

На правах рукописи

Налимов Константин Александрович

**СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ДИСКРЕТНЫХ СУБАОРТАЛЬНЫХ СТЕНОЗОВ У ДЕТЕЙ**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2017

Работа выполнена в Центре новых хирургических технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Научный руководитель:

Горбатов Юрий Николаевич, доктор мед. наук, профессор

Официальные оппоненты:

1. Ким Алексей Иванович, заведующий отделением реконструктивной хирургии новорожденных и детей первого года жизни с врожденными пороками сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор мед. наук.

2. Синельников Юрий Семенович, главный врач Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Пермь), доктор мед. наук.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", г. Кемерово.

Защита состоится 05.09.2018 г. на заседании диссертационного совета Д 208.063.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Адрес: 630055, Новосибирск, Речкуновская, 15;

e-mail: ds_meshalkin@yandex.ru; http://www.meshalkin.ru/dis_council;

s_alsov@meshalkin.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Автореферат разослан 15.05.2018 г.

Ученый секретарь совета по защите докторских и кандидатских диссертаций
доктор мед. наук,

С.А. Альсов

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1. АВ – атриовентрикулярная
2. АоК – аортальный клапан
3. АоН – аортальная недостаточность
4. АоСт – аортальный стеноз
5. ВОЛЖ (ВТЛЖ) – выводной отдел (тракт) левого желудочка
6. ВПС – врожденный порок сердца
7. ГрД – градиент давления
8. ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
9. ДСубАоСт – дискретный субаортальный стеноз
10. ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
11. КДО – конечный диастолический объем
12. ЛЖ – левый желудочек
13. МЖП – межжелудочковая перегородка
14. ММ ЛЖ/иММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка/индекс
15. ППТ – площадь поверхности тела
16. РгОГК - рентгенография органов грудной клетки
17. ТрК – трикуспидальный клапан
18. УО – ударный объем
19. ФВ – фракция выброса
20. ФК АоК – фиброзное кольцо аортального клапана
21. ХСН – хроническая сердечная недостаточность
22. ЭКГ – электрокардиография
23. ЭКС – электрокардиостимулятор
24. ЭхоКГ – эхокардиография

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. СубАоСт является относительно редким ВПС и составляет до 1% всех врожденных аномалий [Белозеров Ю.М., 2004; Спринджук М.В., 2012; Bejiqi R. et al., 2016; Poncelet A.J. et al., 2017]. Частота сочетания с другими ВПС составляет до 71% [Илендеева Н.В., Павхун Т.В., 2016; Караськов А.М. и др., 2003; Choi J.Y., Sullivan I.D., 1991]. Данная патология включает широкий спектр изменений – от дискретной фиброзной мембраны до туннельной обструкции [Караськов А.М. и др., 2003; Kelly D.T. et al., 1972; Van der Linde D. et al., 2013].

При ДСубАоСт чаще всего выполняется трансортальное иссечение фиброзной мембраны. По данным разных авторов, летальность в отдаленном периоде после хирургического устранения субаортальной обструкции близка к нулю [Орлов В.Е., Белоусов Ю.В., 2013; Mashari A., Mahmood F., 2016; Rodriguez-Caulo E. et al., 2013]. Однако рестеноз ВОЛЖ в последующем развивается с частотой до 35%, что служит основанием проведения исследований, направленных на научное обоснование и разработку дополнительных методов хирургического лечения рассматриваемой патологии [Bayburt S. et al., 2016; Geva A. et al., 2007; Hirata Y. et al., 2009; van der Linde D. et al., 2015; Coleman D.M. et al., 1994; Brauner R. et al., 1997].

Степень разработанности темы. Помимо банальной резекции обструкции, было предложено выполнять ограниченную или обширную миектомию МЖП [Cain T. et al., 1984]. По мнению ряда авторов, использование этого варианта вмешательства при всех вариантах ДСубАоСт снижает частоту рецидивов за счет ремоделирования ВОЛЖ и восстановления геометрических характеристик ЛЖ [Подзолков В.П. и др., 2015; Ohye R.G. et al., 2002; Oliver J.M. et al., 2001; Shen L. et al., 2017]. Parry A.J. et al. (1999) при сравнении хирургического лечения ДСубАоСт, кроме уменьшения частоты развития рестеноза, выявили снижение риска развития аортальной регургитации у пациентов, которым изолированная резекция субаортальной мембраны

дополнялась выполнением агрессивной миэктомией МЖП [Serraf A. et al., 1999]. В противоположность этому в некоторых исследованиях не было выявлено существенных различий ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения ДСубАоСт при сравнении в группах больных, которым выполнялась либо не выполнялась миэктомия [Donald J.S. et al., 2017; Geva A. et al., 2007].

Таким образом, в настоящее время не выработано однозначного мнения по поводу необходимости выполнения дополнительной миэктомии в области МЖП при хирургическом лечении субаортальной обструкции. Не сформулированы критерии, определяющие показания к применению этого дополнительного вмешательства. Вышеизложенное обусловлено низкой частотой встречаемости изучаемой патологии и частым ее сочетанием с другими ВПС, что, с одной стороны, осложняет изучение и оценку клинической эффективности хирургического лечения данной аномалии, с другой – определяет высокую актуальность поиска оптимальных вариантов оперативных вмешательств при ДСубАоСт. С позиции вышеизложенного сформулированы цель и задачи исследования.

Цель исследования – сравнить результаты различных методов хирургического лечения дискретных субаортальных стенозов у детей.

Задачи исследования:

1. Осуществить сравнительную оценку непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения дискретных субаортальных стенозов в зависимости от метода хирургической коррекции (изолированной резекции и резекции в сочетании с миэктомией межжелудочковой перегородки в области выводного отдела левого желудочка).

2. Проанализировать результаты хирургического лечения дискретных субаортальных стенозов и выявить основные факторы развития рестеноза выходного тракта левого желудочка в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах.

Научная новизна исследования. Впервые осуществлена оценка результатов лечения ДСубАоСт у детей с высокой степенью достоверности в зависимости от использованного метода хирургического лечения. При этом показано, что септальная миэктомия, выполняемая в ходе хирургического лечения СубАоСт, является безопасной процедурой, и ее осуществление не приводит к увеличению частоты специфических осложнений в ближайшем и отдаленном периодах после операции. Впервые определены показания к выполнению дополнительной миэктомии МЖП ВОЛЖ при устранении ДСубАоСт.

