

Афанасьев Александр Владимирович

**Оптимизация методов хирургического лечения обструктивной
гипертрофической кардиомиопатии**

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Новосибирск, 2023

Работа выполнена в научно-исследовательском отделе новых хирургических технологий института патологии кровообращения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

Научный консультант д-р мед.наук Богачев-Прокофьев Александр Владимирович

Официальные оппоненты:

Дземешкевич Сергей Леонидович, д-р мед. наук, профессор., (ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; г.Москва, главный научный сотрудник отделения хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности)

Евтушенко Алексей Валерьевич, д-р мед.наук ,
(Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г.Кемерово, заведующий лабораторией пороков сердца)

Гордеев Михаил Леонидович, д-р мед.наук, профессор,
(ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург, главный научный сотрудник НИО кардиоторакальной хирургии)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
(420012, г.Казань , ул.Бутлерова, 49)

Защита состоится 29.03. 2023 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.027.01 Д(208.063.01) при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.
Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;
e-mail: v_usoltseva@meshalkin.ru
http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
и на сайте http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli

Автореферат разослан « ____ » _____ 20__ года

Ученый секретарь
21.1.027.01 Д(208.063.01)
д-р мед. наук

Альсов Сергей Анатольевич

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

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации

МК – митральный клапан

МН – митральная недостаточность

МРТ – магниторезонансная томография

СА – септальная аблация

СМ – септальная миоэктомия

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

НУНА – Нью-Йоркская ассоциация сердца

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – самое частое генетически детерминированное заболевание сердца, обусловленное асимметричной гипертрофией МЖП с частотой встречаемости в общей популяции 1 на 200-500 человек (Maron и др., 2018). ГКМП является самой частой причиной (до 50% всех случаев) внезапной сердечной смерти (ВСС) среди лиц моложе 25 лет (Беленков Ю.Н. и др., 2012). Согласно Национальным рекомендациям по определению риска и профилактике ВСС, в России из-за внезапной остановки сердца ежегодно погибает 200-250 тысяч человек (Шляхто Е.В. и др., 2018). Ежегодно в России выявляется около 20 тыс. новых случаев заболеваний кардиомиопатиями среди лиц старше 18 лет (Бокерия Л.А. и др., 2021). Заболевание характеризуется развитием внутрижелудочковой обструкции, прогрессированием сердечной недостаточности, повышенным риском ВСС и отсутствием патогенетической медикаментозной терапии с доказанной эффективностью. Золотым стандартом лечения пациентов с обструктивной ГКМП, рефрактерной к медикаментозной терапии, является операция миоэктоми (Габрусенко С.А. и др., 2021; Ommen и др., 2020).

Степень разработанности темы исследования

Исторически ГКМП и миоэктоми, в частности, ассоциируются с риском летальности и осложнений, многообразием фенотипов, генетических причин, вызывающих заболевание. Альтернативой миоэктомии по-прежнему считается спиртовая редукция миокарда; в настоящее время миоэктоми все реже используется в западных странах, уступая место менее инвазивной септальной абляции (Roop и др., 2017). В диссертационной работе представлен крупнейший в России многоцентровый сравнительный анализ хирургического и интервенционного методов лечения ГКМП, а также актуальный профиль эффективности и безопасности септальной миоэктомии (СМ).

По данным ЕОК до 20% пациентов с обструктивной ГКМП имеют сопутствующую митральную недостаточность (МН) (Elliott и др., 2014). В практике применяются разнообразные техники сохранения митрального клапана (МК). Альтернативой является протезирование МК, которое исключает развитие SAM – синдрома и МН и является легко-воспроизводимой процедурой. Ввиду отсутствия убедительной доказательной базы, определяющей приоритетный вид хирургии МК у пациентов с ГКМП и МН, в настоящее время рутинно применяются как протезирование МК, так и клапаносохраняющие технологии (Elliott и др., 2014). В диссертационной работе этому пробелу доказательной медицины посвящены рандомизированные исследования и мета-анализ.

Среди пациентов с ГКМП распространенность фибрилляции предсердий (ФП) составляет 18-25% (Maron и др., 2002), которая повышает отдаленную смертность, частоту тромбоэмболических осложнений и значительно снижает качество жизни пациентов (January и др., 2019; Siontis и др., 2014). Приоритетом у данной группы пациентов является поддержание правильного ритма. Антиаритмическая терапия имеет минимальную доказательную базу и низкую эффективность (Sherrid и др., 2005). Частота рецидивов ФП после катетерной аблации достигает 48-72% (Carrato и др., 2010; January и др., 2014, 2019). Отдельные сообщения о хирургической аблации ФП в дополнении к миоэктомии у пациентов с ГКМП имеют низкий уровень доказательности и не могут быть основой для разработки клинических рекомендаций. В диссертационной работе представлено крупнейшее проспективное исследование по оценке эффективности и безопасности одномоментной хирургической аблации предсердий во время СМ у пациентов с обструктивной ГКМП и ФП.

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Оценить безопасность и эффективность хирургического лечения ГКМП в раннем и отдаленном послеоперационном периодах согласно требованиям клинических рекомендаций.
2. Провести сравнительный анализ результатов протезирования и сохранения МК во время септальной миоэктомии.
3. Сравнить эффективность изолированной септальной миоэктомии и в сочетании с вмешательствами на подклапанных структурах МК.
4. Сравнить эффективность одномоментной пластики МК «край-в-край» и резекции вторичных хорд передней створки МК в дополнении к септальной миоэктомии.
5. Оценить эффективность одномоментной процедуры MAZE IV во время септальной миоэктомии у пациентов с обструктивной ГКМП и ФП.
6. Провести сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов септальной миоэктомии и спиртовой аблации.
7. Провести анализ специфических осложнений и неудовлетворительных результатов хирургического лечения обструктивной ГКМП.

Научная новизна

Впервые в России представлен анализ результатов хирургического лечения обструктивной ГКМП в одном центре на выборке более 500 последовательно оперированных пациентов, подтверждена высокая эффективность и безопасность процедуры согласно рекомендациям МЗ РФ 2020г; доказана высокая свобода от ВСС пациентов после септальной миоэктомии, а также отдаленная выживаемость, сопоставимая с общей популяцией населения. Получены новые сведения о преимуществах миоэктомии над спиртовой аблацией. Впервые в мировой практике представлены рандомизированное исследование и мета-анализ по одномоментному протезированию МК, определены клинические преимущества сохранения МК; доказана целесообразность и эффективность сочетанных

вмешательств на МК при коррекции сопутствующей МН; впервые доказана высокая эффективность процедуры MAZE IV в стратегии контроля ритма у пациентов с ГКМП и сопутствующей ФП.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе диссертационной работы определены независимые факторы риска летальности, специфических осложнений, результативности процедур, что позволило сформулировать практические рекомендации, способствующие повышению эффективности и безопасности хирургического лечения ГКМП, основанные на высоком уровне доказательности. Практические рекомендации внедрены в рутинную клиническую практику ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Представленные результаты диссертационной работы были признаны российскими и международными обществами по сердечно-сосудистой хирургии и кардиологии, получили более 70 цитирований в Web of Science, оказали влияние на надлежащую клиническую практику и нашли отражение в клинических рекомендациях Минздрава России 2020г (Габрусенко С.А. и др., 2021, с.56,57,61), а также в руководстве Американской коллегии кардиологов и Американской Ассоциации сердца 2020г (Ommen S.R. и др., 2020, с.596) по ведению пациентов с ГКМП.

