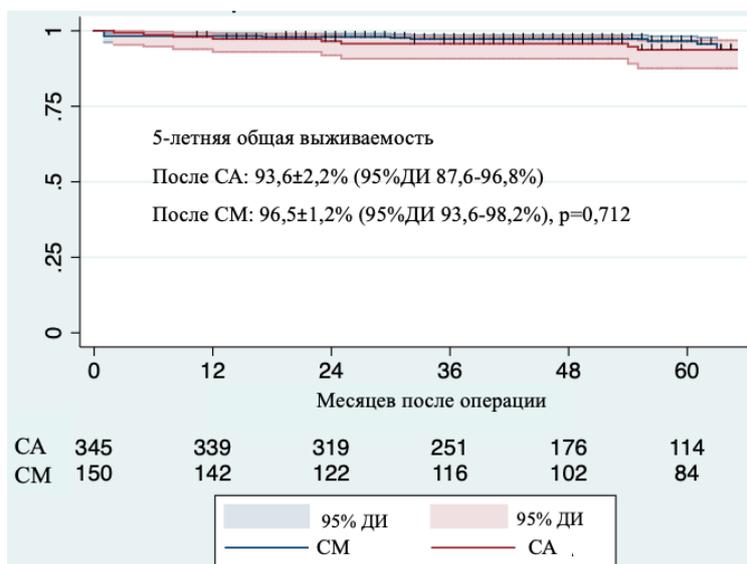


Рисунок 60. Общая выживаемость после септальной миоэктомии (СМ) и септальной аблации (СА) до псевдорандомизации. ДИ: доверительный интервал.

Группы СА и СМ до псевдорандомизации не отличались по 5-летнему риску ВСС – 0% против 1,4% (95%ДИ 0,3-5,3%), log rank  $p=0,337$  (Рис. 61). Свобода от ВСС составила  $98,7 \pm 0,9\%$  и 100%, соответственно,  $p=0,337$ .

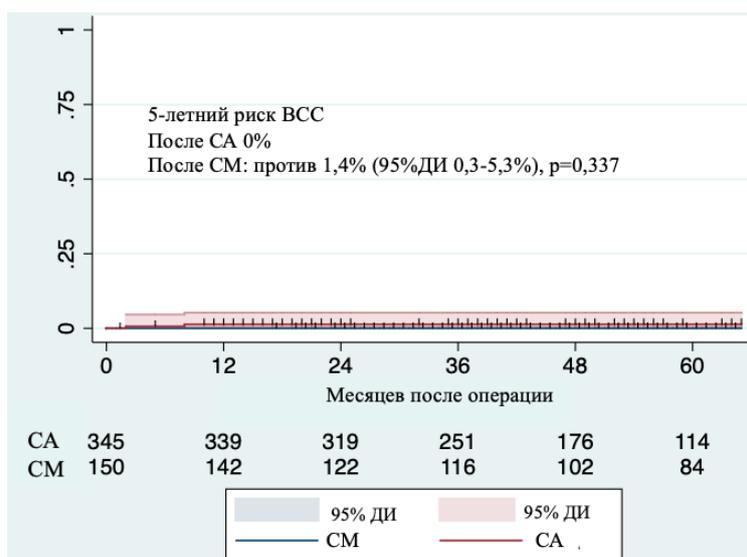


Рисунок 61. Кумулятивный риск внезапной сердечной смерти (ВСС) после септальной миоэктомии (СМ) и септальной аблации (СА) до псевдорандомизации. ДИ: доверительный интервал.

При проведении регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса СМ (как и СА, соответственно) не была ассоциирована ни с отдаленной летальностью – ВР 1,15 (95%ДИ 0,2-2,5,  $p=0,713$ ), ни с ВСС – коэффициент ВР 1,9 (95%ДИ 0,2-17,8,  $p=0,570$ ).

Резидуальный градиент давления в ВОЛЖ, измеренный по данным трансторакальной ЭхоКГ перед выпиской, оказался статистически значимо выше в группе после СА – 16 (Q1-Q3 12-26) мм рт ст, против 14 (Q1-Q3 11-19) мм рт ст в группе СМ, соответственно,  $p=0,004$ .

Количество повторных операций в группе СА в течение периода наблюдений – 21 (14,0%), в то время как после СМ только четверым (1,2%) потребовалось повторной вмешательство, ассоциированное с первично выполненной процедурой,  $p<0,001$ . Таким образом, СА оказалась ассоциированной с повышенным риском повторных процедур с коэффициентом ВР 9,3 (95%ДИ 2,5-35,0),  $p=0,001$ , Таблица 34. Кумулятивный 5-летний риск повторных вмешательств, ассоциированных с первичной операцией в группах СМ и СА, составил 1,2% (95%ДИ 0,4-3,1%) и 15,3% (95%ДИ 10,1-22,9%), соответственно,  $p<0,001$  (Рис. 62).

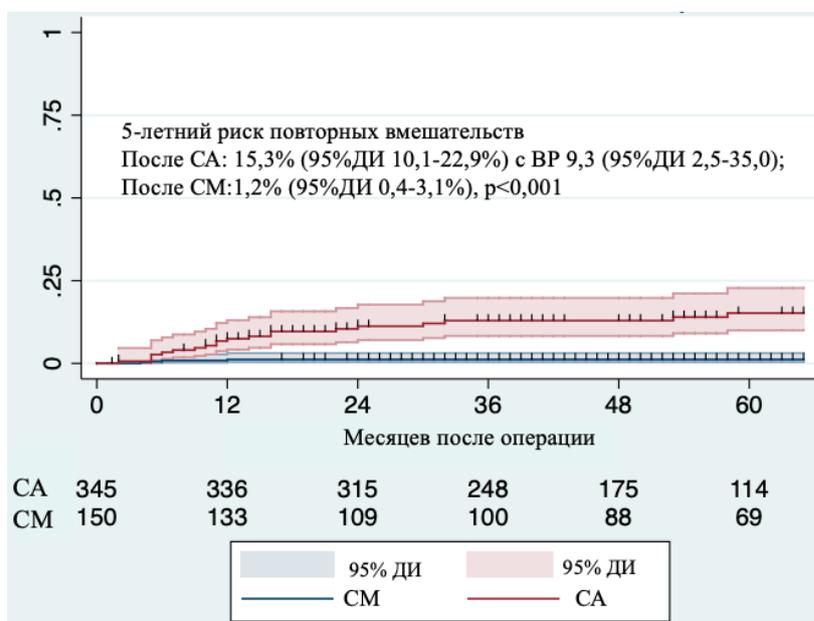


Рисунок 62. Кумулятивный риск повторных операций после септальной миоэктомии (СМ) и септальной аблации (СА) до псевдорандомизации. ДИ: доверительный интервал.

Регрессионный анализ конкурирующего риска смерти от любых причин для предикторов реоперации до псевдорандомизации

	Однофакторная модель		Многофакторная модель $\chi^2=28,42; p<0,001$	
	СВР (95%ДИ)	p уровень	СВР (95%ДИ)	p уровень
Абляция	12,0 (4,1–35,4)	<0,001	9,3 (2,5–35,0)	0,001
Возраст	1,0 (0,97–1,03)	0,881	-	-
Мужской пол	1,5 (0,7-3,2)	0,334	-	-
NYHA ФК III-IV	0,6 (0,3–1,4)	0,278	1,1 (0,5–2,3)	0,888
АГ	0,8 (0,3-1,7)	0,502	-	-
ИБС	0,4 (0,1–1,4)	0,166	0,7 (0,2-2,6)	0,652
МН 2+	0,3 (0,1–0,7)	0,005	1,0 (0,4–2,6)	0,967
ФВ ЛЖ	0,98 (0,93–1,03)	0,601	-	-
Градиент	0,98 (0,96–0,99)	0,012	0,99 (0,91-1,00)	0,153
МЖП	0,9 (0,8–1,1)	0,256	1,0 (0,9–1,1)	0,797

СВР, субраспределительная вероятность риска; ДИ, доверительный интервал; NYHA ФК, функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; АГ, артериальная гипертензия; ИБС, ишемическая болезнь сердца; МН, митральная недостаточность; ФВ ЛЖ, фракция выброса левого желудочка; МЖП, межжелудочковая перегородка.

#### 8.4 Результаты после псевдорандомизации

Дооперационные описательные антропометрические и демографические характеристики групп пациентов после псевдорандомизации представлены в Таблице 35. После псевдорандомизации средний возраст пациентов в группах СМ и СА составил  $51,9 \pm 14,3$  и  $52,2 \pm 14,3$  лет,  $p=0,855$ ; оказались сопоставимыми доли пациентов III-IV ФК по NYHA (53,3% и 54,3%, смещение -2,0%), доли пациентов с МН 2-3 степени (33,3% и 34,3%, смещение -2,2%), градиент давления ВОЛЖ (78

(Q1-Q3 63-90) и 72 (Q1-Q3 48-90) мм рт ст, смещение 4,8%) и толщина МЖП (23 (Q1-Q3 21-26) и 23 (Q1-Q3 20-27) мм, смещение 7,7%). После псевдорандомизации также достигнут удовлетворительный баланс по долям пациентов с сопутствующей патологией, в том числе фибрилляции предсердий (смещение 8,2%), ишемической болезни сердца (смещение 10,4%) и сахарным диабетом (смещение 9,7%).

Таблица 35

## Дооперационные характеристики пациентов после псевдорандомизации

	СМ, n = 105	Абляция, n = 105	смещение, %	p уровень
Возраст, лет	51,9±14,3	52,2±14,3	-2,7	0,855
Мужчины, n (%)	57 (54,3)	55 (52,4)	3,8	0,783
ЭКС/ИКД, n (%)	1 (1,0)	2 (1,9)	-8,0	0,563
NYHA ФК III-IV, n (%)	56 (53,3)	57 (54,3)	-2,0	0,891
ФП, n (%)	7 (6,7)	5 (4,8)	8,2	0,554
АГ, n (%)	56 (53,3)	58 (55,2)	-3,9	0,783
ИБС, n (%)	25 (23,8)	20 (19,1)	10,4	0,403
СД, n (%)	8 (7,6)	5 (4,8)	9,7	0,393
МН 2+, n (%)	35 (33,3)	36 (34,3)	-2,2	0,885
ФВ ЛЖ, %	70,6±7,4	70,8±8,3	-3,6	0,787
Градиент, мм рт ст	78 (63-90)	72 (48-90)	4,8	0,642
МЖП, мм	23 (21-26)	23, (20-27)	7,7	0,630

СМ, септальная миоэктомия; ЭКС, электрокардиостимулятор ; ИКД, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; NYHA ФК, функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; ФП, фибрилляция предсердий; АГ, артериальная гипертензия; ИБС, ишемическая болезнь сердца; СД, сахарный диабет; МН, митральная недостаточность; ФВ ЛЖ, фракция выброса левого желудочка; МЖП, межжелудочковая перегородка

## Ранние результаты

Случаев госпитальной летальности в группе СА не было, в то время как после СМ в раннем послеоперационном периоде погиб один пациент (1,0%) от инфаркта миокарда,  $p=1,000$ . Девяти пациентам (8,6%) после СМ потребовалась имплантация электрокардиостимулятора, в том числе по причине полной атриовентрикулярной блокады – восемь (7,6%), дисфункции синусового узла – один (1,0%) после хирургической биатриальной аблации фибрилляции предсердий. В сопоставленной выборке после СА десяти (9,5%) пациентам потребовалась имплантация электрокардиостимулятора по причине полной атриовентрикулярной блокады. Межгрупповых различий по частоте имплантации электрокардиостимуляторов не выявлено ( $p=1,000$ ).

В общей совокупности как после СМ, так и после СА отмечено статистически значимое снижение градиента давления ВОЛЖ и тяжести МН в послеоперационном периоде. Тем не менее, после СМ достигнута лучшая элиминация МН: один (1,0%) пациент выписан с умеренной МН, случаев выраженной резидуальной МН на момент выписки не было. Для сравнения, в группе после СА 12 (11,4%) пациентов выписаны со значимой (2-3 степени) резидуальной МН ( $p=0,006$ ), в том числе один (1,0%) с тяжелой МН ( $p=1,000$ ). Более того, в группе СМ остаточный градиент давления ВОЛЖ оказался достоверно ниже – 13(Q1-Q3 10-19) мм рт ст, чем после СА – 16(Q1-Q3 12-26) мм рт ст,  $p=0,025$ .

Количество пациентов с остаточной обструкцией ВОЛЖ более 50 мм рт ст по данным ЭхоКГ перед выпиской в группе СМ и СА – один (1,0%) и шесть (6,7%), соответственно,  $p=0,077$ . В таких случаях принималось решение о назначении медикаментозной терапии невазодилатирующими бета-блокаторами в максимально переносимой дозе с целью улучшения симптомов заболевания и функционального класса с периодическим динамическим наблюдением. По данным многофакторного логистического регрессионного анализа исходный

градиент давления ВОЛЖ ассоциирован с остаточной обструкцией после СА с ОШ 1,03 (95%ДИ 1,01-1,05),  $p=0,018$  (Таблица 36).

Таблица 36

Логистический регрессионный анализ предикторов резидуального градиента давления в выводном тракте левого желудочка более 50 мм рт ст в раннем послеоперационном периоде после септальной аблации

	Однофакторная модель		Многофакторная модель $\chi^2=10,83$ ; $p=0,013$	
	ОШ (95%ДИ)	<i>p</i> уровень	ОШ (95%ДИ)	<i>p</i> уровень
Возраст	1,0 (0,96–1,07)	0,620	-	-
Мужской пол	1,6 (0,4-6,9)	0,554	-	-
NYHA ФК III-IV	1,4 (0,3–6,4)	0,629	-	-
МН 2+	3,5 (0,8–12,8)	0,097	4,9 (0,9–26,9)	0,071
ФВ ЛЖ	0,95 (0,86–1,03)	0,224	-	-
Градиент	1,02 (1,00–1,04)	0,042	1,03 (1,01-1,05)	0,018
МЖП	0,9 (0,7–1,1)	0,164	0,8 (0,7–1,0)	0,610

ОШ, отношение шансов; ДИ, доверительный интервал; NYHA ФК, функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; МН, митральная недостаточность; ФВ ЛЖ, фракция выброса левого желудочка; МЖП, межжелудочковая перегородка

#### Отдаленные результаты после псевдорандомизации

Полнота клинических наблюдений 97,1%. Средний период наблюдений составил  $61,8 \pm 36,2$  мес. За этот период зарегистрировано 4 и 12 летальных исходов в группах СМ и СА, соответственно. Причины смерти в группе СМ – тромбоэмболические осложнения в двух случаях, в двух других случаях – ВСС через 6 и 7 лет после операции. Причины летальных исходов в группе СА представлены ВСС в трех случаях, инфаркт миокарда в двух случаях, тромбоэмболические осложнения в

двух случаях, некардиальные причины в двух случаях, неизвестные причины в трех случаях.

Значения оценок Каплана-Майера частоты выживания наших больных в течение пяти лет после СМ и СА оказались равными  $96,8 \pm 2,4\%$  (95%ДИ 86,3-99,3%) и  $93,5 \pm 2,6\%$  (95%ДИ 85,9-97,1%), соответственно,  $p=0,103$  (Рис. 63). Регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса не выявил предикторов отдаленной летальности, несмотря на большую абсолютную частоту летальных исходов после СА, коэффициент сВР составил 1,8 (95%ДИ 0,5-5,7),  $p=0,353$ .

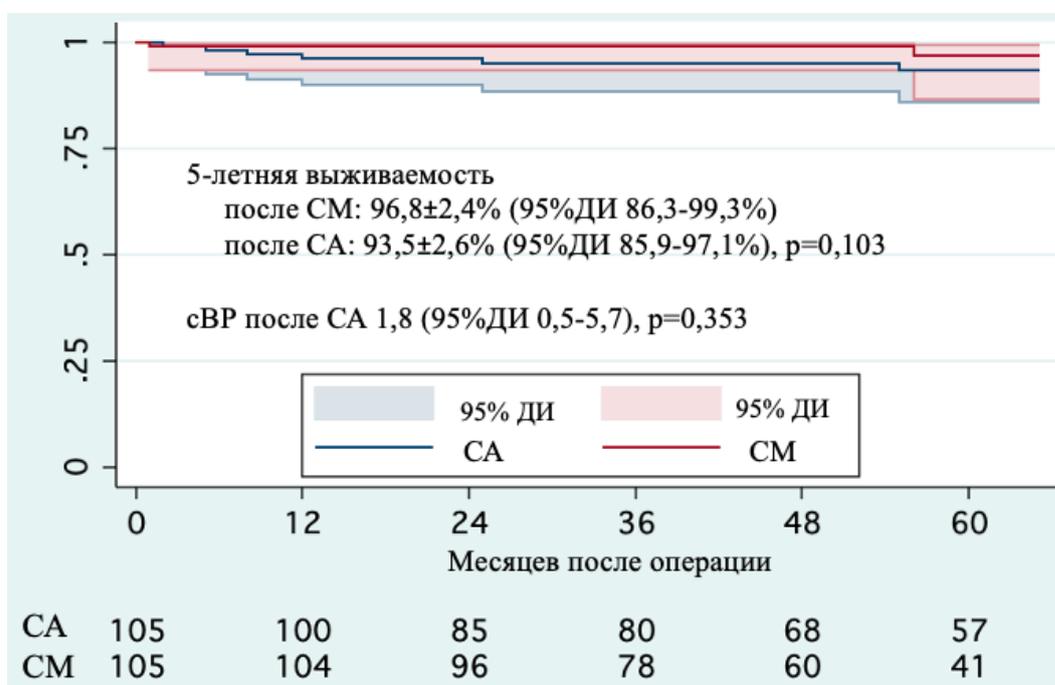


Рисунок 63. Общая выживаемость пациентов после септальной миэктомии (СМ) и септальной абляции (СА) после псевдорандомизации. ДИ: доверительный интервал. сВР: субраспределительная вероятность риска.

Кумулятивные 5-летние риски ВСС после СМ и СА 0% и 1,9% (95%ДИ 0,5-7,5%), соответственно,  $p=0,797$  (5-летняя свобода от ВСС составила 100% и  $98,1 \pm 1,3$  95%ДИ 92,6-99,5%,  $p=0,157$ , соответственно) (Рис.64); указанные значения оценок Каплана-Майера ВСС в группе СМ представлены прямой линией, т.к. оба случая ВСС произошли за временными пределами (5лет), отраженными на графике. При анализе конкурирующего риска смерти по другим причинам коэффициент сВР ВСС для СА составил 0,8 (95%ДИ 0,1-8,5),  $p=0,868$ .

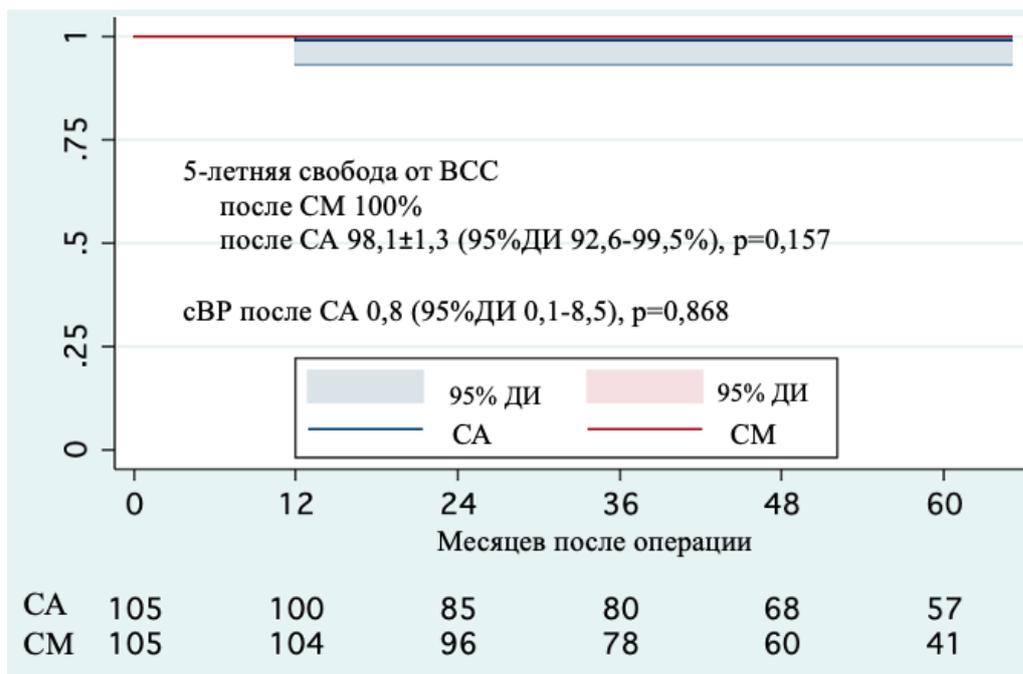


Рисунок 64. Свобода от внезапной сердечной смерти после септальной миоэктомии (СМ) и септальной абляции (СА) после псевдорандомизации. ДИ: доверительный интервал. сВР: субраспределительная вероятность риска.

Оба метода лечения (СМ и СА) в ближайшем послеоперационном периоде продемонстрировали улучшения функционального класса, однако доля пациентов все еще приходящаяся на III-IV ФК по NYHA через 12 мес после СА оказалась достоверно больше, чем после СМ – 6 (6,4%) против 0%, соответственно,  $p=0,041$ . Частота развития фибрилляции предсердий среди выживших пациентов за период наблюдений составила 6 (6,4%) и 9 (9,6%) после СМ и СА, соответственно,  $p=0,606$ .

Данные о повторных операциях, ассоциированных с первично выполненной СМ или СА, выполненных в течение периода наблюдений, представлены в Таблице 37. Суммарно, после СА 14,3% пациентам потребовалась реинтервенция, в то время как после СМ – лишь в 1,9% случаев  $p=0,004$ . Кумулятивный 5-летний риск реоперации после СМ и СА составил 2,0% (95%ДИ 0,5-7,6%) и 14,6% (95%ДИ 8,6-24,1%), соответственно,  $p=0,003$ . Свобода от реопераций после СМ составила 98,1±1,4% (95%ДИ 92,5-99,5%) и 84,4±4,0% (95%ДИ 74,7-90,6%) после СА,  $p=0,023$  (Рис.65). Анализ конкурирующих рисков смерти по любым причинам подтвердил, что СА ассоциирована с повышенным риском реоперации – коэффициент сВР 5,9 (95%ДИ 1,3-26,3),  $p=0,020$  (Таблица 38).