Практическая значимость работы. Проведенное комплексное исследование пациентов детской возрастной группы с СубАоСт в пред- и постоперационном периодах с учетом выбранной операционной техники с применением современных методов диагностики позволяет определить оптимальный метод хирургического лечения данной патологии. Доказана безопасность проведения дополнительной миэктомии при хирургическом лечении больных с ДСубАоСт и обоснованы показания к выполнению. Предложена схема для расчета глубины мышечной резекции МЖП при наличии локальной гипертрофии МЖП с «выпячиванием» в просвет ВОЛЖ. Учет описанных в работе факторов развития рестеноза в послеоперационном периоде будет способствовать снижению частоты выполнения повторных оперативных вмешательств у данной категории больных и, в конечном счете, повышению уровня качества жизни прооперированных пациентов.

Достоверность выводов и рекомендаций. Достаточная мощность исследования (0,8) и количество клинических наблюдений (64 пациентов), использование высокоинформативных и современных методик, комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки и современного программного компьютерного обеспечения является свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Краткая характеристика клинического материала (объекта исследования) и научных методов исследования. В работе использованы данные 163 пациентов с ДСубАоСт в возрасте до 18 лет с нормальной сегментарной анатомией по Ван Праагу, подвергшихся оперативному лечению в период с 2000 по 2013 гг. в Центре детской кардиохирургии и хирургии новорожденных детей ФГБУ «НМИЦ имени академика Е.Н. Мешалкина». Пациенты с унивентрикулярной гемодинамикой, с пороками развития конотрункуса, с идеопатической гипертрофической кардиомиопатией и диффузным СубАоСт не рассматривались.

Из 168 больных с ДСубАоСт после применения критериев не включения осталось 104 пациента. Они, в свою очередь, были разделены на две группы сравнения: в первую группу были включены 70 пациентов с изолированной резекцией дискретной субаортальной обструкции; во вторую – 34 пациента, которым резекция стенозирующих элементов ДСубАоСт дополнялась выполнением миэктомии МЖП ВОЛЖ. В дальнейшем был применен метод «псевдорандомизации» (propensity score matching) для максимальной сопоставимости двух групп. В результате получилось две когорты (основная и контрольная) по 32 человека (рис.1).

В качестве первичных конечных точек исследования использовали:

1) развитие рестеноза в отдаленном послеоперационном периоде с пиковым ГрД свыше 50 мм рт. ст. или средним ГрД свыше 30 мм рт. ст. на уровне обструкции;

Гипотеза в отношении первичных точек: различия в группах в зависимости от применяемой методики (обычной резекции и резекции в сочетании с септальной миэктомией) существуют. При $p > 0,05$ гипотеза не отклоняется, при $p < 0,05$ – отклоняется и принимается альтернативная гипотеза о наличии межгрупповых различий.

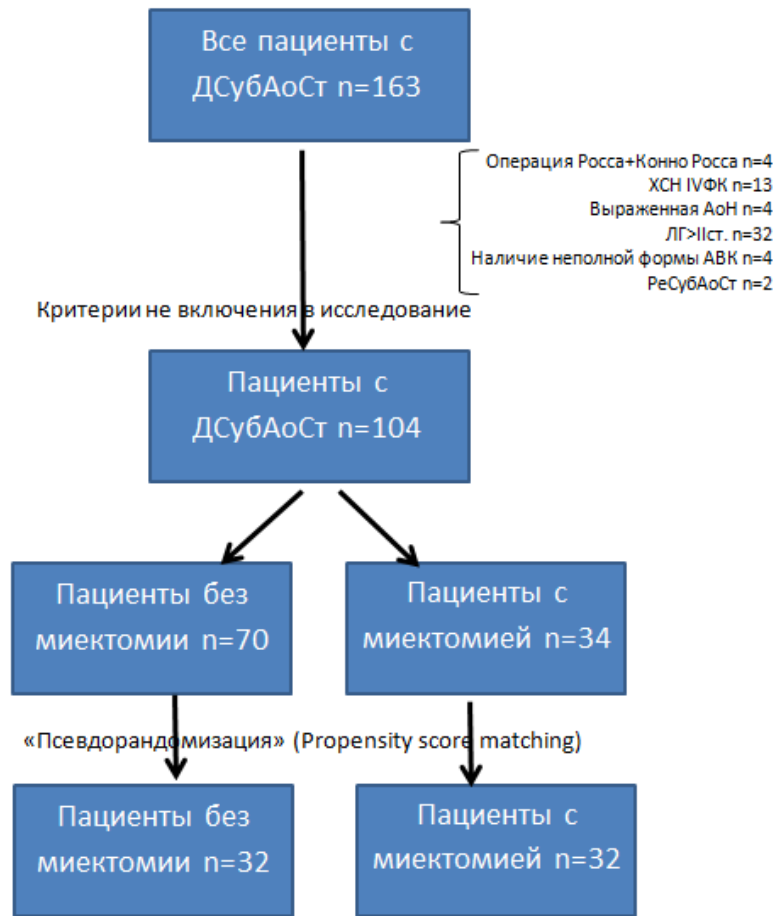


Рисунок 1. Дизайн исследования

В качестве вторичных точек использовали:

- 1) выполнение реоперации по поводу резидуального СубАоСт;
- 2) развитие значимой АоН (умеренной и выраженной).

Гипотеза в отношении вторичных точек: различия в группах в зависимости от применяемой методики (обычной резекции и резекции в сочетании с септальной миектомией) существуют. При $p > 0,05$ гипотеза не отклоняется, при $p < 0,05$ – отклоняется и принимается альтернативная гипотеза о наличии межгрупповых различий.

Сроки оценки изучаемых показателей больных, включенных в исследование:

- 1) дооперационный период;

2) послеоперационный период:

- 1-15 сутки; - 12 мес.; - 24 мес.; > 24 мес.

В соответствии с задачами исследования был выполнен анализ результатов хирургического лечения всех 163 оперированных пациентов с ДСубАоСт, при этом выявлены факторы риска развития рестеноза. Кроме того, изучены особенности течения АоН и спектр повторных оперативных вмешательств. У части пациентов были оценены некоторые геометрические показатели ВОЛЖ, полученные при проведении ЭхоКГ а также влияние этих параметров на хирургическую тактику и результаты коррекции ДСубАоСт.