Методология и методы исследования

Набор пациентов в исследование осуществлялся сплошной выборкой с последующим периодом наблюдений по мере поступления на плановое оперативное лечение по поводу обструктивной ГКМП. 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 эхокардиографии (ЭхоКГ) гипертрофию межжелудочковой перегородки (МЖП) более 15мм с градиентом давления в выводном отделе левого желудочка (ВОЛЖ) ≥ 50 мм рт ст.

В диссертационной работе представлены клинические исследования и мета-анализ, на основании которых сформулированы выводы и практические рекомендации. Клинические исследования были одобрены Экспертным советом, Локальным этическим комитетом Института и выполнены в соответствии с Хельсинской Декларацией. Все проспективные рандомизированные исследования зарегистрированы должным образом на международном ресурсе «clinicaltrials.gov» и представлены в соответствии с положением CONSORT. Мета-анализ выполнен в соответствии с положением PRISMA.

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.

Личный вклад

Автор выполнил научный поиск, участвовал в планировании, регистрации, проведении клинических исследований; занимался хирургическим лечением пациентов в качестве основного хирурга или первого ассистента, ведением пациентов на госпитальном и послеоперационном периодах, составил электронную базу данных, выполнил статистическую обработку материала и интерпретацию полученных результатов; лично представил полученные результаты в виде докладов, подготовил научные публикации и текст диссертации.

Степень достоверности и апробация результатов

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 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.

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.

Основное содержание работы

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

В диссертационную работу методом сплошной выборки включены 583 пациента с обструктивной ГКМП, кому в период с 2011 по 2020 гг. была выполнена плановая септальная миоэктомия (СМ) в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Дооперационные описательные характеристики пациентов представлены в Таблице 1.

Таблица 1

Дооперационные описательные характеристики пациентов

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 аблация, <i>n</i> (%)	24 (4,1)
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%)	100 (17,2)
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	52 (8,9)
Диализ, <i>n</i> (%)	19 (3,3)

Изолированная СМ 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.

Анализ эффективности и безопасности септальной миоэктомии

Проведена апостериорная оценка соответствия результатов хирургического лечения ГКМП по ключевым показателям МЗ РФ (средние показатели смертности <2%, эффективность более чем у 90% пациентов, частота осложнений < 5%), поиск факторов риска развития ранних осложнений и госпитальной летальности, а также определение оператор-зависимости процедуры. Целевые исходы, адаптированные по рекомендациям АСС / АНА [Ommen и др., 2020]:

- 30-дневная летальность после изолированной СМ $\leq 1\%$;
- 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. $< 10\%$.

Сводные данные ЭхоКГ представлены в Таблице 2.

Таблица 2

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	< 0,001
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, n (%)	553 (94,9)	21 (3,6)	< 0,001
МН 2 степени, n (%)	306 (52,5)	71 (12,3)	< 0,001
МН 3 степени, n (%)	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., n (%)	583 (100)	27 (4,6)	<0,001
Градиент ВОЛЖ > 50 мм рт.ст., n (%)	583 (100)	1 (0,2)	<0,001

Хирургические исходы периоперационного и раннего послеоперационного периода представлены в Таблице 3.

Таблица 3

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, повлекшая 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)
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)
Резидуальная МН 2 степени в операционной, <i>n</i> (%)	90 (15,5)

Из 583 оперированных пациентов в раннем послеоперационном периоде погибли 11(1,9%) пациентов, в том числе 3 (0,5%) интраоперационно. Госпитальная летальность после изолированной СМ составила 0,81% (3 из 370 пациентов).

Имплантация ЭКС в раннем послеоперационном периоде потребовалась 34 (5,8%) пациентам. Стойкая дисфункция синусового узла длительностью более 10 дней после септальной миоэктомии послужила причиной имплантации ЭКС у 5

(0,9%) пациентов в раннем послеоперационном периоде. Основным показанием для имплантации постоянного ЭКС в раннем послеоперационном периоде послужила полная АВ-блокада, которая развилась у 29 из 583 (4,97%) пациентов. Многофакторный регрессионный анализ выявил, что предшествующая алкогольная септальная абляция повышала риск полной АВ-блокады в 3,34 раза (95%ДИ 1,02-11,0), $p=0,047$ (Таблица 4).

Таблица 4

Анализ факторов риска полной АВ-блокады, потребовавшей имплантации ЭКС

Переменные	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОШ (95% ДИ)	p уровень	ОШ (95% ДИ)	p уровень
НУНА 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 абляция	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
Абляция 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

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), $p=0,031$.

Независимым фактором риска ДМЖП оказалась исходная толщина МЖП с ОШ 0,74 (95%ДИ 0,58-0,93), $p=0,011$. ROC-анализ не выявил пороговое значение толщины МЖП, предрасполагающее к развитию ДМЖП (AUC 0,725, 95%ДИ 0,57-0,88, $p=0,021$).

Фактором риска резидуальной МН в операционной оказалось распределение по хирургам с ОШ 3,4 (95%ДИ 1,5-7,7, $p=0,003$).

Распределение по хирургам являлось независимым предиктором резидуальной гемодинамически значимой обструкции ВОЛЖ на момент выписки с ОШ 1,26 (95%ДИ 1,08-1,48), $p=0,004$.

Независимый фактор риска резидуальной МН 2-3 степени к выписке является выполнение нерасширенной миоэктомии (по Морроу) с ОШ 2,3 (95%ДИ 1,4-3,8), $p=0,002$.

Из 345 включенных в проспективное наблюдение пациентов, 329 (95,4%) были доступны для клинических наблюдений. 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. 1).

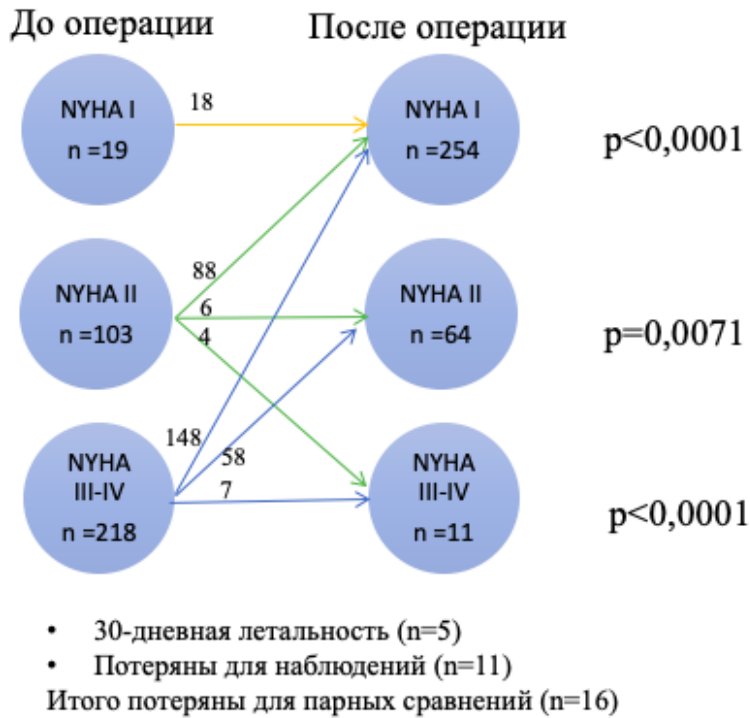


Рисунок 1. Динамика ФК по NYHA до и после оперативного лечения

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. Общая 5-летняя выживаемость (рис. 2) 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 ($p=0,109$).

