

На правах рукописи

НАЙДЕНОВ Роман Александрович

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕДУКЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ
С ОБСТРУКТИВНОЙ ФОРМОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ**

14.01.26 - Сердечно-сосудистая хирургия

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

Подпись
соискателя

Новосибирск – 2017

Работа выполнена в Центре интервенционной кардиологии
ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ

Научный руководитель, доктор медицинских наук
РОМАНОВ Александр Борисович

Официальные оппоненты:

ЕВТУШЕНКО Алексей Валерьевич, доктор медицинских наук
(Отделение сердечно-сосудистой хирургии ФБГНУ Научно-исследовательский институт кардиологии (г.Томск), ведущий научный сотрудник)

ДЖОРДЖИКИЯ Роин Кондратьевич, доктор медицинских наук, профессор
(Кафедра хирургических болезней №2, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (г.Казань), заведующий кафедрой)

Ведущая организация:

Санкт-Петербургский многопрофильный центр Минздрава России
(198103, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, 154)

Защита состоится 28.02. 2018 года в 14 часов на заседании диссертационного совета
Д 208.063.01 при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

e-mail: Lenko@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 .11. 2017 года

Ученый секретарь совета по защите
докторских и кандидатских диссертаций
д-р мед. наук, профессор

Ленько Евгений Владимирович

Список сокращений

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

ВОЛЖ – выходной отдел левого желудочка

ЛЖ – левый желудочек

МЖП – межжелудочковая перегородка

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ТКСА – транскатетерная септальная абляция

АСА – спиртовая редукция миокарда

СМ – септальная миозектомия

ИКД – имплантируемый кардиовертер дефибриллятор

ЭКС – электрокардиостимулятор

ИКС – искусственный клапан сердца

ЭхоКГ – эхокардиография

МРТ – магнитно – резонансная томография

КГ – коронарография

ЭКГ – электрокардиография

ФП – фибрилляция предсердий

ФЖ – фибрилляция желудочков

ЖТ – желудочковая тахикардия

АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада

КДО – конечный диастолический объем

КСО – конечный систолический объем

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

NYHA – New-York Heart Assotiation (Нью-Йоркская ассоциация сердца)

SAM синдром – синдром патологического систолического движения передней створки митрального клапана

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Гипертрофическая кардиомиопатия – это генетическое заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу и характеризующееся гипертрофией (увеличением в размерах) межжелудочковой перегородки (МЖП), стенок левого, реже правого желудочка, не связанного с какими-либо заболеваниями сердца. Вследствие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) возникает обструкция его выходного отдела (ВОЛЖ), что приводит к повышению градиента давления в ВОЛЖ [Осиев А.Г., Найденов Р.А. Кретов Е.И.; Nicham El Masry and Jeffrey A. Breall]. Учитывая распространенность ГКМП в популяции – 0,2% от общего количества населения, в России данным заболеванием страдает около 290000-300000 человек и около 14600000 в мире. По последним данным у 25-30% больных имеет место обструктивная форма ГКМП. Смертность составляет 5-8% от общего числа пациентов при отсутствии высококвалифицированной помощи и 1-2% в случае должного лечения и наблюдения. Актуальность выявления и лечения обструктивной ГКМП нельзя недооценивать, так как одним из проявлений заболеваний гипертрофической кардиомиопатии является внезапная сердечная смерть [Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy; Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe].

Несмотря на то, что прогноз выживаемости в последние годы стал более благоприятным, качество жизни у пациентов остается на относительно низком уровне. [Осиев А.Г., Найденов Р.А. Кретов Е.И.]. К сожалению, консервативная терапия ГКМП не всегда является эффективной. Существует группа пациентов резистентных к терапии. Данной группе пациентов показано выполнение хирургического лечения заболевания. На данный

момент существует два основных хирургических метода коррекции обструкции выходного отдела левого желудочка. Первый из них, являющимся «золотым стандартом» лечения – миозектомия по Morrow и ее модификации. Вторым, относительно молодым, но перспективным методом является спиртовая редукция миокарда [Brian A. Houston and Gerin R. Stevens].

На данном этапе основным определяющим фактором в выборе тактики лечения, чаще становится опыт проведения того или иного вмешательства, рекомендации, основанные на нерандомизированных исследованиях результаты, которых зачастую разнятся.

Большинство исследований и мета-анализов показало, что оба метода одинаково эффективны и достоверно снижают градиент давления в ВОЛЖ, что влечет за собой улучшение клинико-функционального состояния пациентов в отдаленном периоде [Robert A. Leonardi, MD; Evan P.]. Несмотря на то, что миозектомия считается «золотым стандартом» лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии по результатам последних нерандомизированных исследований спиртовая редукция сопоставима по критериям безопасности и эффективности классического метода лечения, а в определенных клинических ситуациях, является более предпочтительным методом, в некоторых клинических ситуациях [Daniel Sedehi, Gherardo Finocchiaro, Yen Tibayan].

С другой стороны, большое количество исследований показывает более высокий риск периоперационных и отдаленных осложнений, летальности, реопераций, необходимости имплантации ЭКС/ИКД после выполнения спиртовой редукции миокарда в сравнении с миозектомией [Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR Jr. et al].

Несмотря на представленные доводы, сравнение эффективности и безопасности спиртовой редукции миокарда и миозектомии по Morrow остается неоднозначным в связи с отсутствием рандомизированных

исследований [2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy].

Гипотеза

Миоэктомия по Morrow превосходит по безопасности и имеет сопоставимую эффективность по сравнению со спиртовой редукцией миокарда у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии, резистентных к медикаментозному лечению.

Цель исследования:

Оценить отдаленную безопасность и эффективность миоэктомии по Morrow и спиртовой редукции миокарда у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительную оценку безопасности у пациентов с ГОКМП после миоэктомии по Morrow и транскатетерной спиртовой аблации в непосредственном (30 дней) и отдаленном послеоперационном периоде (**комбинированная первичная конечная точка**).
2. Дать сравнительную оценку эффективности миоэктомии по Morrow и транскатетерной спиртовой аблации у пациентов с ГОКМП в отдаленном периоде наблюдения (**вторичная конечная точка**).
3. Оценить клинико-функциональные показатели у пациентов с ГОКМП после миоэктомии по Morrow и транскатетерной спиртовой аблации (**вторичная конечная точка**).
4. Сравнить влияние объема зоны спиртиндуцированного повреждения после ТКСА и объема иссеченного миокарда после миоэктомии по Morrow на отдаленные результаты лечения у пациентов с ГОКМП по данным ЭхоКГ и МРТ с контрастной нагрузкой. (**вторичная конечная точка**)

5. Выявить предикторы осложнений у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии (**вторичная конечная точка**)

Научная новизна исследования

1. Выполнено первое рандомизированное исследование по сравнению двух основных инвазивных методов лечения пациентов с обструктивной формы ГКМП
2. Впервые был выполнен многофакторный анализ отдаленных результатов инвазивного лечения пациентов с обструктивной формой ГКМП в рандомизированном исследовании.
3. Впервые в одном исследовании был оценен риск осложнений после вмешательства у пациентов обструктивной формой ГКМП в непосредственном послеоперационном и отдаленном послеоперационном периоде.
4. Впервые оценено влияние массы редуцированного миокарда на отдаленные результаты лечения у пациентов обструктивной формой ГКМП
5. Впервые в рандомизированном исследовании проведена сравнительная оценка степени снижения градиента давления

Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами

Данная работа является первым проспективным рандомизированным исследованием по сравнению непосредственных и отдаленных результатов лечения у сопоставимых групп пациентов с обструктивной формой ГКМП методами миоэктомии по Morrow и спиртовой редукции миокарда. Впервые определены факторы риска развития осложнений, связанных с хирургическим и эндоваскулярным лечением на основе оценки результатов лечения в отдаленном периоде наблюдения. Впервые определена

зависимость между массой иссеченного миокарда и расчетной массой спиртиндуцированного повреждения и степени снижения градиента давления в выходном отделе левого желудочка, как основного критерия оценки эффективности инвазивного лечения обструктивной ГКМП.

Практическая значимость работы

1. Данная работа позволит оптимизировать подход к лечению пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии путем оценки предикторов неэффективности и рисков осложнений.
2. В работе описан оптимальный подход к предоперационной диагностике и послеоперационному наблюдению пациентов с ГКМП.

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации внедрены в повседневную практику ФГБУ «СФБМИЦ им. Акад. Е.Н. МЕШАЛКИНА» Минздрава РФ. На данный момент ФГБУ «СФБМИЦ им. Акад. Е.Н. МЕШАЛКИНА» Минздрава РФ располагает наибольшим в нашей стране опытом выполнения расширенной миоэктомии ТКСА у пациентов с обструктивной формой ГКМП. Это позволило сформировать собственное мнение в отношении преимуществ, недостатков, а также, тактики хирургического лечения и дальнейшего наблюдения пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии. Приобретённый опыт и знания используются для повышения квалификации и обогащения знаний по данной тематике.

Достоверность выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование проведено согласно надлежащим правилам и принципам клинической практики, согласно протоколам GCP (Good Clinical Practice). Для выполнения поставленных задач набран клинический материал согласно рассчитанной мощности при помощи Long-rank test - 76 пациентов. В исследовании использовались высокоинформативные и современные

методики лабораторной и инструментальной диагностики. Комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки данных является свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в результате проведения исследования и отраженных в диссертационной работе.