Всем пациентам до операции проведено стандартное обследование, включающее клинический статус, основные лабораторные и инструментальные методы диагностики: РгОГК, ЭКГ, трансторакальная ЭхоКГ. Полученные данные проанализированы и изложены в работе.

Составление базы данных и их статистическая обработка выполнена с применением пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Метод «псевдорандомизации» (propensity score matching) выполнялся в программе Stata 13 (StataCorp, USA).

Нормальность распределения признака оценивали с помощью гистограммы распределения признака, а также критериев Шапиро–Уилка. При нормальном распределении количественного признака результаты представлены в виде $M \pm B$, где M – среднее значение, B – среднеквадратическое отклонение. При Гауссовом распределении для статистической обработки применяли параметрические методы (t- критерий Стьюдента).

Для количественных признаков с неправильным распределением использовали медиану (Me) и межквартильный интервал. При этом значения представляли в виде $Me (Q_{25}, Q_{75})$ – 25-го и 75-го процентилей. При сравнении значений групп с неправильным распределением использовали непараметрические критерии: U-критерий Манна-Уитни (для несвязанных выборок).

При сравнении групп по качественным признакам использовался критерий χ^2 Пирсона после построения таблиц сопряженности. При исследовании влияния хирургического метода на время до наступления точек (первичных и вторичных) использовался регрессионный анализ с применением лог-рангового критерия. Процедура Каплана-Мейера или процедура выживания (англ. Kaplan-Meier estimator) применялась для оценки свободы до наступления точки исследования. Для выявления факторов риска развития определенного исхода использовался однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса.

Проводили также поиск статистических взаимосвязей между изучаемыми показателями путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (r). Величину уровня значимости p принимали равной 0,05.

Использованное оснащение, оборудование и аппаратура.

ЭКГ исследование проводилось на аппаратах «Cardiovit AT-2» (Schiller AG, Швейцария) в 12 отведениях: трех стандартных (W. Einthoven), трех усиленных униполярных (E. Goldberger) и шести униполярных грудных отведениях (F. Wilson). Обзорная РгОГК производилась на установке «Вассага» (Apelem DMS Group, Франция. При проведении ультразвуковой диагностики проводили, как правило, трансторакальную одно- и двухмерную ЭхоКГ с доплерографией на аппаратах «VIVID 7» (General Electric MS, США). Для трансторакального исследования использовались дуплексные секторальные датчики с частотой 3,5; 5,0; 7,5 МГц. Для чреспищеводного исследования использовался детский трансэзофагеальный биплановый датчик 7,0-7,5 МГц.

Личное участие автора в получении результатов. Автором самостоятельно разработаны дизайн и программа исследования, диссертант принимал участие в обследовании, ведении и хирургическом лечении детей с ДСубАоСт. Автор освоил методы, применяемые для получения и оценки результатов, выполнил статистический анализ и описание результатов

основных клинических, инструментальных и лабораторных исследований, сформулировал выводы и основные положения, выносимые на защиту.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав результатов собственных исследований и обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 26 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 207 библиографических источников, в том числе 39 отечественных и 168 иностранных публикаций.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Выполнение дополнительной резекции межжелудочковой перегородки при хирургическом лечении дискретных субаортальных стенозов является безопасной процедурой, не приводящей к увеличению частоты специфических осложнений.

2. Септальная миэктомия не способствует снижению риска развития рестеноза в ближайшем и отдаленном периоде после операции, а также количества реопераций по устранению повторных обструкций выводного отдела левого желудочка и аортальной недостаточности в отдаленном послеоперационном периоде.

3. В качестве предикторов развития рестеноза выходного тракта левого желудочка в послеоперационном периоде следует рассматривать сращение стенозирующих элементов со створками аортального клапана, уровень непосредственного послеоперационного градиента давления (результат многофакторного регрессионного анализа Кокса). Эти факторы могут рассматриваться в качестве показаний к проведению дополнительной миэктомии при хирургическом лечении больных с дискретным субаортальным стенозом.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Для оценки результатов хирургического лечения пациентов с ДСубАоСт в зависимости от используемого метода проводился сравнительный анализ двух групп численностью по 32 человека: в первой выполнялась изолированная резекция субаортальной мембраны, во второй – резекция подклапанного стеноза дополнялась выполнением миеэтомии МЖП в области ВОЛЖ.

Характеристика сравниваемых групп пациентов.

Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, массе тела, росту, ППТ, значениям дооперационного пикового и среднего ГрД, толщине МЖП, ММ ЛЖ и др. (таб. 1). ХСН у пациентов обеих групп соответствовала I-IIА стадиям по классификации Стражеско-Василенко и I-III функциональный класс по Нью-Йоркской классификации (NYHA). Сравнение частоты выявления различных классов ХСН не выявило статистически значимых различий, значение $p=0,94$ (метод χ^2 Пирсона).

Умеренная недостаточность АоК в 1-й группе больных наблюдалась в 2-х случаях (5,7%), во 2-й группе значимой АоН (от умеренной до выраженной) выявлено не было. Стеноз АоК, в связи с которым проводилась пластика клапана, в 1-й группе отмечен в четырех случаях (11,4%), во 2-й – в одном (3,1%).

Из сопутствующих ВПС чаще других встречались ДМЖП и КоАо, в большинстве случаев эта патология корригировалась ранее. Достоверных различий по частоте встречаемости сопутствующей врожденной патологии сердца и сосудов в сравниваемых группах больных выявлено не было.

