

федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Фоменко Михаил Сергеевич

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОБСТРУКТИВНОЙ  
ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ С МИТРАЛЬНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

по специальности

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Научный руководитель –

д.м.н. Богачев-Прокофьев А.В.

Новосибирск – 2015

## **Оглавление**

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ (Обзор литературы)	
1.1 История развития.....	15
1.2 Результаты хирургического лечения обструктивной ГКМП.....	33
1.3 Резюме.....	39
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕДОДЫ	
2.1 Дизайн исследования.....	41
2.2 Общая характеристика клинического материала.....	44
2.3 Определение зоны резекции.....	51
2.4 Методики статистического анализа.....	52
ГЛАВА III. ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ РАСШИРЕННОЙ МИОЭКТОМИИ	
3.1 Технологическая карта процедуры.....	54
3.2 Интраоперационный период.....	59
3.3 Оценка эффективности процедуры.....	63
ГЛАВА IV. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ	
4.1 Течение послеоперационного периода.....	67
4.2 Анализ послеоперационных осложнений.....	70
4.3 Послеоперационное ремоделирование левого желудочка.....	72
ГЛАВА V. ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	
5.1 Анализ выживаемости.....	76

5.2 Клинические результаты хирургического лечения пациентов с обструктивной ГКМП и МН .....	79
5.3 Свобода от клапанобусловленных осложнений .....	79
5.4 Свобода от возврата умеренной МН.....	82
5.5 Ремоделирование левых отделов сердца.....	83
5.6 Качество жизни в отдаленном периоде.....	86
<b>ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>90</b>
<b>ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>100</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>101</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>102</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>103</b>

## **Список терминологических сокращений**

АВ блокада – атриовентрикулярная блокада

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИК – искусственное кровообращение

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

УО – ударный объем

ЛЖ – левый желудочек

МК – митральный клапан

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

МН – митральная недостаточность

МЖП – межжелудочковая перегородка

МН – митральная недостаточность

ОА – окклюзия аорты

ПМ – папиллярные мышцы

УО – ударный объем

ФВ - фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧП ЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография

ЭКГ – электрокардиография

ЭКС – электрокардиостимулятор

ЭхоКГ – эхокардиография

ACC/AHA - Американский коллеж кардиологов и Ассоциация сердца

ESC/EACTS - Европейское общество кардиологов и Европейская ассоциация кардиоторакальных хирургов

NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца

SAM-синдром – синдром систолического движения передней створки

митрального клапана

## **Введение**

### **Актуальность проблемы**

Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является наследственным генетически обусловленным заболеванием сердца, связанным с гипертрофией стенок, увеличением ригидности тканей миокарда и появлением градиента давления на уровне выходного отдела левого желудочка (ВОЛЖ) вследствие асимметричной гипертрофии межжелудочковой перегородки (МЖП) [Bernard J. Gersh, et all., 2011; Kirklin/Barratt-Boyes. Cardiac Surgery 2013; Моисеев В.С. и соавт., 2011; Коваленко В.М. и соавт. 2001; Adabag AS at. al. 2002]. Обструкция ВОЛЖ является одной из причин внезапной смерти, особенно среди больных молодого, трудоспособного возраста [Kirklin/Barratt-Boyes. Cardiac Surgery 2013].

С целью уменьшения симптомов и улучшения качества жизни, а также для предотвращения риска развития внезапной смерти необходимы своевременная диагностика и выбор правильного метода лечения данного вида кардиомиопатии [Bernard J. Gersh, et all., 2011].

Стоит отметить, что примерно у 10 % пациентов с выявленной обструкцией выходного тракта имеются серьезные симптомы, не поддающиеся медикаментозной терапии. В этом случае хирургическое вмешательство является основным методом лечения, обеспечивая у большинства пациентов долговременное улучшение [Bernard J. Gersh, et all., 2011; Paolo Ferrazzi, et all., 2015].