## Повторные операции и интервенции после псевдорандомизации

	Миоэктомия, n = 105	Абляция, n = 105
Транскатетерное закрытие ДМЖП, n(%)	1 (1,0)	-
Хирургическое закрытие ДМЖП, n(%)	1 (1,0)	-
Протезирование митрального клапана, n(%)	-	1 (1,0)
Септальная миоэктомия, n(%)	-	4 (3,8)
Септальная аблаций, n(%)	-	19 (9,5)
Всего, n(%)	2 (1,9)	15 (14,3)

ДМЖП, дефект межжелудочковой перегородки

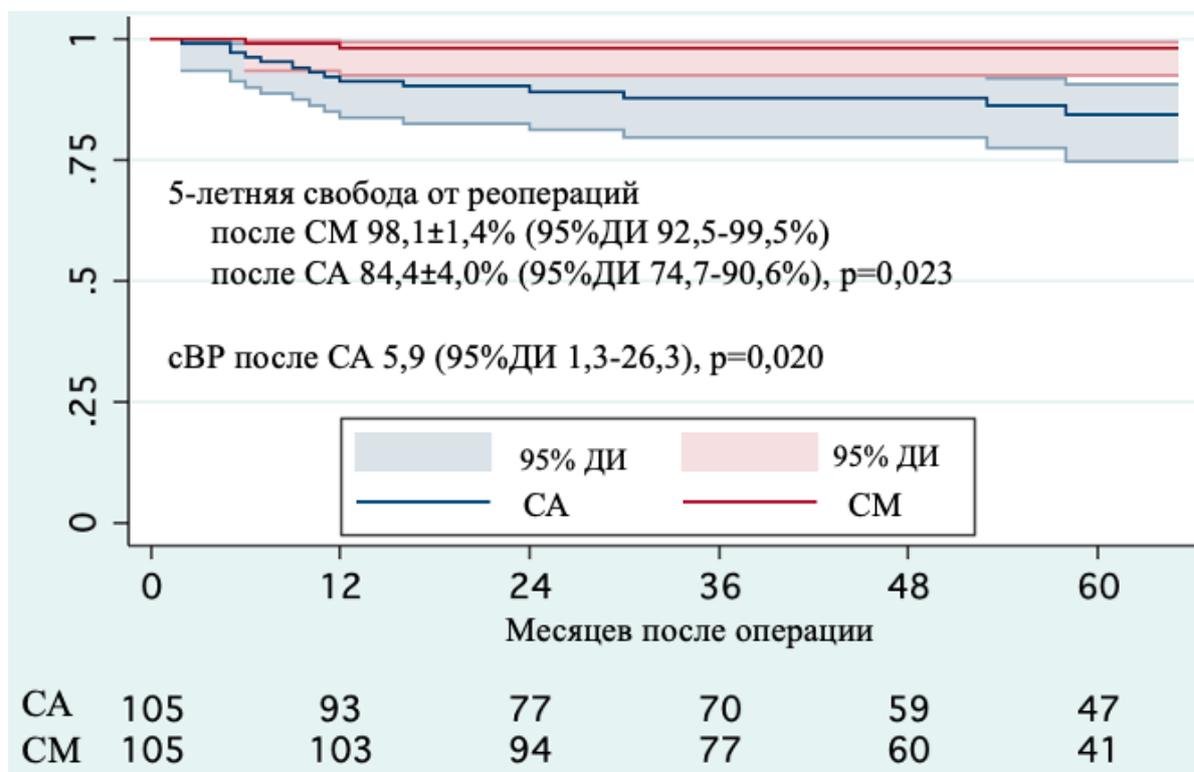


Рисунок 65. Кумулятивный риск повторных операций после септальной миоэктомии (СМ) и септальной аблации (СА) после псевдорандомизации. ДИ: доверительный интервал. сВР: субраспределительная вероятность риска.

Регрессионный анализ конкурирующего риска смерти от любых причин для предикторов реоперации после псевдорандомизации

	Однофакторная модель		Многофакторная модель $\chi^2=12,73$ ; $p=0,026$	
	СВР (95%ДИ)	<i>p</i> уровень	СВР (95%ДИ)	<i>p</i> уровень
Абляция	6,2 (1,4–27,5)	0,017	5,9 (1,3–26,3)	0,020
Возраст	1,01 (0,97–1,05)	0,598	-	-
Мужской пол	1,7 (0,6–5,0)	0,319	-	-
NYHA ФК III-IV	0,8 (0,3–2,1)	0,605	0,7 (0,2–2,0)	0,485
АГ	1,0 (0,3–2,7)	0,943	-	-
ИБС	1,0 (0,3–3,5)	0,985	-	-
МН 2+	0,5 (0,1–1,8)	0,315	0,5 (0,1–1,8)	0,260
ФВ ЛЖ	1,0 (0,9–1,0)	0,481	-	-
Градиент	1,0 (0,97–1,00)	0,138	0,99 (0,97–1,01)	0,189
МЖП	0,9 (0,86–1,1)	0,482	0,95 (0,85–1,06)	0,366

СВР, субраспределительная вероятность риска; ДИ, доверительный интервал; NYHA ФК, функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; АГ, артериальная гипертензия; ИБС, ишемическая болезнь сердца; МН, митральная недостаточность; ФВ ЛЖ, фракция выброса левого желудочка; МЖП, межжелудочковая перегородка

Полнота ЭхоКГ наблюдений составила 86% (87 для СМ и 94 для СА), поэтому для статистического анализа после псевдорандомизации отобраны 81 парных наблюдений. Резидуальный градиент давления ВОЛЖ после СМ оказался достоверно ниже – 16 (Q1-Q3 11-20) мм рт ст, чем после СА – 23 (Q1-Q3 15-59) мм рт ст,  $p<0,001$ . Доля пациентов с гемодинамически значимой обструкцией ВОЛЖ (более 30мм рт ст) оказалась больше в группе СА – 40,4% против 5,7% в группе

СМ,  $p < 0,001$ . Более того, доля пациентов с клинически значимой обструкцией ВОЛЖ (более 50 мм рт ст) также оказалась выше после СА – 27,7% против 1,1 в группе СМ,  $p < 0,001$ . Частота обнаружения гемодинамически значимой МН (2 или 3 степени) оказалась также выше в группе СА – 10,6% против 1,1% в группе СМ,  $p = 0,016$ .

## 8.5 Дискуссия

Главными результатами проведенного исследования можно считать доказанные преимущества СМ над СА по достигнутому остаточному градиенту давления ВОЛЖ и свободе от повторных операций, хотя по первичной точке – общей выживаемости, а также ВСС достоверных различий не выявлено. Более того, полученные данные свидетельствуют о преимуществах СМ по функциональному классу сердечной недостаточности при контрольном наблюдении через 1 год после операции.

### Выживаемость

В действительности до сих пор не получено убедительных данных о преимуществе СА или СМ в плане отдаленной выживаемости. Ранее Noseworthy определил повышенный риск жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца у пациентов с повышенным резидуальным градиентом давления ВОЛЖ после СА [Noseworthy и др., 2009]. Далее, в крупном международном когортном исследовании Vriesendorp выявил повышенный в 2.1 раза риск ВСС после СА по сравнению с СМ [Vriesendorp и др., 2014]. В дополнение следует отметить работу Ten Cate, который определил, что СА является независимым предиктором кардиальной смерти или абортированной ВСС при развитии желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков (с ВР 5,2, после псевдорандомизации – скорректированная ВР 6,1)[Cate ten и др., 2010]. Не смотря на представленные данные, по результатам опубликованных мета-анализов, основанных на ретроспективных когортных исследованиях, СМ и СА демонстрируют

сопоставимую и низкую отдаленную летальность [Liebregts и др., 2015; Poon и др., 2017]. В одноцентровом исследовании из клиники Мейо (Рочестер, США) в общей когорте пациентов СМ была ассоциирована с лучшей выживаемостью по сравнению с СА при анализе не балансированных выборок [Nguyen и др., 2019]. Найденные различия авторами объяснялись более старшим возрастом и большей долей пациентов с сопутствующей патологией в группе СА, что вполне объясняется селективностью распределения пациентов на СМ (более толерантные к открытой операции) и СА (более тяжелая группа пациентов) в рамках работы одного центра. После проведения балансировки групп методом псевдорандомизации, как и в нашем исследовании, различий по отдаленной выживаемости не найдено. Отличиями нашей когорты пациентов от представленной из клиники Мейо является более молодой средний возраст (52 против 65 лет), а также, как ни парадоксально, в нашем исследовании на открытую операцию до балансировки попали более возрастные и тяжелые по сопутствующей патологии пациенты, чем на СА, что может показаться нелогичным, однако следует принимать во внимание то, что в нашем анализе представлены результаты двух независимых центров, которые включали в ретроспективный анализ всех оперированных пациентов методом сплошной выборки и меньшей подверженностью к предвзятости распределения пациентов на СМ или СА, т.к. каждый из центров практически оказывал только один вид помощи – только СА или только СМ всем доступным пациентам. И в нашем исследовании мы не обнаружили достоверных различий между СМ и СА по отдаленной выживаемости и риску ВСС.

По данным Steggerda общая выживаемость после СМ и СА оказалась также сопоставимой и единственным фактором риска отдаленной летальности был возраст пациента [Steggerda и др., 2014]. Принимая во внимание низкую частоту неблагоприятных событий (летальных исходов), проведение рандомизированного клинического исследования с достаточной мощностью для выявления преимуществ СМ или СА представляется неосуществимым [Olivotto и др., 2007]. Поэтому проведение проспективных не рандомизированных исследований может быть приемлемой альтернативой.

## Потребность в имплантации постоянного водителя ритма

Основным не угрожающим жизни осложнением инвазивных методов лечения (СМ и СА) обструктивной ГКМП является развитие полной атриовентрикулярной блокады. Согласно анализу федеральной база данных стационарных больных в США потребность в имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС) после СМ составляет 9,8% и варьирует от 8,9 до 13,8% ( $p < 0,001$ ) в зависимости от объема оказываемой помощи госпиталем [Kim и др., 2016]. В отличие от СМ, потребность в имплантации ЭКС после СА не зависела от мощности госпиталей и составляла в среднем 11,5%. В нашем исследовании общая частота имплантации ЭКС составила 8,6 и 9,5%, что соответствует показателям крупнейших головных центров США.

По данным систематического обзора Poop и коллег показано, что СА ассоциирована с повышенным риском имплантации ЭКС (ОШ 3,1,  $p < 0,001$ ) и варьирует от 2,4 до 12,5% после СМ и 1,7-22,0 – после СА [Poop и др., 2017]. Мета-анализ группы авторов из Нидерландов также свидетельствует о более чем двукратном риске имплантации ЭКС после СА (10,0%, 95%ДИ 7,8-12,1%) по сравнению с СМ (4,4%, 95%ДИ 2,6-6,2%,  $p < 0,001$ ) [Liebregts и др., 2015]. Работа из клиники Мейо ранее представили 4-хкратно более высокий риск имплантации ЭКС после СА – 17,4% по сравнению с 3,9% после СМ [Nguyen и др., 2019]. Авторы предположили, что достигнутый низкий риск имплантации ЭКС обусловлен большим хирургическим опытом и может быть достигнут и в других референтных центрах. В нашем исследовании мы не получили преимуществ СМ над СА по частоте имплантации ЭКС по причине развития полной атриовентрикулярной блокады, что может быть обусловлено кривой обучения СМ. Так потребность в имплантации ЭКС после СМ в нашем центре с 2011 по 2017 гг. снизилась с 17,1% до 3,1%,  $p = 0,015$ , о чем сообщалось в предыдущей главе диссертационной работы. Принимая во внимание имеющиеся литературные данные, представляется оправданным обязательное информирование пациентов о риске развития полной атриовентрикулярной блокады и потенциальной потребности в имплантации ЭКС

в раннем послеоперационном периоде при выборе СМ или СА как основного метода лечения после неэффективной медикаментозной терапии обструктивной ГКМП.

#### Элиминация градиента давления

В проведенном исследовании СМ и СА показали свою эффективность в значительной снижении градиента давления ВОЛЖ непосредственно после операции, что согласуется с литературными данными [Liebregts и др., 2015]. Тем не менее, мы обнаружили более высокий резидуальный градиент давления после СА, по сравнению с СМ. В разрез с нашими данными, в работе Steggerda показано, что остаточный градиент оказался ниже после СА – 12 (0-20) мм рт ст, против 12 (8-20) мм рт ст после СМ,  $p < 0,001$  [Steggerda и др., 2014]. Однако, следует обратить внимание, что в нашем исследовании использовался одинаковый контроль давления – инвазивный мониторинг плюс ЭхоКГ, в то время как в работе Steggerda для разных операций применялись различные методы контроля градиента, что ограничивает полученные авторами результаты. Тем не менее, в период дальнейших наблюдений с использованием единого метода – ЭхоКГ, остаточный градиент давления после СА оказался достоверно выше, чем после СМ.

Наши данные больше согласуются с работой Nguyen из клиники Мейо, где более полная элиминация градиента в ВОЛЖ достигнута после СМ [Nguyen и др., 2019]. Более того, авторы обнаружили, что градиент давления после СА в ближайшем периоде наблюдений строго коррелирует с дооперационным градиентом давления ВОЛЖ, и пришли к выводу, что СА может быть не достаточной, для адекватного устранения обструкции ВОЛЖ у пациентов с исходным градиентом давления более 40 мм рт ст [Nguyen и др., 2019]. В нашем клиническом исследовании мы обнаружили ассоциацию дооперационного градиента давления и резидуальной обструкции более 50 мм рт ст после СА. Тем не менее, мы не нашли достоверных различий по резидуальной обструкции выше 50 мм рт ст между СМ и СА на момент выписки, что может быть обусловлено малым размером выборки. Однако, следует помнить, что высокий резидуальный градиент давления ВОЛЖ является признаком

неэффективности первично выполненной процедуры и по сути своей является показанием к повторной операции.

Представленный мета-анализ и исследование из клиники Мейо показали лучшую элиминацию обструкции ВОЛЖ после СМ [Nguyen и др., 2019b; Poon и др., 2017]. В свою очередь в нашем исследовании мы отметили, что значение градиента давления ВОЛЖ в группе СА с момента выписки с течением времени возросло с 21,4 (18,4-24,3) мм рт ст до 42,2 (35,5-48,0) мм рт ст. Более того, доля пациентов с клинически значимой обструкцией ВОЛЖ выше 50 мм рт ст также увеличилось с 6,7% до 27,7%, в то время как таких негативных трендов изменения гемодинамики после СМ не отмечено. Таким образом можно сделать вывод, что несмотря на достижение эффективной элиминации обструкции ВОЛЖ непосредственно после СА, высокий градиент давления может вновь вернуться в послеоперационном периоде наблюдений, что также следует учитывать при первичном выборе немедикаментозных методов лечения ГКМП.

#### Повторные операции

В мета-анализе Liebrechts, включавшем 16 когорт пациентов после СМ и 11 когорт СА, представлен более высокий показатель повторных операций после СА (7,7%) по сравнению с СМ (1,6%),  $p=0,001$  [Liebrechts и др., 2015; Quintana и др., 2015]. Крупным ограничением представленного мета-анализа является неоднородность сравниваемых когорт по времени набора пациентов, так 13 из 16 когорт СМ оперированы ранее 1990 года, в то время как 9 из 11 когорт пациентов СА оперированы после 1990 г., что также потенциально может влиять на интерпретацию результатов анализа. В систематическом обзоре Poon, основанном только на публикациях за последние 2 десятилетия, также показана более высокая частота повторных операций после СА [Poon и др., 2017]. В дополнении, обновленный мета-анализ Osman, включившем 40 обсервационных исследований с длительным периодом наблюдений, потребность в повторных вмешательствах также оказалась выше после СА – 11,6% против 1,5%,  $p<0,001$  [Osman и др., 2019].

Несмотря на то, что представленные 3 систематических обзора и мета-анализа свидетельствуют о преимуществах СМ над СА в достижении более долговечных результатов оперативного лечения и более низкой потребности в повторных вмешательствах, следует принимать во внимание свойственные ограничения, связанные с несопоставимостью сравниваемых выборок по дооперационным характеристикам, анализу когортных данных, а не индивидуальных характеристик пациентов, а также весомые различия по периодам набора пациентов. В своей работе мы постарались минимизировать известные ограничения, путем проспективного создания базы данных индивидуальных характеристик пациентов, включение пациентов, оперированных в общий временной период, а также балансировки сравниваемых групп методом псевдорандомизации.

Послу публикации вышеуказанных систематических обзоров и мета-анализов, в литературе появилось только одно крупное сравнение СМ и СА с отдаленным периодом наблюдений из клиники Мейо [Nguyen и др., 2019]. Данное исследование уникально по нескольким причинам. Анализ основан на большом массиве проспективно собранных данных с достижением адекватной балансировки исходных параметров сравниваемых групп методом псевдорандомизации. Так авторы показали невероятные в мировой практике различия по частоте повторных операций – 1,0% для СМ и 35,0% для СА (ВР 33,3). В нашем исследовании мы показали 1,9% повторных вмешательств для СМ и 14,3% для СА (ВР 7,0), что согласуется с данными Nguyen. Отличительной особенностью является то, что большинство пациентов после неэффективной СА в клинике Мейо направлялись на последующую СМ, в то время как пациенты в нашем исследовании после неэффективной СА снова направлялись на повторную СА [Nguyen и др., 2019]. Объяснение данному отличию кроется в организации медицинской помощи. Исследование Nguyen одноцентровое, и пациенты из одной клиники направлялись вторым этапом на СМ с целью достижения более эффективных результатов, в то время как наше исследование двух-центровое, и большинство пациентов после неэффективной СА не направлялись в другой центр, расположенный в 1500 км и имеющий другую территориальную подчиненность. Фактически, все пациенты,

направляемые с подведомственных учреждений в НМИЦ Мешалкина, получали СМ, в то время как все пациенты других регионов РФ подведомственных Свердловской областной больнице, получали СМ. Таким образом, можно сделать вывод, что в исследовании из клиники Мейо имелись ограничения, связанные с селективностью отбора пациентов на СМ или СА, а в нашем исследовании – ограничения, связанные непосредственно с выбором метода лечения как такового, что также может рассматриваться как и с другой, положительной стороны.

В заключение следует отметить работу Quintana, который показал, что пациенты после ранее перенесенной неэффективной СА, кому планируется вторым этапом СМ, имеют повышенный риск диастолической дисфункции, прогрессирования сердечной недостаточности, кардиальной смерти или срабатываний имплантируемых кардиовертер-дефибрилляторов, нарушений ритма сердца и развития полной атриовентрикулярной блокады [Quintana и др., 2015]. В совокупности перечисленные свидетельства говорят в пользу выбора СМ в качестве первой линии инвазивного лечения обструктивной ГКМП после неэффективной медикаментозной терапии.

## **8.6 Ограничения исследования**

Несмотря на проспективный набор пациентов и предпринятые меры по балансировке конфаундеров, нельзя полностью добиться исключения прочих факторов, присущих ретроспективным исследованиям, которые могут быть связаны с изучаемыми факторами или исходами и приводить к искажению результатов исследования. Относительно малый размер выборки (210 пациентов) после проведения псевдорандомизации, а также ограниченная репрезентативность выборки после балансировки сравниваемых групп, а также вследствие потенциальной избирательности поступления пациентов в центры.

## ГЛАВА IX. АНАЛИЗ РАННИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

### 9.1 Введение

В предыдущих главах диссертационной работы были изложены непосредственные и отдаленные сравнительные результаты современных хирургических технологий, применяемых для лечения симптомных пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), ранее получавших медикаментозную терапию. Исторически открытая операция септальной миоэктомии была сопряжена с повышенной частотой серьезных осложнений и смертности, а также не достаточной эффективностью. Более того, актуальные ранее рекомендации ЕОК и АСС/АНА по ведению пациентов с ГКМП не выделяли приоритетного способа редукции МЖП [VJ Gersh и др., 2011; PM Elliott и др., 2014]. В результате миоэктомия становилась все менее распространенной в развитых странах в угоду менее инвазивной процедуры [Kim и др., 2016].

Следует отметить, что в последнее десятилетие накоплено достаточно количество доказательных данных, свидетельствующих о важных преимуществах септальной миоэктомии над алкогольной аблацией. В 2020 году Американский колледж кардиологии и Американская ассоциация сердца представили обновленные рекомендации по ведению пациентов с ГКМП, где закрепился приоритет хирургического лечения [Omten и др., 2020].

Несмотря на высокую эффективность хирургического лечения ГКМП, отраженную в собственных клинических исследованиях, имеется малая доля пациентов с резидуальной митральной недостаточностью, или с резидуальной обструкцией ВОЛЖ, причины которой остались не установлены. Ввиду относительно малого размера выборки остались не раскрытыми также факторы риска ранних серьезных осложнений, таких как периоперационная и госпитальная

летальность, разрывы боковой стенки левого желудочка и ятрогенные дефекты межжелудочковой перегородки, а также не угрожающие жизни, но не желательные нарушения ритма и проводимости, требующие имплантации постоянного водителя ритма.

В обновленных рекомендациях по ведению пациентов с ГКМП были представлены целевые показатели для септальной миоэктомии по 30-дневной летальности, ранним осложнениям и резидуальной обструкции ВОЛЖ, которым должны соответствовать экспертные центры в лечении ГКМП [Ommen и др., 2020].

Целью заключительного исследования диссертационной работы, станет апостериорная оценка соответствия результатов хирургического лечения ГКМП в нашем центре заявленным показателям центра экспертного уровня, поиск факторов риска развития перечисленных ранних осложнений и госпитальной летальности, а также определение оператор-зависимости процедуры. Для выполнения поставленной цели мы увеличили мощность исследования путем дополнительного ретроспективного сплошного набора пациентов, оперированных с 2018 по 2020гг.

## **9.2 Методология и методы исследования**

Все пациенты до госпитализации получали оптимальную медикаментозную терапию селективными бета-блокаторами и/или блокаторами кальциевых каналов. В анализ включены пациенты, достигшие возраста 18 лет и имеющие подтвержденную данными ЭхоКГ и/или МРТ сердца гипертрофию межжелудочковой перегородки (МЖП) более 15мм. Каждый включенный пациент имел показания для выполнения септальной миоэктомии: ГКМП с градиентом давления в ВОЛЖ  $\geq 50$  мм рт ст.

Учитывая ретроспективный анализ данных, полученных из электронных карт пациентов, подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании не требовалось. Описание использованных хирургических технологий не отличается от представленных ранее в главе «Суммарный опыт хирургического лечения ГКМП», поэтому в данной главе диссертационной работы не дублируется.

### 9.3 Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой исследования определена госпитальная (30-дневная) летальность. Вторичными точками приняты резидуальный градиент давления в ВОЛЖ более 30 и 50 мм рт.ст., резидуальная умеренная и выраженная МН, а также осложнения раннего послеоперационного периода – периоперационная летальность, разрыв задней (боковой) стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), атриовентрикулярная (АВ) блокада и синдром слабости синусового узла (СССУ), приведшие к имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС). В дополнении будет проанализировано влияние распределения хирургической активности на перечисленные ключевые показатели. Тяжесть МН оценивалась и определялась в соответствии с Рекомендациями Европейского общества эхокардиографии [P Lancellotti и др., 2010]. В соответствии с указанными рекомендациями, пациенты с МН от легкой до умеренной степени (эффективная площадь регургитации 20-29мм<sup>2</sup> или объем регургитации 30-44мл) классифицированы как МН 2 степени, пациенты с МН от умеренной к выраженной степени (эффективная площадь регургитации 30-39мм<sup>2</sup> или объем регургитации 45-59мл) классифицированы как МН 3 степени.