Краткая характеристика клинического материала

Данное исследование является первым рандомизированным, проспективным исследованием у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Первичная конечная точка является комбинированной, рассчитана на основании двух крупных исследований в данной области D. Sedahi и соавторов (Journal of Cardiology 2015). В исследование по сравнению АСА и миоэктомии по Morrow было включено 177 пациентов. По результатам риск летальности СА составил 0,61 в год, что было сопоставимо с общей популяцией ($p = 0,48$). результаты миоэктомии показали себя хуже, риск составил 1,4, что было выше в сравнении с общей популяцией $p=0,005$. Имплантация постоянного водителя ритма потребовалась в 7,7% случаев группы АСА и 6,4% в группе миоэктомии, что не имело достоверной разницы. Летальных исходов в группе аблации за тридцатидневный послеоперационный период не было, в группе миоэктомии составила 2,9%. В отдаленном периоде 27% пациентов после АСА потребовалась имплантация ИКД, в группе миоэктомии лишь 2,9%. Общий процент послеоперационных событий составил в группе 38,7% в группе АСА и 11,7% в группе миоэктомии. Летальность в отдаленном послеоперационном периоде в группе АСА составила 2%, в группе миоэктомии 3% [Daniel Sedehi, Gherardo Finocchiaro, Yen Tibayan, Jeffrey Chi, Aleksandra Pavlovic, 2015]. Выполнялся проспективный набор клинического материала, по 38 пациентов в каждую группу, согласно рассчитанному sample size. Sorajja соавторы (Circulation

2008). Исследование включило 601 пациент, которым было проведено эндоваскулярное, либо хирургическое лечение. Общее количество событий в группе аблации составило 32,5% (летальность 4%, имплантация ЭКС/ИКД 20,4%, тампонада 3,5%, инсульт 0,7%, желудочковые нарушения ритма 3,6%), и 5,2% в группе миэктомии (Смертность 2%, имплантация ЭКС/ИКД 2,4%, периоперационная тампонада/инсульт 0%, желудочковые нарушения ритма 0,8%) [Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA, Ommen SR, 2008].

Таким образом, разница для достижения первичной конечной точки составила 28% (группа миэктомии 8%, группа спиртовой редукции миокарда – 36%). Объем выборки (38 пациентов для каждой группы) рассчитан с помощью двустороннего лог-ранк теста (Freedman метод) с вероятностью риска наступления первичной конечной точки равным 5,3, мощностью = 0,8 и альфа=0,05, допустимая потеря пациентов 5%.

Выполнялся проспективный набор клинического материала, по 38 пациентов в каждую группу, согласно рассчитанному sample size. Рандомизация проводилась исследователем с использованием метода «конвертов», блоковой схемой. В группы были включены пациенты согласно критериям. Количественные признаки представлены, как арифметическое среднее \pm SD (стандартное отклонение) в случае нормального распределения. Качественные признаки представлены в виде чисел, отражающих количественное содержание признака в группе, и процентном отношении от общего количества пациентов взятого за 100%. Для сравнения качественных признаков использовался метод χ^2 . Сравнение количественных переменных выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента или F-критерия Фишера. Оценка свободы от осложнений выполнялась с использованием лог-ранк теста, что графически отображалось в графике Каплана – Майера. Регрессионный анализ Кокса использовали для оценки вероятности риска осложнений. Корреляционная зависимость рассчитана с использованием коэффициента Пирсона. Все представленные значения p основаны на

двустороннем тесте, и $p < 0,05$ считалось достоверным. Для проведения статистического анализа использовались программы «STATISTICA для Windows Версия 10.0» (Statsoft, Inc, США), Microsoft Windows Excel 2010.

Апробация и публикации по теме исследования

По теме диссертации 4 тезиса в центральных медицинских журналах России, входящих в систему РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), в том числе 4 статьи в журналах ВАК.

1. Осиев А.Г., Найденов Р.А. Кретов Е.И., Обединская Н.Р., Курбатов В.П., «Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, Альманах клинической медицины» 2015, №38, стр. 95–104;

2. Осиев А.Г., Найденов Р.А., Кретов Е.И., Курбатов В.П., Мироненко С.П., Артамонова Е.А., Малахова О.Ю., Контрастная Магнитно-резонансная томография, как метод оценки результатов транскоронарной септальной абляции у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, Эндovasкулярная хирургия, 2014, №1, стр. 63-67;

3. А.Г. Осиев, Е.И. Кретов, Р.А. Найденов, В.П. Курбатов, С.П. Мироненко, Е.А. Артамонова, О.Ю. Малахова, «Новый подход к оценке результатов транскоронарной септальной абляции у больных с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией», Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013, №3, стр. 46-49.

4. Найденов Р.А., Кретов Е.И., Байструков В.И., Крестьянинов О.В., Ибрагимов Р.У., Прохорихин А.А., Нарышкин И.А., Зубарев Д.Д., Обединская Н.Р., Бирюков А.В., Покушалов Е.А., Романов А.Б., «Оценка безопасности и эффективности миозектомии по Mогgow и спиртовой редукции миокарда у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией: пилотное рандомизированное контролируемое исследование», Патология кровообращения и кардиохирургия, №3, стр. 42-53.

Апробация диссертации проведена 25 апреля 2017 года на заседании экспертного совета ФГБУ «СФБМИЦ им. Акад. Е.Н. МЕШАЛКИНА» Минздрава РФ.

Используемые оснащение, оборудование и аппаратура

При выполнении миоэктомии по Morrow использовался стандартный набор инструментов для выполнения кардиохирургических вмешательств. Для выполнения электрокардиографии использовался аппарат «Shiller AT-6» (Шиллер, Швейцария). Процедуры алкогольной септальной аблации и коронарографии выполнялись на ангиографических установках «Innova 2100» - GE(Франция) и «Infinix» - Toshiba(Япония). Эхокардиография выполнялась на системе iE33 - Philips(Нидерланды), МРТ сердца с контрастным усилением проводилось на установках МРТ GE Signa HDx 1.5 Тесла – GE(США) и МРТ Philips Intera 3.0 Тесла - Philips Medical System(Нидерланды).

Личный вклад автора

Автор лично проводил отбор и обследовал больных на всех этапах работы, принимал непосредственное участие в операциях, занимался предоперационной подготовкой и послеоперационным лечением больных, осуществлял диспансерное наблюдение и лечение в отдалённом послеоперационном периоде. Автором был проведен статистический анализ данных, полученных клиническими, лабораторными, инструментальными обследованиями. Личное участие автора в получении научных результатов, приведённых в диссертации, подтверждается соавторством в публикациях по теме диссертации.

Объем и структура диссертации

Работа состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов исследования, глав, описывающих результаты исследования,

обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 112 страницах машинописного текста с использованием 23 таблиц и 13 рисунков. Список литературы состоит из 97 публикаций, из которых 12 опубликованы в Российской и 85 в зарубежной печати.

Положения, выносимые на защиту

1. Миоэктомия по Morrow является более безопасным методом лечения обструкции ВОЛЖ у пациентов с ГОКМП по сравнению со спиртовой редукцией миокарда в отношении снижения смертности, периоперационных осложнений, частоты развития нарушений ритма сердца, требующих имплантации ЭКС/ИКД
2. Миоэктомия по Morrow и спиртовая редукция миокарда обладают сопоставимой эффективностью и улучшают клинико-функциональные показатели у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией
3. Степень снижения градиента давления в ВОЛЖ зависит от массы редуцированного или иссеченного миокарда
4. Предикторами осложнений миоэктомии по Morrow и спиртовой редукции миокарда являются толщина межжелудочковой перегородки более 3 см и наличие фиброзных очагов в гипертрофированном миокарда по данным МРТ

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В основе работы лежат данные обследования 76 пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии, которым проводилось хирургическое или эндоваскулярное лечение данной патологии на базе ФГБУ «СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ БИОМЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТРИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.Н. МЕШАЛКИНА» Минздрава РФ в период с января 2012 года по декабрь 2014

года. До выполнения вмешательства пациенты были рандомизированы на две равные группы относительно выполняемого метода лечения спиртовая редукция миокарда или миоэктомия по Morrow. Тема и руководитель исследования были одобрены на экспертном совете. Набор клинического материала проходил на базе центров интервенционной кардиологии и центра новых хирургических технологий Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Каждый включенный пациент был проинформирован об этапах, принципах и рисках исследования, каждым подписано информированное согласие. Размер выборки рассчитывался на основе двух крупных нерандомизированных ретроспективных исследований, проведенных в клиниках, специализирующихся на лечении целевой патологии (Mayo Clinic, США, Феникс-Аризона; Cleveland Clinic, США, Кливленд – Огайо и др.)

Критериями включения были следующие:

- пациенты с ГОКМП, относящиеся к III или IV ФК NYHA, резистентных к медикаментозной терапии и градиентом давления ЛЖ/Ао более 30 мм рт. ст. в состоянии покоя или 50 мм рт. ст. и более в условиях нагрузки
- пациенты, относящиеся к I-II ФК ХСН, резистентных к медикаментозной терапии и градиентом давления ЛЖ/Ао более 50 мм рт.ст
- согласие пациента на хирургическое лечение
- пациенты к которым могут быть применены оба сравниваемые вида хирургического лечения (наличие первой септальной ветви анатомически подходящей для выполнения спиртовой редукции миокарда), независимо от толщины перегородки.

В исследование не включались пациенты со следующими характеристиками:

- отказ пациента от участия в исследовании
- сочетанная кардиохирургическая патология, требующая оперативного лечения (АКШ, имплантация клапана)
- показания к имплантации ЭКС/ИКД
- риск ВСС не выше 4% согласно ESC Guidelines on Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy 2014

Учитывая критерии включения и исключения, из 133 первично обратившихся пациентов было отобрано 76, рандомизированных на две равные группы по 38 пациентов. Рандомизация проводилась методом «конвертов», блоками. Схема с этапами отбора пациентов представлена на рисунке 1. В работе проведен анализ всех пациентов в группах спиртовой редукции миокарда (АСА) и группе миоэктомии по Morrow (СМ)

Рисунок 1. Схема дизайна исследования.