По данным ВОЗ ежегодно умирает от 3,1 до 8% больных с ГКМП, причиной летальных исходов считают внезапную смерть. В основе внезапной сердечной смерти главенствующую позицию занимает фибрилляция желудочков, второй немаловажной причиной является нарушение атриовентрикулярной проводимости [Bernard J. Gersh, et all., 2011]. На долю

ГКМП приходиться до 50% случаев внезапной смерти среди лиц моложе 25 лет [Беленкова Ю. Н. и Оганова Р. Г. 2012].

Являясь относительно распространённым заболеванием с наследственной отягощённостью, ГКМП встречается от 0,2 до 0,5% случаях в странах Европы и Америки (1 случай на 500 человек) [Bernard J. Gersh, et all., 2011]. По данным ВОЗ, ГКМП больны приблизительно 600000 людей в США и 300000 в России.

Золотым стандартом в хирургическом лечении ГКМП с обструкцией ВОЛЖ считается миоэктомия по Morrow и расширенная миоэктомия, однако до сих пор остается нерешенным вопрос определения объема иссечения миокарда [Караськов А.М. и соавт., 2012; Bernard J. Gersh, et all., 2011]. Большинство хирургов предпочитают эмпирический путь, другие используют технические средства. В диссертационной работе мы предлагаем методику предварительного расчета глубины и толщины резекций по данным чреспищеводной эхокардиографии.

Самостоятельной проблемой у пациентов с обструктивной ГКМП является наличие гемодинамически значимой МН. Развитие МН связано с рядом факторов, основным из которых является SAM – синдром (ускоренное движение крови через суженный ВОЛЖ создает зону низкого давления, вследствие чего возникает турбулентный поток, который подхватывает переднюю створку МК в ВОЛЖ, что еще в большей степени усиливает обструкцию). Немаловажным фактором в развитии МН является аномалия хордо-папиллярного аппарата МК и гипертрофия папиллярных мышц (ПМ). Недостаточность на МК может быть также связана с фиброзными изменениями передней створки вследствие длительного митрально-септального контакта при SAM – синдроме [Ryan K. Kaple, Ross T. et al., 2008; Levine RA, et all., 1995].

В настоящее время существует два основных подхода коррекции МН у пациентов с обструктивной ГКМП: 1) сохранение митрального клапана с помощью различных методик: RPR (resection-plication-release), релокация

ПМ, резекция хорд второго порядка, пластика по Alfieri, комиссуральная пластика митрального клапана [Nasseri B, et al., 2011; Schoendube FA, et al., 1995; McIntosh CL, et al., 1992; Kofflard MJ, et al., 1996; Sandhya K. Balaram, Leslie Tyrie. et al., 2008; Paolo Ferrazzi, et all., 2015]; 2) протезирование митрального клапана с полным иссечением подклапанных структур [Calvin K. N. Wan, et al., 2009]. До настоящего времени вопрос об эффективности использования одной из двух названных технологий остается дискутабельным.

Несмотря на широкий спектр технологий лечения ГКМП с митральной недостаточностью, не ясно, какой из методов предпочтительней, не изучены качество жизни, ФК и процессы ремоделирования левого желудочка после различных техник клапаносохраняющих и клапанозамещающих операций, не отражены в литературе данные об объеме резекции миокарда. Отсутствие четких стратегий в лечении данной категории больных определяет актуальность исследования.

### **Гипотеза**

Сохранение митрального клапана у пациентов с обструктивной ГКМП и МН показывает более высокую свободу от нарушения функции МК, чем имплантация протеза.

### **Цель исследования**

Сравнить результаты реконструкции и протезирования митрального клапана при хирургическом лечении обструктивной ГКМП с митральной недостаточностью.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить функцию митрального МК на непосредственном и отдалённом этапах при выполнении различных тактических подходов у пациентов с обструктивной ГКМП и митральной недостаточностью.
2. Дать клиническую оценку эффективности реконструкции митрального клапана и имплантации протеза при хирургическом лечении обструктивной ГКМП с митральной недостаточностью.