Целевые исходы изолированной септальной миэктомии, адаптированные по рекомендациям Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца [Ommen и др., 2020]:

- 30-дневная летальность  $\leq 1\%$ ;
- серьезные осложнения (разрыв ЗСЛЖ, ДМЖП, кровотечения)  $\leq 10\%$ ;
- полная АВ-блокада, требующая имплантации ЭКС  $\leq 5\%$ ;
- резидуальная МН 3 степени  $\leq 5\%$ ;
- резидуальная обструкция ВОЛЖ  $> 50$  мм рт.ст.  $< 10\%$ .

Задачи исследования

1. Оценить госпитальную (30-дневную) летальность после изолированной септальной миэктомии и сочетанных процедур. Выявить предикторы госпитальной летальности.

2. Определить частоту и предикторы периоперационной летальности.
3. Определить частоту и предикторы разрыва ЗСЛЖ.
4. Определить частоту и предикторы ДМЖП.
5. Определить частоту и предикторы полной АВ-блокады, потребовавшей имплантации ЭКС.
6. Определить частоту и предикторы резидуальной МН 2-3 степени.
7. Определить частоту и предикторы резидуальной обструкции ВОЛЖ.
8. Оценить соответствие полученных результатов целевым показателям, согласно современным рекомендациям по ведению пациентов с ГКМП.

#### Детали статистического анализа

Для определения факторов риска 30-дневной летальности, периоперационной летальности, разрыва ЗСЛЖ, ДМЖП, имплантации электрокардиостимуляторов, резидуальной МН и обструкции ВОЛЖ использовался логистический регрессионный анализ. Критерием для отбора переменных в многофакторный анализ был уровень значимости  $p < 0,2$  (или известная клиническая значимость предполагаемого фактора) с элиминацией обратным шагом  $p < 0,1$ . Для определения порогового значения толщины МЖП и исходного градиента ВОЛЖ, как факторов риска развития ДМЖП и госпитальной летальности, соответственно, применялся ROC-анализ.

### 9.4 Описательные характеристики

В ретроспективный анализ включены 583 пациентов с обструктивной ГКМП, кому в период с 2011 по 2020 гг. была выполнена плановая септальная миоэктомия в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Дооперационные описательные характеристики пациентов представлены в Таблице 39. Средний возраст пациентов составил  $55,7 \pm 13,1$  лет; 338 (58%) пациентов были тяжело симптомными, что соответствовало III-IV ФК по NYHA. В общей когорте было 14 (2,4%) пациентов I ФК по NYHA, имеющих очень высокий

(>100мм рт.ст.) градиент давления ВОЛЖ. До операции фибрилляция предсердий (ФП) зарегистрирована у 100 (17,2%) пациентов; 24 (4,1%) пациентов ранее перенесли алкогольную септальную абляцию.

Таблица 39

## Дооперационные описательные характеристики

Параметры	Описательные характеристики
Возраст, лет	55,7±13,1
Мужской пол, <i>n</i> (%)	268 (46,0)
NYHA ФК I, <i>n</i> (%)	14 (2,4)
NYHA ФК II, <i>n</i> (%)	231 (39,6)
NYHA ФК III, <i>n</i> (%)	336 (57,6)
NYHA ФК IV, <i>n</i> (%)	2 (0,4)
Кардиовертер-дефибриллятор, <i>n</i> (%)	8 (1,4)
Электрокардиостимулятор, <i>n</i> (%)	7 (1,2)
Спиртовая абляция, <i>n</i> (%)	24 (4,1)
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%)	100 (17,2)
Пароксизмальная, <i>n</i> (%)	79 (13,6)
Персистирующая, <i>n</i> (%)	13 (2,2)
Длительно персистирующая, <i>n</i> (%)	4 (0,7)
Постоянная, <i>n</i> (%)	4 (0,7)
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	354 (60,7)
Ишемическая болезнь сердца, <i>n</i> (%)	166 (28,5)
Инфаркт миокарда, <i>n</i> (%)	26 (4,5)
Стентирование коронарных артерий, <i>n</i> (%)	41 (7,0)
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	52 (8,9)
ХОБЛ, <i>n</i> (%)	21 (3,6)
Диализ, <i>n</i> (%)	19 (3,3)

NYHA: New York Heart Association; ХОБЛ: хроническая обструктивная болезнь легких

Сводные данные предоперационной эхокардиографии представлены в Таблице 40. Большая часть пациентов имели выраженную гипертрофию; средняя толщина МЖП составила 24,2±4,7мм, средний градиент в ВОЛЖ 82,8±35,8 мм рт.ст. Систолической движение передней створки МК отмечено у 553 (94,9%) пациентов до операции, а у 400 (68,6%) определялась МН 2-3 степени.

## Сравнение данных эхокардиографии до операции и перед выпиской

	До операции	Выписка	p уровень
Левое предсердие, мм	49,1±6,2	46,2±5,1	< 0,001
Правое предсердие, мм	40,5±5,1	40,7±4,3	0,413
КДР ЛЖ, мм	40,2±5,2	42,2±5,2	< 0,001
КДО ЛЖ, мл	75,6±23,2	81,8±25,6	< 0,001
ФВ ЛЖ, %	70,6±8,0	64,8±8,5	< 0001
МЖП, мм	24,2±4,7	18,4±3,5	< 0,001
Градиент ВОЛЖ, мм рт.ст.	82,8±35,8	15,1±7,7	< 0,001
SAM-синдром, <i>n</i> (%)	553 (94,9)	21 (3,6)	< 0,001
МН 2 степени, <i>n</i> (%)	306 (52,5)	71 (12,3)	< 0,001
МН 3 степени, <i>n</i> (%)	94 (16,1)	3 (0,5)	< 0,001
Давление ЛА, мм рт.ст.	38,8±10,8	33,6±7,2	< 0,001
Градиент ВОЛЖ > 30 мм рт.ст., <i>n</i> (%)	583 (100)	27 (4,6)	<0,001
Градиент ВОЛЖ > 50 мм рт.ст., <i>n</i> (%)	583 (100)	1 (0,2)	<0,001

КДР: конечнодиастолический размер; ЛЖ: левый желудочек; КДО: конечно-диастолический объем; ФВ: фракция выброса; МЖП: межжелудочковая перегородка; ВОЛЖ: выводной отдел ЛЖ; SAM: систолическое движение передней створки; МН: митральная недостаточность; ЛА: легочная артерия.

### 9.5 Интраоперационные результаты

В Таблице 41 представлен спектр сочетанных процедур. Изолированная септальная миоэктомия выполнена 370 (63,9%) пациентам; в 50 (8,6%) случаях выполнена пластика МК на опорном кольце. Протезированию МК были подвергнуты 82 (14,1%) пациентов, а одномоментной хирургической аблации ФП – 82 (14,1%) пациентов.

## Сочетанные хирургические процедуры

Название процедуры	n (%)
Изолированная миозэктомия, <i>n</i> (%)	370 (63,5)
Протезирование митрального клапана, <i>n</i> (%)	82 (14,1)
Пластика митрального клапана, <i>n</i> (%)	50 (8,6)
Протезирование аортального клапана, <i>n</i> (%)	37 (6,4)
Аортокоронарное шунтирование, <i>n</i> (%)	50 (8,6)
Пластика трикуспидального клапана, <i>n</i> (%)	14 (2,4)
Протезирование трикуспидального клапана, <i>n</i> (%)	1 (0,2)
Абляция фибрилляции предсердий, <i>n</i> (%)	82 (14,1)

Хирургические исходы периоперационного и раннего послеоперационного периода представлены в Таблице 42. В периоперационном периоде в общей когорте пациентов зафиксировано 3(0,5%) летальных исхода. Причинами операционной летальности стали неконтролируемые массивные кровотечения вследствие разрыва ЗСЛЖ с попытками ушивания разрыва заплатой и экстренным шунтированием передней нисходящей артерии в двух случаях; неконтролируемое кровотечения из легочной артерии с последующей экстренной правосторонней лобэктомией в одном случае. Всего было зарегистрировано 4 (0,7%) разрыва ЗСЛЖ, два из которых как указано выше завершились операционной гибелью пациентов, третий случай удалось успешной курировать (Рис. 6б), в четвертом случае разрыв ЗСЛЖ случился в раннем послеоперационном периоде после протезирования МК каркасным биологическим протезом в палате реанимации, где было успешно выполнено ушивание разрыва, однако в последствии развилась полиорганная недостаточность, что привело к летальному исходу.

## Хирургические исходы в раннем послеоперационном периоде

Исходы	n (%)
Ранняя (30-дневная) летальность, <i>n</i> (%):	11 (1,9)
• операционная летальность, <i>n</i> (%)	3 (0,5)
• изолированная миоэктомия, <i>n</i> (%)	3/370 (0,81)
• протезирование митрального клапана, <i>n</i> (%)	5/82 (6,1)
• все сочетанные процедуры, <i>n</i> (%)	8/213 (3,76)
Разрыв боковой стенки левого желудочка, <i>n</i> (%)	4 (0,7)
• в т.ч. повлекший операционную летальность, <i>n</i> (%)	2 (0,3)
Неконтролируемое кровотечение из легочной артерии, повлекшее операционную летальность, <i>n</i> (%)	1 (0,2)
Массивная тромбоэмболия в брахиоцефальные артерии, повлекшее раннюю летальность, <i>n</i> (%)	1 (0,2)
Дефект межжелудочковой перегородки <i>n</i> (%):	9 (1,5)
• пластика интраоперационно, <i>n</i> (%)	6 (1,0)
• перед выпиской, <i>n</i> (%):	5 (0,9)
○ в т.ч. после неудачной пластики, <i>n</i> (%)	2 (0,3)
Резидуальная МН 2 степени в операционной, <i>n</i> (%)	90 (15,5)
Резидуальная МН 3 степени в операционной, <i>n</i> (%)	2 (0,3)
SAM-синдром в операционной, <i>n</i> (%)	40 (6,9)
Возобновление искусственного кровообращения, <i>n</i> (%)	51 (8,75)
Инвазивный градиент в ВОЛЖ, мм рт.ст.	7,7±4,2
Имплантация ЭКС, <i>n</i> (%):	34 (5,8)
• полная атриовентрикулярная блокада, <i>n</i> (%)	29 (5,0)
• дисфункция синусового узла, <i>n</i> (%)	5 (0,9)

МН: митральная недостаточность; SAM: систолическое движение передней створки; ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка; ЭКС: электрокардиостимулятор

Многофакторный логистический регрессионный анализ выявил, что независимыми предикторами разрыва ЗСЛЖ являлись предшествующая септальная абляция с ОШ 47,6 (95%ДИ 4,4-519,7),  $p=0,002$  и распределение по хирургам с ВР 1,51 (95%ДИ 1,05-2,2),  $p=0,031$  (Таблица 43).

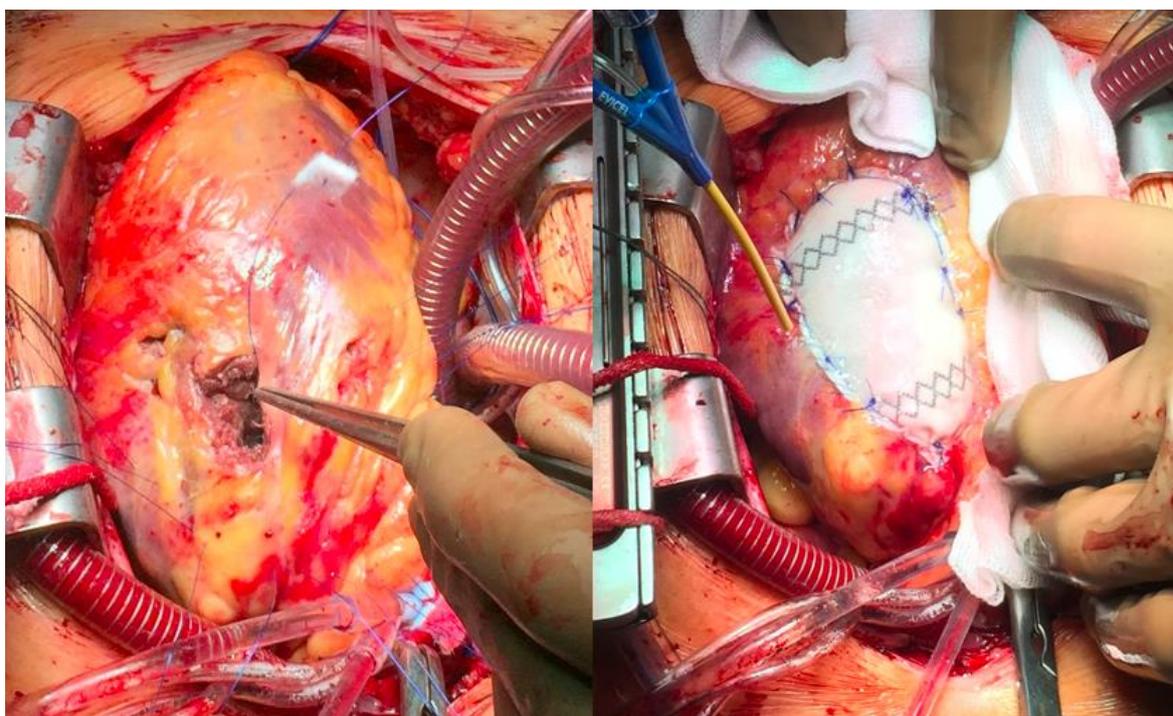


Рисунок бб. Интраоперационный вид разрыва задней стенки левого желудочка после септальной миоэктомии (слева) и успешного закрытия дефекта заплатой на отдельных П-образных швах и герметизацией гемостатическим клеем (справа).

Таблица 43

Результаты логистического регрессионного анализа факторов риска разрыва боковой стенки левого желудочка

Переменные	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОШ (95% ДИ)	р уровень	ОШ (95% ДИ)	р уровень
МЖП	0,95 (0,73-1,22)	0,680	1,00 (0,77-1,31)	0,988
Градиент ВОЛЖ	0,99 (0,97-1,02)	0,834	1,01 (0,99-1,02)	0,190
Протезирование МК	2,0 (0,21-19,9)	0,537	1,63 (0,11-25,3)	0,724
Распределение по хирургам	1,44 (1,05-2,0)	0,026	1,51 (1,05-2,2)	0,031
Расширенная миоэктомия	1,52 (0,16-14,74)	0,716	2,24 (1,28-39,52)	0,581
Септальная абляция	25,3 (3,4-188,2)	0,002	47,6 (4,4-519,7)	0,002

ОШ: отношение шансов; ДИ: доверительный интервал; МЖП: межжелудочковая перегородка; ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка; МК: митральный клапан

При логистическом регрессионном анализе предикторами периоперационной летальности оказались септальная аблация с ОШ 12,1 (95%ДИ 1,1-138,4,  $p=0,045$ ), распределение по хирургам с ОШ 31,7 (95%ДИ 2,6-382,3,  $p=0,006$ ), однако единственным независимым фактором риска оказался интраоперационный разрыв ЗСЛЖ с ОШ 704,4 (95%ДИ 22,4-22090,0),  $p<0,001$  (Таблица 44).

Таблица 44

Результаты логистического регрессионного анализа факторов риска периоперационной летальности

Переменные	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОШ (95% ДИ)	p уровень	ОШ (95% ДИ)	p уровень
NYHA ФК III - IV	0,36 (0,03-4,0)	0,406	-	-
Спиртовая аблация	12,1 (1,1-138,4)	0,045	0,24 (0,002-27,9)	0,557
МЖП	1,02 (0,83-1,25)	0,858	-	-
Градиент ВОЛЖ	0,99 (0,96-1,04)	0,914	-	-
Протезирование МК	3,1 (0,28-34,4)	0,361	-	-
АКШ	5,4 (0,48-60,82)	0,271	-	-
Аблация предсердий	3,1 (0,28-34,36)	0,361	-	-
Распределение по хирургам	31,7 (2,6-382,3)	0,006	16,1 (0,3-859,9)	0,172
Разрыв боковой стенки ЛЖ	578 (36,1-9251,8)	<0,001	704,3 (22,4-22090,0)	<0,001

ОШ: отношение шансов; ДИ: доверительный интервал; NYHA ФК: функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; МЖП: межжелудочковая перегородка; ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка; МК: митральный клапан; АКШ: аортокоронарное шунтирование; ЛЖ: левый желудочек

По данным контрольной чреспищеводной ЭхоКГ в операционной выявлено 6(1,0%) ДМЖП, которые подверглись одномоментной пластике заплатой из ксеноперикарда (Рис. 67).

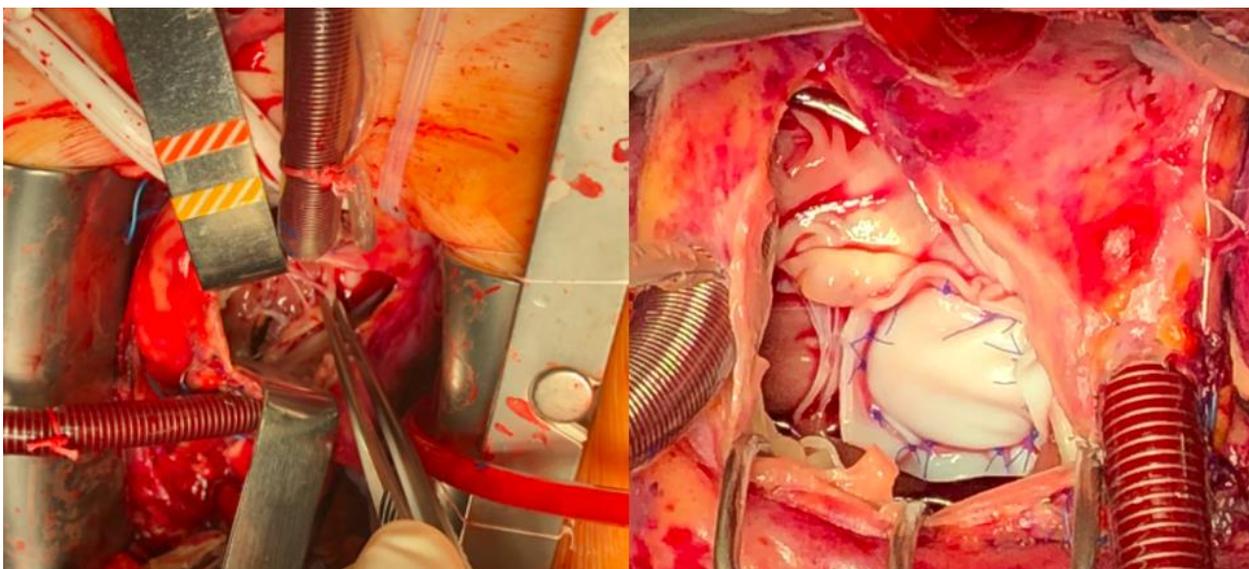


Рисунок 67. Интраоперационный вид ДМЖП, визуализированного под септальной створкой трикуспидального клапана (слева) и закрытый ДМЖП заплатой из ксеноперикарда на отдельных П-образных швах (справа).

В послеоперационном периоде выявлено 5 (0,9%) случаев ДМЖП, в двух (0,3%) из которых возникла реканализация оперированного ДМЖП, и три (0,6%) впервые выявленных случаях ДМЖП. Таким образом, септальная миоэктомия в 9 (1,5%) случаях осложнилась ДМЖП. По данным многофакторного логистического регрессионного анализа единственным независимым фактором риска ДМЖП оказалась исходная толщина МЖП с ОШ 0,74 (95%ДИ 0,58-0,93),  $p=0,011$  (Таблица 45). ROC-анализ не выявил пороговую границу дооперационного значения толщины МЖП, предрасполагающей к развитию ДМЖП (AUC 0,725, 95%ДИ 0,57-0,88,  $p=0,021$ ).

По данным контрольной интраоперационной чреспищеводной ЭхоКГ умеренная (в том числе от легкой до умеренной степени) МН и выраженная резидуальная МН обнаружена у 90 (15,5%) и 2 (0,3%) пациентов, соответственно. По данным логистического регрессионного анализа фактором риска выявления интраоперационной резидуальной МН оказалось распределение по хирургам с ОШ 3,4 (95%ДИ 1,5-7,7,  $p=0,003$ ). Резидуальная обструкция ВОЛЖ интраоперационно обнаружена у 6 (1,0%) пациентов: 34, 36, 37, 39, 42, 47 мм рт.ст. Всего было выполнено 51 (8,75%) повторных окклюзий аорты для устранения выявленных

недостатков. Средний градиент давления ВОЛЖ по данным интраоперационной ЭхоКГ составил  $12,1 \pm 6,1$  мм рт.ст., а по данным прямой тензиометрии –  $7,7 \pm 4,2$  мм рт.ст.

Таблица 45

Результаты логистического регрессионного анализа факторов риска дефекта межжелудочковой перегородки

Переменные	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОШ (95% ДИ)	p уровень	ОШ (95% ДИ)	p уровень
Толщина МЖП	0,75 (0,61-0,94)	0,013	0,74 (0,58-0,93)	0,011
МН 2-3 степени	2,23 (0,28-17,98)	0,452	-	-
Градиент ВОЛЖ	0,99 (0,97-1,02)	0,834	-	-
Протезирование МК	3,1 (0,77-12,8)	0,111	3,60 (0,85-15,3)	0,082
Распределение по хирургам	1,23 (0,97-1,57)	0,089	1,23 (0,96-1,57)	0,107
Расширенная миоэктомия	1,79 (0,37-8,68)	0,472	-	-

ОШ: отношение шансов; ДИ: доверительный интервал; МЖП: межжелудочковая перегородка; МН: митральная недостаточность; ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка; МК: митральный клапан

## 9.6 Послеоперационная гемодинамика

Средний градиент давления ВОЛЖ снизился с  $82,8 \pm 35,8$  мм рт ст до  $15,1 \pm 7,7$  мм рт.ст. к моменту выписки,  $p < 0,001$ . Всего выявлено 27 (4,6%) пациентов с резидуальной обструкцией с градиентом давления  $> 30$  мм рт.ст., измеренным по данным трансторакальной ЭхоКГ, в том числе один (0,2%) пациент с градиентом  $> 50$  мм рт ст. По данным многофакторного логистического регрессионного анализа распределение по хирургам являлось независимым предиктором резидуальной

гемодинамически значимой обструкции ВОЛЖ на момент выписки с ОШ 1,26 (95%ДИ 1,08-1,48),  $p=0,004$  (Таблица 46).