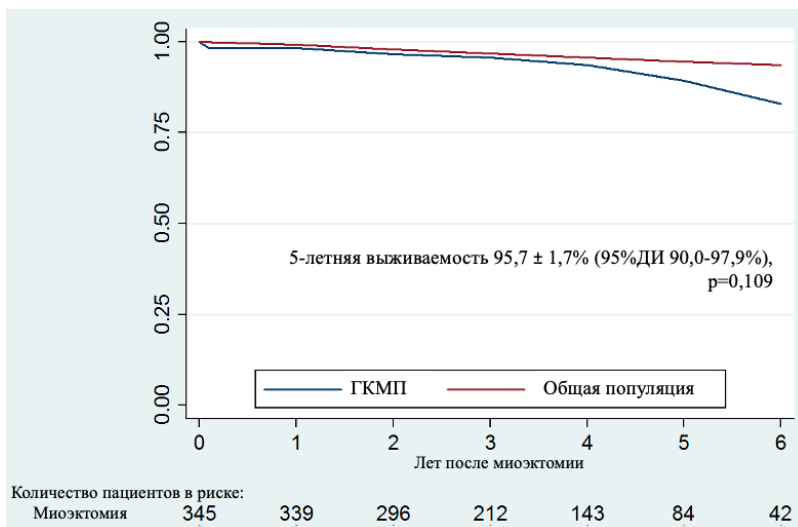


Рисунок 2. Выживаемость больных ГКМП в течение пяти лет после СМ по сравнению с сопоставимой по полу и возрасту общей популяцией в России.

Пятилетний риск ВСС составил 1,94% (95% ДИ 0-5,75%). Свобода от ВСС через 6 лет после операции составила $98,08 \pm 1,9\%$ с 95%ДИ 87,1-99,7% (рис. 3).

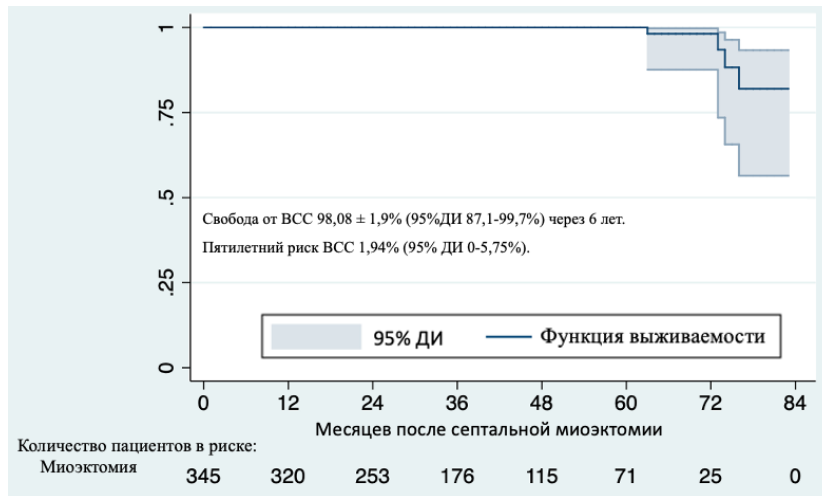


Рисунок 3. Свобода от ВСС в отдаленном периоде наблюдений после МИОЭКТОМИИ.

Одномоментное протезирование митрального клапана

Наиболее высокая госпитальная летальность отмечена после сочетанного протезирования МК – 6,1% (5 из 82 пациентов). Независимый предиктор госпитальной (30-дневной) летальности – одномоментное протезирование МК с ОШ 5,2 (95%ДИ 1,02-26,4, $p=0,047$) (Таблица 5).

Таблица 5

Анализ факторов риска госпитальной (30-дневной) летальности				
Переменные	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОШ (95% ДИ)	р уровень	ОШ (95% ДИ)	р уровень
НУНА ФК III - IV	0,41 (0,12-1,41)	0,155	0,30 (0,06-1,59)	0,157
Давление в ЛА	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
ФП	2,83 (0,81-9,87)	0,102	2,86 (0,49-16,69)	0,242

Абляция 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	-	-

В рандомизированном исследовании сравнительной оценки результатов протезирования и пластики (сохранения) МК во время СМ у 88 пациентов с ГКМП и МН в период с 2011 по 2013 гг. (NCT02054221) значения оценок Каплана-Майера частоты выживания 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, $p=0,034$ (Рис. 4). В многофакторной модели протезирование МК (ВР 2,4, 95% ДИ 1,2-6,6, $p=0,021$) оказалось независимым предиктором, ассоциированными с отдаленной летальностью.

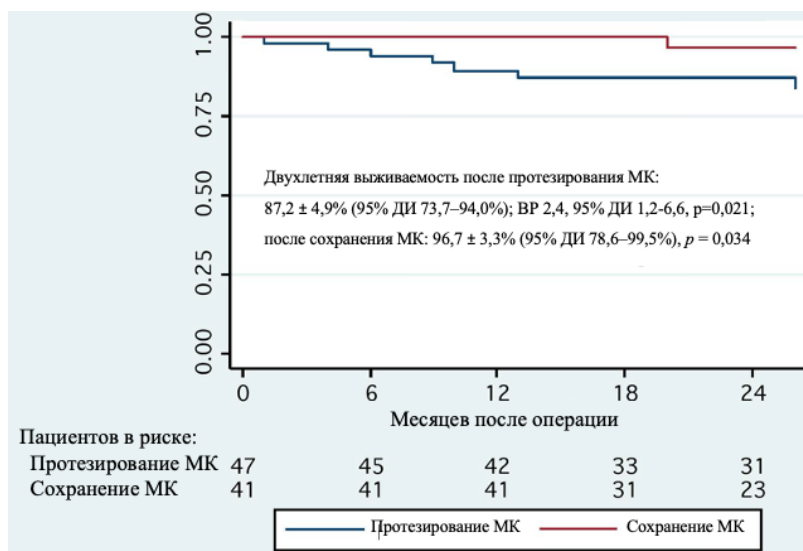


Рисунок 4. Значения оценок Каплана-Майера частоты выживания.

В течение периода наблюдений зарегистрировано пять ТЕ-осложнений в группе протезирования МК: три тромбоза механического протеза МК и два ишемических

инсульта. Значения оценок Каплана-Майера свободы от ТЕ-осложнений в течение двух лет после операции составили $91,2 \pm 4,2\%$ (95% ДИ 78,3–96,6%) для группы протезирования МК и 100% для группы с сохранением МК, $p=0,026$ (Рис. 5).

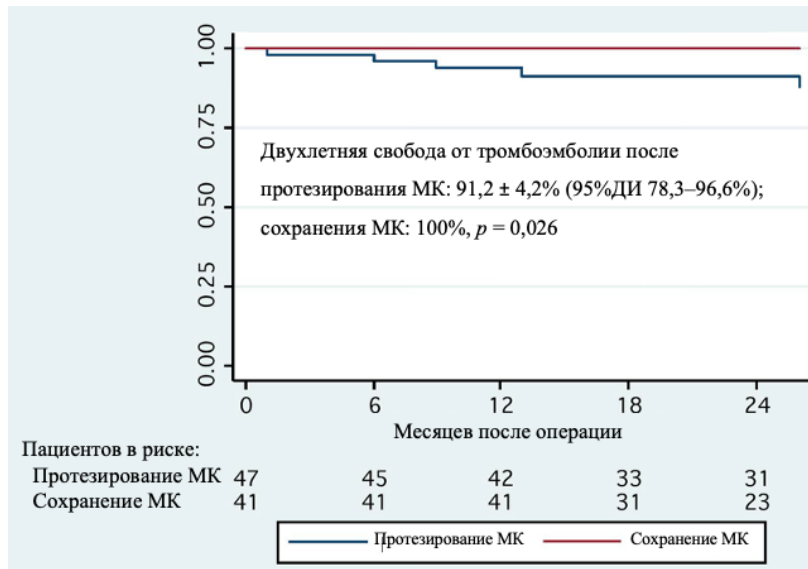


Рисунок 5. Значения оценок Каплана-Майера свободы от ТЕ-осложнений.