До участия в исследовании ни один из пациентов не подвергался никакому лечению данной патологии за исключением медикаментозной терапии. В обеих группах преобладали пациенты с III ФК ХСН (NYHA), достоверной разницы в ФК ХСН не было. В исследовании с целью контроля клинического состояния учитывались основные жалобы при обструктивной форме ГКМП: одышка, головокружения, перебои в работе сердца, боли стенокардитического характера и синкопальные состояния. В обеих группах преобладали пациенты с жалобами на одышку, достоверной разницы в жалобах между группами не было.

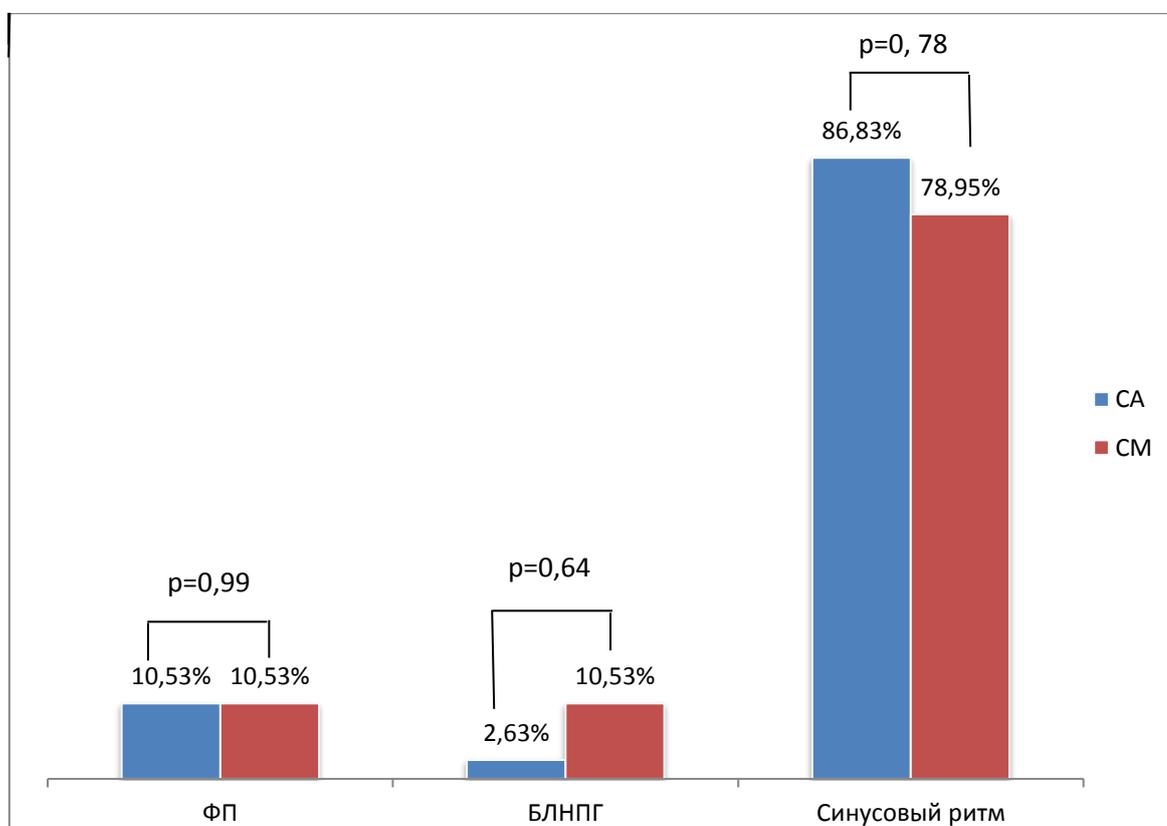
Значимой разницы в возрасте так же не было, средний возраст в группе абляции составил $57 \pm 12,6$ лет, в группе миоэктомии $50,1 \pm 13,7$ лет, $p=0,09$. В

обеих группах преобладали женщины: 23(60,53%) в группе аблации и 26(68,42%) в группе миоэктомии.

С целью выявления исходных нарушений ритма всем пациентам до операции выполнялась электрокардиография в 6 грудных и 3 стандартных отведениях.

В большинстве случаев у исследуемых был синусовый ритм: 33 (86,83%) пациента в группе АСА и 30 (78,95%) в группе СМ. Патологии АВ – соединения и желудочковых аритмий выявлено не было (рис 2).

Рисунок 2. Характеристика электрокардиограмм пациентов в группах.



ФП – фибрилляция предсердий; БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса.

Трансторакальное эхокардиографическое исследование выполнялось по стандартной методике на аппаратах Philips и General Electric. Все показатели измерялись в 2-х и 4-х камерных позициях, использовался алгоритм Тейхольца в вычислении объёма камер и фракции выброса.

Алгоритм расчета фракции выброса Тейхольца:

$$V = (7,0 \times D3) / (2,4 + D)$$

Всем пациентам выполнялось МРТ с контрастным усилением на установке PHILIPS, 3 Тесла. Вычисление показателей выполнялся аппаратным способом с использованием лицензированного программного обеспечения. Определение очагов фиброза выполнялось в стадии позднего контрастирования миокарда (Late enhancement).

Всем пациентам перед вмешательством выполнялась селективная коронарография по классической методике. Через интродьюсер 6 Fr, установленный в правую лучевую артерию поочередно выполнялась катетеризация левой и правой коронарных артерий. Введением контрастного вещества, от руки в объёме 8-10 мл. При выполнении коронарографий использовались стандартные проекции. По результатам коронарографий у всех пациентов первая септальная ветвь отходила от передней нисходящей артерии. Диаметр септальных ветвей и зона кровоснабжения подходили для выполнения спиртовой редукции миокарда у всех пациентов. Коронарной патологии не было выявлено ни у одного пациента. Определение массы редуцированного миокарда после выполнения АСА проводилось по результатам МРТ с контрастным усилением у 27 пациентов в отдаленном послеоперационном периоде. Все исследования выполнялись с использованием гадолиний-контраста. Далее ручным способом по короткой оси сердца выделяли границу дефекта перфузии миокарда с целью выделения зоны спиртидуцированного повреждения. Определялся объем поврежденного миокарда с последующим вычислением условной «потери массы» миокарда МЖП. В первую очередь была суммирована площадь миокарда с дефектом перфузии МЖП во всех срезах. При умножении полученной общей суммы на толщину среза (величина постоянная), была получена величина расчетного объема спиртиндуцированного повреждения миокарда. Исходя из того что, 1 см³ соответствует 1 мг, величину полученного объема миокарда умножали на коэффициент массы и получали предполагаемую массу инфарцированного миокарда. Вычисление постоянной массы 1см³ миокарда производилось по

стандартной физической формуле вычисления плотности с известными массой и объемом иссеченного миокарда при выполнении миоэктомии.

$$P = \frac{m}{V} \quad \text{Где } P - \text{плотность, } m - \text{масса(гр), } V - \text{объем(см}^3\text{)}$$

Всем пациентам, после рандомизации выполнялась миоэктомия по Morrow, либо спиртовая редукция миокарда. Вмешательства выполнялись с использованием стандартных, признанных в мировой кардиохирургической практике, методик.

Первым этапом выполнялась артериальная пункция, в 100% случаев это была правая лучевая артерия, устанавливался интродьюсер 6 French. Затем выполнялась пункция правой подключичной артерии. После установки интродьюсера надключичным доступом, через верхнюю полую вену в полость правого желудочка устанавливался электрод для временной стимуляции ритма. Частота навязываемого ритма составляла 70-80 импульсов в минуту. Во всех случаях стимуляция выполнялась в режиме DDD. Во всех случаях проводилось тестирование работы временного ЭКС, контроль проводился с помощью кардиомонитора. Через лучевую артерию был проведен проводниковый катетер 6 Fr, размер плеча катетера составлял 3,5-4,0. После установки катетера в устье ствола левой коронарной артерии, в первую септальную ветвь был заведен проводник для вмешательств на коронарных артериях толщиной 0,014 дюйма. Длина проводника составляла 190, либо 300 см. По проводнику в септальную ветвь проводился двухпросветный (over the wire) баллонный катетер. После удаления проводника из баллонного катетера баллон раздувался давлением 6-8 атмосфер. Проводился контроль отсутствия затеков в переднюю нисходящую артерию путем введения в основной просвет баллонного катетера 2-3 мл контрастного вещества. Ведение спирта выполнялось в условиях навязанного ритма с частотой 70-80 импульсов в минуту под внутривенным обезболиванием. Объем введенного спирта составил $2,32 \pm 0,95$ мл. Время введения рассчитывалось как 0,1 мл в течение 30-40 секунд. Во всех

эндоваскулярных процедурах введение спирта выполнялось в первую септальную ветвь. Экспозиция с раздутым баллоном после введения спирта составила $7,42 \pm 1,29$ минут. После дефляции баллона выполнялся контроль сосудистого русла бассейна левой коронарной артерии с целью исключения диссекций, «подтекания» спирта. После вмешательства пациенты были переведены в отделение реанимации для динамического наблюдения.