Таблица 46

Результаты логистического регрессионного анализа факторов риска резидуальной обструкции выводного отдела левого желудочка с градиентом давления более 30 мм рт.ст. на момент выписки

Переменные	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОШ (95% ДИ)	p уровень	ОШ (95% ДИ)	p уровень
МЖП	1,04 (0,98-1,10)	0,231	-	-
МН 2-3 степени	0,65 (0,30-1,43)	0,287	-	-
Градиент ВОЛЖ	1,01 (0,99-1,01)	0,056	1,01 (0,99-1,01)	0,058
НУНА ФК III - IV	1,06 (0,48-2,32)	0,890	-	-
Распределение по хирургам	1,21 (1,04-1,40)	0,014	1,26 (1,08-1,48)	0,004
Расширенная миоэктомия	0,53 (0,24-1,15)	0,107	0,45 (0,20-1,04)	0,061

ОШ: отношение шансов; ДИ: доверительный интервал; МЖП: межжелудочковая перегородка; МН: митральная недостаточность; ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка; НУНА ФК: функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца

В послеоперационном периоде отмечено уменьшение максимальной толщины МЖП с  $24,2 \pm 4,7$  мм до  $18,4 \pm 3,5$  мм,  $p < 0,001$ ; уменьшение размера левого предсердия, измеренного по короткой оси, с  $49,1 \pm 6,2$  мм до  $46,2 \pm 5,1$  мм,  $p < 0,001$ ; достоверное увеличение конечно-диастолических диаметра и объема левого желудочка ( $p < 0,001$ , Таблица 40).

Резидуальная МН 3 степени зафиксирована у троих пациентов (0,5%), МН 2 степени зарегистрирована у 71 пациента (12,3%). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что независимым фактором риска резидуальной

МН 2-3 степени является выполнение нерасширенной миоэктомии (по Морроу) с ОШ 2,3 (95%ДИ 1,4-3,8),  $p=0,002$  (Таблица 47).

Таблица 47

Результаты логистического регрессионного анализа факторов риска резидуальной митральной недостаточности 2-3 степени на момент выписки

Переменные	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОШ (95% ДИ)	p уровень	ОШ (95% ДИ)	p уровень
МЖП	1,03 (0,98-1,08)	0,229	-	-
МН 2-3 степени	0,49 (0,29-0,82)	0,007	0,63 (0,36-1,1)	0,103
Градиент ВОЛЖ	1,00 (0,99-1,01)	0,482	-	-
NYHA ФК III - IV	1,22 (0,74-2,0)	0,435	-	-
Распределение по хирургам	1,8 (1,1-3,0)	0,022	1,6 (0,9-2,6)	0,095
Миоэктомия по Морроу (не расширенная)	2,7 (1,6-4,4)	<0,001	2,3 (1,4-3,8)	0,002

ОШ: отношение шансов; ДИ: доверительный интервал; МЖП: межжелудочковая перегородка; МН: митральная недостаточность; ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка; NYHA ФК: функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца

### 9.7 Анализ госпитальной летальности

Из 583 оперированных пациентов в раннем послеоперационном периоде погибли 11(1,9%) пациентов, в том числе 3 (0,5%) интраоперационно, как было представлено ранее (Таблица 42).

Следует подчеркнуть, что одномоментное аортокоронарное шунтирование, сопутствующая фибрилляция предсердий, а также хирургическая абляция фибрилляции предсердий или расширенная миоэктомия, или ранее перенесенная алкогольная септальная абляция не оказали статистически значимого влияния в нашей выборке из 583 пациентов (Таблица 48).

Таблица 48

Результаты логистического регрессионного анализа факторов риска госпитальной (30-дневной) летальности

Переменные	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОШ (95% ДИ)	р уровень	ОШ (95% ДИ)	р уровень
NYHA ФК III - IV	0,41 (0,12-1,41)	0,155	0,30 (0,06-1,59)	0,157
Давление в легочной артерии	1,03(0,99-1,07)	0,091	1,03 (0,99-1,08)	0,186
Септальная аблация	5,56 (1,14-27,3)	0,035	0,79 (0,04-16,4)	0,878
МЖП	0,88 (0,74-1,05)	0,162	0,92 (0,73-1,14)	0,433
Градиент ВОЛЖ	0,98 (0,95-1,00)	0,052	0,96 (0,93-0,99)	0,018
Протезирование МК	5,36 (1,6-18,0)	0,007	5,18 (1,02-26,37)	0,047
АКШ	2,42 (0,51-11,5)	0,266	-	-
ФП	2,83 (0,81-9,87)	0,102	2,86 (0,49-16,69)	0,242
Аблация предсердий	2,34 (0,61-9,0)	0,216	-	-
Распределение по хирургам	1,24 (0,99-1,54)	0,056	1,14 (0,85-1,53)	0,383
Разрыв боковой стенки ЛЖ	214,1 (20,1-2286,7)	<0,001	488,7 (17,1-13984,6)	<0,001
ДМЖП	35,4 (7,5-167,0)	<0,001	18,8 (1,89-186,46)	0,012
Расширенная миоэктомия	0,88 (0,26-3,06)	0,846	-	-

ОШ: отношение шансов; ДИ: доверительный интервал; NYHA ФК: функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; МЖП: межжелудочковая перегородка; ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка; МК: митральный клапан; АКШ: аортокоронарное шунтирование; ФП: фибрилляция предсердий; ЛЖ: левый желудочек; ДМЖП: дефект межжелудочковой перегородки

Причины послеоперационных летальных исходов представлены ишемическим инсультом у пациента с механическим митральным протезом; геморрагическим

инсультом у пациента с ДМЖП; полиорганная недостаточность (с или без инфаркта миокарда) у 5 пациентов, в том числе двое с ДМЖП и один с разрывом ЗСЛЖ; массивная тромбоэмболия в брахиоцефальные артерии в одном случае.

Госпитальная летальность после изолированной септальной миоэктомии составила 0,81% (3 из 370 пациентов), в то время как госпитальная летальность после септальной миоэктомии в сочетании с дополнительными процедурами составила 3,76% (8 из 213 пациентов). Среди пациентов с сочетанными процедурами, наиболее высокая госпитальная летальность отмечена после одномоментного протезирования МК – 6,1% (5 из 82 пациентов).

Многофакторный регрессионный анализ выявил независимые предикторы госпитальной (30-дневной) летальности, которыми стали: одномоментное протезирование МК с ОШ 5,2 (95%ДИ 1,02-26,4,  $p=0,047$ ); дооперационный градиент давления ВОЛЖ с ОШ 0,96 (95%ДИ 0,93-0,99,  $p=0,018$ ); разрыв ЗСЛЖ с ОШ 488,7 (95%ДИ 17,1-13984,6,  $p<0,001$ ); ДМЖП с ОШ 18,8 (95%ДИ 1,9-188,5,  $p=0,012$ ).

### **9.8 Имплантация постоянного вводителя ритма**

Общая частота имплантации ЭКС по поводу дисфункции синусового узла и полной атриовентрикулярной блокады в раннем послеоперационном периоде составила 5,8% ( $n=34$ ). При однофакторном логистическом регрессионном анализе предшествующая септальная абляция в анамнезе и одномоментная хирургическая абляция предсердий у пациентов с исходной ФП были ассоциированы с повышенным риском имплантации ЭКС на госпитальном этапе.

Многофакторный логистический регрессионный анализ выявил предрасполагающим фактором риска хирургическую аблации ФП с ОШ 2,79 (95%ДИ 1,24-6,25),  $p=0,013$  (Таблица 49).

Учитывая полученные данные регрессионного анализа, выполнены самостоятельные регрессионные анализы рисков имплантации ЭКС по поводу дисфункции синусового узла и полной атриовентрикулярной блокады.

Таблица 49

Результаты логистического регрессионного анализа факторов риска имплантации электрокардиостимулятора в раннем послеоперационном периоде

Переменные	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОШ (95% ДИ)	р уровень	ОШ (95% ДИ)	р уровень
NYHA ФК III - IV	2,1 (0,96-4,57)	0,063	1,91 (0,85-4,30)	0,120
Давление в легочной артерии	1,02 (0,99-1,05)	0,070	1,01 (0,98-1,04)	0,460
Септальная абляция	3,53 (1,13-10,97)	0,029	2,82 (0,86-9,22)	0,087
МЖП	1,03 (0,98-1,09)	0,269	-	-
Градиент ВОЛЖ	0,99 (0,98-1,01)	0,378	-	-
Протезирование МК	1,98 (0,86-4,53)	0,108	1,36 (0,56-3,33)	0,494
Абляция предсердий	1,27 (1,1-6,01)	0,011	2,79 (1,24-6,25)	0,013
Распределение по хирургам	0,91 (0,75-1,10)	0,334	-	-
ДМЖП	2,05 (0,25-16,87)	0,505	-	-
Расширенная миоэктомия	0,55 (0,27-1,10)	0,091	0,67 (0,32-1,42)	0,298

ОШ: отношение шансов; ДИ: доверительный интервал; NYHA ФК: функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; МЖП: межжелудочковая перегородка; ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка; МК: митральный клапан; ДМЖП: дефект межжелудочковой перегородки

Основным показанием для имплантации постоянного ЭКС в раннем послеоперационном периоде послужила полная АВ-блокада, которая развилась у 29 (5,0%) пациентов. Многофакторный логистический регрессионный анализ выявил, что независимым предиктором являлась предшествующая алкогольная септальная абляция с ОШ 3,34 (95%ДИ 1,02-11,0),  $p=0,047$  (Таблица 50).

Результаты логистического регрессионного анализа факторов риска полной атриовентрикулярной блокады, потребовавшей имплантации электрокардиостимулятора в раннем послеоперационном периоде

Переменные	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОШ (95% ДИ)	p уровень	ОШ (95% ДИ)	p уровень
NYHA ФК III - IV	1,96 (0,85-4,51)	0,112	1,63 (0,69-3,85)	0,264
Давление в легочной артерии	1,01 (0,98-1,04)	0,421	-	-
Септальная аблация	4,27 (1,36-13,44)	0,013	3,34 (1,02-11,0)	0,047
МЖП	1,03 (0,96-1,09)	0,500	-	-
Градиент ВОЛЖ	1,00 (0,98-1,01)	0,721	-	-
Протезирование МК	2,47 (1,06-5,78)	0,037	1,71 (0,69-4,21)	0,247
Аблация предсердий	1,64 (0,65-4,16)	0,297	-	-
Распределение по хирургам	0,92 (0,75-1,13)	0,412	-	-
ДМЖП	2,44 (0,29-20,2)	0,409	-	-
Расширенная миоэктомия	0,39 (0,18-0,83)	0,015	0,51 (0,23-1,12)	0,094

ОШ: отношение шансов; ДИ: доверительный интервал; NYHA ФК: функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; МЖП: межжелудочковая перегородка; ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка; МК: митральный клапан; ДМЖП: дефект межжелудочковой перегородки

Стойкая дисфункция синусового узла длительностью более 10 дней после септальной миоэктомии послужила причиной имплантации ЭКС у 5 (0,9%) пациентов в раннем послеоперационном периоде. При проведении многофакторного регрессионного анализа независимым фактором риска СССУ

оказалась хирургическая абляция ФП с ОШ 18,1 (95%ДИ 1,0-171,3),  $p=0,012$  (Таблица 51).

Таблица 51

Результаты логистического регрессионного анализа факторов риска дисфункции синусового узла, потребовавшей имплантации электрокардиостимулятора в раннем послеоперационном периоде

Переменные	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОШ (95% ДИ)	p уровень	ОШ (95% ДИ)	p уровень
NYHA ФК III - IV	2,92 (0,32-26,3)	0,339	-	-
Давление в легочной артерии	1,05 (1,01-1,09)	0,012	1,04 (0,99-1,08)	0,094
Септальная абляция	1	-	-	-
МЖП	1,06 (0,97-1,16)	0,222	-	-
Градиент ВОЛЖ	0,97 (0,93-1,01)	0,110	0,97 (0,93-1,02)	0,194
Протезирование МК	1	-	-	-
Абляция предсердий	25,6 (2,83-232,40)	0,004	18,1 (1,90-171,25)	0,012
Распределение по хирургам	0,87 (0,51-1,47)	0,600	-	-
ДМЖП	1	-	-	-
Расширенная миоэктомия	1	-	-	-

ОШ: отношение шансов; ДИ: доверительный интервал; NYHA ФК: функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; МЖП: межжелудочковая перегородка; ВОЛЖ: выводной отдел левого желудочка; МК: митральный клапан; ДМЖП: дефект межжелудочковой перегородки

### 9.9 Распределение хирургической активности

Исследуемые целевые показатели в стратификации по хирургам представлены в Таблице 52. В нашем исследовании по результатам проведенных логистических регрессионных анализов хирург-зависимыми оказались такие ключевые

анализируемые исходы, как разрыв ЗСЛЖ, гемодинамически значимая резидуальная МН в операционной и гемодинамическая резидуальная обструкция ВОЛЖ (более 30 мм рт ст) на момент выписки (Таблицы 43,44,46,48). Тем не менее, не было выявлено ассоциаций между распределением хирургической активности и периоперационной или госпитальной летальностями, ДМЖП, имплантацией ЭКС (как по причине АВ-блокады, так и СССУ) и резидуальной МН ко времени выписки (Таблицы 45,47,49,50,51).

Таблица 52

## Госпитальные результаты в распределении по хирургической активности

	n	30-д.л.	ДМЖП	ЗСЛЖ	ЭКС	АВ-блок	ВОЛЖ	МН 2-3
1	213	3 (1,4)	2 (0,9)	1 (0,5)	13 (6,2)	10 (4,7)	4 (1,8)	24 (11,3)
2	170	3 (1,8)	3 (1,8)	0	12 (7,1)	11 (6,5)	8 (4,7)	30 (17,7)
3	52	1 (1,9)	0	0	2 (3,9)	2 (3,9)	6 (11,5)	3 (5,8)
4	27	0	1 (3,7)	0	2 (7,4)	2 (7,4)	2 (7,4)	3 (11,1)
5	43	1 (2,3)	0	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	2 (4,8)
6	57	1 (1,8)	2 (3,5)	1 (1,8)	4 (7,0)	3 (5,3)	3 (5,2)	11 (19,6)
7	2	0	0	0	0	0	0	0
8	1	0	0	0	0	0	0	0
9	10	1 (10,0)	0	1 (10,0)	0	0	0	0
10	7	0	0	0	0	0	3 (42,9)	1 (14,3)
11	1	1 (100,0)	1 (100,0)	0	0	0	0	0

30-д.л.: 30-дневная летальность; ДМЖП: дефект межжелудочковой перегородки; ЗСЛЖ: разрыв задней стенки левого желудочка; ЭКС: имплантация электрокардиостимулятора; АВ-блок: атриовентрикулярная блокада, потребовавшая имплантации ЭКС; ВОЛЖ: резидуальная обструкция выводного отдела левого желудочка с градиентом давления более 30мм рт. ст. на момент выписки; МН 2-3: умеренная или выраженная митральная недостаточность на момент выписки.

Несмотря на то, что не было выявлено прямой корреляции между распределением хирургической активности и госпитальной и операционной летальностью, была обнаружена хирург-зависимость с разрывом ЗСЛЖ, который в

свою очередь является независимым предиктором периоперационной и госпитальной летальности.

На рис. 68 представлена кривая обучения длительности окклюзии аорты, которая требовалась для выполнения изолированной септальной миоэктомии для 4 хирургов, выполнивших максимальное количество операций (двое минимум по 50 операций и двое минимум по 170 операций) в рамках данного исследования. Из представленной диаграммы видно, что в среднем для выполнения септальной миоэктомии достаточно около 60 мин окклюзии аорты, однако из всех хирургов, только одному (Хирург-1) с течением времени удалось статистически значимо уменьшить длительность окклюзии аорты с 60 до 30 минут при использовании готового кристаллоидного раствора для защиты миокарда, что в свою очередь также характеризует септальную миоэктомию как хирург-зависимую процедуру. Следует отметить, что в настоящее время с использованием кровяной кардиopleгии длительность окклюзии аорты удалось сократить до 20мин при выполнении изолированной септальной миоэктомии.

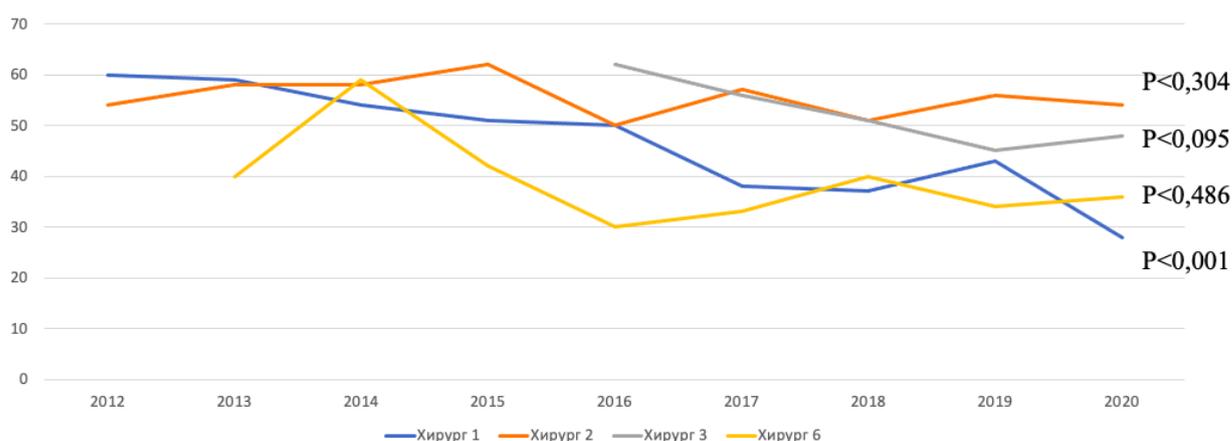


Рисунок 68. Диаграмма длительности пережатия аорты, требуемая для выполнения изолированной септальной миоэктомии в распределении по хирургической активности и годовым периодам.

Несмотря на то, что по данным логистического регрессионного анализа мы не обнаружили влияния распределения хирургической активности на частоту имплантации ЭКС (Таблицы 11,12,13), с учетом предполагаемой кривой обучения

по данному ключевому показателю был проведен субанализ. Для сравнения отобраны двое из 11 хирургов, выполнивших более 65% всех операций в исследовании (Хирург-1 и Хирург-2). При сравнении за общий период не выявлено достоверных «межгрупповых» различий – 6,2% и 7,1%, соответственно,  $p=0,142$  (Таблица 52). Однако, при построении диаграммы кривой обучения обнаруживается, что только Хирург-2 с накоплением опыта добился статистически значимого снижения частоты имплантации ЭКС в среднем с 7,1% до 0% на протяжении последних четырех лет и последовательно оперированных 63 пациентах,  $p=0,007$  (рис. 69).

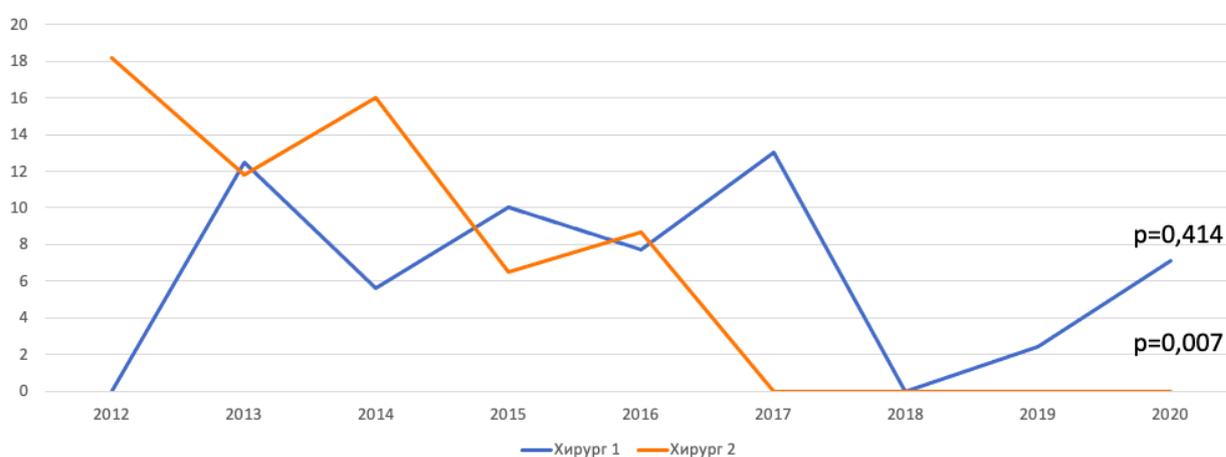


Рисунок 69. Диаграмма частоты имплантации ЭКС по любым причинам после септальной миоэктомии в распределении по хирургической активности и годовым периодам.

В продолжение, при отсутствии различий по частоте развития полной АВ-блокады, потребовавшей имплантации ЭКС между Хирургом-1 и Хирургом-2 – 4,7% и 6,5%, соответственно,  $p=0,575$  (Таблица 52), только Хирург-2 достиг снижения этого показателя до 0% в 2017-2020гг,  $p=0,006$ . Что в совокупности свидетельствует не только о хирург-зависимости данных осложнений (имплантация ЭКС и АВ-блокада) раннего послеоперационного периода, а в первую очередь говорит о модифицируемости данного фактора риска и потенциале улучшения результатов хирургического лечения ГКМП.

По данным многофакторного логистического регрессионного анализа также не выявлено влияния распределения хирургов на резидуальную гемодинамически значимую МН в раннем послеоперационном периоде на момент выписки (Таблица 47). При сравнении результатов Хирурга-1 и Хирурга-2 – 11,3% и 17,7%, соответственно, также не выявлено статистически значимых различий,  $p=0,075$  (Таблица 52). Однако, при построении и анализе диаграммы по годовым периодам, становится очевидно, что оба хирурга с накоплением опыта показали статистически значимые изменения по резидуальной МН (Рис. 70). Хирург-1 на протяжении почти всего периода наблюдений демонстрировал более лучшие показатели со статистически значимыми колебаниями от 0% до 13% и обратно,  $p=0,009$ , в то время как Хирург-2 на протяжении почти всего периода демонстрировал более высокую долю резидуальной МН со статистически значимыми колебаниями от 36% в 2014г, 21-27% в 2016-2018гг, в 2019 г видим «ножницы» на диаграмме с показателем 4,4% (что объясняет отсутствие межгрупповых различий) и 0% - в 2020г,  $p=0,045$ . Таким образом, резидуальная МН на момент выписки также является хирург-зависимым, но модифицируемым исходом миоэктомии.