Среди 23 клинических исследований и 2762 пациентов с ГКМП и МН, включенных в мета-анализ вероятности рисков наступления Смерти, Дисфункции МК (возврат выраженной МН или дисфункция протеза МК), Реоперации или ТЕ-осложнений (комбинированная точка, СДРТ) в течение 9 лет после хирургического лечения значительно снижаются в случае сохранения (пластики) МК – общая ВР = 0,68 (95% ДИ 0,57-0,82), $I^2=68\%$, $p<0,0001$.

Общие вероятности рисков составили:

1. Смерть: ВР=0,43 (95% ДИ 0,29-0,62), $I^2=0\%$, $p<0,00001$ (Рис. 6).
2. Дисфункция МК: ВР=0,78 (95% ДИ 0,71-0,86), $I^2=0\%$, $p<0,00001$ (Рис. 7).
3. Реоперации на МК: ВР=0,81 (95% ДИ 0,67-0,98), $I^2=0\%$, $p=0,03$ (Рис. 8).
4. Тромбозов: ВР=0,74 (95% ДИ 0,61-0,89), $I^2=0\%$, $p=0,001$ (Рис. 9).

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

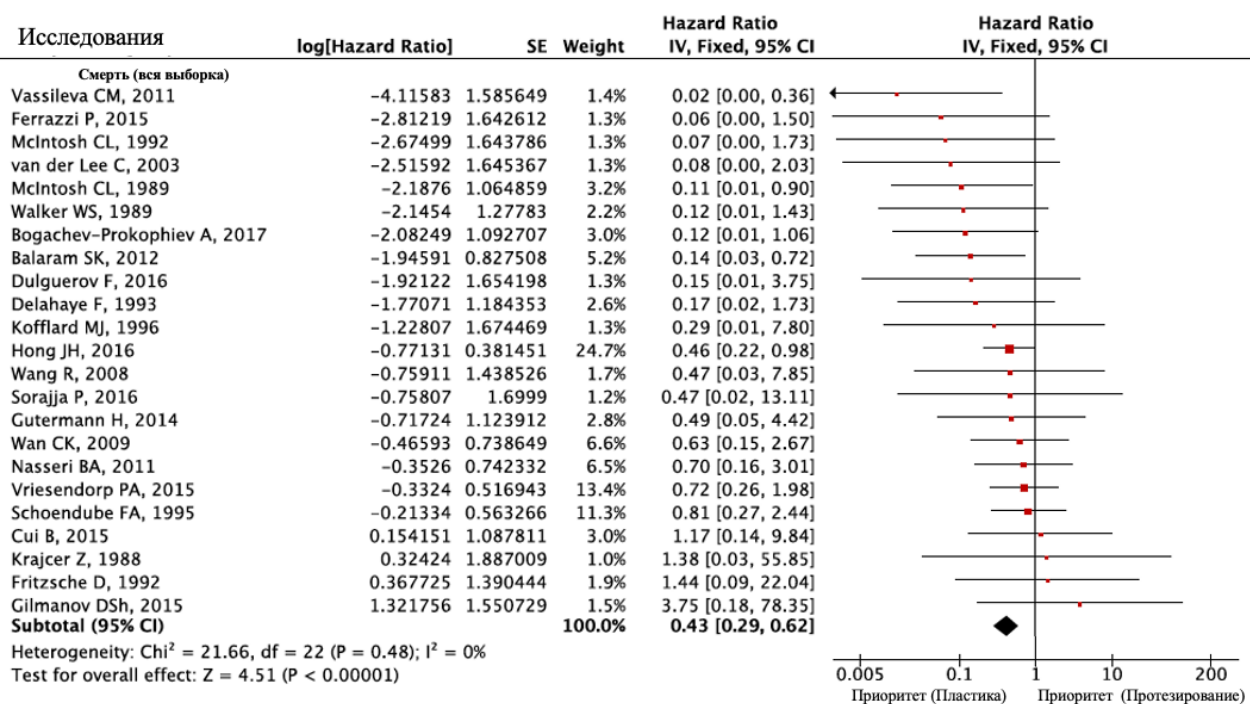


Рисунок 6. Вероятность риска смерти в отдаленном периоде после СМ ниже при пластике МК, ВР=0,43 (95% ДИ 0,29-0,62), $I^2=0\%$, $p<0,00001$.

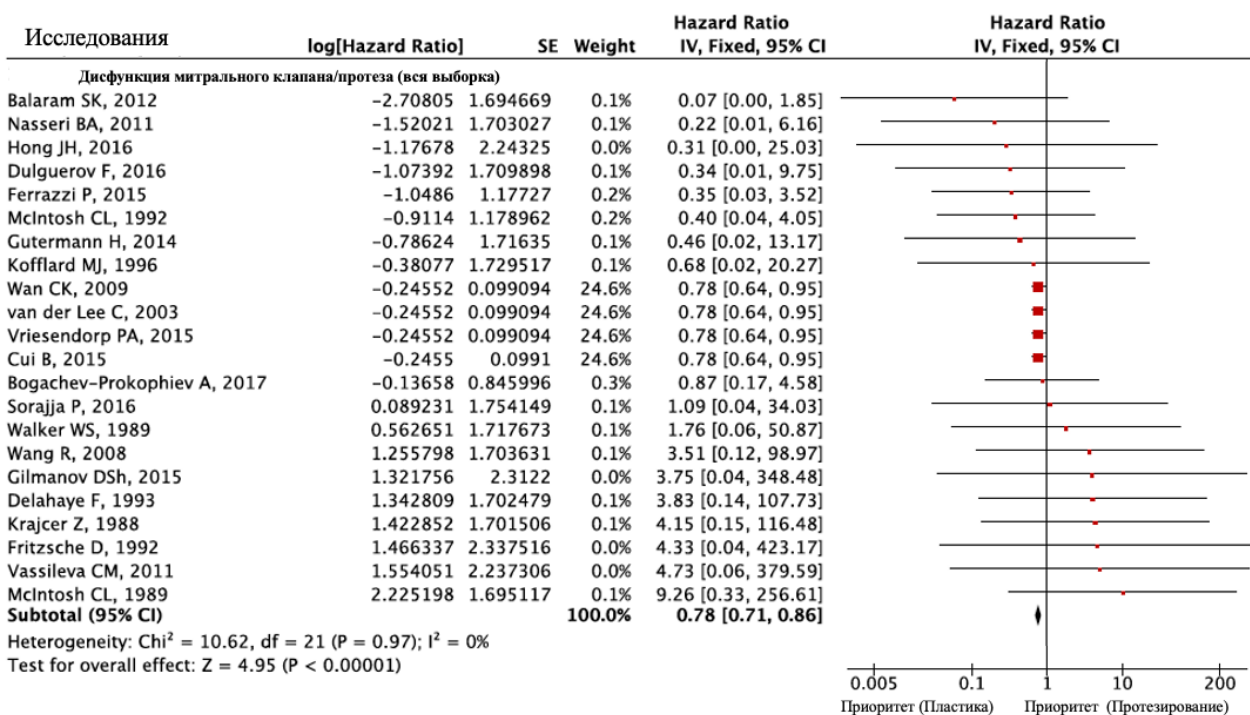


Рисунок 7. Вероятность риска дисфункции МК в отдаленном периоде после СМ ниже при пластике МК, ВР=0,78 (95% ДИ 0,71-0,86), $I^2=0\%$, $p<0,00001$.