3. Исследовать процессы ремоделирования левого желудочка в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с обструктивной ГКМП и митральной недостаточностью при выполнении реконструкции митрального клапана и имплантации протеза.
4. Оценить качество жизни и функциональный статус пациентов в отдаленном периоде после различных вариантов хирургической коррекции.

### **Научная новизна исследования**

1. В результате проведённого сравнительного анализа различных тактических подходов обоснована оптимальная хирургическая тактика при лечении обструктивной ГКМП с недостаточностью митрального клапана.
2. Разработана и модифицирована методика вмешательства на подклапанных структурах митрального клапана, для профилактики SAM – синдрома и опосредованной МН.
3. Проанализирована техника предоперационного расчета глубины и толщины предполагаемой зоны резекции МЖП, на основе ЧП ЭхоКГ.

### **Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами**

Данная работа является первым проспективным рандомизированным исследованием, сравнивающим два основных тактических подхода в хирургическом лечении обструктивной ГКМП с митральной недостаточностью.

### **Практическая значимость работы**

1. Данная работа позволит оптимизировать хирургическую тактику лечения пациентов с обструктивной ГКМП и МН.
2. В работе проанализирована методика предоперационного расчёта глубины и толщины резекции миокарда на основе данных ЧП ЭхоКГ.

3. Анализ клинических и гемодинамических результатов различных хирургических подходов лечения обструктивной ГКМП с хирургически значимой МН позволил обосновать перспективные возможности сохранения митрального клапана.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Свобода от нарушения функции МК (протеза) в группе с пластикой митрального клапана достоверно выше, чем в группе с протезированием митрального клапана.
2. Сохранение митрального клапана у пациентов с обструктивной ГКМП не оказывает влияния на госпитальную летальность и ранние послеоперационные осложнения, однако статистически достоверно оказывает позитивное влияние на отдаленную выживаемость, по сравнению с протезированием МК.
3. Основными показателями позитивного ремоделирования левого желудочка были КДО и масса миокарда, которые достоверно изменились на этапе отдаленного наблюдения без статистически значимой разницы между группами.
4. Достоверное улучшение функционального статуса и качества жизни пациентов отмечено по всем показателям на этапе отдаленного наблюдения без статистически значимой разницы между группами.

### **Достоверность выводов и рекомендаций**

Диссертационное исследование проведено согласно надлежащим правилам и принципам клинической практики. Для выполнения поставленных задач набран клинический материал согласно необходимой мощности, он составил 88 пациентов. В исследовании использовались высокоинформативные и современные методики. Комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки данных является свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

## **Материально-техническое обеспечение**

Для выполнения кардиохирургических операций использовалось хирургическое оборудование и инструментарий серийного выпуска, стандартное оборудование послеоперационных палат, разрешенных к применению в медицинской практике.

Наименование оборудования	Страна изготвитель	Фирма изготвитель	Регистрационный номер
MPT GE Signa HDx 1.5T	США	General Electric	
MPT Philips Intera 1.5 Тесла	Голландия	PHILIPS Medical System	
iE33 система эхокардиографии Philips	Голландия	PHILIPS Medical System	
Механический протез митрального клапана «МедИнж»	Россия	НПП "МедИнж" г.Пенза	
Механический протез митрального клапана «On-X»	США	On-X Life Technologies, Inc. Texas	

## **Внедрение результатов исследования**

Основные положения диссертации внедрены в повседневную практику ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. Академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ. На данный момент ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. Академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ располагает наибольшим в нашей стране опытом выполнения расширенной миоэктомии у пациентов с обструктивной ГКМП, что позволило сформировать собственные позиции в отношении преимуществ и

недостатков различных модификаций этой операции. Полученные данные используются в лекциях и на практических занятиях кафедры сердечно-сосудистой хирургии «Новосибирской государственной академии». Преобретённый опыт и знания используется для повышения квалификации и обогащения знаний по данной тематике на всероссийских курсах.