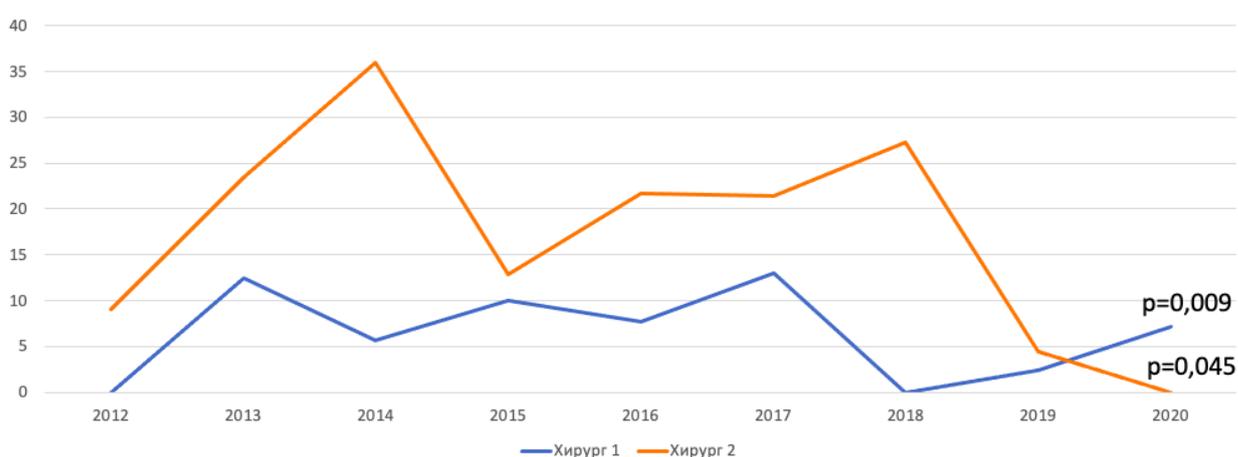


Рисунок 70. Диаграмма распределения гемодинамически значимой резидуальной МН на момент выписки в распределении по хирургической активности и годовым периодам.

## 9.10 Дискуссия

Впервые в российской практике на большом клиническом материале были представлены госпитальные результаты выполнения септальной миоэктомии в фокусе оценки влияния индивидуальных хирургических навыков. Проведен ретроспективный анализ предикторов неэффективности процедуры, ранних осложнений, госпитальной и периоперационной летальности. В дискуссии будет представлено сравнение полученных результатов с целевыми показателями изолированной септальной миоэктомии согласно рекомендациям Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца [Omten и др., 2020].

### Госпитальная летальность

Согласно современным рекомендациям, целевое значение госпитальной (30-дневной) летальности после изолированной септальной миоэктомии в экспертных центрах  $\leq 1\%$  [Omten и др., 2020]. В нашем исследовании за 10-летний анализируемый период нам удалось достичь данного целевого показателя и сообщаем о 0,81% 30-дневной летальности в нашей когорте. Согласно анализу базы данных Общества торакальных хирургов (STS) госпитальная летальность варьирует от 1,6% после изолированной септальной миоэктомии до 4,4% после сочетанного протезирования МК [LM Wei и др., 2019]. Анализ данных STS показал, что одномоментное протезирование МК повышает комбинированный риск госпитальной летальности с ОШ 2,21 (95%ДИ 1,55-3,16,  $p < 0,001$ ), в то время как центры с наибольшей мощностью снижают данный риск с ОШ 0,69 (95%ДИ 0,53-0,9,  $p = 0,006$ ), что согласуется с полученными нами данными. В нашей когорте госпитальная летальность после сочетанного протезирования МК составила 6,1%, ОШ 5,18 (95%ДИ 1,02-26,37,  $P = 0,047$ ).

Потребность в выполнении сочетанных вмешательств на МК во время септальной миоэктомии по данным STS составила 34%, из которых 38% составило протезирование МК [LM Wei и др., 2019]. По данным анализа крупнейшей страховой базы данных, Васильева идентифицировала 1255 пациентов с ГКМП,

кому выполнялось сочетанное вмешательство на МК с 2005 по 2008 гг. в США, согласно которым протезирование МК выполнено в 82,8% случаев с госпитальной летальностью 11,8%, в то время как госпитальная летальность в группе пластики МК составила 0% ( $p < 0,05$ ) [СМ Vassileva и др., 2011]. Неизвестно, выполнялось ли протезирование МК по причине органического поражения МК или вследствие наличия SAM-индуцированной МН? Однако, по данным крупных исследовательских центров, у более чем 90% пациентов с ГКМП без органических изменений МК выполняется изолированная миоэктомия [JH Hong и др., 2016]. Другим ограничением представленных регистровых исследований, в том числе и нашего исследования, является его ретроспективный характер с вероятными неизученными конфаундерами.

В представленном в одной из первых глав диссертационной работы собственного рандомизированного клинического исследования одномоментное протезирование МК было сопряжено с повышенным риском тромбоэмболических осложнений и летальности в отдаленном послеоперационном периоде, в то время как различий по госпитальной летальности обнаружено не было, что может объясняться малым размером выборки. Результаты были подкреплены проведенным нами мета-анализом, набравшем 2762 пациентов с ГКМП, согласно которому протезирование МК ассоциировано с повышенным риском смерти, дисфункции МК (протеза), реоперации и тромбоэмболических осложнений. Несмотря на имеющиеся данные крупных регистровых исследований, единственного рандомизированного исследования и единственного мета-анализа, к настоящему времени в актуальных рекомендациях 2020 г. протезирование МК не рекомендуется лишь в качестве самостоятельной процедуры (без миоэктомии) для устранения обструкции ВОЛЖ [Omman и др., 2020]. Причиной тому может служить очень малое количество проспективных исследований, прямо сравнивающих протезирование и сохранение МК, оставляя пробелы в доказательной медицине и основу для будущих исследований, которые могут повлиять на сложившуюся практику и формулировку клинических рекомендаций.

## Периоперационная летальность

В продолжении дискуссии о ранней летальности и влиянии одномоментных вмешательств на МК во время септальной миоэктомии, на большой выборке клиника Мейо представила отчет о 3% периоперационной летальности у пациентов, кому выполнялось сочетанное протезирование или пластика МК [JH Hong и др., 2016]. В нашей общей выборке периоперационная летальность составила 0,5%, а после пластики или протезирования МК – 1 (0,76%) на 132 случая.

В нашем исследовании независимым фактором риска периоперационная летальности стал разрыв ЗСЛЖ, случившийся в 0,5% случаев. Логично, что разрыв ЗСЛЖ также оказался независимым фактором риска госпитальной летальности. На первый взгляд может показаться неверным включение в регрессионный анализ интраоперационного осложнения, в то время как по исходным характеристикам факторов риска периоперационной летальности нет. Однако, при анализе предикторов разрыва ЗСЛЖ мы обнаружили ассоциацию с распределением хирургической активности с ОШ 1,51 (1,05-2,2)  $p=0,031$ , что в свою очередь определяет хирург-зависимость данного осложнения, а выбор хирурга (опыт хирурга) относится к дооперационным и модифицируемым факторам, поэтому считаем разрыв ЗСЛЖ косвенно хирург-зависимым и, следовательно, дооперационным фактором риска операционной летальности. Более того, анализ STS регистра показал, что центры наибольшего опыта, выполнившие более 30 операций за трехлетний период и представляющие топ 5% центров в Северной Америке (16 из 330) по сравнению с остальными центрами меньшей мощности показали более лучшие показатели по периоперационной летальности – 1,1% против 3,0%, соответственно,  $p=0,0013$ ; что также косвенно свидетельствует о модифицируемости операционной летальности с накоплением хирургического опыта [LM Wei и др., 2019].

## Послеоперационная гемодинамика

Согласно последним рекомендациям септальная миоэктомия является стандартным методом лечения пациентов с ГКМП после неэффективной медикаментозной терапии [Ommen и др., 2020]. Длительное время классическая техника миоэктомии по Морроу подвергается критике из-за неполной резекции МЖП, особенно в средне-желудочковой ее части, поэтому впоследствии была предложена техника расширенной миоэктомии [Messmer, 1994]. В нашей практике мы тоже начали хирургическую программу лечения ГКМП с использования миоэктомии по Морроу, заменив ее с течением времени на технологию расширенной миоэктомии у большинства пациентов [Schaff, Said, 2012]. В настоящее время в нашей практике расширенная миоэктомия стала рутинной процедурой. Немало важную роль этому послужило то, что классическая миоэктомия оказалась предрасполагающим фактором риска к персистенции резидуальной гемодинамически значимой МН на момент выписки с ОШ 2,3 (1,4-3,8),  $p=0,002$  независимо от распределения хирургической активности. Предшествующие исследования подтвердили, что расширенная миоэктомия позволяет эффективно элиминировать обструкцию ВОЛЖ в подавляющем большинстве случаев, что согласуется с нашими данными [Deb и др., 2004; Ommen и др., 2005].

По нашим данным интраоперационная резидуальная МН оказалось хирург-зависимой с ОШ 3,4 (95%ДИ 1,5-7,7,  $p=0,003$ ). Однако, выявленная МН является не только модифицируемым опытом или выбором хирурга фактором, но также может быть устранена непосредственно в операционной, что и было показано в исследовании.

Гемодинамически значимая обструкция ВОЛЖ с градиентом давления выше 30мм рт.ст., выявленная при контрольной ЭхоКГ перед выпиской, оказалась также хирург-зависимой, с ОШ 1,26 (95%ДИ 1,08-1,48),  $p=0,004$ , следовательно и модифицируемой. Однако, на практике если градиент давления не превышает 50 мм рт.ст., нет формальных показаний для направления пациента на септальную

аблацию или повторную миоэктомию, целевое значение градиента давления ВОЛЖ не достигнуто ( $<30$  мм рт ст), следовательно, результат операции должен расцениваться как неэффективный (или недостаточно эффективный). Данным пациентам назначена медикаментозная терапия для улучшения симптомов заболевания.

### Серьезные неблагоприятные события

К сожалению, в погоне за более полной миоэктомией можно столкнуться с серьезными осложнениями, такими как разрыв ЗСЛЖ или ДМЖП, которые явились независимыми предикторами госпитальной летальности. В нашей когорте трое пациентов с разрывом ЗСЛЖ, оперированных менее опытными хирургами, погибли в операционный (двое) или в раннем послеоперационном периоде, несмотря на предпринятые попытки пластики ЗСЛЖ и борьбы с продолжающимся кровотечением; и лишь в одном случае хирургу удалось справиться с данным осложнением.

Несмотря на то, что ДМЖП по нашим результатам оказался хирург-независимым осложнением, мы выявили обратную корреляцию между исходной толщиной МЖП и риском развития ДМЖП с ОШ 0,74 (0,58-0,93)  $p=0,001$ . Более того, ДМЖП общепринято считается ятрогенным осложнением. Следует отметить, впервые в рекомендациях появился анатомический критерий для отбора пациентов на хирургическое лечение, гласящий о том, что толщина МЖП в целевой зоне резекции должна быть достаточной для выполнения безопасной миоэктомии в зависимости от индивидуального суждения оперирующего хирурга [Omten и др., 2020], что согласуется с полученными нами выводами.

Общая частота серьезных неблагоприятных событий, куда вошли все разрывы ЗСЛЖ (4 случая или 0,7%, в том числе повлекшие два случая периоперационной летальности), неконтролируемое кровотечение из легочной артерии, повлекшее последний случай (0,2%) периоперационной летальности, массивная периоперационная тромбоэмболия в брахиоцефальные артерии (0,2%), приведшее

к ранней летальности, все ДМЖП (9 случаев или 1,5%), составила 15 случаев или 2,57%, что почти в 4 раза меньше ключевого показателя ( $\leq 10\%$ ) по рекомендациям Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца [Ommen и др., 2020].

### Имплантация электрокардиостимулятора

В нашем исследовании предшествующая алкогольная септальная абляция оказалась предрасполагающим фактором к имплантации постоянного ЭКС по причине развития АВ-блокады в раннем послеоперационном периоде, что согласуется с результатами других исследований. По данным исследования с использованием МРТ сердца после септальной миоэктомии зона резекции миокарда расположена в передней части МЖП, что приводило к блокаде левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) в 46% случаев, в то время как после алкогольной септальной абляции область некроза миокарда располагалась в основном ниже базальной части МЖП с распространением на правожелудочковую сторону МЖП в мидвентрикулярной части с развитием блокады правой ножки пучка Гиса (ПНПГ) в 58% случаев [Valeti и др., 2007]. Распространенность блокады ПНПГ после септальной абляции также несет под собой повышенный риск полной АВ-блокады у пациентов, кому планируется септальная миоэктомия после неуспешной спиртовой редукции [Quintana и др., 2015]. В исследовании из клиники Мейо при анализе 2159 пациентов с нормальной АВ-проводимостью, после септальной миоэктомии 38,8% имели блокаду ЛНПГ, и лишь 1,1% - блокаду ПНПГ и 0,6% полную АВ-блокаду; в то время как у 112 пациентов с предсуществующей блокадой ПНПГ после септальной миоэктомии полная АВ-блокада развилась у 34,8% пациентов [Cui и др., 2019]. Примечательно, что в эру популяризации менее инвазивных процедур, ограниченная эффективность септальной абляции, показанная в двух крупных исследованиях, представленных в предыдущей главе диссертационной работы (Nguyen и др., 2019), может приводить к повышенному

рisku полной АВ-блокады и имплантации ЭКС после неуспешной септальной аблации и последующей септальной миоэктомии. Несмотря на выявленный повышенный риск имплантации ЭКС после неуспешной септальной аблации, полученные нами общие результаты по частоте полной АВ-блокады (5,0%) в раннем послеоперационном периоде укладывается в ключевой показатель ( $\leq 5\%$ ) по рекомендациям Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца [Ommen и др., 2020].

Касаемо СССУ, которая общепринято не является осложнением, связанным непосредственно с септальной миоэктомией, в нашем исследовании развилась в 0,9% случаев и потребовала имплантации ЭКС, оказалась ассоциирована с одномоментной хирургической аблацией ФП. Тем временем, ФП ассоциируется с повышенной отдаленной летальностью, тромбоэмболическими осложнениями и снижением качества жизни [Siontis и др., 2014]. Медикаментозная антиаритмическая терапия ФП имеет низкий уровень доказательности с очень низкой вероятностью восстановления синусового ритма [Sherrid и др., 2005]. Более того, даже после первичной катетерной аблации ФП в 48-72% случаев отмечается рецидив ФП [Patten, Pecha, Aydin, 2018]. В Главе VII диссертационной работы мы показали 82,2% эффективность хирургической аблации ФП через 2 года после операции, что значительно превышает эффективность медикаментозная кардиоверсии и катетерной аблации. В настоящем исследовании с более чем 500 включенными пациентами, одномоментная хирургическая аблация не была ассоциирована с госпитальной летальностью и серьезными осложнениями раннего послеоперационного периода, что отражает высокий профиль безопасности сочетанной хирургической аблации, и может быть рекомендована к широкому применению у пациентов с ГКМП и ФП, кому планируется открытая операция.

### Кривая обучения

В настоящем исследовании приняли участие хирурги с различным опытом выполнения как септальной миоэктомии, так и в целом открытых операций на сердце. Так среди 11 хирургов, количество выполненных септальных миоэктомий

варьировало от 1 до 200, что отражает реальную клиническую практику. На первый взгляд операций септальной миоэктомии может показаться очень простой и легко воспроизводимой процедурой, однако, по мере накопления опыта становится понятно, что адекватная миоэктомия – это сложная и под час персонализированная процедура. В нашей выборке некоторые опытные хирурги показали сравнительно более худшие результаты. В связи с этим очень важно принимать во внимание кривую обучения. Очевидно, что обучение септальной миоэктомии в реальном времени в операционной затрудняется отсутствием адекватной визуализации из трансортального доступа, особенно у пациентов со средне-желудочковой и апикальной обструкцией. Использование трупного и напечатанного на 3Д принтере материала показало хороший потенциал в обучении анатомии, однако мы находим данные методы не подходящими для обучения септальной миоэктомии [Chytas и др., 2021; Robinson и др., 2020]. Более приемлемым считаем использование обучающих интерактивных лекций с демонстрацией специально подготовленных видеоматериалов из операционной с пошаговым объяснением деталей септальной миоэктомии. Невозможно научить выполнению миоэктомии также, как, например протезированию клапана или аортокоронарному шунтированию. Однако, обучение миоэктомии также происходит во время самостоятельного выполнения операции. По сути, представленный нами 10-летний опыт отражает собой обучение процедуре, так мы перешагнули от миоэктомии по Морроу к расширенной миоэктомии, от протезирования МК к его сохранению, в том числе применением вмешательства на подклапанных структурах МК, шовной пластики МК край-в-край. В 2019г группа авторов из Поликлиники Монцы (Италия) представили новый протокол и возможности дооперационной МРТ сердца, которая в теории должна способствовать лучшему пониманию индивидуальной анатомии пациентов и выполнению безопасной и адекватной миоэктомии [Spirito и др., 2019]. Мы адаптировали представленный протокол, однако, по предварительному анализу не выявили потенциальных преимуществ ввиду малого размера выборки; исследование продолжается.

Показательным оказалось сравнение кривых обучения двух хирургов с наибольшим опытом в центре. Хирург-1 прошел очное обучение у ведущих экспертов P.Ferrazzi и H.Schaff, показал лучший результат в абсолютном выражении по резидуальной обструкции ВОЛЖ (1,8%), наименьшую госпитальную летальность (1,4%), а также успешно выполнил пластику ДМЖП (0,9%) и разрыва ЗСЛЖ (0,5%). Более того, с накоплением опыта достиг значимого снижения длительности окклюзии аорты с 60 до 30 мин. Частота имплантации ЭКС (6,2%) и резидуальной МН (11,3%) на приемлемо низком уровне, но улучшение показателей с накоплением опыта не достигнуто за указанный период. Хирург-2 изначально обладающий большим опытом выполнения кардиохирургических операций, не проходил обучения у зарубежных коллег и в абсолютном выражении показал более высокую госпитальную летальность (1,8%), имплантации ЭКС (7,1%), ДМЖП (1,8%), резидуальную обструкцию ВОЛЖ (4,7%) и резидуальную МН (17,7%), а также не показал снижения длительности ишемии миокарда с накоплением достаточно большого опыта (170 процедур). Однако, с накоплением опыта Хирург-2 продемонстрировал статистически значимое снижение и удержание частоты имплантации ЭКС до 0% на протяжении последних 4-ех лет, а также статистически значимое снижение доли пациентов с резидуальной МН.

По результатам проведенного анализа распределения хирургической активности Хирург-1 и Хирург-2 стали менторами для хирургов, желающих пройти обучение или повысить навыки выполнения септальной миоэктомии в России. В настоящее время с целью обучения в нашем центре применяются обучающие лекции с видеоматериалами, обязательное сопровождение в операционной ведущими хирургами, а также использование протоколов МРТ сердца и интраоперационной чреспищеводной ЭхоКГ для планирования и оценки результатов септальной миоэктомии.

### **9.11 Ограничения исследования**

В первую очередь применимость результатов ограничена ретроспективным характером исследования и влиянием неизученных конфаундеров на ключевые

исходы. Более того в исследовании представлен опыт работы одного центра, что ограничивает репрезентативность выборки. В исследовании не оценивались отдаленные результаты, чтобы не дублировать ранее представленные материалы, а также чтобы сфокусироваться на имеющихся пробелах по ранним результатам лечения. Безусловно, сбор отдаленных результатов представляет большую прогностическую значимость. В настоящее время ведется работа по созданию единого национального регистра пациентов с ГКМП, получающих медикаментозную терапию, или уже подвергнутых алкогольной септальной аблации или септальной миоэктомии. Мы надеемся, что дальнейшее изучение кривых обучения и протоколов МРТ сердца позволит улучшить госпитальные и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с ГКМП. Будущие исследования также могут помочь в оценке влияния сочетанной пластики МК на отдаленные результаты, а также проверке сформулированных выводов о том, действительно ли следует избегать протезирования МК во время септальной миоэктомии.

В заключении отметим, что относительно молодая программа хирургического лечения пациентов с ГКМП соответствует ключевым хирургическим показателям согласно рекомендациям Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца по ведению пациентов с ГКМП [Ommen и др., 2020]. Мы увидели хирург-зависимость показателей эффективности и безопасности септальной миоэктомии. Предшествующая алкогольная аблация повышает риск полной АВ-блокады и потребности в имплантации ЭКС; хирургическая аблация ФП не несет под собой дополнительных хирургических рисков. Непрерывное обучение может сыграть важную роль в достижении высоких показателей эффективности и безопасности септальной миоэктомии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Главы диссертационной работы отражают этапы становления хирургической программы лечения пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) в Центре. На пути от простого к сложному, было проведено рандомизированное сравнение сохранения или протезирования митрального клапана (МК) у пациентов со значимой митральной недостаточностью (МН), далее после публикации клинического исследования был выполнен мета-анализ, который закрепил полученные результаты. Ввиду отсутствия литературных данных, параллельно изучалась эффективность и безопасность одномоментной хирургической аблации фибрилляции предсердий у пациентов с ГКМП. В последствии научно-практический интерес представлял поиск и сравнительный анализ клапаносохраняющих технологий при выполнении септальной миозектомии, были проведены сравнения изолированной миозектомии и в сочетании с вмешательствами на подклапанных структурах МК, внедренными впоследствии в рутинную практику. Позднее была изучена хирургическая технология шовной пластики МК край-в-край по методике Альфиери в дополнении к септальной миозектомии и проведен сравнительный анализ с трансаортальной резекцией вторичных хорд передней створки МК. В дальнейшем было выполнено обобщение накопленного многолетнего опыта, представленного в Главе II, в которой была отражена высокая эффективность и безопасность хирургического лечения ГКМП, а также доказана сопоставимая с общей популяцией населения России выживаемость в отдаленном послеоперационном периоде.

Учитывая научный интерес и актуальность сравнения септальной миозектомии и септальной аблации во всем мире, а также отсутствие или даже невозможность проведения рандомизированных исследований, предвзятости существующих ретроспективных исследований (а также выполненных на их основе мета-анализов) в селективном отборе пациентов на ту или иную процедуру, очевидную разбалансировку сравниваемых когорт пациентов по важнейшим исходным

характеристикам пациентов, оказывающим существенное влияние на исходы, их практическая значимость серьезно ограничена. Поэтому было принято решение провести первое в России многоцентровое ретроспективное исследование сравнения септальной миоэктомии и септальной аблации с использованием современных методов обработки данных, призванных минимизировать перечисленные ограничения.

На представленных клинических исследованиях были изучены непосредственные и отдаленные результаты миоэктомии, доказана ее безопасность и превосходящая эффективность по отношению к альтернативной септальной аблации; на высоком уровне доказательности показаны недостатки на первый взгляд максимально эффективного и радикального метода устранения SAM-индуцированной МН и обструкции ВОЛЖ – протезирования МК (прим. биопротез не рассматривался ввиду относительно молодой выборки пациентов и риска резидуальной обструкции ВОЛЖ стойкими каркасного биопротеза по литературным данным) у пациентов с ГКМП, которые выявляются лишь в отдаленном послеоперационном периоде. В качестве альтернативы протезированию МК у пациентов с ГКМП и выраженной МН возможно выполнение изолированной миоэктомии, или в сочетании с различными методами пластики МК. Трансаортальные вмешательства на МК, в том числе резекция вторичных хорд передней створки МК, изначально применяемые в Италии в хирургическом лечении ГКМП с невыраженной гипертрофией МЖП (<20мм) в диссертационном исследовании были адаптированы к использованию у пациентов со средней толщиной МЖП 24мм. Ввиду простоты, скорости выполнения, большей эффективности (чем изолированная миоэктомия) данный метод внедрен в рутинную практику и использовался в качестве референтного метода для оценки эффективности второго простого, универсального и не менее воспроизводимого метода коррекции МН – пластики по Альфиери, показавшей еще большую эффективность в снижении МН, но сопряженный с изменением функции МК (создание двойного отверстия) и нарастанию трансмитрального градиента до уровня легкой степени митрального стеноза, не имеющего клинического значения.