Для выполнения септальной миозектомии применялся стандартный инструментарий и приборы обеспечения (хирургические, анестезиологические, перфузионные). Операция выполнялась под общим обезболиванием и интубационным наркозом. Для ингаляционного наркоза использовался препарат Sevoflurane, BAXTER HEALTHCARE Corp. (США) Доступ к сердцу выполнялся стандартным методом. Разрез кожи выполнялся с использованием анатомических ориентиров – яремная вырезка сверху, мечевидный отросток снизу. После разреза кожи края раны коагулированы. Выполнена пальцевая ревизия раны за грудиной. С использованием стернотомы выполнен распил грудины. Края раны коагулированы, покрыты хирургическим воском. Перикард вскрыт Т-образным разрезом, его края взяты на держалки. Канюляция проводилась в переднюю поверхность восходящей аорты и отдельно в верхнюю и нижнюю полую вены. Далее устанавливался дренаж в правую верхнедолевую легочную вену. Кардиopleгия выполнялась в корень аорты, использовался раствор Custodiol® (Dr Kohler Pharma, Alsbach-Hahnlein, Germany), объемом 2000-2500 мл. У всех пациентов миозектомия выполнялась трансортальным доступом. Операции выполнялись в условиях нормо- и гипотермии. Визуально выполнялась оценка степени обструкции. Для лучшей визуализации и защиты правой коронарной створки использовался ортальный ретрактор Росса. Так же в ряде случаев выполнялась пальцевая ревизия гипертрофированного участка перегородки. После ревизии на комиссуры ортального клапана накладывались швы-держалки. При

выполнении резекции миокарда выполняется поочередная частичная резекция с предварительным прошиванием каждого участка иссечения с целью лучшего контроля. Объем иссечения определяется степенью гипертрофии. В несколько этапов иссекаются прямоугольные блоки. Ориентирами при иссечении МЖП служат середина правой коронарной створки аортального клапана – слева (проекция расположения проводящих путей), свободная стенка левого желудочка - справа. Иссечение выполняется строго по направлению к верхушке, резидуальная толщина МЖП после иссечения должна составлять не менее 10 мм [Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Фоменко М.С., 2015]. После выполнения иссечения перегородки при необходимости выполнялась резекция папиллярных мышц второго порядка, продольная резекция папиллярных мышц, если их толщина была более 15мм. Так же выполнялось иссечение аномальных хорд и папиллярных мышц.

В связи с выраженной гипертрофией папиллярных мышц в двух случаях потребовалась имплантация искусственного клапана сердца в митральную позицию. Имплантация клапана осуществлялась по стандартной методике трансатриальным доступом, разрез выполнялся вдоль борозды Ватерстоуна. Клапан фиксировался в митральную позицию 12-ю узловыми швами на прокладках. В имплантации использовались механические протезы митрального клапана фирмы Оп-х.

Аорта ушивалась двурядным матрасным швом, выполнялась профилактика воздушной эмболии. Рана ушивалась послойно с этапным выполнением электрокоагуляции и обработки антисептиком. После операции пациенты были переведены в отделение реанимации для динамического наблюдения.

Достоверных различий по клиническим характеристикам пациентов и данным эхокардиографии не было. Данные МРТ показали сопоставимые данные в группах по большинству сравниваемых параметров. Несмотря на достоверное различие таких параметров как наличие очагов фиброза, $p=0,04$,

количества случаев где имела место гипертрофия папиллярных мышц, $p=0,04$, толщины задней стенки левого желудочка, $p=0,04$, данные МРТ не использовались как критерий функционального состояния миокарда и достоверная разница была допустима. Все первичные данные отражены в таблице 1.

Таблица 1. Основные показатели пациентов в группах до лечения.

Параметр	АСА	Миоэктомия	P
Возраст, лет	57±12,6	50,1± 13,7	0,09
Пол М/Ж, n	15/23	12/26	0,18
I ФК, n(%)	0(0%)	4(10,53%)	0,06
II ФК, n(%)	12(31,58%)	11(28,95%)	>0,99
III ФК, n(%)	24(63,16%)	22(57,89%)	0,17
IV ФК, n(%)	2(5,26%)	1(2,63%)	>0,99
Жалобы			
Стенокардия, n(%)	30(78,95)	28(73,68)	0,17
Одышка, n(%)	36(94,74)	36(94,74)	>0,99
Перебои, n(%)	18(47,37)	12(31,58)	0,067
Головокружения, n(%)	9(23,68)	18(47,37)	0,082
Синкопальные состояния, n(%)	6(15,79)	9(23,68)	0,1
ЭхоКГ			
ГД, Torr	90,04±18,83	80,9±13,2	0,2
ФВ ЛЖ, %	73,0±3,97	75,14±4,16	0,7
МЖП, мм	2,23±0,33	2,58±0,21	0,5
ЗСЛЖ, мм	1,64±0,32	2,2±0,48	0,18
Гипертрофия концентрическая/ ассиметричная	17/21	17/21	>0,99
КДО, мл	80,20±24,75	76,3±22,4	0,17
КСО, мл	20,55±5,08	16,08±6,84	0,06
SAM-синдром, n(%)	6(15,79)	8(21,05)	0,6
Митральная недостаточность			
0 степень, n	0	0	N/A
I степень, n	15	13	0,17
II степень, n	20	22	0,17
III степень, n	3	3	N/A
МРТ			
Толщина МЖП	2,18±0,51	2,34±0,5	0,18
Толщина ЗСЛЖ	1,71±0,56	2,14±0,79	0,01
Масса миокарда, гр	183,54±70,7	199,66±75,49	0,3
Фиброз, наличие очагов, n(%)	8(21,05)	3(7,89)	0,04
Гипертрофия папиллярных мышц, n(%)	8(21,05)	3(7,89)	0,04
КСО, мл	39,99±20,61	36,77±8,2	0,38

КДО, мл	138,1±34,11	128,7±15,96	0,18
ФВ ЛЖ, %	74,09±7,34	70,97±7,37	0,04
HCM Risk-SCD, %	3,74	3,67	0,74

SAM-синдром — синдром переднесистолического движения створки митрального клапана; HCM Risk-SCD — калькулятор расчета риска внезапной сердечной смерти у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (рекомендован ИКД при риске выше 4%). Используемые величины: среднее ± доверительный интервал

Сравнительная оценка безопасности и эффективности лечения пациентов с обструктивной формой ГКМП в ближайшем послеоперационном периоде (30 дней)

У всех пациентов выполнялась оценка 30 – дневных осложнений включавшую тампонаду, инсульт, желудочковые аритмии, смерть, нарушения ритма сердца, требующие имплантации ЭКС и ИКД.

Госпитальной летальности в группах не было. В группе спиртовой редукции в 30-дневный период наблюдения зафиксирован один летальный случай (2,63%). Через 2 недели после вмешательства пациентка 72 года, на фоне общего благополучия, погибла дома, по данным родственников – это была внезапная сердечная смерть.

Все имплантации ЭКС выполнены на госпитальном этапе и в ближайшем послеоперационном периоде. Имплантация постоянного водителя ритма потребовалась 7 пациентам (18,42%). Показаниями к имплантации, во всех случаях, стали различные формы АВ – блокады согласно рекомендациям, Европейского общества кардиологов (ESC) [Robbert C. Steggerda Christiane A. Geluk, Wessel Brouwer 2012, 2013 ESC GUIDELINES ON CARDIAC PACING AND CARDIAC RESINCHRONIZATION THERAPY].

Имплантация кардивертера – дефибриллятора в 30 дневный послеоперационный период была выполнена одному пациенту, через неделю после выписки. Имплантация ИКД выполнялась в плановом порядке в связи высоким остаточным градиентом давления в ВОЛЖ и повторяющимися приступами ЖТ в независимости от приема лекарственной терапии.

Общее количество 30-дневных осложнений, включивших все перечисленные эпизоды в группе миоэктомии составило 5 пациентов (13,16%), в группе

спиртовой редукции миокарда у 14 пациентов (36,84%), разница в общем количестве осложнений являлась статистически значимой (таб. 2).

Таблица 2. Осложнения в группах 30-дневный период

ОСЛОЖНЕНИЕ	АСА n(%)	СМ n(%)	p
Инсульт/ Тампонада	2(5,26%)	1(2,63%)	0,82
Рецидив/Реоперация	0	0	N/A
ФЖ/ЖТ	2(5,26%)	2(5,26%)	N/A
Имплантация ЭКС/ИКД	8(21,05%)	2(5,26%)	0,02
Летальные исходы	1(2,63%)	0	0,91
30-дневные осложнения	13(34,21%)	5(13,16%)	0,01

ФЖ – фибрилляция желудочков; ЖТ – желудочковая тахикардия; ЭКС – электрокардиостимулятор; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

Всем пациентам на 2-3 сутки после оперативного лечения была выполнена ЭхоКГ с целью определения эффективности проведенного лечения. По данным послеоперационной ЭхоКГ градиент давления составил $15,72 \pm 6,2$ мм.рт.ст. в группе миоэктомии и $30,0 \pm 21,7$ мм.рт.ст. в группе спиртовой редукции, $p < 0,001$.

При сравнении времени пребывания в палате реанимации и общее количество койко-дней пациенты после ТКСА находились в стационаре значительно меньше - дней, чем пациенты после миоэктомии, что связано с большим объемом вмешательства. Количество дней в отделении реанимации в группе ТКСА в среднем составило $1,34 \pm 0,93$ дня, в группе $2,44 \pm 1,03$ дней $p < 0,001$. Общее количество дней в стационаре составило 10 ± 4 дней в группе АСА и 23 ± 8 дней в группе СМ, $p < 0,001$.