Таблица 1

Анализ антропометрических и эхокардиографических показателей в сравниваемых группах (сравнение методом Манна-Уитни)

Характеристики	1-я группа (n=32)			2-я группа (n=32)			p
	Me	Q ₂₅	Q ₇₅	Me	Q ₂₅	Q ₇₅	
Возраст, лет	8,1	4,9	13,6	7,4	5,2	12,6	0,94
Рост, см	133	110	154	127,5	110,5	149	0,93
Масса тела, кг	29	16,6	42	27,8	20	41	0,57
ППТ, м ²	1,03	0,72	1,36	0,99	0,79	1,25	0,68
Пиковый ГрД	71	60	80	66	53	81	0,45
Средний ГрД	36	28	37	34	28	50	0,54
ФВ, %	77	74	79	76	72	79	0,45
УО, мл	44,6	32	60	39	30	50	0,52
КДО ЛЖ, мл	61	43,1	76	55	42	73	0,96
иКДО ЛЖ, мл/м ²	58	49,6	66,5	54,5	45,1	63,7	0,51
ЗСЛЖ, см	0,9	0,7	1,2	0,9	0,7	1,1	0,87
МЖП, см	0,9	0,7	1,2	1	0,8	1,3	0,86
ММ ЛЖ, г	96	58	165	81	70	159	0,66
иММ ЛЖ, г/м ²	97	77	136	93	79	123	0,95

Техника хирургической коррекции дискретного субаортального стеноза. В качестве доступа к сердцу использовали срединную стернотомию. При подключении аппарата искусственного кровообращения выполняли аортальную и бикавальную канюляцию. Кардиоплегия выполнялась в корень аорты или же отдельно в устья коронарных артерий при наличии выраженной АоН.

Доступом к ВОЛЖ служила поперечная аортотомия сразу над синусами Вальсальвы. После этого оценивали АоК и подклапанную зону. Далее осуществляли полное удаление элементов, вызывающих субаортальную обструкцию, с обращением внимания на «опасную» зону МЖП, ограниченную проекцией крепления 1/3 некоронарной, 2/3 правой коронарной створки и комиссурой между ними. Удаление ткани подклапанной обструкции выполнялось с использованием обычного иссечения либо «тупой» отслойки. Техника последней заключается в рассечении мембраны до стенки МЖП, затем

последовательного ее отслоения. «Острая» резекция выполняется лишь в тех местах, где ткань, вызывающая обструкцию, не удаляется подобным способом, а также в области передней створки митрального клапана, при наличии высокого риска ее перфорации при «тупом» способе удаления стенозирующих элементов.

Резекцию МЖП (миэктомию) выполняли в проекции комиссуры между коронарными створками, при этом высекали эндокард с миокардом трапециевидной формы. Ширина резецируемого участка составляла 5-10 мм, глубина – 5-8 мм (рисунок 1). Сначала скальпелем выполняли два параллельных разреза глубиной 5-8 мм, протяженностью от подклапанной зоны (на расстоянии 4-5 мм от фиброзного кольца АоК) вниз до уровня папиллярной мышцы митрального клапана. Затем ножницами высекали миокард МЖП.

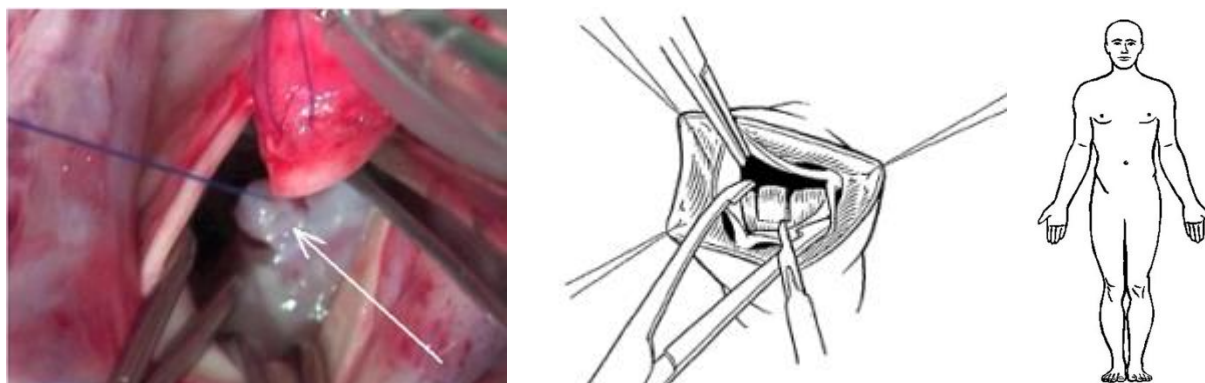


Рисунок 1. Миэктомия межжелудочковой перегородки выводного тракта левого желудочка: слева – интраоперационное фото (стрелкой указана часть резецируемой перегородки), справа – схематическое изображение [Ohye R. et al., 2002]

Смещение зоны резекции в сторону правой коронарной створки опасно повреждением проводящей системы сердца с развитием нарушений ритма в виде полной АВ блокады в послеоперационном периоде. Решение в пользу

проведения дополнительной миэктомии МЖП принималось оперирующим хирургом во время операции. Основанием для ее выполнения могла служить визуально определяемая остаточная обструкция в ВОЛЖ либо предпочтение хирурга выполнению данного варианта вмешательства.

Результаты хирургического лечения в сравниваемых группах.

Морфологическая характеристика субаортальных мембран в сравниваемых группах представлена в таблице 2. Из таблицы видно, что в группе с дополнительно проводимой миэктомией фибромышечная структура стенозирующих элементов встречалась несколько чаще (66% против 59%), чем в группе с изолированной резекцией субаортальной мембраны. По форме подклапанные мембраны были разделены на полулунные и циркулярные. Первые чаще наблюдались у больных группы I (44% против 34%), последние, напротив – во II группе (66% против 56%). Однако статистически значимых различий при этом выявлено не было при сравнении значений по критерию χ^2 Пирсона: при сравнении по форме и структуре мембран значение p составило 0,4 и 0,6 соответственно.

Таблица 2

Морфологическая характеристики субаортального стеноза в сравниваемых группах

Группа	Полулунная форма		Циркулярная форма	
	Фиброзная	Фибромышечная	Фиброзная	Фибромышечная
I	6 (19%)	8(25%)	7(22%)	11(34%)
II	3(9%)	8(25%)	8(25%)	13(41%)

Анализ частоты развития послеоперационных осложнений показал, что в группах сравнения ятрогенного ДМЖП не отмечалось. В группе I в послеоперационном периоде в 2 случаях (5,7%) развилась полная атриовентрикулярная блокада, после которой потребовалась имплантация ЭКС (таб. 3). В группе II отмечен 1 случай (3,1%) подобного осложнения. Другие осложнения – гидроперикард, гидроторакс и кровотечение – не специфичны и

не связаны с характером внутрисердечного этапа операции. Значимых межгрупповых отличий по частоте всех осложнений раннего послеоперационного периода выявлено не было.