На пике актуальности находится вопрос хирургического лечения ФП у пациентов с ГКМП, кому планируется миоэктомия. Медикаментозная терапия и катетерная абляция у данной когорты пациентов уже показали свою низкую эффективность, а вопросы эффективности и безопасности радиочастотной или криоабляции предсердий во время открытой операции оставались не изученными ввиду ограниченного числа центров, которые обладают достаточным опытом выполнения миоэктомии, процедуры MAZE IV и большим потоком пациентов с ГКМП и ФП для проведения крупного проспективного исследования. Полученные в ходе диссертационной работы новые сведения получили высокую оценку в России и за рубежом и были включены в рекомендации Министерства Здравоохранения России и ACC/AHA по ведению пациентов с ГКМП, представленные в конце 2020года.

В обновленных рекомендациях впервые были отражены целевые показатели эффективности и безопасности хирургических методов лечения, в связи с чем возникла идея проверки соответствия Центра указанным критериям, а также поиска причин неэффективного хирургического лечения. Для решения поставленной задачи было принято решение инициировать апостериорный анализ специфических осложнений, госпитальной и периоперационной летальности, причин резидуальной МН и обструкции ВОЛЖ после септальной миоэктомии. Учитывая низкую частоту встречаемости данных неблагоприятных событий, полученную по результатам оценки суммарного опыта Центра, с целью достижения адекватной мощности исследования в анализ дополнительно были включены все последовательно оперированные пациенты с 2011 по 2020гг, что позволило увеличить размер выборки более чем на 50% от исходного значения (до 583пациентов). В результате получены новые знания о частоте и причинах всех изучаемых нежелательных исходах и сформулированы практические рекомендации по улучшению эффективности и безопасности хирургического лечения, которые не только внедрены в Центре, но и могут быть полезны специалистам других учреждений. Проведение данного апостериорного анализа

стало логичным завершением диссертационной работы, посвященной хирургическому лечению ГКМП.

Безусловно на полученных сведениях не заканчивается изучение хирургии ГКМП, а лишь решены поставленные задачи и достигнута Цель диссертационного исследования. В настоящее время проводится ряд смежных исследований, не включенных в диссертационную работу по дальнейшему изучению одномоментной хирургии митрального клапана, нарушений ритма сердца, роли магниторезонансной томографии сердца; в сотрудничестве с другими учреждениями ведутся работы по созданию национального регистра ГКМП взрослых пациентов, а также разработке персонифицированных методов профилактики внезапной сердечной смерти.

По итогам диссертационной работы в ходе проведенных семи клинических исследований и мета-анализа на принципах доказательной медицины оптимизирована стратегия хирургического лечения пациентов с ГКМП с позиции лучшей эффективности и безопасности.

## ВЫВОДЫ

1. Полученные результаты по госпитальной летальности после изолированной миоэктомии – 0,81% (целевое <1%), частоте серьезных неблагоприятных событий (разрыв ЗСЛЖ, ДМЖП, массивные кровотечения и тромбоэмболические осложнения – 2,57% < 10%), полной АВ-блокаде – 5% (целевое ≤ 5%), резидуальной МН 3 степени – 0,5% (целевое ≤ 5%), резидуальному градиенту более 50 мм рт.ст. – 0,2% (целевое < 10%) соответствуют критериям эффективности и безопасности, определенными рекомендациями по ведению пациентов с ГКМП.

2. Хирургическое лечение обструктивной формы ГКМП в сочетании с сопутствующими вмешательствами сопряжено с приемлемо низким риском госпитальной летальности (1,7%), приводит к нормализации градиента давления в ВОЛЖ (снижение до  $16,2 \pm 8,5$  мм рт ст,  $p < 0,001$ ); элиминации МН (до 0,9% случаев,  $p < 0,001$ ), улучшению функционального статуса в 94,5% случаев, а также характеризуется высокой 5-летней выживаемостью ( $95,7 \pm 1,7\%$ ), сопоставимой с общей популяцией населения России ( $p = 0,109$ ) и низким пятилетним риском внезапной сердечной смерти (1,94%).

3. Протезирование МК механическим протезом в дополнении к септальной миоэктомии у пациентов с обструктивной ГКМП повышает вероятность риска госпитальной летальности в 5,2 раза (95%ДИ 1,02-26,4,  $p = 0,047$ ), отдаленной летальности в 2,4 раза (95%ДИ 1,2-6,6,  $p = 0,021$ ), ассоциированной со сниженной свободой от тромбоэмболических осложнений в течение двух лет после операции  $91,2 \pm 4,2\%$  (95% ДИ 78,3–96,6%,  $p = 0,026$ ).

4. Сохранение (пластика) МК при хирургическом лечении обструктивной ГКМП снижает вероятности рисков наступления смерти на 57%, дисфункции митрального клапана на 22%, повторных операций на 19%, тромбоэмболических осложнений на 26% (комбинированная ВР 0,68, 95% ДИ 0,57-0,82, I<sub>2</sub>=68%,  $p < 0,0001$ ).

5. Дополнительные вмешательства на подклапанных структурах МК позволяют добиться более низкого резидуального прямого градиента давления в ВОЛЖ по сравнению с изолированной СМ – 8 (4;12) и 13 (9;18) мм рт.ст., соответственно,  $p=0,019$ ; снижают потребность в повторной окклюзии аорты по причине резидуальной МН (0% и 6%, соответственно,  $p=0,013$ ) и остаточной обструкции ВОЛЖ (2,5% и 17,5%, соответственно,  $p=0,031$ ).

6. Дополнительная пластика МК край-в-край по сравнению с трансортальной резекцией вторичных хорд ассоциирована с развитием митрального стеноза легкой степени (пиковый  $7,8 \pm 3,3$  и средний  $3,9 \pm 1,7$  мм рт ст, трансмитральные градиенты давления), сопоставимой эффективностью по остаточному градиенту давления ВОЛЖ ( $15,4 \pm 7,6$  и  $11,1 \pm 4,9$  мм рт ст, соответственно,  $p=0,078$ ) и элиминации МН (в 100% случаев в обеих группах) по данным эхокардиографии в раннем послеоперационном периоде.

7. Процедура MAZE IV в дополнении к септальной миозектомии у пациентов с ГКМП и ФП через 12 мес после операции характеризуется высокой свободой от возврата ФП, ТП, ПТ – 93,3% (96,2% при пароксизмальной, 89,5% при персистирующих ФП), приводит к улучшениям физического (с  $44,3 \pm 10,1$  до  $69,0 \pm 14,2$  баллов,  $p<0,001$ ) и психологического компонентов здоровья (с  $43,9 \pm 19,4$  до  $64,8 \pm 20,1$  баллов,  $p<0,001$ ) и снижению функционального класса сердечной недостаточности по NYHA у 80% пациентов.

8. При сравнении хирургического и интервенционного методов лечения ГКМП септальная миозектомия обладает клиническими преимуществами по функциональному статусу (0% против 6,4% пациентов III-IV ФК по NYHA,  $p=0,041$ ), характеризуется лучшей эффективностью в снижении градиента давления ВОЛЖ (13(10-19) против 16(12-26) мм рт ст,  $p=0,025$ ), элиминации МН (1,1% против 10,6 %,  $p=0,016$ ) и обструкции ВОЛЖ (1,1% против 27,7%,  $p<0,001$ ); в то время как септальная абляция повышает риск повторных операций в 5,9 раз в послеоперационном периоде (95%ДИ 1,3-26,3,  $p=0,020$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У симптомных пациентов с обструктивной ГКМП II-IV ФК по NYHA рекомендуется выполнение септальной миозектомии с целью улучшения функционального статуса, устранения обструкции ВОЛЖ и достижения отдаленной выживаемости сопоставимой с общей популяцией.

2. Не рекомендуется выполнять первичное протезирование МК механическим протезом во время септальной миозектомии у пациентов с обструктивной формой ГКМП и выраженной МН.

3. При хирургическом лечении обструктивной ГКМП протезирование МК может быть рассмотрено только в качестве вынужденной альтернативы при невозможности его сохранения (пластики).

4. При хирургическом лечении обструктивной ГКМП, сопровождающейся гемодинамически значимой SAM-индуцированной МН дополнительные трансортальные вмешательства на подклапанных структурах МК могут быть адресно выполнены у пациентов при наличии аномалий папиллярных мышц, фиброзно-измененных утолщенных укороченных вторичных хорд передней створки МК.

5. При хирургическом лечении пациентов с обструктивной ГКМП и значимой МН не рекомендуется рутинное выполнение дополнительного левопредсердного доступа и формирование двойного отверстия МК с целью коррекции МН, в связи с риском формирования функционального митрального стеноза после операции.

6. Рекомендуется рассмотреть возможность одномоментной шовной пластики край-в-край у пациентов с удлиненной передней створкой (>25мм в диастолу), SAM-индуцированной гемодинамически значимой МН, резидуальной обструкцией ВОЛЖ после адекватно выполненной миозектомии при отсутствии анатомических предпосылок для выполнения повторной миозектомии или вмешательств на аномальных подклапанных структурах МК.

7. При выборе стратегии контроля ритма сердца рекомендуется выполнение одномоментной процедуры MAZE IV и септальной миоэктомии у пациентов с обструктивной ГКМП и ФП с целью восстановления и удержания синусового ритма, улучшения функционального статуса и качества жизни в послеоперационном периоде.

8. Септальная миоэктомия должна рассматриваться как основной приоритетный метод хирургического лечения симптомных пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией при неэффективности медикаментозной терапии.

9. Септальная абляция может рассматриваться как альтернативный метод лечения симптомных пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией у пациентов высокого хирургического риска, при отказе пациента или невозможности выполнения септальной миоэктомии.

10. С целью снижения риска резидуальной МН 2-3 степени в послеоперационном периоде рекомендуется рутинное выполнение расширенной в апикальном направлении миоэктомии.

11. При отборе пациентов на септальную миоэктомию рекомендуется принимать во внимание толщину МЖП в целевой зоне резекции, которая должна быть достаточной для выполнения безопасной миоэктомии исходя из субъективных представлений и опыта оперирующего хирурга.

12. Учитывая хирург-зависимость целевых показателей эффективности и безопасности септальной миоэктомии, на этапах освоения техники операции рекомендуется наставничество опытного хирурга.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

- АВ – атриовентрикулярный
- АНА – Американская ассоциация сердца
- АСС – Американская коллегия кардиологов
- ВОЛЖ – выводной отдел левого желудочка
- ВСС – внезапная сердечная смерть
- ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
- ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
- ЕОК – Европейское общество кардиологов
- ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
- ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- МЖП – межжелудочковая перегородка
- МК – митральный клапан
- МН – митральная недостаточность
- МРТ – магниторезонансная томография
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- СМ – септальная миоэктомия
- УДД – уровень достоверности доказательств
- УУР – уровень убедительности рекомендаций
- ФВ – фракция выброса
- ФК – функциональный класс
- ФП – фибрилляция предсердий
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ЭКГ – электрокардиография
- ЭхоКГ – эхокардиография
- НУНА – Нью-Йоркская ассоциация сердца

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленков Ю.Н. Кардиология: Клинические рекомендации / под ред. Беленкова Ю. Н., Оганова Р. Г. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 912 с.
2. Белов Ю.В. и др. Повторное хирургическое лечение больного с гипертрофической кардиомиопатией при рецидиве обструкции выходного тракта левого желудочка / Ю. В. Белов, П. В. Леднев, А. В. Лысенко [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 13. – № 4. – С.361-365.
3. Берсенева М.И. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Основы диагностики и дифференциальной диагностики / М.И. Берсенева, А.А. Хугаева, В.В. Бельский, Л.А. Бокерия // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2021. – Т. 22. – № 6. – С. 632-642.
4. Благова О.В. и др. Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия в сочетании с хроническим экссудативным перикардитом и COVID-19 / О. В. Благова, А. В. Седов, П. О. Савина [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2020. – Т.8. - №3(29). – С.95-109.
5. Бокерия Л.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия с экстремальной толщиной миокарда / Л. А. Бокерия, М. И. Берсенева, А. А. Хугаева // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2020. – Т. 21. – № 5. – С. 496-504.
6. Бокерия Л.А. и др. Компьютерная томография - стандартное или эксклюзивное исследование в инструментальном диагностическом алгоритме гипертрофической кардиомиопатии? / Л. А. Бокерия, В. Н. Макаренко // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. - 2009. – Т.10. №5. – С.16-28.
7. Бокерия Л.А. и др. Результаты медикаментозного и хирургического лечения пациентов с семейными формами гипертрофической кардиомиопатии / Л.А.

Бокерия, В.В. Козлов, Е.А. Алексеева // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2009. – Т.10. №2. – С.58-69.

8. Бокерия Л.А. и др. Сердечно-сосудистая хирургия - 2020. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России, 2021. – 294с.

9. Бокерия Л.А. и др. Случай хирургической коррекции обструктивной гипертрофической кардиомиопатии с SAM-синдромом и фибрилляцией предсердий / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, И. Я. Климчук, М. К. Санакоев // Анналы аритмологии. – 2016. – Т. 13. – № 4. – С. 216-221.

10. Бокерия Л.А. и др. Современное состояние вопроса о гипертрофической кардиомиопатии: этиология, патогенез, диагностика, хирургическое лечение, прогноз / Л. А. Бокерия, Д. Д. Куцуров, М. Э. Хитрова // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 58. – №6. – С. 318-327.

11. Бокерия Л.А. и др. Сочетанная операция миозектомии межжелудочковой перегородки из правого желудочка и эпикардальная криомодификация операции “лабиринт” / Л.А. Бокерия, И.В. Тетвадзе, Д.А. Маленков, М.К. Санакоев // Анналы аритмологии. – 2013. – Т. 10. – № 2. – С. 64-68.

12. Бокерия Л.А. и др. Этапное хирургическое лечение пациентки с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и гипертрофической кардиомиопатией / Л.А. Бокерия, Н.Э. Алиева, Р.А. Серов [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 62. – № 4. – С. 364-370.

13. Ван Е.Ю. и др. Современные методы оценки функции миокарда у больных с гипертрофической кардиомиопатией до и после хирургического лечения / Е.Ю. Ван, Т.Ю. Кулагина, Е.В. Березина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19. – № 5. – С. 43-48.

14. Ван Е.Ю. Оценка систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка у больных гипертрофической кардиомиопатией: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Москва, 2014.-24с.

15. Велиева Л.М. и др. Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия: исторические аспекты и современные методы лечения (обзор литературы) / Л.М.

Велиева, Р.К. Джорджикия // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13. – № 2. – С. 55-62.

16. Велиева Л.М. и др. Хирургическое лечение митральной недостаточности при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии / Л.М. Велиева, Р.К. Джорджикия, И.И. Вагизов [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 13. – № 5. – С. 396-402.

17. Габрусенко С.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020 / С.А. Габрусенко, А.Я. Гудкова, Н.А. Козиолова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 5. – С. 269-334. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4541.

18. Гордеев М.Л. и др. Новый метод мобилизации сердца при выполнении септальной миозектомии (первый опыт) / М.Л. Гордеев, А.В. Гурщенков, И.В. Сухова [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 8. – № 5. – С. 55-58. – DOI 10.17116/kardio20158555-58.

19. Гудкова А.Я., Рыбакова М.Г., Бокерия Л.А., Шляхто Е.В. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинико-морфологические сопоставления // Архив патологии. – 2012. – Т. 74. – № 4. – С. 8-11. – EDN PEIWRD.

20. Гурщенков А.В. и др. Доступ к межжелудочковой перегородке с пересечением и восстановлением фиброзного кольца аортального клапана (экспериментальное исследование) / А.В. Гурщенков, Я.А. Дьяченко, А.Д. Майстренко [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т.36. - №1. – С.134-140

21. Гурщенков А.В. и др. Мобилизация сердца при устранении обструкции выходного тракта левого желудочка корпусом митрального протеза / А.В. Гурщенков, И.В. Сухова, А.Д. Майстренко [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 12. – № 3. – С. 251-254.

22. Гурщенков А.В. и др. Пятилетний опыт использования мобилизации сердца при септальной миозектомии / А.В. Гурщенков, И.В. Сухова, В.В. Зайцев [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 11. – № 4. – С. 54-58. – DOI 10.17116/kardio201811454.

23. Гурщенков А.В. и др. Способ контроля толщины межжелудочковой перегородки при выполнении септальной миэктомии. Экспериментальное исследование / А.В. Гурщенков, М.В. Селиванов, Е.А. Мухин [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47. – № 4. – С. 310-317.
24. Джорджикия Р.К. и др. Сравнительная оценка методов хирургического лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии / Р. К. Джорджикия, М. Ю. Володюхин, Д.Ф. Сафарова [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2020. – Т.8. - №3(29). – С.51-58.
25. Дземешкевич С.Л. и др. Анатомические и морфологические признаки диффузно-генерализованной формы гипертрофической кардиомиопатии / С.Л. Дземешкевич, Ю.В. Фролова, С.Ю. Ким [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 20. – № 5. – С. 58-63. – DOI 10.15829/1560-4.
26. Дземешкевич С.Л. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия у молодых: фенотип, генотип и варианты лечебной тактики / С.Л. Дземешкевич, А.П. Мотрева, О.В. Калмыкова [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2019. – Т. 7. – № 3.(25) – С.54-62.
27. Дземешкевич С.Л. и др. Дилатационная фаза гипертрофической кардиомиопатии: реконструктивная хирургия большого риска как альтернатива трансплантации сердца / С.Л. Дземешкевич, А.П. Мотрева, О.В. Калмыкова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 6-2. – С. 31-36.
28. Дземешкевич С.Л. и др. Манифестация гипертрофической кардиомиопатии у детей: фенотип, генотип и особенности хирургического лечения / С.Л. Дземешкевич, А.П. Мотрева, Е.П. Калачанова [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. // 2021. – Т. 9. - №3(33). – С.16-24.
29. Дземешкевич С.Л. и др. Профилактика внезапной сердечной смерти у больного с диффузно-генерализованной гипертрофической кардиомиопатией, обусловленной двумя мутациями в генах MYH7 и MYBPC3 / С.Л. Дземешкевич,

А.П. Мотрева, О.В. Калмыкова [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия // 2018. – Т.6. - №3 (21). – С.78-84.

30. Евтушенко А.В. и др. Комбинированный подход к хирургическому лечению обструктивной кардиомиопатии / А.В. Евтушенко, В.В. Евтушенко, К.А. Петлин [и др.] // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2013. – Т. 28. – № 4. – С. 40-45.

31. Евтушенко А.В. и др. Способ профилактики переднесистолического движения створки митрального клапана у пациентов с динамической обструкцией выводного отдела левого желудочка / А.В. Евтушенко, В.В. Евтушенко, К.А. Смышляев, Е.Н. Павлюкова // Новые медицинские технологии в профилактике, диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Методические рекомендации. Томск, 2018. – С.294-300.

32. Елисеев Н.Н. Особенности клинического течения и лечебной тактики в раннем послеоперационном периоде у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией после хирургической коррекции: Автореф. дис. канд. мед. наук.- Москва, 2004.-23с.

33. Канев, А.Ф. и др. Состояние митрального клапана при гипертрофической кардиомиопатии и его роль в развитии обструкции выводного отдела левого желудочка / А.Ф. Канев, Е.Н. Павлюкова, А.В. Евтушенко // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2019. – Т. 34. - №1. – С.69-77.

34. Караськов А.М., Осиев А.Г. Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выводного отдела левого желудочка / Отв. ред. С.И. Железнев. - Новосибирск: Дизайн науки, 2012. - 187с.

35. Каштанов М.Г. Этаноловая септальная абляция одинаково дозой спирта у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией: Автореф. дис. канд. мед. наук.-Нижний Новгород, 2021.-28с.

36. Кирпичева Г.Н. Отдалённые результаты и качество жизни больных гипертрофической кардиомиопатией при консервативных и хирургических методах лечения: Автореф. дис. канд. мед. наук.-М.,2003.-24с.

37. Кретов Е.И. Непосредственные результаты транскоронарной септальной аблации у больных с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Новосибирск, 2011.-32с.
38. Леднев П.В. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия: современное состояние проблемы / П. В. Леднев, А. В. Стоногин, А. В. Лысенко [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 1. – С. 83-88. – DOI 10.17116/hirurgia201901183.
39. Леднев П.В. и др. Изолированная трансаортальная пластика митрального клапана как метод лечения обструкции выходного тракта левого желудочка / П.В. Леднев, А.В. Стоногин, А.В. Лысенко [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 5. – С. 64-67.
40. Линчак Р.М., Недбайкин А.М., Семенцова Е.В., Юсова И.А. С. В. В. Частота и структура внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области. Данные регистра ГЕРМИНА (регистр внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области). // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12. № 1. С. 45- 50.
41. Лысенко А.В. и др. Комбинированная транспикальная и трансаортальная миоэктомия у больной с гипертрофической кардиомиопатией / А.В. Лысенко, Г.И. Салагаев, П.В. Леднев [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 14. – № 3. – С. 220-223.
42. Лысенко А.В. и др. Современный взгляд на диагностику и лечение гипертрофической кардиомиопатии / А.В. Лысенко, П.В. Леднев, Г.И. Салагаев [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 12. – № 1. – С. 38-44. – DOI 10.17116/kardio20191201138.
43. Лысенко А.В. и др. Хирургические и анестезиологические аспекты лечения больных с гипертрофической кардиомиопатией / А.В. Лысенко, П.В. Леднев, Г.И. Салагаев, Ю. В. Белов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 11. – С. 52-56. – DOI 10.17116/hirurgia201911152.
44. Лысенко А.В. и др. Хирургическое лечение обструктивной гипертрофической кардиомиопатии в сочетании с миокардиальным мостиком

- передней нисходящей артерии / А.В. Лысенко, Г.И. Салагаев, П.В. Леднев, Ю.В. Белов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 1. – С. 81-83.
45. Лысенко А.В. и др. Хирургическое лечение обструктивной формы гипертрофической кардиомиопатии у пациентки с аллотрансплантацией почки в анамнезе / А.В. Лысенко, Б.А. Аксельрод, П.В. Леднев [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 13. – № 1. – С.64-67.
46. Лысенко А.В. и др. Хирургическое лечение пациента с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией и мутацией р.Arg456Gln в гене PRKAG2 / А.В. Лысенко, Г.И. Салагаев, П.В. Леднев, Ю.В. Белов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 15. – № 1. – С. 81-84.
47. Лысенко А.В. и др. Ятрогенный дефект межжелудочковой перегородки после септальной миоэктомии у больного с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией / А.В. Лысенко, Г.И. Салагаев, П.В. Леднев [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 15. – №2. – С.197-201.
48. Майстренко А.Д. и др. Современное состояние проблемы хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии / А.Д. Майстренко, А.В. Гурщенков, Н.С. Паскарь [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2013. – Т. 172. – № 2. – С. 082-087.
49. Малов А.А. и др. Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии сердца в дифференциальной диагностике фенотипических форм гипертрофической кардиомиопатии / А.А. Малов, Р.К. Джорджикия, А.И. Абушаев // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – №4 (11). – С.44-51.
50. Найденов Р.А. Отдаленные результаты редукции миокарда у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Новосибирск, 2017. - 41с.
51. Павлюкова Е.Н. и др. Влияние миоэктомии с пластикой митрального клапана на трехмерную модель клапана и обструкцию в выводном отделе левого желудочка у больных гипертрофической кардиомиопатией / Е.Н. Павлюкова, А.Ф. Канев, Д.И. Лебедев [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т.9. - №4. - С.47-58.