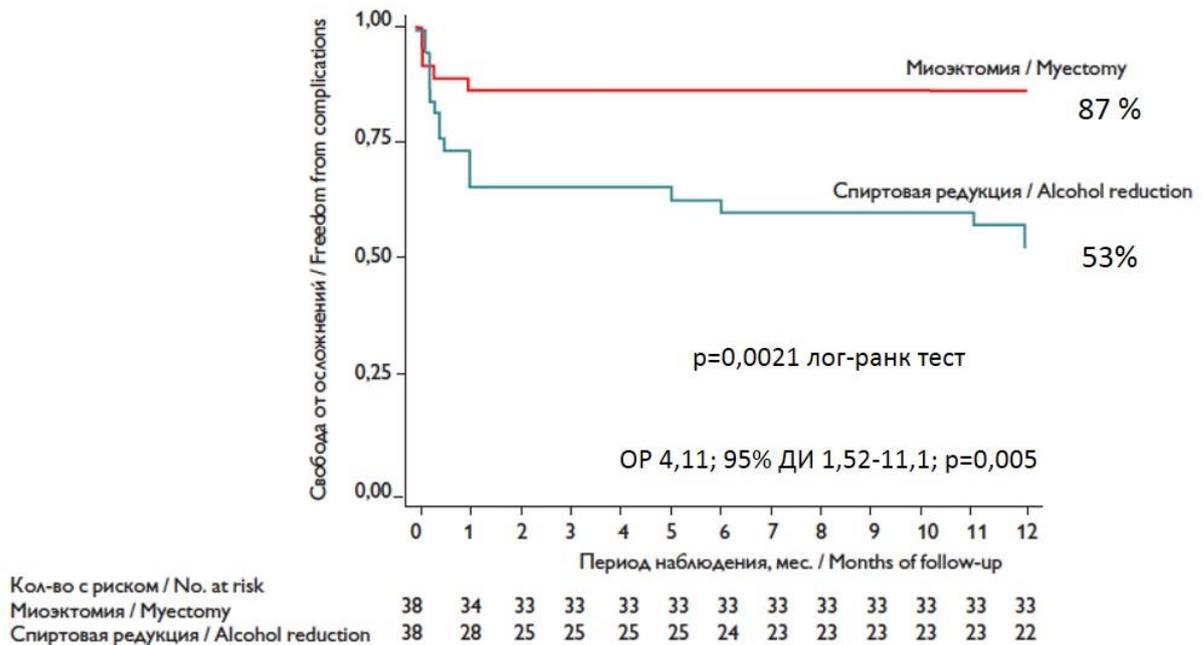
Подводя итог, можно сказать, что при сравнении основного критерия эффективности спиртовой редукции миокарда и миоэктомии по Morrow, обе процедуры являются достоверно эффективными в сравнении с результатами дооперационного обследования. Несмотря на это, градиент давления после АСА был достоверно выше, чем у пациентов в группе миоэктомии, что скорее связано с ограниченностью зоны редукции особенностями

кровообращения первой септальной ветви передней нисходящей артерии, постаблационным отеком и последствиями спиртиндуцированного повреждения.

Сравнительная оценка безопасности и эффективности лечения пациентов с обструктивной формой ГКМП в отдаленном послеоперационном периоде (12 месяцев)

Через 12 месяцев после оперативного лечения 5 (13%) пациентов в группе миозектомии по Morrow и 18 (47%) в группе спиртовой редукции достигли первичной конечной точки ($p = 0,0021$; лог-ранк тест; ОР 4,11; 95% ДИ 1,52–11,1; $p = 0,005$, регрессионный анализ Кокса). Отсутствие осложнений у пациентов в течении периода наблюдения представлено в графике Каплана–Майера у пациентов двух групп в течение периода наблюдения (рис. 3).

Рисунок 3. Отсутствие осложнений у пациентов в группах в течение периода наблюдения

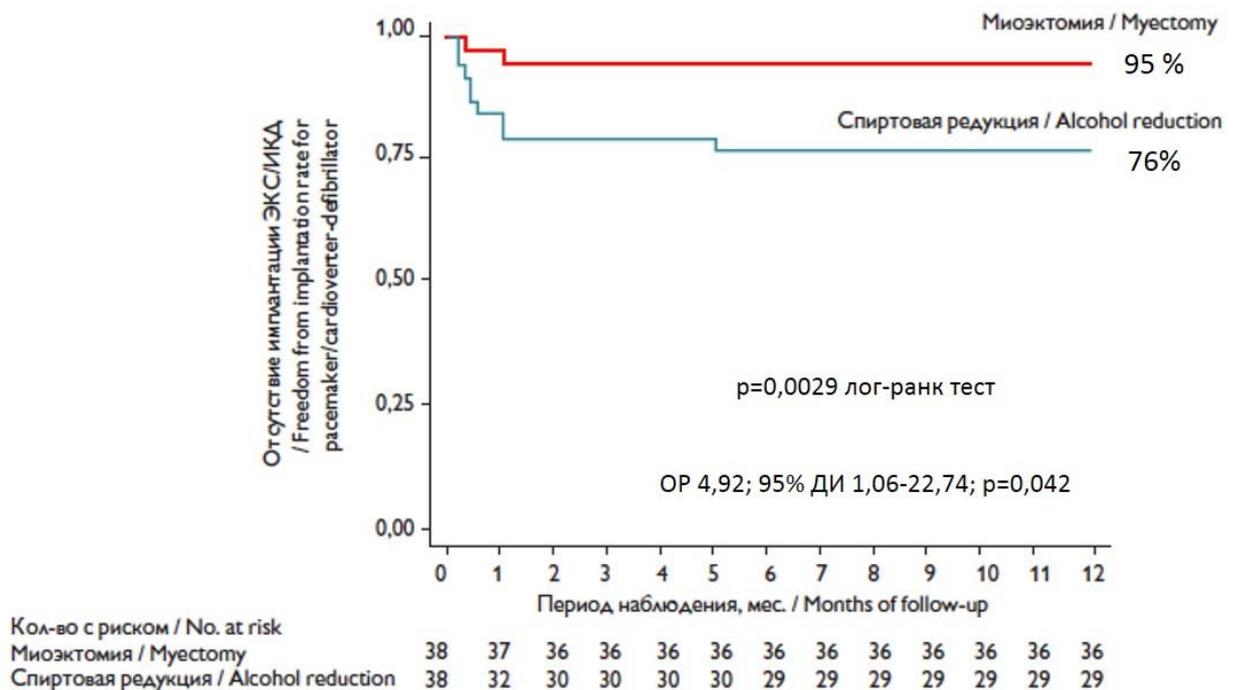


Таким образом отсутствие осложнений в отдаленном послеоперационном периоде было у 87% пациентов в группе миоэктомии и у 53% пациентов в группе спиртовой редукции, $p=0,0021$.

Летальные исходы за весь период наблюдения в группе АСА у 2-х пациентов, при опросе родственников в обоих случаях была внезапная сердечная смерть, результаты вскрытий неизвестны. Вероятнее всего причиной смерти в обоих случаях были желудочковые тахикардии. В первом случае летальный исход наступил менее чем через месяц после выполнения вмешательства, второй случай через 6 месяцев. В группе миоэктомии за период наблюдения летальных случаев не было.

При оценке параметров безопасности комбинированной первичная конечная точка наиболее частой причиной достижения первичной конечной точки являлась имплантация электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора (лог-ранк тест; $p = 0,0029$; регрессионный анализ Кокса: ОР 4,92; 95% ДИ 1,06–22,74; $p = 0,042$) (рис. 4).

Рисунок 4. Отсутствие имплантации кардиовертера-дефибриллятора(ИКД)/электрокардиостимулятора(ЭКС) в группах за период наблюдения (12 мес.)



Общее количество осложнений, как и имплантации ЭКС/ИКД было больше в группе спиртовой редукации, что отражено в числовом и процентном соотношении в таблице 3.

Таблица 3. Структура осложнений в группах в течение периода наблюдения (12 мес.)

Показатель	Миоэктомия		Транскатетерная септальная абляция		p
	Абс. ед.	%	Абс. ед.	%	
Летальные исходы	0	0	2	5,26	0,72
Имплантация электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора	2	5,26	9	23,68	0,01
Тампонада/инсульт	1	2,63	2	5,26	0,54
Желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков	2	2,63	3	7,89	0,81
Повторное вмешательство/рецидив обструкции (миоэктомия)	0	0,00	2	5,26	0,64
Общее количество осложнений	5	13,15	18	47,36	0,004

Оценка рисков развития осложнений

По данным многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса, предиктором осложнений являлись толщина межжелудочковой перегородки более 3см, что соответствует всем международным рекомендациям по лечению гипертрофической кардиомиопатии, и очаги фиброза в гипертрофированном миокарде, что еще раз доказывает необходимость проведения МРТ с контрастным усилением с целью оценки возможных рисков осложнений и прогноза в долгосрочном периоде. В табл.4 представлены данные однофакторного и многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса.

Таблица 4. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, демонстрирующая влияние переменных на безопасность двух методов лечения

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	Отношение рисков (95% доверительный интервал)	p	Отношение рисков (95% доверительный интервал)	p
Возраст более 60 лет	1,28 (0,55–2,95)	0,56		
Женский пол	1,02 (0,43–2,4)	0,96		
Сахарный диабет	0,93 (0,21–3,99)	0,92		
Артериальная гипертензия	1,24 (0,1–0,44)	0,62		
Концентрическая гипертрофия	1,05 (0,46–2,41)	0,89		
Ассиметричная гипертрофия	0,16 (0,51–2,63)	0,72		
Межжелудочковая перегородка более 3 см	4,87 (1,98–11,25)	0,001	6,44 (1,64–25,2)	0,007
Гипертрофия папиллярных мышц	1,29 (0,44–3,81)	0,63		
SAM-синдром	0,96 (0,32–2,85)	0,95		
Очаги фиброза	4,16 (1,75–9,85)	0,001	27,47 (1,82–41,39)	0,017

В обеих группах сравнение клинической эффективности проводилось по результатам наличия основных жалоб у пациентов, характерных для ГКМП и ФК ХСН согласно NYHA. С целью оценки функционального состояния сердца и ремоделирования левого желудочка всем пациентам через 12 месяцев было выполнено ЭхоКГ, ЭКГ исследование. МРТ исследование было выполнено 27 пациентам в группе спиртовой редукции миокарда, и 35 в группе миозектомии по Morrow. Невозможность выполнения МРТ исследования было связано с наличием имплантируемого устройства, а также летальными исходами в группе АСА.