### **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.

### **Апробация и публикации по теме исследования**

По теме диссертации опубликованы работы в центральных медицинских журналах и сборниках научных работ России.

1. Первый опыт расширенной миоэктомии при хирургическом лечении обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: непосредственные и промежуточные результаты. Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Фоменко М.С., Афанасьев А.В., Шарифулин Р.М., Пивкин А.Н., Демидов Д.П., Караськов А.М. // Патология кровообращения и кардиохирургия (2015) Т. 19, № 2, С. 20–25.
2. Протезирование или сохранение митрального клапана – выбор оптимальной тактики хирургического лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (проспективное рандомизированное исследование). Богачев-Прокофьев А. В., Железнев

С. И., Фоменко М. С., Афанасьев А. В., Шарифуллин Р. М., Назаров В. М., Малахова О. Ю., Караськов А. М. Патология кровообращения и кардиохирургия (2015) Т. 19, № 4, С. 26-33.

Основные положения диссертации были представлены на следующих российских и зарубежных мероприятиях:

1. XIX Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов 24 - 27 Ноября, 2013. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Москва, Россия. “Применение расширенной миоэктомии при хирургическом лечение обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: непосредственные результаты.”
2. XX Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов 23 - 26 Ноября, 2014. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Москва, Россия. “Особенности вмешательства на подклапанных структурах митрального клапана у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.”
3. 7th Biennial Congress of the Society for Heart Valve Disease. Венеция, Италия 2013. “Septal Myectomy For Hypertrophic Cardiomyopathy With Midventricular Obstruction.”
4. AATS Mitral Conclave, США 2015. “Mitral Subvalvular Apparatus Intervention In Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Technical Aspects.”
5. Российский национальный конгресс кардиологов, «Инновации и прогресс в кардиологии». 23 - 26 сентября, 2014. Казань, р. Татарстан. “Хирургические технологии лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии.”
6. 22nd annual Meeting of The Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery. 03-06 Турция 2014. “Surgical myectomy in hypertrophic cardiomyopathy is it safe at a center without previous experience with procedure early results.”

7. 64th International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery (ESCVS), Турция 2015. “Technical Features Intervention On The Mitral Subvalvular Apparatus In Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy.”
8. 23nd Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, Гонг-Конг, 2015. “Surgical Treatment Mitral Insufficiency During Myectomy In Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy.”
9. 29th World Society of Cardiothoracic Surgeons in Edinburgh 2015. “Mitral Subvalvular Apparatus Intervention In Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: does it need?”, “Concomitant ablation for atrial fibrillation during septal myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy”.
10. European Association of Cardiothoracic Surgery Annual Meeting. Нидерланды 2015. “Comparison septal myectomy with and without mitral subvalvular apparatus intervention in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: prospective randomize study.”

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием клинического материала и методов исследования, 5 глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста. Указатель литературы содержит 16 отечественных и 132 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 31 таблицей и 41 рисунком.

## ГЛАВА I

# СОВРЕМЕННЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНИКИ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

(Обзор литературы)

## 1.1 История развития

Первое упоминание в научной литературе о ГКМП было в 1868 году французским врачом A. Vulpian [Vulpian A. 1868]. После почти векового перерыва Brock в 1957 году описал клинико-функциональную картину ГКМП [Brock R. 1957]. В 1958 году D. Teare дал первую морфологическую классификацию, с описанием асимметрической гипертрофии МЖП [Teare D. 1958].