52. Павлюкова, Е.Н. и др. Улучшение диагностики причин формирования обструкции в выходном тракте левого желудочка и митральной регургитации у больных гипертрофической кардиомиопатией / Е.Н. Павлюкова, А.В. Евтушенко, К.А. Смышляев: Новые медицинские технологии в профилактике, диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Методические рекомендации. – Томск, 2018. – С.51-56.
53. Патент РФ RU 2608705 С. Гурщенков А.В., Гордеев М.Л., Майстренко А.Д., Дьяченко Я.А., Сухова И.В., Селиванов М.В. Способ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии // Патент на изобретение RU 2608705 С, 23.01.2017. Заявка № 2015143857 от 13.10.2015.
54. Патент RU 2052978 С1. Алишин И.И., Борисов К.В., Синев А.Ф. Способ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии // Патент на изобретение RU 2052978 С1, 27.01.1996. Заявка № 94045225/14 от 27.12.1994.
55. Патент RU 2069980 С1. Борисов К.В., Алишин И.И., Синев А.Ф. Способ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, сочетающейся с недостаточностью митрального клапана // Патент на изобретение RU 2069980 С1, 10.12.1996. Заявка № 95112967/14 от 21.07.1995.
56. Патент RU 2071729 С1. Алишин И.И., Борисов К.В., Синев А.Ф. Способ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии при наличии противопоказаний к применению искусственного кровообращения // Патент на изобретение RU 2071729 С1, 20.01.1997. Заявка № 95104041.
57. Патент RU 2102015 С1. Алишин И.И. Способ хирургического лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии // Патент на изобретение RU 2102015 С1, 20.01.1998. Заявка № 97100362/14 от 20.01.1997.
58. Патент RU 2116049 С1. Борисов К.В., Синев А.Ф. Способ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии при тубулярном типе сужения выводного отдела левого желудочка // Патент на изобретение RU 2116049 С1, 27.07.1998. Заявка № 96113026/14 от 24.06.1996.

59. Патент RU 2138207 C1. Бокерия Л.А., Борисов К.В., Синев А.Ф. Способ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии с обструкцией выводных отделов обоих желудочков сердца // Патент на изобретение RU 2138207 C1, 27.09.1999. Заявка № 96122720/14 от 27.11.199.
60. Патент RU 2141259 C1. Соловьев Г.М., Алишин И.И. Способ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии с сопутствующей митральной недостаточностью // Патент на изобретение RU 2141259 C1, 20.11.1999. Заявка № 98106089/14 от 06.04.1998.
61. Патент RU 2199960 C2. Бокерия Л.А., Борисов К.В., Синев А.Ф. Способ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии со среднежелудочковой обструкцией под эхокардиографическим контролем // Патент на изобретение RU 2199960 C2, 10.03.2003. Заявка № 99127547/1.
62. Патент RU 2253373 C2. Бокерия Л.А., Борисов К.В., Синев А.Ф. Способ хирургического лечения гипертрофической необструктивной кардиомиопатии // Патент на изобретение RU 2253373 C2, 10.06.2005. Заявка № 2003106461/14 от 11.03.2003.
63. Патент RU 2511088 C1. Гурщенков А.В., Гордеев М.Л., Сухова И.В., Майстренко А.Д. Способ мобилизации сердца при хирургическом лечении гипертрофической обструктивной кардиомиопатии осложненной постоянной формой фибрилляции предсердий // Патент на изобретение RU 2511088 C1, 10.04.2014.
64. Патент RU 2511246 C2. Гордеев М.Л., Гурщенков А.В., Сухова И.В., Майстренко А.Д. Способ мобилизации сердца при хирургическом лечении гипертрофической обструктивной кардиомиопатии трансаортальным доступом // Патент на изобретение RU 2511246 C2, 10.04.2014. Заявка № 2012128874/1.
65. Патент RU 2621167 C. Бабокин В.Е., Мартаков М.А., Зайнетдинов Е.М., Попов М.А. Способ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии // Патент на изобретение RU 2621167 C, 31.05.2017. Заявка № 2016107695 от 03.03.2016.

66. Поляк М.Е. и др. Спектр мутаций в гене MYBPC3 у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / М.Е. Поляк, А.Б. Ховалыг, А.А. Букаева [и др.] // Медицинская генетика. – 2016. – Т. 15. – № 8(170). – С. 26-29.
67. Раскин В.В. и др. Тактика хирургического лечения пациентов с генерализованной формой обструктивной гипертрофической кардиомиопатии / В.В. Раскин, Ю.В. Фролова, М.С. Маликова [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – // 2014. - №1(3). – С.100-103.
68. Савченко Е.Д. Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выводных отделов правого и левого желудочков сердца. Сравнение результатов медикаментозного и хирургического лечения: Автореф. дис. канд. мед. наук.- Москва, 2004. - 24с.
69. Смышляев К.А. и др. Отдаленные результаты сочетанной миксотомии с пластикой митрального клапана у больных гипертрофической обструктивной кардиомиопатией / К.А. Смышляев, А.В. Евтушенко, В.В. Евтушенко, Е.Н. Павлюкова // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2016. – Т.31. - №2. – С.82-87.
70. Смышляев К.А. Роль дисфункции митрального клапана при гипертрофической кардиомиопатии и методы ее коррекции: Автореф. дис. канд. мед. наук.-Томск, 2020. - 25с.
71. Фоменко М.С. Хирургическое лечение обструктивной гипертрофической кардиомиопатии с митральной недостаточностью: Автореф. дис. канд. мед. наук.- Новосибирск, 2016. - 22с.
72. Фролова Ю.В. и др. Диагностическая значимость современных кардиомаркеров в оценке состояния миокарда у пациентов с обструктивной диффузно-генерализованной формой гипертрофической кардиомиопатии / Ю.В. Фролова, О.В. Дымова, М.А. Бабаев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т.21. - №11. – С.36-39.
73. Хитрова М.Э. и др. Клинические случаи успешного хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии с митральной

недостаточностью и SAM-синдромом, выполненного методом миэктомии межжелудочковой перегородки из правого желудочка / М.Э. Хитрова, Л.А. Бокерия // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2017. – Т.18. - №6. – С.609-617.

74. Хитрова М.Э. и др. Метаанализ результатов хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии / М.Э. Хитрова, Л.А. Бокерия, М.И. Берсенева [и др.] // Креативная кардиология. – 2017. – Т. 11. – № 4. – С. 337-347. – DOI 10.24022/1997-3187-2017-11-4-337-347.

75. Хитрова М.Э. Мета-анализ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии: Автореф. дис. канд. мед. наук.-Москва,2018.-28с.

76. Чигинева В.В. Сравнительная оценка эффективности медикаментозных средств и влияние двухкамерной электрокардиостимуляции на клинико-гемодинамические показатели у больных гипертрофической кардиомиопатией: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Москва,1997. - 29с.

77. Шляхто Е. и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание) – М.: ИД «МеДпрактика-М», 2018, 247 с.

78. Юаньбин Ю., Белов Ю.В. Гипертрофическая кардиомиопатия / Ю. Юаньбин, Ю.В. Белов // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – № 2. – С. 115-120.

79. Abbasi A. S. и др. Echocardiographic diagnosis of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy without outflow obstruction // Circulation. 1972. Т. 46. № 5. С. 897–904.

80. Abbasi A.S. и др. Left ventricular hypertrophy diagnosed by echocardiography // N Engl J Med. 1973. Т. 289. № 3. С. 118–121.

81. Adelman A.G. и др. Left ventricular cineangiographic observations in muscular subaortic stenosis // The American Journal of Cardiology. 1969. Т. 24. № 5. С. 689–697.

82. Afanasyev A. и др. Myectomy with mitral valve repair versus replacement in adult patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a systematic review and meta-

- analysis // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2019. Т. 28. № 3. С. 465–472.
83. Afanasyev A.V. и др. Myectomy versus alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020. Т. 31. № 2. С. 158–165.
84. Akins CW и др. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions // *Ann Thorac Surg*. 2008. Т. 85. № 4. С. 1490–1495.
85. Arad M. и др. Gene mutations in apical hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. 2005. Т. 112. № 18. С. 2805–2811.
86. Autore C. и др. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms // *J Am Coll Cardiol*. 2005. Т. 45. № 7. С. 1076–1080.
87. Axelsson A. и др. Efficacy and safety of the angiotensin II receptor blocker losartan for hypertrophic cardiomyopathy: the INHERIT randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015. Т. 3. № 2. С. 123–131.
88. Balaram S. K. и др. Resection-Plication-Release for Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical and Echocardiographic Follow-Up // *Annals of Thoracic Surgery*. 2008. Т. 86. № 5. С. 1539–1545.
89. Balaram SK и др. Role of mitral valve plication in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy // *Ann Thorac Surg*. 2012. Т. 94. № 6. С. 1990–1998.
90. Baquero G. A. и др. Dofetilide reduces the frequency of ventricular arrhythmias and implantable cardioverter defibrillator therapies // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012. Т. 23. № 3. С. 296–301.
91. Basaran M. и др. Use of Alfieri stitch technique in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy // 2006. Т. 5. С. 738–739.
92. Bassiouny M. и др. Outcomes of nonpharmacologic treatment of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Heart Rhythm*. 2015. Т. 12. № 7. С. 1438–1447.
93. Benussi S. и др. Electrophysiologic efficacy of irrigated bipolar radiofrequency in the clinical setting // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010. Т. 139. № 5. С. 1131–1136.

94. Bhudia S. K. и др. Edge-to-edge (Alfieri) mitral repair: Results in diverse clinical settings // *Annals of Thoracic Surgery*. 2004. Т. 77. № 5. С. 1598–1606.
95. Biagini E. и др. Significance of sarcomere gene mutations analysis in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy // *Am J Cardiol*. 2014. Т. 114. № 5. С. 769–776.
96. Bogachev-Prokophiev A и др. Mitral valve repair or replacement in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a prospective randomized study // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017. Т. 25. № 3. С. 356–362.
97. Bogachev-Prokophiev A. v и др. A left atrial versus a biatrial lesion set for persistent atrial fibrillation ablation during open heart surgery† // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018. Т. 54. № 4. С. 738–744.
98. Bogachev-Prokophiev A. v. и др. Concomitant ablation for atrial fibrillation during septal myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018. Т. 155. № 4. С. 1536- 1542.e2.
99. Bortolotti U и др. Fatal obstruction of the left ventricular outflow tract caused by low-profile bioprostheses in the mitral valve position // *Chest*. 1993. Т. 103. № 4. С. 1288–1289.
100. Bos J. M., Towbin J. A., Ackerman M. J. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol*. 2009. Т. 54. № 3. С. 201–211.
101. Brachfield N., Gorlin R. Functional subaortic stenosis // *Annals of Internal Medicine*. 1961. Т. 54. № 1. С. 1-11.
102. Braunwald E. и др. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Clinical, hemodynamic and angiographic manifestations // *The American Journal of Medicine*. 1960. Т. 29. № 6. С. 924–945.
103. Braunwald E. и др. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients // *Circulation*. 1964. Т. 30. №4. С. 3-119.
104. Braunwald E., Aygen M. M. Idiopathic myocardial hypertrophy without congestive heart failure or obstruction to blood flow. Clinical, hemodynamic and angiographic studies in fourteen patients // *Am J Med*. 1963. Т. 35. № 1. С. 7–19.

105. Braunwald E., Brockenbrough E. C., Morrow A. G. Hypertrophic subaortic stenosis--a broadened concept // *Circulation*. 1962. T. 26. C. 161–165.
106. Braunwald E., Ebert P. A. Hemodynamic alterations in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis induced by sympathomimetic drugs // *Am J Cardiol*. 1962. T. 10. № 4. C. 489–495.
107. Brock R. Functional obstruction of the left ventricle (acquired aortic subvalvar stenosis). // *Guys Hosp Rep*. 1959. T. 108. C. 126–143.
108. Cannon R. O. и др. Differences in coronary flow and myocardial metabolism at rest and during pacing between patients with obstructive and patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol*. 1987. T. 10. № 1. C. 53–62.
109. Cannon R. O. и др. Effect of surgical reduction of left ventricular outflow obstruction on hemodynamics, coronary flow, and myocardial metabolism in hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. 1989. T. 79. № 4. C. 766–775.
110. Cappato R. и др. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010. T. 3. № 1. C. 32–38.
111. Cate F. J. ten и др. Long-term outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of caution // *Circ Heart Fail*. 2010. T. 3. № 3. C. 362–369.
112. Cecchi F. и др. Coronary Microvascular Dysfunction and Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy // *New England Journal of Medicine*. 2003. T. 349. № 11. C. 1027–1035.
113. Chen M. S. и др. Effectiveness of atrial fibrillation surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Am J Cardiol*. 2004. T. 93. № 3. C. 373–375.
114. Christian S. и др. Diagnostic validity and clinical utility of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis // *Open Heart*. 2022. T. 9. № 1. C. 1-11. doi: 10.1136/openhrt-2021-001815
115. Chytas D. и др. “Traditional” Methods of Cardiothoracic Surgical Simulation and Anatomical Education: Are they Adequate? // *Anat Sci Educ*. 2021. T. 14. № 1. C. 117–118.

116. Ciró E. и др. Relation between marked changes in left ventricular outflow tract gradient and disease progression in hypertrophic cardiomyopathy // *Am J Cardiol*. 1984. Т. 53. № 8. С. 1103–1109.
117. Collis R и др. Individualized surgical strategies for left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018. Т. 53. № 6. С. 1237–1243.
118. Connelly J. H. и др. Morphological changes in atrial appendages removed during the maze procedure: a comparison with autopsy controls // *Cardiovasc Pathol*. 2001. Т. 10. № 1. С. 39–42.
119. Connolly S. J. и др. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial // *JAMA*. 2006. Т. 295. № 2. С. 165–171.
120. Cooley D A, Wukasch D C, Leachman R D. Mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Results in 27 patients - PubMed // *J Cardiovasc Surg (Torino)* . 1976. Т. 17. № 5. С. 380–7.
121. Cooley D. A. Surgical Techniques for Hypertrophic Left Ventricular Obstructive Myopathy Including Mitral Valve Plication // *Journal of Cardiac Surgery*. 1991a. Т. 6. № 1. С. 29–33.
122. Criley J. M. и др. Pressure gradients without obstruction. A new concept of “hypertrophic subaortic stenosis” // *Circulation*. 1965. Т. 32. № 6. С. 881–887.
123. Criley J. M., Siegel R. J. Has “obstruction” hindered our understanding of hypertrophic cardiomyopathy? // *Circulation*. 1985. Т. 72. № 6. С. 1148–1154.
124. Cui B и др. The surgical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with the concomitant mitral valve abnormalities // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015. Т. 21. № 6. С. 722–726.
125. Cui H. и др. Conduction Abnormalities and Long-Term Mortality Following Septal Myectomy in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol*. 2019. Т. 74. № 5. С. 645–655.

126. Deb S. J. и др. Septal myectomy results in regression of left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Ann Thorac Surg*. 2004. Т. 78. № 6. С. 2118–2122.
127. Delahaye F и др. Postoperative and long-term prognosis of myotomy-myomectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: influence of associated mitral valve replacement // *Eur Heart J*. 1993. Т. 14. № 9. С. 1229–1237.
128. Delmo Walter EM, Siniawski H, Hetzer R. Sustained improvement after combined anterior mitral valve leaflet retention plasty and septal myectomy in preventing systolic anterior motion in hypertrophic obstructive cardiomyopathy in children // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009. Т. 36. № 3. С. 546–552.
129. Diodati J. G. и др. Predictors of exercise benefit after operative relief of left ventricular outflow obstruction by the myotomy-myectomy procedure in hypertrophic cardiomyopathy // *The American Journal of Cardiology*. 1992. Т. 69. № 19. С. 1617–1622.
130. Doolan A. и др. Cardiac troponin I mutations in Australian families with hypertrophic cardiomyopathy: clinical, genetic and functional consequences // *J Mol Cell Cardiol*. 2005. Т. 38. № 2. С. 387–393.
131. Dukkipati S. R. и др. Long-term outcomes of combined epicardial and endocardial ablation of monomorphic ventricular tachycardia related to hypertrophic cardiomyopathy // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011. Т. 4. № 2. С. 185–194.
132. Dzemeshkevitch S. L., Zaklyasminskaya E. V., Frolova Yu. V. Dzemeshkevitch, S. L. The syndrome of left ventricle hypertrophy / S. L. Dzemeshkevitch, E. V. Zaklyasminskaya, Yu. V. Frolova // *Russian Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 19. – No 9. – P. 6-10. – DOI 10.15829/1560-4071-2014-9-6-10. – EDN SMHCJV. // 2014.
133. Elliott P. и др. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // *Eur Heart J*. 2008. Т. 29. № 2. С. 270–276.
134. Elliott P. M. и др. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *European Heart Journal*. 2006. Т. 27. № 16. С. 1933–1941.

135. Elliott PM и др. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J*. 2014. Т. 35. № 39. С. 2733–2779.
136. Enriquez-Sarano M и др. Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation. A multivariate analysis // *Circulation*. 1995. Т. 91. № 4. С. 1022–1028.
137. Falicov R. E. и др. Mid-ventricular obstruction: A variant of obstructive cardiomyopathy // *The American Journal of Cardiology*. 1976. Т. 37. № 3. С. 432–437.
138. Fananapazir L. и др. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy // *Circulation*. 1994. Т. 90. № 6. С. 2731–2742.
139. Ferrazzi P и др. Transaortic Chordal Cutting: Mitral Valve Repair for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy With Mild Septal Hypertrophy // *J Am Coll Cardiol*. 2015. Т. 66. № 15. С. 1687–1696.
140. Fighali S, Krajcer Z, Leachman RD. Septal myomectomy and mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: short- and long-term follow-up // *J Am Coll Cardiol*. 1984. Т. 3. № 5. С. 1127–1134.
141. Fighali S. и др. Progression of hypertrophic cardiomyopathy into a hypokinetic left ventricle: Higher incidence in patients with midventricular obstruction // *J Am Coll Cardiol*. 1987. Т. 9. № 2. С. 288–294.
142. Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis // *Stat Methods Med Res*. 1993. Т. 2. № 2. С. 121–145.
143. Fritzsche D и др. Comparison of myectomy alone or in combination with mitral valve repair for hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Thorac Cardiovasc Surg*. 1992. Т. 40. № 2. С. 65–69.
144. Galloway AC и др. A comparison of mitral valve reconstruction with mitral valve replacement: intermediate-term results // *Ann Thorac Surg*. 1989. Т. 47. № 5. С. 655–662.

145. Gaynor S. L. и др. A prospective, single-center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004. Т. 128. № 4. С. 535–542.
146. Gelder I. C. van и др. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT // *Eur Heart J*. 2017. Т. 38. № 17. С. 1339–1344.
147. Gersh BJ и др. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*. 2011. Т. 124. № 24. С. 2761–2796.
148. Gilligan D. M. и др. Effects of a meal on hemodynamic function at rest and during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol*. 1991. Т. 18. № 2. С. 429–436.
149. Goldstein D и др. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation // *N Engl J Med*. 2016. Т. 374. № 4. С. 344–353.
150. Goodwin J. F. The frontiers of cardiomyopathy // *British Heart Journal*. 1982. Т. 48. № 1. С. 1–18.
151. Grigg L. E. и др. Transesophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Clarification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making // *J Am Coll Cardiol*. 1992. Т. 20. № 1. С. 42–52.
152. Harris K. M. и др. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. 2006. Т. 114. № 3. С. 216–225.
153. Hebl V. B. и др. The Natural History of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy // *Mayo Clin Proc*. 2016. Т. 91. № 3. С. 279–287.
154. Henry W. L. и др. Echocardiographic Measurement of the Left Ventricular Outflow Gradient in Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis // *New England Journal of Medicine*. 1973. Т. 288. № 19. С. 989–993.
155. Henry W. L. и др. Mechanism of left ventricular outflow obstruction in patients with obstructive asymmetric septal hypertrophy (Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis) // *The American Journal of Cardiology*. 1975. Т. 35. № 3. С. 337–345.

156. Henry W. L., Clark C. E., Epstein S. E. Asymmetric septal hypertrophy. Echocardiographic identification of the pathognomonic anatomic abnormality of IHSS // *Circulation*. 1973. Т. 47. № 2. С. 225–233.
157. Higgins JP и др. Measuring inconsistency in meta-analyses // *BMJ*. 2003. Т. 327. № 7414. С. 557–560.
158. Ho C. Y. и др. Evaluation of Mavacamten in Symptomatic Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol*. 2020. Т. 75. № 21. С. 2649–2660.
159. Ho C. Y. и др. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe) // *Circulation*. 2018. Т. 138. № 14. С. 1387–1398.
160. Holst K. A. и др. Septal Myectomy in Hypertrophic Cardiomyopathy: National Outcomes of Concomitant Mitral Surgery // *Mayo Clin Proc*. 2019. Т. 94. № 1. С. 66–73.
161. Hong J. H. и др. Mitral Regurgitation in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: Implications for Concomitant Valve Procedures // *J Am Coll Cardiol*. 2016. Т. 68. № 14. С. 1497–1504.
162. Igarashi M. и др. Radiofrequency Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Apical Aneurysm // *JACC Clin Electrophysiol*. 2018. Т. 4. № 3. С. 339–350.
163. Ingles J. и др. Clinical predictors of genetic testing outcomes in hypertrophic cardiomyopathy // *Genet Med*. 2013. Т. 15. № 12. С. 972–977.
164. Ishak KJ и др. Simulated Treatment Comparison of Time-To-Event (And Other Non-Linear) Outcomes // *Value in Health*. 2015. Т. 18. № 7. С. A719.
165. January C. T. и др. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // *J Am Coll Cardiol*. 2014a. Т. 64. № 21. С. e1–e76.
166. January C. T. и др. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society // *Circulation*. 2014b. Т. 130. № 23. С. e199–e267.