Оценка отдаленных результатов лечения в группе миозектомии.

При оценке клинического состояния пациентов по результатам опроса и осмотра отмечается значительное снижение ФК ХСН согласно NYHA. Количество пациентов с IV ФК ХСН с 2,63% снизилось до 0%. Количество пациентов с III ФК ХСН уменьшилось на 5,26%, с 57,89% до 52,63%. Что свидетельствует не только о незначительном улучшении состояния

больных, сколько об улучшении ФК у пациентов имевшим IV ФК ХСН до операции. Количество пациентов с II ФК ХСН сократилось с 11(28,95%) до 6(15,79%) пациентов.

Отмечено достоверное снижение (31,58%) количества жалоб на одышку $p=0,002$, головокружения на 39,48%, $p < 0,001$, боли стенокардитического характера на 26,31% $p=0,002$, и синкопальные состояния 23,68% $p=0,007$. Тем не менее большинство пациентов жаловались на перебои в работе сердца, снижение количества жалоб не было достоверно значимым 7,9%, $p=0,1$. Это может быть связано с двумя причинами – первая наличие остаточного количества патологического миокарда, который, являет собой аритмогенную зону, второе – результат хирургического вмешательства, многие авторы отмечают наличие аритмий, чаще ФП или ЖТ в послеоперационном периоде [Himabindu Samardhi, Darren L Walters, Christopher Raffel, Shruti Rateesh at. al.,2014]. Сравнимые показатели в группах отражены в таблице 5.

Таблица 5. Сравнение клинико-функционального состояния пациентов в группе миоэктомии до операции и в отдаленном периоде наблюдения.

Параметр	Миоэктомия до	Миоэктомия после	p
I ФК, n(%)	4(10,53)	12(31,58)	0,003
II ФК, n(%)	11(28,95)	6(15,79)	0,02
III ФК, n(%)	22(57,89)	20(52,63)	0,002
IV ФК, n(%)	1(2,63)	0(0)	>0,99
Жалобы			
Стенокардия, n(%)	28(73,68)	18(47,37)	0,005
Одышка, n(%)	36(94,74)	24(63,16)	0,002
Перебои, n(%)	12(31,58)	9(23,68)	0,1
Головокружения, n(%)	18(47,37)	3(7,89)	<0,001
Синкопальные состояния, n(%)	9(23,68)	0(0%)	0,007
ЭхоКГ			
ГД, Torr	80,9±13,2	10,24±2,37	<0,001
ФВ ЛЖ, %	75,14±4,16	65,07±7,74	<0,001
МЖП, мм	2,58±0,21	1,94±0,26	<0,001
ЗСЛЖ, мм	2,2±0,48	1,8±0,4	<0,001
КДО, мл	66,3±22,4	83,92±2,56	<0,001
КСО, мл	16,08±6,84	29,63±12,91	<0,001

Митральная недостаточность			
0 степень, n	0	5	0,04
I степень, n	13	24	0,003
II степень, n	22	8	0,009
III степень, n	3	1	0,17
SAM-синдром, n(%)	8(21,05)	0	0,01
MPT			
Толщина МЖП	2,34±0,5	1,98±0,59	0,006
Толщина ЗСЛЖ	2,14±0,79	1,75±0,69	0,028
Масса миокарда, гр	199,66±75,49	172,51±62,94	0,098
КСО, мл	36,77±8,2	40,43±9,61	0,086
КДО, мл	128,7±15,96	123,95±24,25	0,33
ФВ ЛЖ, %	70,97±7,37	66,17±6,99	0,005

SAM-синдром — синдром переднесистолического движения створки митрального клапана; HCM Risk-SCD — калькулятор расчета риска внезапной сердечной смерти у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (рекомендован ИКД при риске выше 4%). Используемые величины: среднее ± доверительный интервал

Результаты лечения методом спиртовой септальной аблации

Так же, как и в группе миоэктомии, в группе аблации было достоверное улучшение клинического состояния пациентов в отдаленном периоде. Несмотря на улучшение у двух пациентов, сохранялись жалобы на выраженную одышку и потери сознания. Пациенты описывали заметное улучшение состояния в течение первых 4-6 месяцев после вмешательства, затем отмечалось нарастание симптоматики, сопровождавшей их до операции. При проведении контрольного ЭхоКГ исследования через 12 после вмешательства у данных пациентов, хотя и отмечалось значительное снижение ГД в ВОЛЖ, сохранялся ГД выше нормальных значений. Пациентам выполнено хирургическое лечение в объеме миоэктомии по Morrow.

При оценке клинического состояния пациентов, так же, как и в группе миоэктомии, пациентов с IV ФК ХСН не было за счет снижения до III ФК ХСН. Количество пациентов с III ФК сократилось на 31,58% и составило 12 пациентов. Необходимо учитывать, что оба погибших пациента имели III ФК ХСН. Количество II ФК ХСН увеличилось на 4,53%, и составило 13 человек

– 34,21%. Первый ФК ХСН имели 11 пациентов, что составило 30,56%. Снижение ФК ХСН в группе было достоверным.

При опросе пациентов было достоверное снижение стенокардитических болей на 41,67%, $p < 0,001$, одышки на 69,74%, $p < 0,001$ и перебоев в работе сердца на 22,37%, $p = 0,007$. Не смотря на уменьшение жалоб на головокружения – на 7,01% и синкопальные состояния - на 7,46%, разница не была достоверной, $p = 0,1$. Сравнимые показатели в группе до лечения и в отдаленном периоде отражены в таб.6

Таблица 6. Сравнение клинико-функционального состояния пациентов в группе ТКСА до операции и в отдаленном периоде наблюдения.

Параметр	АСА до	АСА после	P
I ФК, n(%)	0(0)	11(30,56)	0,01
II ФК, n(%)	12(31,58)	13(36,11)	0,17
III ФК, n(%)	24(63,16)	12(33,33)	0,17
IV ФК, n(%)	2(5,26)	0(0)	>0,99
Жалобы			
Стенокардия, n(%).	30(78,95)	15(41,67)	<0,001
Одышка, n(%).	36(94,74)	9(25)	<0,001
Перебои, n(%).	18(47,37)	9(25)	0,007
Головокружения, n,(%).	9(23,68)	6(16,67)	0,1
Синкопальные состояния, n, (%).	6(15,79)	3(8,33)	0,1
ЭхоКГ			
ГД, Torr	90,04±18,83	40,49±20,86	<0,001
ФВ ЛЖ, %	73,0±3,97	67,0±7,99	<0,001
МЖП, мм	2,23±0,33	1,91±0,19	<0,001
ЗСЛЖ, мм	1,64±0,32	1,63±0,40	0,85
КДО, мл	80,20±24,75	82,90±20,75	0,6
КСО, мл	20,55±5,08	27,68±9,60	<0,001
Митральная недостаточность			
0 степень, n	0	4	0,06
I степень, n	15	19	0,06
II степень, n	20	11	0,007
III степень, n	3	2	0,79
SAM-синдром, n(%)	6(15,79)	0	0,02
MPT			
Толщина МЖП	2,18±0,51	1,88±0,44	0,013
Толщина ЗСЛЖ	1,71±0,56	1,45±0,23	0,01
Масса миокарда, гр.	183,54±70,7	167,87±46,07	0,28
КСО, мл	39,99±20,61	34,79±15,33	0,24
КДО, мл	138,1±34,11	123,8±29,32	0,07
ФВ ЛЖ, %	74,09±7,34	72,96±6,4	0,51

SAM-синдром — синдром переднесистолического движения створки митрального клапана; HCM Risk-SCD — калькулятор расчета риска внезапной сердечной смерти у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (рекомендован ИКД при риске выше 4%). Используемые величины: среднее \pm доверительный интервал

Оценка групп спиртовой редукции миокарда и миоектомии по Morrow в отдаленном периоде.

При проведении сравнительной оценки клинического состояния пациентов между группами достоверной разницы в ФК ХСН не было, что отражено в таблице 7. Разница в количестве пациентов I ФК составила 2,63%(1 пациент) в пользу группы миоектомии, пациентов со II ФК ХСН было больше в группе спиртовой редукции, разница составила 18,42%(7 пациентов), III ФК ХСН, напротив, превалировал в группе миоектомии – на 21,05%(8 пациентов). Пациентов с IV ФК ХСН не было ни в одной из групп. Следует учитывать, что количество пациентов в группе спиртовой редукции было меньше вследствие двух летальных исходов в период наблюдения.

Оценка количества основных жалоб у пациентов между группами показала достоверное различие только в количестве жалоб на перебои в работе сердца. В группе септальной аблации на одышку жаловалось 9 пациентов в отличие от группы миоектомии – 24 пациента, разница составила 38,16%, $p < 0,001$. Разница в частоте жалоб на боли стенокардитического характера составила 5,7% в пользу группы АСА, $p=0,1$. Разница в количестве пациентов с жалобами на головокружения составила 8,78% в пользу группы СМ, $p=0,1$. Синкопальные состояния были только в группе септальной аблации, $p=0,1$. Несмотря на то, что количество пациентов с жалобами на перебои в работе сердца было равное – 9 в обеих группах, процентное соотношение разнилось вследствие неравного количества пациентов, $p>0,99$. Ниже представлена диаграмма соотношения жалоб у пациентов обеих групп в отдаленном периоде наблюдения. Показатели сравнения групп отражены в таблице 7.