Таблица 3

Частота развития осложнений в раннем послеоперационном периоде
(сравнение методом χ^2 Пирсона)

Осложнения		1-я группа (n=32)	2-я группа (n=32)	p
Нарушения ритма сердца	Полная АВ блокада с имплантацией ЭКС	2 (6,3%)	1 (3,1%)	0,55
	Преходящая полная АВ блокада	1 (3,1%)	2 (6,3%)	0,55
	Полная блокада левой ножки пучка Гисса	2 (6,3%)	1 (3,1%)	0,55
Гидроперикард, потребовавший выполнение дренирования		1 (3,1%)	3 (9,3%)	0,30
Гидроторакс, потребовавший выполнение пункции или дренирования		-	1 (3,1%)	0,31
Кровотечение, потребовавшее проведение хирургического гемостаза		1 (3,1%)	-	0,31

При сравнении пикового ГрД в ближайшем послеоперационном периоде в двух группах статистически значимых различий не выявлено ($p=0,14$), не обнаружено таких различий и при сравнении значений непосредственного среднего ГрД, $p=0,42$ (таб. 4).

Статистически значимые различия при сравнении показателей групп пациентов наблюдались по длительности ИК ($p=0,04$), при этом значение этого показателя во II группе оказались выше. Увеличение длительности ИК не повлияло на время отлучения от ИВЛ и длительность нахождения пациентов в стационаре в послеоперационном периоде.

Таблица 4

Непосредственные результаты хирургического лечения дискретных субаортальных стенозов (сравнение методом Манна-Уитни)

Показатель	I группа (без миектомии)			II группа (с миектомией)			P
	Me	Q ₂₅	Q ₇₅	Me	Q ₂₅	Q ₇₅	
Послеоперационный пиковый ГрД, мм рт.ст.	20	14	25	18	12	21	0,19
Послеоперационный средний ГрД, мм рт. ст.	9	6	11	8	5	10	0,55
ФВ, %	75	72	79	74	70	78	0,48
иКДО ЛЖ, мл/м ²	44	37	59	46	42	55	0,41
Время окклюзии Ao, мин	37	30	47	42	34	58	0,12
Время ИК, мин	59	53	76	76	55	112	0,04
Время экстубации, ч	6	4	9	6	4	7	0,78
Время от операции до выписки, дней	10	9	14	10	8	12	0,57

В сравниваемые группы не включали пациентов с выраженной AoН. Умеренная AoН в первой группе была зафиксирована в двух случаях (5,7%), во второй группе значимой недостаточности AoК выявлено не было. Сращение ткани субаортальной обструкции со створками AoК в первой группе отмечалось у 7 (21,9%) больных, во второй группе – в 7 (21,9%) случаях. В этих ситуациях использовалась техника прецизионного отсечения ткани, способствующей обструкции ВОЛЖ, от створок клапана. После резекции подклапанной мембраны и отделения ее от створок AoК в ближайшем послеоперационном периоде не было отмечено увеличения выраженности AoН ни у кого из больных. Кроме того, в связи с наличием сопутствующего AoСт, в первой группе необходимость выполнения комиссуротомии клапана возникала в трех случаях и во второй – в одном случае. В связи с невозможностью выполнения клапансохраняющей операции в первой группе потребовалось протезирование AoК механическим протезом. У этих пациентов увеличения AoН также зафиксировано не было. У двух пациентов первой группы с

исходно умеренной АоН в послеоперационном периоде наблюдалось уменьшение степени АоН до незначительной.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий по показателям пикового и среднего ГрД в ближайшем послеоперационном периоде, а также по частоте специфических операционных осложнений (повреждений проводящих путей сердца и перфорации МЖП) в сравниваемых группах. Следовательно, применение дополнительной миэктомии ВОЛЖ при хирургическом лечении ДСубАоСт существенно не влияет на непосредственные результаты оперативного лечения этой патологии.

В таблице 5 приведены значения ГрД на уровне ВТЛЖ через 12 и 24 мес. после выполнения первичной операции устранения субаортальной обструкции больным, включенным в исследование. Как видно, пиковый ГрД на I этапе (12 мес.) исследования в первой группе составил 19 (14,25), во второй – 20 (14,27). На II этапе (24 мес.) исследования в первой группе значение данного показателя составило 22 (18,32), во второй – 24,5(19,5;35). Статистически значимых межгрупповых различий уровней пикового и среднего ГрД выявлено не было.

В послеоперационном периоде через 12 мес. после вмешательства субаортальный рестеноз с пиковым ГрД 53 мм рт.ст и средним ГрД 26 мм рт.ст. был зафиксирован у одного пациента (2,8%) из первой группы. Первичное устранение подклапанной обструкции в сочетании с аортальной комиссуротомией у этого больного в связи с наличием клапанного АоСт, было выполнено в возрасте 5,5 лет. Повторное оперативное вмешательство по устранению резидуальной обструкции на I этапе исследования ему не проводилось, пациент находился под динамическим наблюдением.

Таблица 5

Результаты хирургического лечения в группах сравнения (сравнение методом Манна-Уитни)

Показатель	Период наблюдения	I группа (без миэктомии)			II группа (с миэктомией)			P
		Me	Q ₂₅	Q ₇₅	Me	Q ₂₅	Q ₇₅	
Пиковый ГрД, мм рт.ст.	12 мес. (I этап)	19	14	25	20	14	27	0,90
Средний ГрД, мм рт.ст.		9	6	13	8	6	12	0,59
Пиковый ГрД, мм рт.ст.	24 мес. (II этап)	23	18	32	25	20	35	0,58
Средний ГрД, мм рт.ст.		11	8	17	12	10	18	0,79

На II этапе исследования (24 мес.) рестеноз в первой группе был выявлен у пяти детей (14,3%), во второй группе – у двух (6,3%). Реоперация по устранению резидуального СубАоСт на этом этапе была выполнена одному пациенту из первой группы с пиковым ГрД на уровне ВОЛЖ 88 мм рт.ст. Обструкция была вызвана наличием валика из фиброзной ткани, а также концентрической гипертрофией мышц ВОЛЖ. Ребенку проведена модифицированная операция Конно с резекцией стенозирующих элементов ВОЛЖ и его расширением заплатой из ксеноперикарда. Послеоперационный период протекал без осложнений, нарушений ритма в виде полной АВ блокады не отмечалось, остаточный пиковый ГрД на уровне ВТЛЖ составил 30 мм рт.ст. Остальным пациентам оперативные вмешательства в послеоперационном периоде от 12 до 24 мес. не выполнялись, за ними продолжено наблюдение.