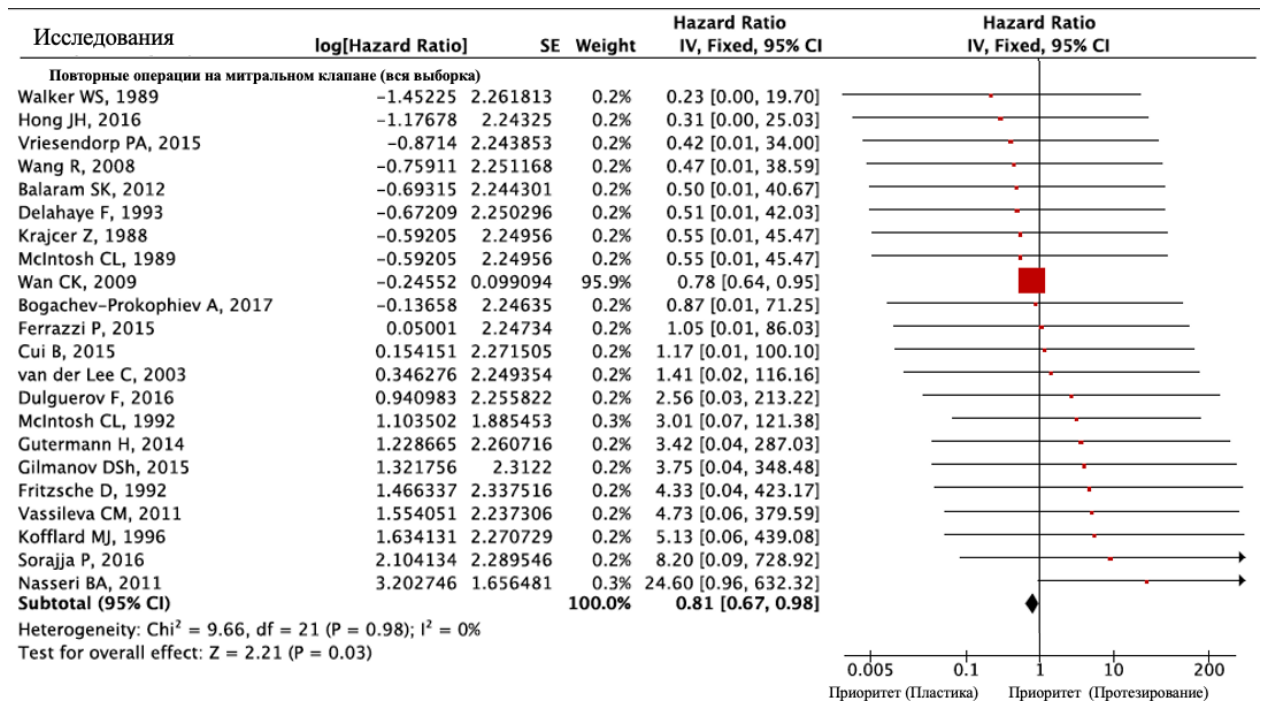


Рисунок 8. Вероятность риска повторной операции на МК в отдаленном периоде после СМ ниже при пластике МК, ВР=0,81 (95% ДИ 0,67-0,98), $I^2=0\%$, $p=0,03$.

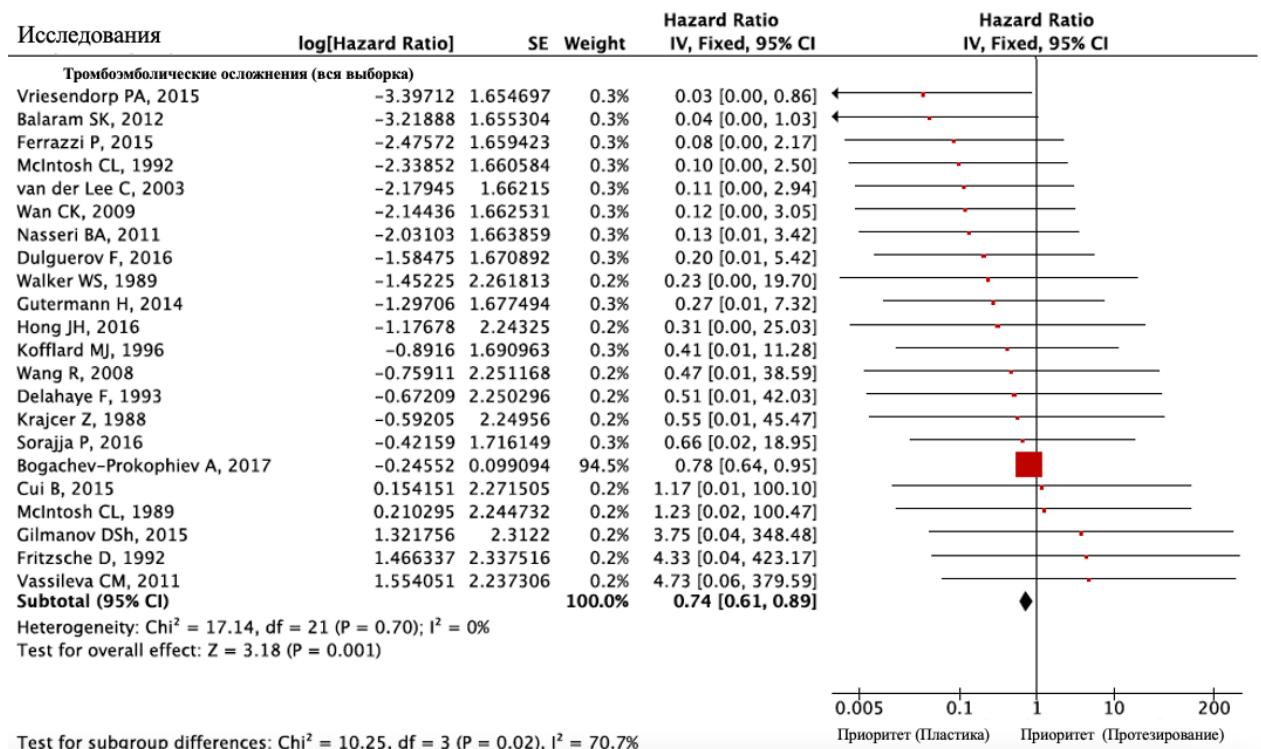


Рисунок 9. Вероятность риска ТЕ-осложнений в отдаленном периоде после СМ ниже при пластике МК, ВР=0,74 (95% ДИ 0,61-0,89), $I^2=0\%$, $p=0,001$.

Трансаортальные вмешательства на подклапанных структурах митрального клапана

С целью сравнения непосредственных хирургических результатов расширенной миоэктомии в сочетании или без вмешательств на подклапанных структурах МК в рандомизированное исследование включено 80 пациентов с обструктивной ГКМП и значимой МН (NCT2492399).