Таблица 7. Сравнение клинико-функционального состояния пациентов в группах в отдаленном периоде наблюдения.

Параметр	АСА	Миоэктомия	P
I ФК, n(%)	11(28,95)	12(31,58)	>0,99
II ФК, n(%)	13(34,21)	6(15,79)	0,02
III ФК, n(%)	12(31,58)	20(52,63)	0,01
IV ФК, n(%)	0(0)	0(0)	NA
Жалобы			
Стенокардия, п.	15(41,67)	18(47,37)	0,1
Одышка, п.	9(25)	24(63,16)	<0,001
Перебои, п.	9(25)	9(23,68)	>0,99
Головокружения, п.	6(16,67)	3(7,89)	0,1
Синкопальные состояния, п.	3(8,33)	0(0%)	0,1
ЭхоКГ			
ГД, Torr	40,49±20,86	10,24±2,37	<0,001
ФВ ЛЖ, %	67,0±7,99	65,07±7,74	0,29
МЖП, мм	1,91±0,19	1,94±0,26	0,52
ЗСЛЖ, мм	1,64±0,3	1,8±0,4	0,069
КДО, мл	82,9±20,75	83,92±2,56	0,83
КСО, мл	27,68±9,6	29,63±12,91	0,4
Митральная недостаточность			
0 степень, п	4	5	0,92
I степень, п	19	24	0,04
II степень, п	11	8	0,4
III степень, п	2	1	0,89
SAM-синдром, n(%)	0	0	NA
MPT			
Толщина МЖП	1,88±0,44	1,98±0,59	0,4
Толщина ЗСЛЖ	1,45±0,23	1,75±0,69	0,02
Масса миокарда, гр	167,87±46,07	172,51±62,94	0,7
КСО, мл	34,79±15,33	40,43±9,61	0,1
КДО, мл	123,8±29,32	123,95±24,25	0,07
ФВ ЛЖ, %	72,96±6,4	66,17±6,99	<0,001

SAM-синдром — синдром переднесистолического движения створки митрального клапана; HCM Risk-SCD — калькулятор расчета риска внезапной сердечной смерти у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (рекомендован ИКД при риске выше 4%). Используемые величины: среднее ± доверительный интервал

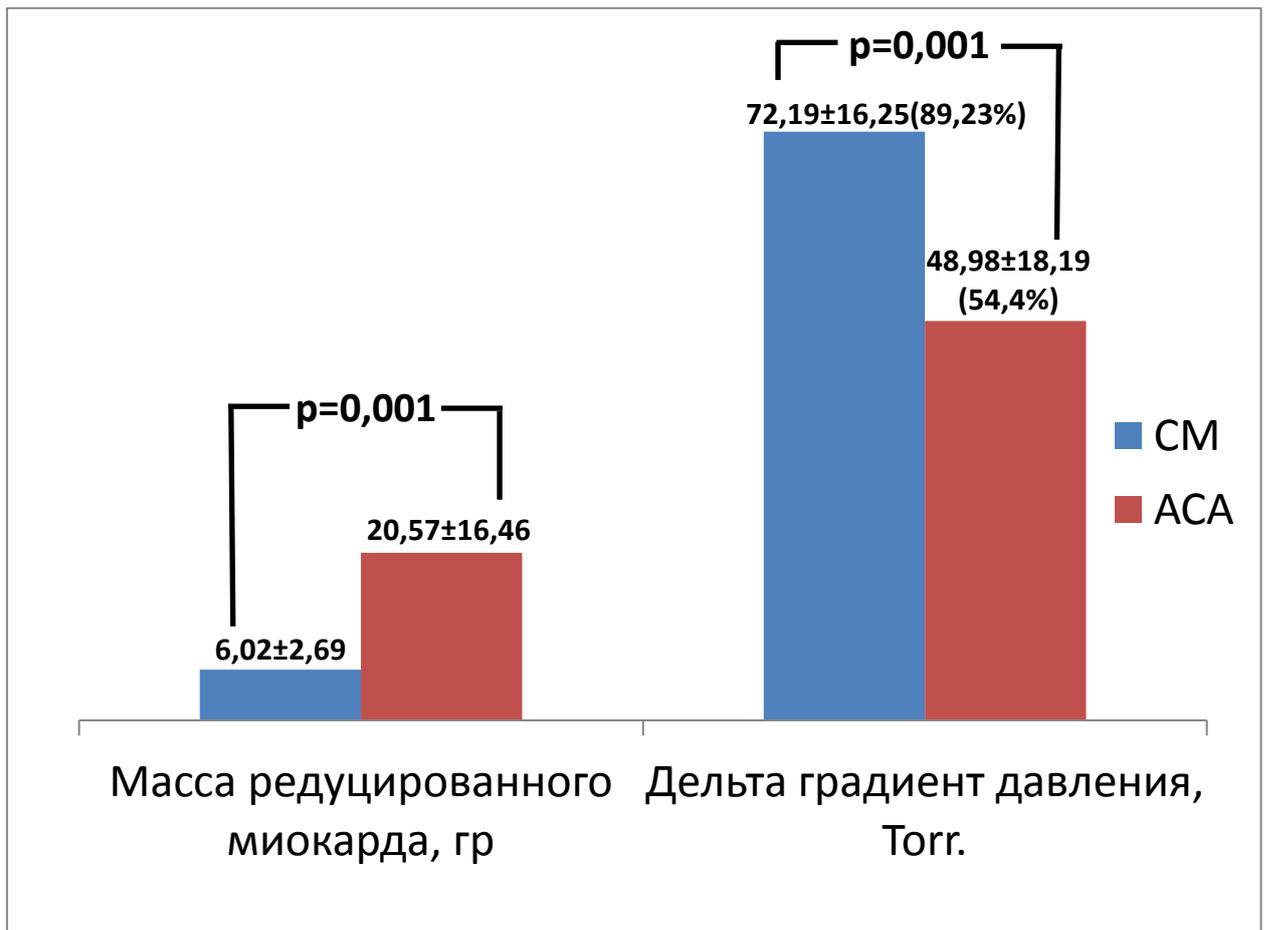
Влияние массы редуцированного миокарда на снижение градиента давления в ВОЛЖ

Влияние массы редуцированного миокарда оценивалось по результатам ЭхоКГ исследования и MPT с контрастным усилением. Технические аспекты

проведения процедур описаны в главе «материалы и методы». Измерение массы иссеченного миокарда у пациентов в группе миоэктомии выполнялось путем взвешивания на высокоточных лабораторных весах ВМ-510Д, производства ОКБ «Веста». Расчет массы редуцированного миокарда в группе СА проводился по данным МРТ, путем математического расчета.

Снижение градиента давления в группе миоэктомии составило $72,19 \pm 16,25$ мм.рт.ст, - 89,23% от изначального. В группе АСА $48,98 \pm 18,19$ мм.рт.ст. - 54,4%. Разница снижения градиента давления была достоверно больше в группе миоэктомии, $p < 0,001$. Следует учитывать, что ГД по данным предоперационного обследования был выше в группе АСА на 10,15%. Так же при оценке отдаленных результатов группы не были равными (рис 8).

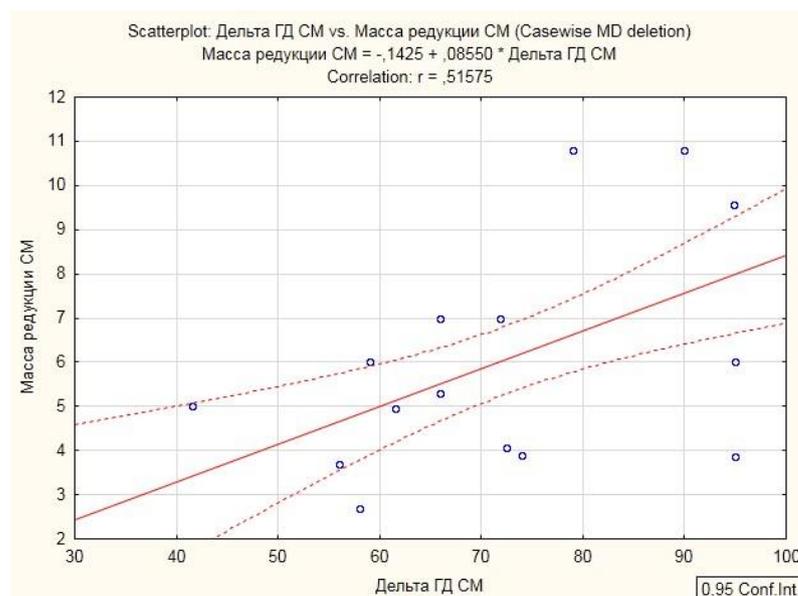
Рисунок 8. Сравнение массы редуцированного миокарда и степени снижения градиента давления между группами в отдаленном периоде (12 месяцев)



При оценке ЭхоКГ выполненного на госпитальном этапе и отдаленном периоде у пациентов перенесших СМ отмечается снижение градиента давления с $15,72 \pm 6,29$ мм.рт.ст до $10,24 \pm 2,37$ мм.рт.ст, $p < 0,001$. В группе АСА напротив отмечается увеличение ГД в ВОЛЖ с $30,0 \pm 21,78$ мм.рт.ст до $40,49 \pm 20,86$ мм.рт.ст, $p = 0,038$.