Также был выполнен анализ свободы от возникновения рестеноза в группах сравнения в более позднем послеоперационном периоде (более 24 мес.). Из рис. 2 видно, что для группы пациентов, которым выполнялась дополнительная септальная миэктомия, характерна большая свобода от рестеноза. В то же время, при исследовании влияния миэктомии на время до наступления рестеноза с использованием логарифмического рангового

критерия, статистически значимых различий по данному показателю между двумя группами выявлено не было ($p=0,34$).

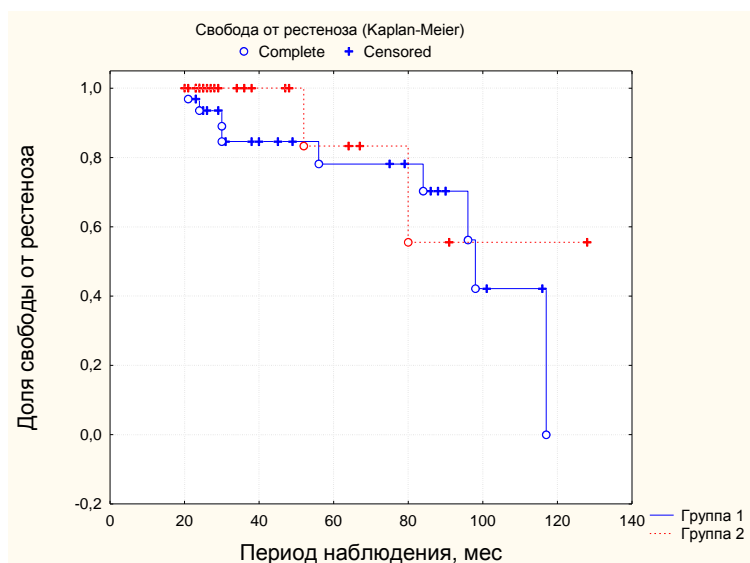


Рисунок 2. Свобода от рестеноза в группах сравнения. Группа 1(линия синего цвета)— миэктомия не выполнялась, группа 2(линия красного цвета) – миэктомия выполнялась

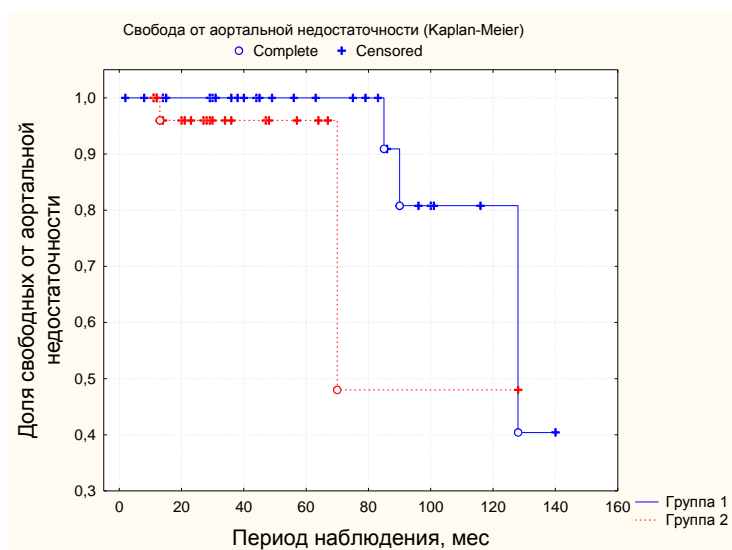


Рисунок 3. Свобода от значимой аортальной недостаточности в группах сравнения. Группа 1 - миэктомия не выполнялась, группа 2 - миэктомия выполнялась

У одного ребенка из второй группы было зафиксировано нарастание АоН до умеренной на первом и втором этапах исследования. Причиной регургитации на АоК стал вторичный инфекционный эндокардит с поражением створок клапана. Оперативное вмешательство до конца второго этапа

исследования по поводу АоН не выполнялось, ребенок находился под динамическим контролем.

На рис. 3 представлен показатель свободы от возникновения АоН в послеоперационном периоде. Сравнение показателей двух групп не выявило значимых различий при использовании логарифмического рангового критерия ($p=0,39$). Из 5 пациентов с развившейся недостаточностью АоК, лишь одному пациенту из 1-й группы выполнена операция Конно-Росса (протезирование АоК легочным аутографтом с расширением ВОЛЖ).

Предикторы развития рестенозов.

Для оценки факторов риска развития рестенозов в послеоперационном периоде у пациентов с изучаемой патологией, выполнялся анализ данных в общей когорте ($n=163$). Особенности течения послеоперационного периода были изучены у 134 больных с ДСубАоСТ из 161 (83,2%). Длительность наблюдения этих пациентов составила $62,2\pm 48,1$ мес. Летальность в отдалённом периоде отмечена в 1-м случае (0,7%). Кумулятивная доля выживших на сроке наблюдения 11,3 лет составила 97%. Еще двое больных из общей выборки умерли на госпитальном этапе.

Исследование показало, что значение послеоперационного пикового ГрД в среднем через 62 мес. составило 29 ± 21 мм рт. ст. Резидуальная обструкция наблюдалась у 17 (12,7%) из 134 пациентов, десятерым из них (58,8%) выполнялось устранение рестеноза. Повторные операции после хирургического устранения СубАоСт были выполнены 13 пациентами (9,7%), из них рестеноз в ВОЛЖ наблюдался у 10 пациентов (7,5%).

Оценка показателя свободы от рестеноза больных, включенных в исследование, представлена на рис. 4. Кумулятивная доля пациентов без рестеноза на сроке наблюдения 98 мес. (8,2 лет) составила 80%. На сроке наблюдения 165 мес. (13,8 лет) кумулятивная доля пациентов без рестеноза составила 55%. Медиана времени дожития до рестеноза, а также 25-й процентиль времени свободы от рестеноза не достигнуты.