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, $p=0,028$.

После изолированной СМ статистически значимо чаще обнаруживалась гемодинамически 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 ИК и ОА, вследствие наличия остаточной гемодинамически значимой обструкции ВОЛЖ, персистенции САМ-синдрома, а также наличия значимой МН. Двоим пациентам (5,0%) в группе СМ потребовалось выполнение протезирования МК, $p=0,247$ (Таблица 6).

Таблица 6.

Интраоперационные характеристики сравниваемых групп

	СМ+МК, n=40	СМ, n=40	p уровень
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 САМ-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

По данным однофакторного логистического регрессионного анализа невыполнение вмешательства на подклапанных структурах МК (изолированная СМ) оказалось предрасполагающим фактором риска к повторной окклюзии аорты по причине остаточной обструкции ВОЛЖ с ОШ 1,34 и 95% ДИ 1,02-14,51, $p=0,002$.

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 $9,1\pm 2,4$ мм рт ст в группе СМ+МК и $11,5\pm 3,2$ 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 в обеих группах не было.

Пластика «край-в-край» или резекция вторичных хорд митрального клапана

В пилотное исследование набраны 48 пациентов с ГКМП и МН 2-3 степени, рандомизированные в группу СМ с трансаортальной резекцией вторичных хорд или в группу СМ с трансатриальной пластикой МК «край-в-край» (NCT03906734). Первичной точкой исследования определен послеоперационный средний ТМГД, как основной критерий оценки митрального стеноза (Таблица 7).

Данные эхокардиографии до операции и к моменту выписки из стационара

	Группа резекционной пластики, n=24		Группа шовной пластики, n=24		p уровень межгрупповой, Выписка
	Исходно	Выписка	Исходно	Выписка	
ФВ ЛЖ, %	71,8±8,1	63,2±9,2*	74,1±6,4	59,3±5,6*	0,101
КДО ЛЖ, мл	75,9±21,5	95,6±22,6*	73,0±25,9	96,3±27,3*	0,895
Градиент ВОЛЖ, мм рт ст	86,4±26,1	11,1±4,9*	93,0±29,7	15,4±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±1,9	4,7±2,8	4,6±2,2	7,8±3,3*	0,014
Средний ТМГД, мм рт ст	1,9±0,9	2,1±1,6	1,8±0,7	3,9±1,7*	0,013

* p<0,05 при анализе серии исходных данных и перед выпиской.

При анализе первичной точки исследования, шовная пластика МК край-в-край была ассоциирована с более высокими пиковым (7,8±3,3 против 4,7±2,8 мм рт ст, p=0,014) и средним (3,9±1,7 против 2,1±1,6 мм рт ст, p=0,013) ТМГД по сравнению с группой после резекции вторичных хорд передней створки МК (Таблица 7).

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.

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 определялась 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 ТМГД оказались статистически значимо выше в группе шовной пластики – $6,5\pm 2,3$ 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 ($p=0,022$), соответственно. Повторных операций за период наблюдений в обеих группах не было.

Хирургическая абляция фибрилляции предсердий во время септальной миоэктомии

В период с 2011 по 2013гг в исследование включены 45 пациентов с сопутствующей ФП, которым были выполнена сочетанная хирургическая абляция ФП по схеме MAZE IV. 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. 10).

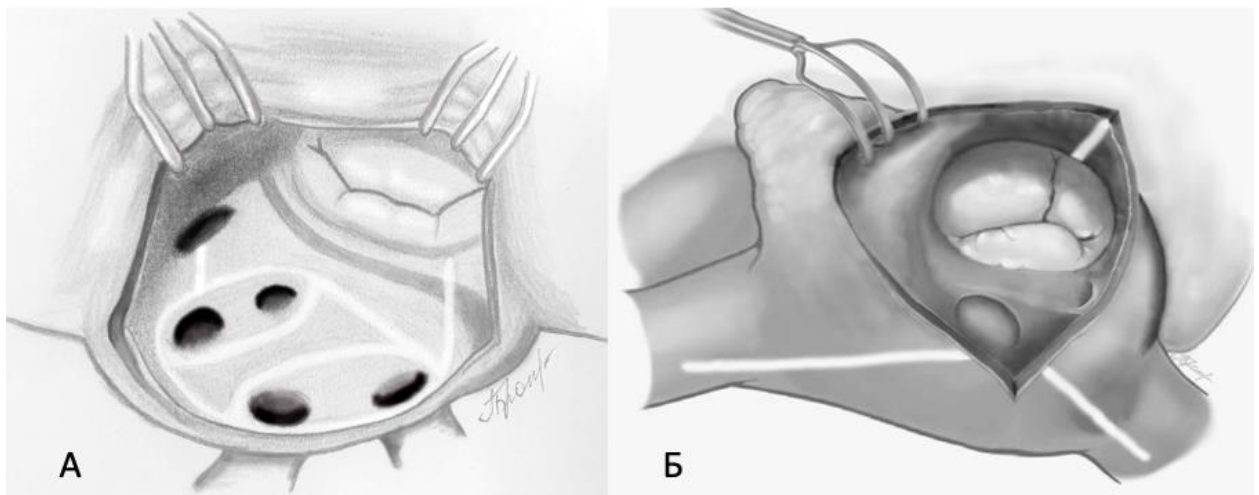


Рисунок 10. А. Схема аблации левого предсердия: изоляция легочных вен по типу «коробочки», дополнительные линии к ушку левого предсердия и фиброзному кольцу митрального клапана. Б. Схема аблации правого предсердия: линии к верхней и нижней полым венам, фиброзному кольцу трикуспидального клапана.

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 ВСС (2,2%) зарегистрирован через 12 мес после миоэктомии.

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 1 год; 82,2% (37 пациентов) через 2 года (рис. 11).

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

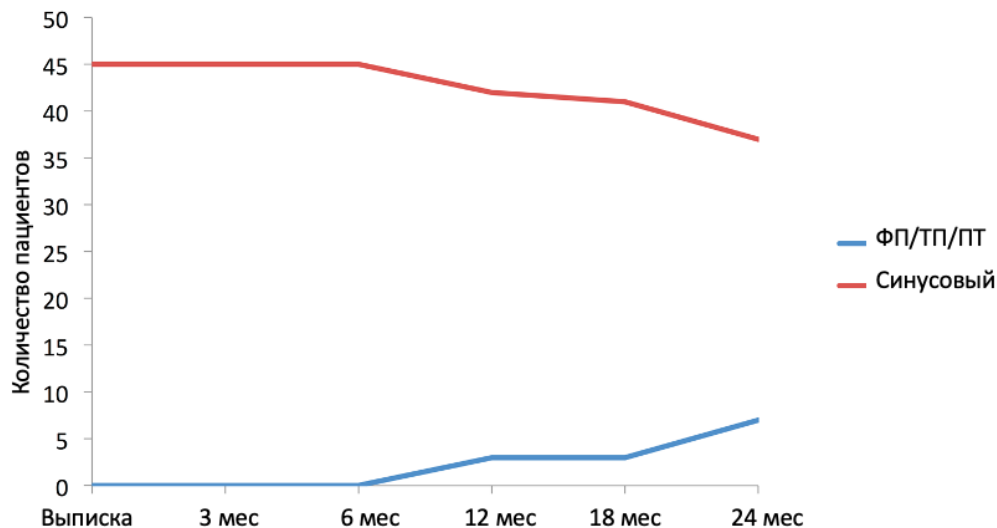


Рисунок 11. Распределение ритма после хирургической аблации ФП и СМ.