167. January C. T. и др. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // *Heart Rhythm*. 2019. Т. 16. № 8. С. e66–e93.

168. Jarcho J. A. и др. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1 // *N Engl J Med*. 1989. Т. 321. № 20. С. 1372–1378.

169. Jeanrenaud X., Goy J. J., Kappenberger L. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *The Lancet*. 1992. Т. 339. № 8805. С. 1318–1323.

170. Kaple RK и др. Mitral valve abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic features and surgical outcomes // *Ann Thorac Surg*. 2008. Т. 85. № 5.

171. Kappenberger L. и др. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study // *European Heart Journal*. 1997. Т. 18. № 8. С. 1249–1256.

172. Kim L. K. и др. Hospital Volume Outcomes After Septal Myectomy and Alcohol Septal Ablation for Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: US Nationwide Inpatient Database, 2003-2011 // *JAMA Cardiol*. 2016. Т. 1. № 3. С. 324–332.

173. Kim SY и др. Testing a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity // *J Clin Epidemiol*. 2013. Т. 66. № 4. С. 408–414.

174. Kirklin J. W., Ellis F. H. Surgical relief of diffuse subvalvular aortic stenosis. // *Circulation*. 1961. Т. 24. С. 739–742.

175. Klotowski M. и др. Clinical and echocardiographic parameters as risk factors for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Clin Cardiol*. 2018. Т. 41. № 10. С. 1336–1340.

176. Klues H. G. и др. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. 1992. Т. 85. № 5. С. 1651–1660.

177. Klues H. G., Roberts W. C., Maron B. J. Anomalous insertion of papillary muscle directly into anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy. Significance in producing left ventricular outflow obstruction // *Circulation*. 1991. Т. 84. № 3. С. 1188–1197.
178. Kofflard MJ и др. Initial results of combined anterior mitral leaflet extension and myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol*. 1996a. Т. 28. № 1. С. 197–202.
179. Krajcer Z и др. Mitral valve replacement and septal myomectomy in hypertrophic cardiomyopathy. Ten-year follow-up in 80 patients - PubMed // *Circulation* 1988;78:135-43.
180. Labin J. E. и др. The Cox-Maze IV procedure for atrial fibrillation is equally efficacious in patients with rheumatic and degenerative mitral valve disease // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017. Т. 154. № 3. С. 835–844.
181. Lancellotti P и др. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease) // *Eur J Echocardiogr*. 2010. Т. 11. № 4. С. 307–332.
182. Lapenna E. и др. Mid-term outcomes of concomitant surgical ablation of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery for hypertrophic cardiomyopathy† // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017. Т. 51. № 6. С. 1112–1118.
183. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews // *Ann Intern Med*. 1997. Т. 127. № 9. С. 820–826.
184. Liberati A и др. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration // *Ann Intern Med*. 2009. Т. 151. № 4. С. 65-94.
185. Liebrechts M. и др. A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-Term Outcomes After Septal Reduction Therapy in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy // *JACC Heart Fail*. 2015. Т. 3. № 11. С. 896–905.
186. Linde C. и др. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *American Journal of Cardiology*. 1999. Т. 83. № 6. С. 903–907.

187. Lopes L. R. и др. Genetic characterization and genotype-phenotype associations in a large cohort of patients with hypertrophic cardiomyopathy - An ancillary study of the Portuguese registry of hypertrophic cardiomyopathy // *Int J Cardiol.* 2019. Т. 278. С. 173–179.
188. Lopes L. R. и др. Novel genotype-phenotype associations demonstrated by high-throughput sequencing in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Heart.* 2015. Т. 101. № 4. С. 294–301.
189. Maria Delmo Walter E. B., Siniawski H., Hetzer R. Sustained improvement after combined anterior mitral valve leaflet retention plasty and septal myectomy in preventing systolic anterior motion in hypertrophic obstructive cardiomyopathy in children // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009. Т. 36. № 3. С. 546-52. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.03.049.
190. Maron B. J. и др. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines // *J Am Coll Cardiol.* 2003b. Т. 42. № 9. С. 1687–1713.
191. Maron B. J. и др. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug- refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY) // *Circulation.* 1999b. Т. 99. № 22. С. 2927–2933.
192. Maron B. J. и др. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort // *JAMA.* 1999a. Т. 281. № 7. С. 650–655.
193. Maron B. J. и др. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol.* 2002. Т. 39. № 2. С. 301–307.
194. Maron B. J. и др. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *N Engl J Med.* 2000. Т. 342. № 6. С. 365–373.
195. Maron B. J. и др. How Hypertrophic Cardiomyopathy Became a Contemporary Treatable Genetic Disease With Low Mortality: Shaped by 50 Years of Clinical Research and Practice // *JAMA Cardiol.* 2016. Т. 1. № 1. С. 98–105.

196. Maron B. J. и др. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine // *J Am Coll Cardiol*. 2014c. Т. 64. № 1. С. 83–99.
197. Maron B. J. и др. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy // *JAMA*. 2007. Т. 298. № 4. С. 405–412.
198. Maron B. J. и др. Systolic anterior motion of the posterior mitral leaflet: A previously unrecognized cause of dynamic subaortic obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. 1983. Т. 68. № 2 I. С. 282–293.
199. Maron B. J. и др. The case for surgery in obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol*. 2004. Т. 44. № 10. С. 2044–2053.
200. Maron B. J. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy // *N Engl J Med*. 2018. Т. 379. № 7. С. 655–668.
201. Maron B. J. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review // *JAMA*. 2002. Т. 287. № 10. С. 1308–1320.
202. Maron B. J. Surgical myectomy remains the primary treatment option for severely symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. 2007. Т. 116. № 2. С. 196–206.
203. Maron B. J., Epstein S. E. Clinical significance and therapeutic implications of the left ventricular outflow tract pressure gradient in hypertrophic cardiomyopathy // *Am J Cardiol*. 1986. Т. 58. № 11. С. 1093–1096.
204. Maron B. J., Epstein S. E. Hypertrophic cardiomyopathy: a discussion of nomenclature // *Am J Cardiol*. 1979. Т. 43. № 6. С. 1242–1244.
205. Maron B. J., Maron M. S., Semsarian C. Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy After 20 Years: Clinical Perspectives // *J Am Coll Cardiol*. 2012. Т. 60. № 8. С. 705–715.
206. Maron B. J., Rowin E. J., Maron M. S. Global Burden of Hypertrophic Cardiomyopathy // *JACC Heart Fail*. 2018. Т. 6. № 5. С. 376–378.
207. Maron BJ и др. Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome // *J Am Coll Cardiol*. 2005. Т. 45. № 8. С. 1340–1345.

208. Maron M. S. и др. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy // *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2003c. Т. 22. № 3. С. 465–466.
209. Maron M. S. и др. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction // *Circulation*. 2006. Т. 114. № 21. С. 2232–2239.
210. McIntosh C. L., Maron B. J. Current operative treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. 1988. Т. 78. № 3 I. С. 487–495.
211. McIntosh CL и др. Clinical and hemodynamic results after mitral valve replacement in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *Ann Thorac Surg*. 1989. Т. 47. № 2. С. 236–246.
212. McIntosh CL и др. Initial results of combined anterior mitral leaflet plication and ventricular septal myotomy-myectomy for relief of left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy - PubMed // *Circulation* 1992;86:II60-7. .
213. McKenna W. и др. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features // *Am J Cardiol*. 1981. Т. 47. № 3. С. 532–538.
214. McKenna W. J., Goodwin J. F. The natural history of hypertrophic cardiomyopathy // *Curr Probl Cardiol*. 1981. Т. 6. № 4. С. 1-26.
215. McLeod C. J. и др. Surgical septal myectomy decreases the risk for appropriate implantable cardioverter defibrillator discharge in obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *European Heart Journal*. 2007. Т. 28. № 21. С. 2583–2588.
216. Messmer B. J. Extended myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *The Annals of Thoracic Surgery*. 1994b. Т. 58. № 2. С. 575–577.
217. Mogensen J. и др. Frequency and clinical expression of cardiac troponin I mutations in 748 consecutive families with hypertrophic cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol*. 2004. Т. 44. № 12. С. 2315–2325.
218. Moher D и др. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement // *Ann Intern Med*. 2009. Т. 151. № 4. С. 264–269.

219. Monserrat L. и др. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects // *Eur Heart J*. 2007. Т. 28. № 16. С. 1953–1961.
220. Morrow A. G. Hypertrophic subaortic stenosis. Operative methods utilized to relieve left ventricular outflow obstruction // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1978. Т. 76. № 4. С. 423–430.
221. Morrow A. G., Lambrew C. T., Braunwald E. Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis: II. Operative Treatment and the Results of Pre- and Postoperative Hemodynamic Evaluations // *Circulation*. 1964. Т. 30.
222. Morrow AG, Braunwald E. Functional Aortic Stenosis A Malformation Characterized by Resistance to Left Ventricular Outflow without Anatomic Obstruction // *Circulation*. 1959. Т. 20. С. 181–189.
223. Murgo J. P. и др. Dynamics of left ventricular ejection in obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy // *J Clin Invest*. 1980. Т. 66. № 6. С. 1369–1382.
224. Murgo J. P. Does outflow obstruction exist in hypertrophic cardiomyopathy? // *N Engl J Med*. 1982. Т. 307. № 16. С. 1008–1009.
225. Nasserі ВА и др. Combined anterior mitral valve leaflet retention plasty and septal myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011. Т. 40. № 6. С. 1515–1520.
226. Nazarov V. M. и др. CardiaMed mechanical valve: Mid-term results of a multicenter clinical trial // *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 2014. Т. 22. № 1. С. 9–17.
227. Nguyen A. и др. Apical myectomy for patients with hypertrophic cardiomyopathy and advanced heart failure // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019a. Т. 159. № 1. С. 145–152.
228. Nguyen A. и др. Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A propensity score-matched cohort // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019b. Т. 157. № 1. С. 306- 315.e3.

229. Nishimura R. A. и др. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: A randomized, double-blind, crossover trial // *J Am Coll Cardiol*. 1997. Т. 29. № 2. С. 435–441.
230. Noseworthy P. A. и др. Ventricular arrhythmia following alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *Am J Cardiol*. 2009. Т. 104. № 1. С. 128–132.
231. O'Mahony C. и др. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD) // *European Heart Journal*. 2014. Т. 35. № 30. С. 2010–2020.
232. Obadia JF и др. Hypertrophic cardiomyopathy: the edge-to-edge secures the correction of the systolic anterior motion // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017. Т. 51. № 4. С. 638–643.
233. Olivotto I. и др. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. 2001. Т. 104. № 21. С. 2517–2524.
234. Olivotto I. и др. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet*. 2020. Т. 396. № 10253. С. 759–769.
235. Olivotto I. и др. Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Will there ever be a randomized trial? // *J Am Coll Cardiol*. 2007. Т. 50. № 9. С. 831–834.
236. Ommen S. R. и др. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. // *J Am Coll Cardiol*. 2020b. Т. 76. № 25. С. 3022–3055.
237. Ommen S. R. и др. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol*. 2005a. Т. 46. № 3. С. 470–476.
238. Osman M. и др. Alcohol septal ablation vs myectomy for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Systematic review and meta-analysis // *Clin Cardiol*. 2019. Т. 42. № 1. С. 190–197.

239. Panza J. A., Maris T. J., Maron B. J. Development and determinants of dynamic obstruction to left ventricular outflow in young patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. 1992. Т. 85. № 4. С. 1398–1405.
240. Paré J. A. P. и др. Hereditary cardiovascular dysplasia. A form of familial cardiomyopathy // *Am J Med*. 1961. Т. 31. № 1. С. 37–62.
241. Patel P и др. Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients Without Severe Septal Hypertrophy: Implications of Mitral Valve and Papillary Muscle Abnormalities Assessed Using Cardiac Magnetic Resonance and Echocardiography // *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015. Т. 8. № 7. С. e003132.
242. Patten M., Pecha S., Aydin A. Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy: Diagnosis and Considerations for Management // *J Atr Fibrillation*. 2018. Т. 10. № 5. С. 1556. doi: 10.4022/jafib.1556.
243. Paz R. и др. The effect of the ingestion of ethanol on obstruction of the left ventricular outflow tract in hypertrophic cardiomyopathy // *N Engl J Med*. 1996. Т. 335. № 13. С. 938–941.
244. Pecha S. и др. Predictors for permanent pacemaker implantation after concomitant surgical ablation for atrial fibrillation // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014. Т. 147. № 3. С. 984–988.
245. Pelliccia F. и др. Long-term outcome of nonobstructive versus obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis // *Int J Cardiol*. 2017. Т. 243. С. 379–384.
246. Poon S. S. и др. Surgical septal myectomy or alcohol septal ablation: which approach offers better outcomes for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy? // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017. Т. 24. № 6. С. 951–961.
247. Pridie R. B., Oakley C. Mitral valve movement in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. // *British Heart Journal*. 1969. Т. 31. № 3. С. 390.
248. Providencia R. и др. Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis // *Heart*. 2016. Т. 102. № 19. С. 1533–1543.

249. Quintana E. и др. Septal myectomy after failed alcohol ablation: Does previous percutaneous intervention compromise outcomes of myectomy? // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015. Т. 150. № 1. С. 159- 167.e1.
250. Rastegar H. и др. Results of surgical septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the Tufts experience // *Ann Cardiothorac Surg.* 2017. Т. 6. № 4. С. 353–363.
251. Rietman GW и др. Echocardiographic diagnosis of left ventricular outflow tract obstruction after mitral valve replacement with subvalvular preservation // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002. Т. 22. № 5. С. 825–827.
252. Roberts W. C. Operative treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. The case against mitral valve replacement // *The American Journal of Cardiology.* 1973. Т. 32. № 3. С. 377–381.
253. Robertson J. O. и др. Predictors and risk of pacemaker implantation after the Cox-maze IV procedure // *Ann Thorac Surg.* 2013. Т. 95. № 6. С. 2015–2021.
254. Robinson D. A. и др. Cadaveric Simulation Training in Cardiothoracic Surgery: A Systematic Review // *Anat Sci Educ.* 2020. Т. 13. № 3. С. 413–425.
255. Ross J. и др. The mechanism of the intraventricular pressure gradient in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis // *Circulation.* 1966. Т. 34. № 4. С. 558–578.
256. Sado DM и др. Myectomy plus Alfieri technique for outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation.* 2010. Т. 122. № 9. С. 938–939.
257. Santangeli P. и др. Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs and catheter ablation for the prevention of recurrent ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Heart Rhythm.* 2016. Т. 13. № 7. С. 1552–1559.
258. Schaff H. v, Said S. M. Transaortic Extended Septal Myectomy for Hypertrophic Cardiomyopathy // *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2012. Т. 17. № 4. С. 238–250.
259. Schoendube FA и др. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy

- and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus // *Circulation*. 1995. T. 92. № 9 Suppl. C. 122-7.
260. Seidman C. E., Seidman J. G. Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history // *Circ Res*. 2011. T. 108. № 6. C. 743–750.
261. Shah AA, Glower DD, Gaca JG. Trans-aortic Alfieri stitch at the time of septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *J Card Surg*. 2016. T. 31. № 8. C. 503–506.
262. Shah P. M. и др. Role of echocardiography in diagnostic and hemodynamic assessment of hypertrophic subaortic stenosis // *Circulation*. 1971. T. 44. № 5. C. 891–898.
263. Shah P. M., Gramiak R., Kramer D. H. Ultrasound localization of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. // *Circulation*. 1969. T. 40. № 1. C. 3–11.
264. Sherrid M. v. и др. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol*. 2005. T. 45. № 8. C. 1251–1258.
265. Sherrid M. v. и др. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol*. 2005b. T. 45. № 8. C. 1251–1258.
266. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Lancet*. 1995. T. 346. № 8969. C. 211–214.
267. Simon A. L., Ross J., Gault J. H. Angiographic anatomy of the left ventricle and mitral valve in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. // *Circulation*. 1967. T. 36. № 6. C. 852–867.
268. Siontis K. C. и др. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population // *J Am Heart Assoc*. 2014. T. 3. № 3.
269. Slade A. K. B. и др. DDD pacing in hypertrophic cardiomyopathy: A multicentre clinical experience // *Heart*. 1996. T. 75. № 1. C. 44–49.

270. Spirito P и др. The management of hypertrophic cardiomyopathy // *N Engl J Med*. 1997. Т. 336. № 11. С. 195–202.
271. Spirito P. и др. Role of Preoperative Cardiovascular Magnetic Resonance in Planning Ventricular Septal Myectomy in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy // *Am J Cardiol*. 2019. Т. 123. № 9. С. 1517–1526.
272. Spirito P., Maron B. J. Patterns of systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy: Assessment by two-dimensional echocardiography // *The American Journal of Cardiology*. 1984. Т. 54. № 8. С. 1039–1046.
273. Spirito P., Maron B. J. Significance of left ventricular outflow tract cross-sectional area in hypertrophic cardiomyopathy: A two-dimensional echocardiographic assessment // *Circulation*. 1983. Т. 67. № 5. С. 1100–1108.
274. Spoladore R. и др. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence // *Eur Heart J*. 2012. Т. 33. № 14. С. 1724–1733.
275. Steggerda R. С. и др. Periprocedural complications and long-term outcome after alcohol septal ablation versus surgical myectomy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a single-center experience // *JACC Cardiovasc Interv*. 2014. Т. 7. № 11. С. 1227–1234.
276. Sugrue D. D. и др. Relation between left ventricular gradient and relative stroke volume ejected in early and late systole in hypertrophic cardiomyopathy. Assessment with radionuclide cineangiography // *British Heart Journal*. 1984. Т. 52. № 6. С. 602–609.
277. Sun D. и др. Patient-Reported Atrial Fibrillation After Septal Myectomy for Hypertrophic Cardiomyopathy // *Ann Thorac Surg*. 2021. Т. 113. № 6. С. 1918-1924.
278. Suri RM и др. Survival advantage and improved durability of mitral repair for leaflet prolapse subsets in the current era // *Ann Thorac Surg*. 2006. Т. 82. № 3. С. 819–826.
279. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults // *Br Heart J*. 1958. Т. 20. № 1. С. 1–8.
280. Tierney JF и др. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis // *Trials*. 2007. Т. 8. С. 16.

281. Topilsky Y. и др. Left ventricular assist device therapy in patients with restrictive and hypertrophic cardiomyopathy // *Circ Heart Fail*. 2011. Т. 4. № 3. С. 266–275.
282. Valeti U. S. и др. Comparison of surgical septal myectomy and alcohol septal ablation with cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol*. 2007. Т. 49. № 3. С. 350–357.
283. van der Lee C и др. Percutaneous versus surgical treatment for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and enlarged anterior mitral valve leaflets // *Circulation*. 2005. Т. 112. № 4. С. 482–488.
284. van der Lee C и др. Sustained improvement after combined anterior mitral leaflet extension and myectomy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Circulation*. 2003. Т. 108. № 17. С. 2088–2092.
285. Vassileva CM и др. Mitral valve repair is underused in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Heart Surg Forum*. 2011. Т. 14. № 6. С. 376-9.
286. Vriesendorp P. A. и др. Long-Term Outcomes After Medical and Invasive Treatment in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy // *JACC: Heart Failure*. 2014. Т. 2. № 6. С. 630–636.
287. Vriesendorp PA и др. Long-term benefit of myectomy and anterior mitral leaflet extension in obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *Am J Cardiol*. 2015. Т. 115. № 5. С. 670–675.
288. Wan СК и др. What is the best surgical treatment for obstructive hypertrophic cardiomyopathy and degenerative mitral regurgitation? // *Ann Thorac Surg*. 2009. Т. 88. № 3. С. 727–732.
289. Wang J. и др. Malignant effects of multiple rare variants in sarcomere genes on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Eur J Heart Fail*. 2014. Т. 16. № 9. С. 950–957.
290. Wang R. и др. Surgical treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy with ventricular septal myectomy concomitant mitral valve replacement // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2008. Т. 46. № 20. С. 1572–1574.

291. Wei LM и др. Contemporary Surgical Management of Hypertrophic Cardiomyopathy in the United States // *Ann Thorac Surg*. 2019. Т. 107. № 2. С. 460–466.
292. Wigle E. D. и др. Muscular Subaortic Stenosis: The Effect of Peripheral Vasodilatation // *Canadian Medical Association Journal*. 1963. Т. 89. № 17. С. 896.
293. Wigle E. D., Auger P., Marquis Y. Muscular subaortic stenosis. The direct relation between the intraventricular pressure difference and the left ventricular ejection time. // *Circulation*. 1967. Т. 36. № 1. С. 36–44.
294. Wigle E. D., Chrysohou A., Bigelow W. G. Results of ventriculomyotomy in muscular subaortic stenosis // *The American Journal of Cardiology*. 1963. Т. 11. № 5. С. 572–586.
295. Wigle E. D., Heimbecker R. O., Gunton R. W. Idiopathic ventricular septal hypertrophy causing muscular subaortic stenosis // *Circulation*. 1962. Т. 26. С. 325–340.
296. Wigle E. D., Marquis Y., Auger P. Muscular subaortic stenosis. Initial left ventricular inflow tract pressure in the assessment of intraventricular pressure differences in man // *Circulation*. 1967. Т. 35. № 6. С. 1100–1117.
297. Wilson W. S., Criley J. M., Ross R. S. Dynamics of left ventricular emptying in hypertrophic subaortic stenosis. A cineangiographic and hemodynamic study // *Am Heart J*. 1967. Т. 73. № 1. С. 4–16.
298. Woo A. и др. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. 2005. Т. 111. № 16. С. 2033–2041.
299. Walker WS и др. Comparison of ventricular septal surgery and mitral valve replacement for hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Ann Thorac Surg*. 1989. Т. 48. № 4. С. 528–534.
300. Yacoub M. H. и др. Current state of the art and future of myectomy // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2017. Т. 6. № 4. С. 307.
301. Yamamoto K и др. The coagulation system is activated in idiopathic cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol*. 1995. Т. 25. № 7. С. 1634–1640.

302. Yu EH и др. Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: relationship to obstruction and relief with myectomy // *J Am Coll Cardiol*. 2000. Т. 36. № 7. С. 2219–2225.
303. Zaklyazminskaya E., Dzemeshkevich S. The role of mutations in the SCN5A gene in cardiomyopathies / E. Zaklyazminskaya, // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)/Molecular Cell Research*. – 2016. – Vol. 1863. – No 7. – P. 1799-1805. – DOI 10.1016/j.bbamcr.2016 // 2016.
304. Zhao D. S. и др. Outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis // *Europace*. 2016. Т. 18. № 4. С. 508–520.