R. Brock был первым, кто установил функциональную обструкцию левого желудочка (ЛЖ) на операционном столе. Он опубликовал случай с женщиной 58 лет, с жалобами на одышку, болями за грудиной и синкопальными состояниями. На операции аортальный клапан был нормальным, однако был выявлен градиент давления около 93 мм рт.ст. на уровне ВОЛЖ. Была предпринята попытка избавиться от стеноза с помощью дилататора, но возникла фибрилляция желудочков с летальным исходом [Brock R. 1957].

Номенклатура ГКМП была предложена Goodwin и коллегами в 1960 году как «обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия»[Goodwin JF, et al. 1960], Braunwald с коллегами в том же году определили это заболевание как «идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз» [Braunwald E, et al. 1964], последним названием данной патологии, предложенным в 1962 году Wigle, является «мышечный субаортальный стеноз» [Wigle ED, et al. 1962]. На сегодняшний день официальной номенклатурой является два

определения: «идиопатическая кардиомиопатия» и «гипертрофическая кардиомиопатия».

Первое упоминание о наследственной и генетической отягощенности ГКМП принадлежит A. Hollman: в 1960 году он обследовал семью, у членов которой впоследствии была выявлена обструктивная ГКМП [Hollman A., et al. 1960]. После внедрения в диагностику ЭхоКГ, Clark в 1973 году обследовав родственников больного с похожими клиническими жалобами, подтвердил генетическую обусловленность и наследственность данного заболевания. [Clark CE, et al., 1973].

Появление в 1995 году генетического скрининга позволило подтвердить, что ГКМП – генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Было определено, что развитие связано с мутацией по меньшей мере 11 генов, кодирующих белок саркомера, которые включали мутацию бета-миозина тяжелой цепи, тропонина-T и альфа-тропомиозина [Wigle ED, et al., 1995]. На сегодняшний день выявлено более 1500 индивидуальных мутаций, сопряженных с ГКМП. Большинство мутаций носят "частный", уникальный характер для отдельных семей [Perry M. Elliott, et al., 2014], однако рутинный скрининг мутаций имеет малое клиническое значение при диагностике гипертрофической кардиомиопатии.

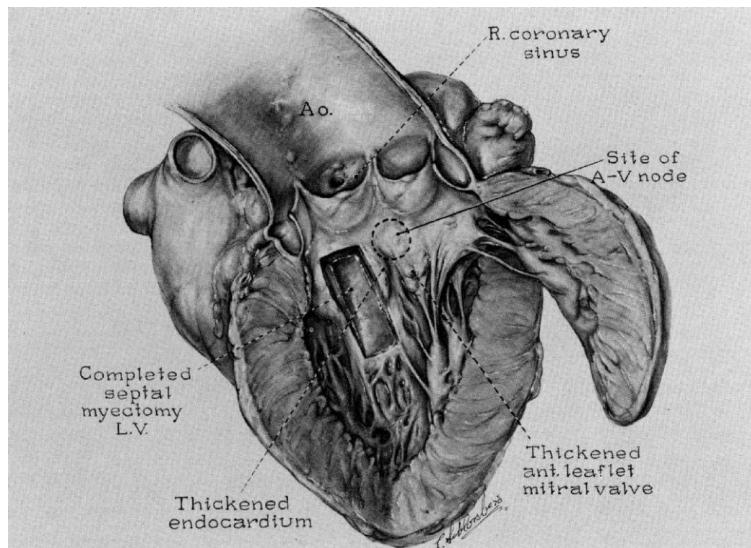
Собрав все данные и используя новый метод диагностики, магнитно – резонансную томографию (МРТ), Turer с коллегами дал морфологическую классификацию обструктивной ГКМП [Turer AT, et al., 2011]. Классификация основывалась на расположении наиболее гипертрофированной части МЖП. Выделено было четыре формы: базальная, или сигмовидная (наибольшая толщина в базальной части МЖП), среднежелудочковая, или мидвентрикулярная (песочные часы, наибольшая толщина в средней трети), равномерная, или обычная (толщина МЖП на всем протяжении одинаковая), и апикальная (максимальная толщина МЖП в верхушечной области). Для визуализации сердца при МРТ использовали гадолиний, который способен

обнаруживать зоны фиброза в миокарде. Благодаря этой особенности гадолиний имеет прогностическое значение в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ГКМП [Green JJ, et al., 2012]. Olivotto и соавторы сообщили о взаимосвязи между массой миокарда, определенной по данным МРТ, и внезапной сердечной смертью у пациентов с ГКМП [Olivotto I, et al., 2008].