При анализе в зависимости от исходной формы ФП не выявлено различий в результатах процедуры MAZE IV между пациентами с пароксизмальной и персистирующей формами ФП на протяжении 24 мес после операции (Рис. 12).

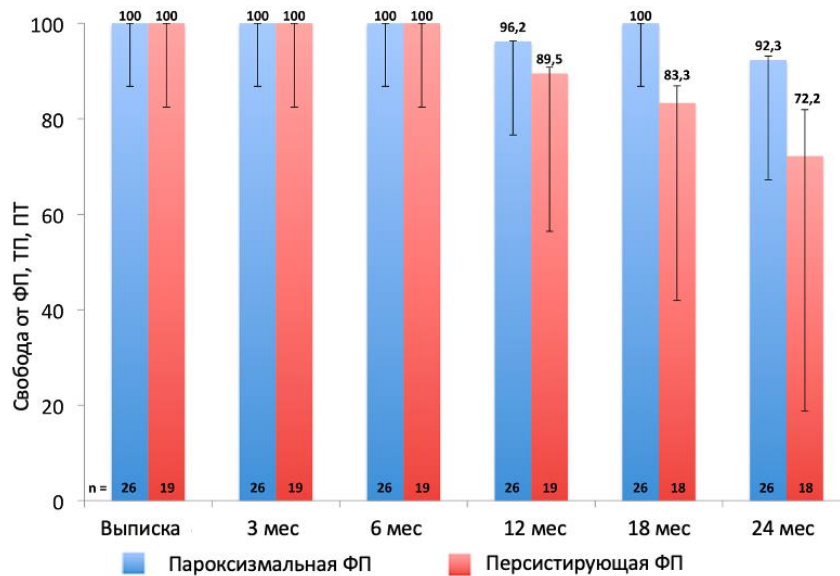
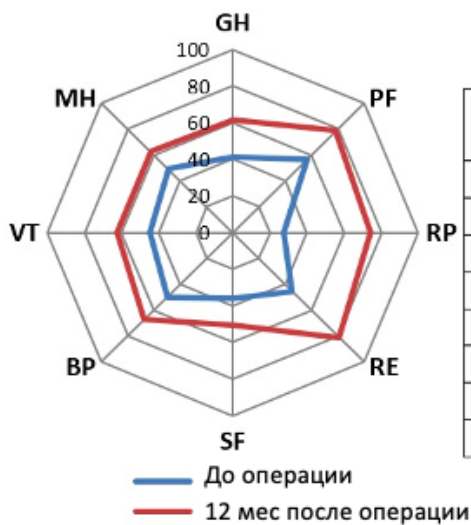


Рисунок 12. Сравнение результатов свободы от ФП, ТП, ПТ после хирургической абляции пароксизмальной и персистирующей ФП и СМ.

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. 13).



	До операции	12 мес после	P
GH	41.5 ± 13.8	61.3 ± 5.1	< 0.001
PF	56.4 ± 26.2	78.6 ± 7.4	< 0.001
RP	27.2 ± 29.6	74.1 ± 13.4	< 0.001
RE	45.2 ± 30.5	81.1 ± 11.1	< 0.001
SF	35.7 ± 7.4	50.3 ± 8.7	< 0.001
BP	49.6 ± 13.7	67.4 ± 11.6	< 0.001
VT	44.5 ± 10.2	62.6 ± 12.3	< 0.001
MH	49.1 ± 6.1	62.5 ± 7.3	< 0.001

Рисунок 13. Оценка качества жизни до и через 12 месяцев после операции. 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.

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. 14).

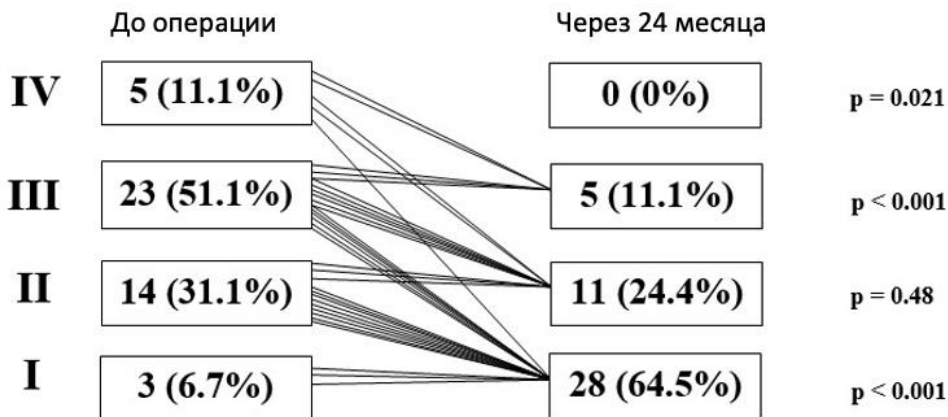


Рисунок 14. Динамика функционального статуса до операции и через 24 месяца после СМ в сочетании с хирургической аблацией ФП.

Септальная миоэктомии и септальная аблация

В проспективное исследование включены 345 последовательно оперированных пациентов, кому выполнялась СМ в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России и 150 последовательно оперированных пациентов, кому выполнялась септальная аблация (СА) в Свердловской областной клинической больнице №1 в период с 2011 по 2017 годы. После проведения псевдорандомизации в соотношении 1 к 1 получено 105 пар пациентов (Таблица 8).

Таблица 8

Дооперационные характеристики пациентов после псевдорандомизации

	Миозектомия, 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
НУНА 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

Девяти пациентам (8,6%) после СМ и десяти (9,5%) пациентам после СА потребовалась имплантация ЭКС ($p=1,000$). Операции СМ и СА приводили к статистически значимому снижению градиента давления ВОЛЖ и тяжести МН в послеоперационном периоде.

После СМ чаще достигалась элиминация МН: один (1,0%) пациент выписан с умеренной МН, случаев выраженной резидуальной МН не было. Для сравнения, в группе СА 12 (11,4%) пациентов выписаны со значимой (2-3 степени) резидуальной МН, в том числе один (1,0%) с тяжелой МН ($p=0,006$).

После СМ резидуальный 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, $p=0,077$. По данным логистического регрессионного анализа исходный градиент давления ВОЛЖ ассоциирован с остаточной обструкцией после СА с ОШ 1,03 (95%ДИ 1,01-1,05), $p=0,018$.

Полнота клинических наблюдений составила 97,1%, средний период – $61,8 \pm 36,2$ мес, в который зарегистрировано 4 и 12 летальных исходов в группах СМ и СА, соответственно. Причины смерти в группе СМ: ТЕ-осложнения в двух случаях, ВСС в двух случаях – через 6 и 7 лет после операции. Причины летальных исходов в группе СА: ВСС в трех случаях, инфаркт миокарда в двух случаях, ТЕ-осложнения в двух случаях, некардиальные причины в двух случаях, неизвестные причины в трех случаях. Кумулятивные 5-летние риски ВСС после СМ и СА составили 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%, соответственно, $p=0,157$. При анализе конкурирующего риска смерти по другим причинам коэффициент сВР ВСС для СА составил 0,8 (95%ДИ 0,1-8,5), $p=0,868$.