Таблица 6

Факторы риска развития повторного стеноза после устранения дискретного субаортального стеноза (регрессионный анализ Кокса)

Переменные	ОФА			МФА		
	HR	95%ДИ	p	HR	95%ДИ	p
Возраст на момент первичной операции	0,85	0,75-0,97	0,02	0,96	0,66-1,39	0,82
ППТ на момент первичной операции	0,13	0,03-0,60	0,01	0,27	0,01-20,56	0,56
Сращение элементов, вызывающих обструкцию, с АоК	8,13	2,77-23,86	<0,01	4,58	1,37-15,37	0,01
Пиковый ГрД сразу после операции	1,06	1,01-1,11	0,03	1,07	1,00-1,14	0,04

Примечание: ОФА – однофакторный анализ, МФА – многофакторный анализ, ДИ – доверительный интервал, HR – отношение шансов.

Для выявления предикторов рестеноза в послеоперационном периоде был выполнен регрессионный анализ Кокса. Однофакторный регрессионный анализ показал следующие предикторы рестеноза: возраст пациентов на момент первичного устранения СубАоСт, ППТ на момент первичного устранения, сращение стенозирующих элементов со створками АоК; пиковый ГрД в раннем послеоперационном периоде. Многофакторный регрессионный анализ выявил следующие факторы возврата обструкции: сращение стенозирующих элементов со створками АоК, пиковый ГрД в раннем послеоперационном периоде (таб. 6).

Для установления границ количественных данных предикторов, за которыми статистически достоверно увеличивался риск развития рестеноза, использовался логарифмический ранговый критерий. Предварительно количественные данные разбивались на отрезки с формированием двух групп.

Данный статистический тест выявил следующие предикторы возврата обструкции: возраст пациентов на момент первичного устранения СубАоСт менее 4 лет ($p=0,04$), ППТ менее 0,7 м² ($p=0,00002$), непосредственный послеоперационный пиковый ГрД более 30 мм рт. ст. ($p=0,03$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование было направлено на выявление необходимости проведения рутинной септальной миэктомии после мембранэктомии при хирургическом лечении дискретных субаортальных стенозов у детей. Была проведена сравнительная оценка этого метода с банальной резекцией стенозирующих элементов ВОЛЖ в группах с численностью по 32 пациента, обеспечивающая достаточный уровень мощности исследования. Формирование групп проводилось методом «псевдорандомизации», что делает настоящую работу статистически более достоверной, чем ранее выполняемые исследования в данном направлении.

По результатам исследования не было выявлено статистически значимых различий значений ГрД у больных этих групп, как в ближайшем, так и отдаленном периодах после операции. Не было также отмечено увеличения частоты специфических послеоперационных осложнений (повреждений проводящих путей сердца и перфорации МЖП) у больных, в хирургическом лечении которых была применена миэктомия. Не было установлено и существенного влияния выполнения дополнительной миэктомии на длительность периода с момента операции до развития рестеноза, а также на частоту выполнения реопераций по сравнению с группой больных, которым была произведена обычная резекция ДСубАоСт. Рестеноз включал случаи увеличения пикового ГрД свыше 50 мм рт.ст. (либо среднего ГрД свыше 30 мм рт.ст.) в ВОЛЖ.

Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что применение дополнительной миэктомии МЖП ВОЛЖ при устранении

ДСубАоСт не увеличивает риск развития осложнений, как в ближайшем, так и отдаленном периоде. С другой стороны, выполнение этого вмешательства не снижает риск развития резидуального стеноза. Эти данные согласуются с результатами ряда исследователей, которые не обнаружили уменьшения частоты развития рестеноза и выполнения реопераций при использовании дополнительной миэктомии в ходе устранения субаортальной обструкции [Зайнетдинов Е.М. и др., 2016; Dodge-Khatami A. et al., 2008; Geva A. et al., 2007; Hirata Y. et al., 2009]. Таким образом, данные нашего исследования, позволяют констатировать отсутствие необходимости рутинного выполнения миэктомии в области ВОЛЖ.

Так же выявлены факторы рестеноза ВОЛЖ после выполнения хирургической коррекции ДСубАоСт в большой когорте с применением различных статистических тестов. Анализ литературных данных результатов хирургического лечения ДСубАоСт показывает, что частота рестенозов составляет от 7,5 до 35% [Bayburt S. et al., 2016; Geva A. et al., 2007; Hirata Y. et al., 2009; van der Linde D. et al., 2015; Coleman D.M. et al., 1994; Brauner R. et al., 1997]. Частота резидуальной обструкции по данным, полученным в настоящем исследовании, не превышает эти цифры.

При регрессионном однофакторном анализе установлено, что предикторами, влияющими на срок развития рестеноза, являются: возраст пациентов на момент первичного устранения СубАоСт (HR 0,85; 95%ДИ 0,75-0,97; $p=0,02$); ППТ на момент первичного устранения СубАоСт (HR 8,13; 95%ДИ 0,03-0,60; $p=0,01$); сращение стенозирующих элементов со створками АоК (HR 0,85; 95%ДИ 2,77-23,86; $p<0,01$); пиковый ГрД в раннем послеоперационном периоде (HR 1,06; 95%ДИ 1,01-1,11; $p=0,03$). При многофакторном регрессионном анализе предикторами рестеноза явились: сращение стенозирующих элементов со створками АоК (HR 4,58; 95%ДИ 1,37-15,37; $p=0,01$); пиковый ГрД в раннем послеоперационном периоде (HR 1,07; 95%ДИ 1,00-1,14; $p=0,04$).

Безусловно, все пациенты с факторами риска развития рестеноза в послеоперационном периоде, должны находиться под строгим наблюдением кардиолога. Для оценки остаточного ГрД на интраоперационном этапе необходимо проведение чреспищеводной ЭхоКГ. В случае превышения пикового ГрД свыше 30 мм рт. ст. следует выяснить причину такой резидуальной обструкции и попытаться устранить ее путем выполнения дополнительной миэктомии. В случаях, когда это вмешательство ранее уже выполнялось, следует рассмотреть вопрос о выполнении модифицированной процедуры Конно.

Необходимо отметить, что, несмотря на наличие большого количества сообщений, посвященных рассматриваемой патологии, в том числе и ее хирургическому лечению, показания к проведению дополнительной миэктомии практически не рассматриваются. На наш взгляд, это вмешательство должно применяться в случае, когда ВОЛЖ после иссечения стенозирующих фиброзных элементов не пропускает нормативный буж. При этом следует учитывать, что прохождение бу́жа расчетного диаметра в ВОЛЖ после устранения обструкции не гарантирует отсутствия стеноза в сокращающемся сердце в момент систолы. Для расчета необходимого диаметра бу́жа мы использовали калькулятор z scores Pettersen ($z=0$). Также необходимость миэктомии МЖП может возникать в тех случаях, когда существует локальное выпячивание МЖП в просвет ВОЛЖ. Последнее, как правило, возникает в месте прикрепления фиброзной мембраны. Планирование глубины миэктомии следует осуществлять на основании нижеприведенной схемы.