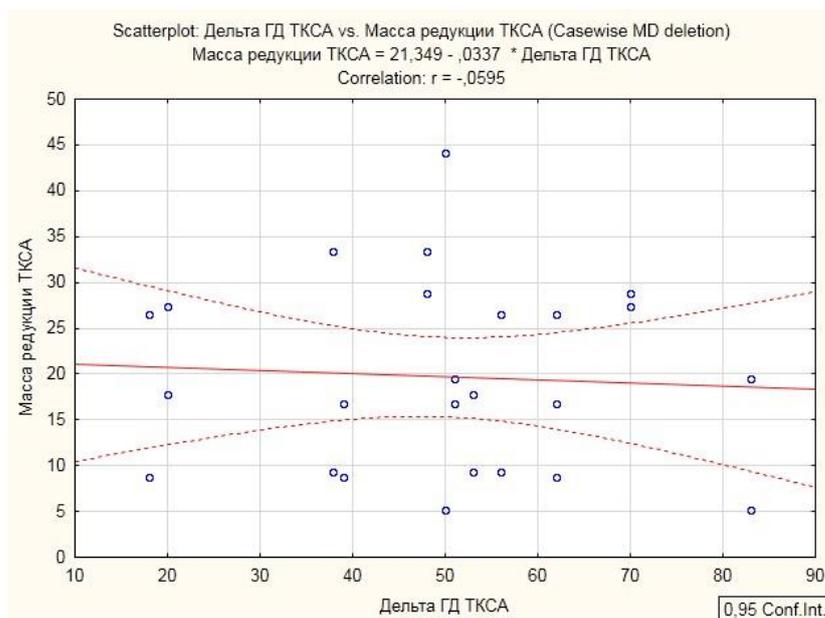
Сравнение массы редуцированного миокарда показало, что расчетная масса зоны спиртиндуцированного повреждения на 55,41% больше массы иссеченного миокарда в группе СМ. В числовых значениях масса иссеченного миокарда составила $6,02 \pm 2,69$ гр в группе СМ против $20,57 \pm 16,46$ гр, в группе спиртовой редукции, $p < 0,001$.

Рисунок 9. корреляционная зависимость объёма иссеченного миокарда и снижения градиента давления в группе миоэктомии, $p = 0,01$.



Таким образом, снижение градиента давления в ВОЛЖ ниже верхней границы нормы выявлено у 38 (100%) пациентов в группе миоэктомии и 35 (92%) пациентов в группе спиртовой редукции; $p = 0,4$. Таким образом, достоверной корреляции в группе спиртовой редукции не выявлено; $p = 0,7$, в отличие от группы миоэктомии; $p = 0,01$.

Рисунок 10. Корреляционная зависимость объёма редуцированного миокарда и снижения градиента давления в группе спиртовой абляции, $p=0,4$.



Подводя итог, необходимо обозначить, что, не смотря, на полученные результаты оба метода имеют право на активное применение в повседневной практике с учетом индивидуального подхода к выбору тактики лечения. Пациенты в независимости от метода проведенного лечения должны наблюдаться не реже одного раза в 6 месяцев с выполнением не только эхокардиографии, но и контрастной МРТ. Так же нельзя недооценивать важность наблюдения пациентов у кардиолога-аритмолога. Данный подход позволит, не только улучшить контроль результатов лечения обструктивной ГКМП, но и позволит вовремя выявить осложнения или рецидив заболевания, требующие повторного вмешательства.

На данный момент с развитием возможностей диагностики и лечения ГКМП стоит задуматься о механизме преимущества лечения заболевания заключающимся в простой схеме: лекарственная терапия – спиртовая редукция – миоэктомия, с возможностью на любом из этапов оказать помощь в объёме имплантации ЭКС или ИКД по показаниям. На наш взгляд данная схема обеспечит более щадящий подход к пациентам при условии отсутствия абсолютных показаний к тому или иному методу лечения.

Ограничения исследования

В работе представлено первое рандомизированное исследование по сравнению отдаленных результатов лечения пациентов с обструктивной формой ГКМП методами ТКСА и миоэктомии по Mogrow. Первичная конечная точка была комбинированной, что может исказить истинные результаты исследования. Так же в исследовании участвовало относительно небольшое количество пациентов, что могло повлиять на достоверность. Следует учитывать возможный субъективизм выполняемых исследований, в частности ЭхоКГ и МРТ. Несмотря на то, что период наблюдения - 12 месяцев характеризуется многими авторами, как достаточный для оценки ремоделирования левого желудочка необходима оценка через 3 и 5 лет не только клинико-функционального состояния пациентов, но и летальности и осложнениям в отдаленном периоде. Расчет массы миокарда в случае алкогольной септальной аблации так же стоит считать субъективным, так как построен на математическом расчете, а не на непосредственном взвешивании миокарда, вследствие чего может иметь место погрешность. Кроме того, расчет массы миокарда являлся вторичной конечной точкой исследования. Части пациентов, подвергшихся миоэктомии одновременно была выполнена радиочастотная аблация по причине фибрилляции предсердий, что никак не повлияло на достоверность исследования в связи с небольшим количеством пациентов, подвергшихся процедуре и отсутствием прямых осложнений. Данные МРТ показали сопоставимые данные в группах по большинству сравниваемых параметров, хотя имело место достоверная разница в таких показателях как толщина ЗСЛЖ, ФВ ЛЖ, количество пациентов с очагами фиброза и гипертрофией папиллярных мышц. Тем не менее результаты МРТ не являлись критерием оценки, разница считалась допустимой т.к. не оказывала влияния на полученные результаты, а показатели МРТ входили во вторичную конечную точку.

Исходя из выше сказанного, можно заявить о необходимости многоцентрового, более крупного и долгосрочного исследования с проведением инструментального обследования одним специалистом на всех этапах исследования для более точной сравнительной оценки методов лечения пациентов с обструктивной формой ГКМП.

Выводы

1. При миэктомии по Morrow риск осложнений в 4,1 раза ниже, по сравнению со спиртовой редукцией миокарда у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии.
2. Миэктомия по Morrow связана со значительно более низким процентом послеоперационных осложнений, смертности, частоты имплантации электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора, по сравнению со спиртовой редукцией миокарда, что составляет 13 и 47% соответственно.
3. Риск имплантации электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора в 4,9 раза выше после спиртовой редукции миокарда по сравнению с миэктомией по Morrow.
4. Предикторами осложнений после миэктомии по Morrow и спиртовой редукции миокарда являются толщина межжелудочковой перегородки более 3 см и очаги фиброза в гипертрофированном миокарде по данным контрастной МРТ.
5. Уменьшение функционального класса сердечной недостаточности по NYHA выявляется у 36,84% пациентов в группе спиртовой редукции и 76,32% — в группе хирургической миэктомии.
6. Снижение градиента давления ВОЛЖ происходит в равной степени после миэктомии по Morrow и спиртовой редукции миокарда и достигается у 100 и 92% соответственно.

7. Эффективность – степень снижения градиента давления ВОЛЖ в отдаленном послеоперационном периоде, после выполнения ТКСА не зависит от массы редуцированного миокарда, по данным МРТ.
8. Существует достоверная корреляционная зависимость эффективности – степени снижения градиента давления ВОЛЖ миоэктомии по Morrow от массы иссеченного миокарда.

Практические рекомендации

1. Перед выполнением ТКСА каждому пациенту необходима консультация аритмолога с целью оценки риска необходимости имплантации постоянного водителя ритма.
2. Все пациенты, перенесшие редукцию миокарда должны наблюдаться врачом-аритмологом ежемесячно в течение 12 месяцев после лечения
3. Оценка зоны спиртиндуцированного повреждения миокарда по данным МРТ в послеоперационном периоде не является обязательным обследованием у пациентов, перенесших ТКСА.
4. Наличие риска развития злокачественных тахиаритмий является косвенным показанием к имплантации ИКД в ближайшем послеоперационном периоде.

Публикации

Всего опубликованных работ 4, из них по теме диссертации – 4, общим объёмом 2,31 печатных листов.

1. Работ, опубликованных в отечественных научных изданиях из списка ВАК - 4.
2. Работ в зарубежных научных изданиях – 0
3. Работ, опубликованных в материалах российских и зарубежных симпозиумов – 0

Работы по теме диссертации

1. Осиев А.Г., Найденов Р.А. Кретов Е.И., Обединская Н.Р., Курбатов В.П., «Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, Альманах клинической медицины» 2015, №38, стр. 95–104;
2. Осиев А.Г., Найденов Р.А., Кретов Е.И., Курбатов В.П., Мироненко С.П., Артамонова Е.А., Малахова О.Ю., Контрастная Магнитно-резонансная томография, как метод оценки результатов транскоронарной септальной абляции у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, Эндovasкулярная хирургия, 2014, №1, стр. 63-67;
3. А.Г. Осиев, Е.И. Кретов, Р.А. Найденов, В.П. Курбатов, С.П. Мироненко, Е.А. Артамонова, О.Ю. Малахова, «Новый подход к оценке результатов транскоронарной септальной абляции у больных с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией», Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013, №3, стр. 46-49.
4. Найденов Р.А., Кретов Е.И., Байструков В.И., Крестьянинов О.В., Ибрагимов Р.У., Прохорихин А.А., Нарышкин И.А., Зубарев Д.Д., Обединская Н.Р., Бирюков А.В., Покушалов Е.А., Романов А.Б., «Оценка безопасности и эффективности миоэктомии по Mогgow и спиртовой редукции миокарда у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией: пилотное рандомизированное контролируемое исследование», Патология кровообращения и кардиохирургия, №3, стр. 42-53.

Выполнена кандидатская диссертация.

Соискатель

Найденов Р.А.