Значения оценок Каплана-Майера частоты выживания 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. 15). Регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса не выявил предикторов отдаленной летальности, несмотря на большую абсолютную частоту летальных исходов после СА, для которой коэффициент сВР составил 1,8 (95%ДИ 0,5-5,7), $p=0,353$.

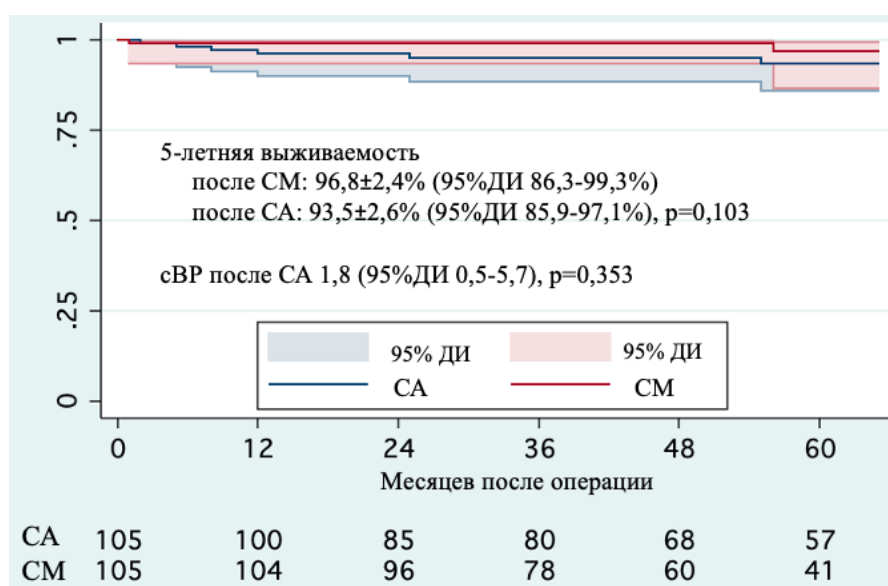


Рисунок 15. Общая выживаемость пациентов после СМ и СА.

Оба метода лечения в ближайшем периоде наблюдений продемонстрировали улучшения функционального статуса, однако, доля пациентов III-IV ФК по NYHA через 12 мес после СА статистически значимо больше, чем после СМ – 6 (6,4%) против 0%, соответственно, $p=0,041$.

Данные о повторных операциях, ассоциированных с первичной СМ или СА, выполненных в течение периода наблюдений, представлены в Таблице 9.

Таблица 9

Повторные операции и интервенции после псевдорандомизации

	СМ, n = 105	СА, n = 105
Транскатетерное закрытие ДМЖП, n(%)	1 (1,0)	-
Хирургическое закрытие ДМЖП, n(%)	1 (1,0)	-
Протезирование МК, n(%)	-	1 (1,0)
Септальная миоэктомия, n(%)	-	4 (3,8)
Септальная абляция, n(%)	-	19 (9,5)
Всего, n(%)	2 (1,9)	15 (14,3)

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 $98,1 \pm 1,4\%$ (95%ДИ 92,5-99,5%) и $84,4 \pm 4,0\%$ (95%ДИ 74,7-90,6%) после СА, $p=0,023$ (Рис.16). 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), $p=0,020$.

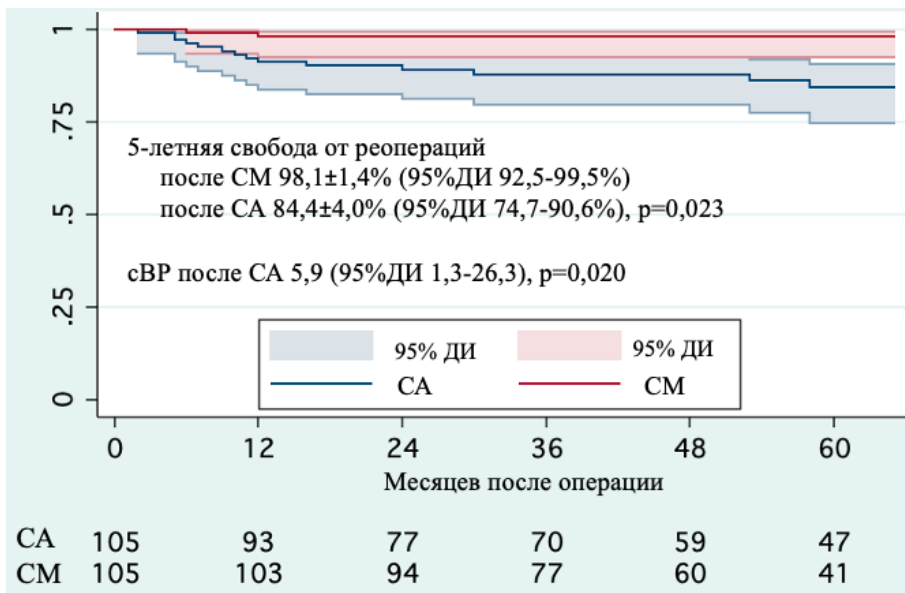


Рисунок 16. Кумулятивный риск повторных операций после CM и CA.

Полнота ЭхоКГ наблюдений составила 86% (87 для CM и 94 для CA), для статистического анализа после псевдорандомизации отобраны 81 парных наблюдений. Резидуальный градиент давления ВОЛЖ после CM оказался достоверно ниже – 16 (Q1-Q3 11-20) мм рт ст, чем после CA – 23 (Q1-Q3 15-59) мм рт ст, $p < 0,001$. Доля пациентов с гемодинамически значимой обструкцией ВОЛЖ (более 30 мм рт ст) оказалась больше в группе CA – 40,4% против 5,7% в группе CM, $p < 0,001$. Доля пациентов с клинически значимой обструкцией ВОЛЖ (более 50 мм рт ст) оказалась выше после CA – 27,7% против 1,1 в группе CM, $p < 0,001$. Частота обнаружения гемодинамически значимой МН (2 или 3 степени) оказалась выше в группе CA – 10,6% против 1,1% в группе CM, $p = 0,016$.

Заключение

По итогам диссертационной работы в ходе проведенных семи клинических исследований и мета-анализа на принципах доказательной медицины решена научная проблема – оптимизирована стратегия хирургического лечения пациентов с ГКМП с позиции лучшей эффективности и безопасности. На основании полученных новых научно обоснованных решениях и практических рекомендациях не заканчивается изучение хирургического лечения ГКМП. Перспективные исследования будут направлены на совершенствование

клинических рекомендаций, повышение классов рекомендаций и уровней доказательности данных, смещение трендов на более раннее хирургическое лечение, в том числе асимптомных пациентов низкого хирургического риска до прогрессирования сердечной недостаточности; дальнейшее развитие одномоментной хирургии МК и нарушений ритма сердца; МРТ-технологий при планировании хирургического лечения. Особой осторожности требует оценка результатов медикаментозной терапии ингибиторами сердечного миозина. Учитывая генетическую детерминированность заболевания, требуется дальнейшее изучение в этой области; будущие исследования помогут разработать шкалу оценки рисков и персонифицированные методы профилактики ВСС после хирургического лечения. В России актуальной задачей на ближайшие годы является создание национального регистра ГКМП взрослых пациентов.

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, I2=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 миоэктомии 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 ± 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 миоэктомия 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 миоэктомии 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 миоэктомии 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 миоэктомии при отсутствии анатомических предпосылок для выполнения повторной миоэктомии 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 работ, опубликованных по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук:

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 аблации 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 XUPVKU.

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.