На рис. 5 приведено схематическое изображение ВОЛЖ с аортальным корнем, полученного при выполнении эхокардиографии из парастернальной позиции длинной оси. Глубина резецируемого (L2) миокарда МЖП рассчитывается исходя из толщины выпячиваемого в просвет участка, как указано на схеме. L2 – расстояние между двумя параллельными линиями: первая (черного цвета) проводится по поверхности МЖП со стороны ЛЖ,

вторая (оранжевого цвета) проходит через точку перехода фиброзной части субаортальной мембраны в мышечную. Как правило, фиброзная ткань субаортальной мембраны большей интенсивности, в сравнении с мышечной. Толщина мембраны на этом уровне не превышает 2-3 мм.

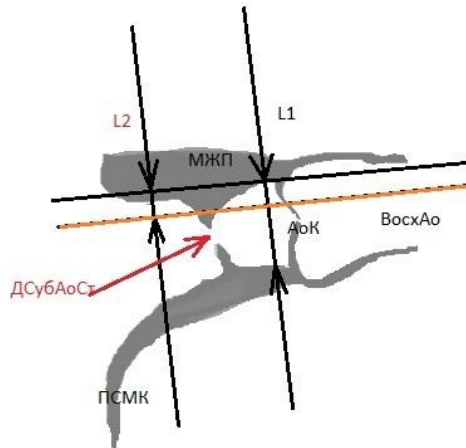


Рисунок 5. Схема расчета глубины миэктомии при дискретном субаортальном стенозе с наличием локального выпячивания межжелудочковой перегородки в выводном отделе левого желудочка.

МЖП – межжелудочковая перегородка, ПСМК – передняя створка митрального клапана, ДСубАоСт – дискретный субаортальный стеноз, ВосхАо – восходящий отдел аорты, АоК – аортальный клапан, L2 – глубина миэктомии, L1 – ширина ВОЛЖ

Техника оперативного вмешательства описана ранее, с учетом расчетной глубины трапециевидной (клиновидной) резекции МЖП. Однако, во избежание перфорации МЖП, глубина резекции не должна превышать толщину МЖП.

Фактором риска повторного стеноза может быть не устраненное выпячивание МЖП в области «опасной» зоны прохождения проводящих путей. Кроме того, по-видимому, выполнение миэктомии оправдано при наличии предикторов рестеноза. Эти гипотезы, безусловно, требуют подтверждения в ходе проведения дальнейших исследований. Учитывая подтвержденную безопасность проведения клиновидной резекции в области ВОЛЖ в «безопасной» зоне, целесообразным представляется дальнейшее проведение ряда исследований, в том числе рандомизированных проспективных

мультицентровых исследований с использованием больших по объему выборок пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Дополнительная септальная миэктомия, выполняемая при хирургическом лечении дискретного субаортального стеноза у детей, не снижает частоту развития рестеноза в послеоперационном периоде.

2. Миэктомия межжелудочковой перегородки, не способствует снижению риска развития аортальной недостаточности и количества повторных операций по устранению рестеноза выводного отдела левого желудочка в послеоперационном периоде.

3. Данная хирургическая манипуляция является безопасной процедурой, ее выполнение не приводит к увеличению частоты возникновения специфических осложнений (развитию полной атриовентрикулярной блокады и перфорации межжелудочковой перегородки) после операции.

4. Статистически наиболее значимыми факторами риска развития рестеноза выходного тракта левого желудочка являются: сращение стенозирующих элементов со створками аортального клапана (HR 4,58; 95%ДИ 1,37-15,37; $p=0,01$); значение пикового градиента давления в послеоперационном периоде (HR 1,07; 95%ДИ 1,00-1,14; $p=0,04$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с дискретным субаортальным стенозом интраоперационную оценку эффективности удаления стенозирующих элементов выводного отдела левого желудочка следует проводить нормативными бужами.

2. Для оценки непосредственного результата оперативного лечения, необходимо выполнение чреспищеводной эхокардиографии. При наличии высокого градиента давления (пиковый градиент давления свыше 30 мм рт.ст.) целесообразно его устранение методом септальной миэктомии. При сохраняющемся высоком остаточном градиенте на уровне выводного тракта

левого желудочка следует рассмотреть вариант выполнения модифицированной процедуры Конно.

3. В качестве других показаний к проведению дополнительной миэктомии при хирургическом лечении больных с дискретным субаортальным стенозом рекомендуется рассматривать сращение стенозирующих элементов со створками аортального клапана, наличие локальной гипертрофии межжелудочковой перегородки с «выпячиванием» в просвет выводного отдела левого желудочка. В последнем случае расчет глубины септальной миэктомии целесообразно осуществлять с использованием предложенной и апробированной в работе схемы.

ПУБЛИКАЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных в действующем перечне Высшей аттестационной комиссии.

1. Налимов К.А., Бондарь В.Ю. Дискретные субаортальные стенозы у детей // **Дальневосточный медицинский журнал.** – 2013. № 4. – С. 96-98.
2. Налимов К.А., Горбатов Ю.Н., Омельченко А.Ю., Ильин А.С., Шамрин Ю.Н., Наберухин Ю.Л., Малахова О.Ю., Зайцев Г.С. Непосредственные результаты различных методов хирургического лечения дискретных субаортальных стенозов у детей // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.** – 2013. № 5. – С. 67-70.
3. Налимов К.А., Горбатов Ю.Н., Бондарь В.Ю., Ильин А.С. Анализ реопераций и факторы риска развития рестенозов после коррекции дискретных субаортальных стенозов у детей // **Сибирский медицинский журнал.** – 2016. № 4. – С. 55-60.
4. Налимов К. А., Горбатов Ю. Н., Ильин А.С., Малахова О. Ю. Влияет ли дополнительная миэктомия на результаты хирургического лечения дискретных субаортальных стенозов у детей? // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.** – 2017. №2. С 15-21.