Начало хирургического лечения обструктивной ГКМП охватывает 60-е годы прошлого столетия и связано с разработкой трансаортальной миоэктомии. Первым, у кого получилось выполнить миоэктомию через аортальный доступ в ноябре 1958 года, является WP Cleland из Великобритании, однако опубликовать свои результаты ему удалось лишь в 1963 году. Год спустя в клинике Майо JW. Kirklin и FH. Ellis выполнили миоэктомию через вентрикулотомию [Kirklin JW, Ellis FH 1961]. Несмотря на успех коллег во всем мире, основоположниками хирургического лечения пациентов с обструктивной ГКМП стали AG. Morrow и EC. Brockenbrough, опубликовав результаты двух успешных случаев миоэктомии через вентрикулотомию [Morrow AG, Brockenbrough EC 1961].

В июле 1975 года AG. Morrow приводит данные 83 пациентов, которым он выполнил трансаортальную миоэктомию. В своей работе он описывает технологическую карту процедуры, зону иссечения миокарда и разработанные им инструменты для ее выполнения (**рисунок 1**) [Morrow AG et al., 1975]. Госпитальная летальность составила 7,2% (6 пациентов), в течение периода наблюдения (157 месяцев) погибло еще 7 пациентов (8,4%). Общая летальность составила в исследуемой группе 13 пациентов (15,6%). Основные осложнения: 3 пациентам имплантирован постоянный пейсмекер (ЭКС) (3,6%), в 5 случаях был получен дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) (6,1%). Повторные операции, из-за гемодинамически значимого шунта слева направо, в результате ДМЖП проведены у 2 пациентов (2,4%). Несмотря на относительно высокую смертность,

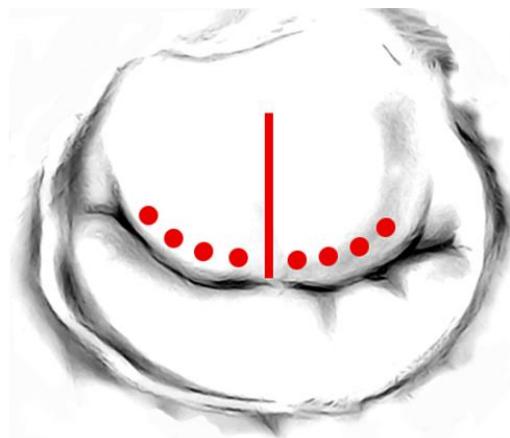
гемодинамический эффект операции был успешный во всей группе. В послеоперационном периоде градиент на уровне ВОЛЖ в покое отсутствовал у большинства пациентов, и только у 5 (6,1%) пациентов составил  $\leq 25$  мм рт.ст. Они продемонстрировали шестилетнее наблюдение функционального статуса по NYHA, в котором показали значительный регресс симптомов заболевания [Morrow AG et al., 1975]. Данной работой он утвердил свой метод как «золотой стандарт» хирургического лечения обструктивной ГКМП, получивший в дальнейшем название «Миоэктомия по Morrow». Несмотря на хорошие результаты операции, послеоперационная летальность составляла на тот момент 7,2%.



**Рисунок 1.** Миоэктомия по Morrow. Схематичное изображение зоны иссечения миокарда МЖП - конечный результат. [Morrow A.G. et al. Operative Treatment in Hypertrophic Subaortic Stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients // Circulation. Volume 52, July 1975.]

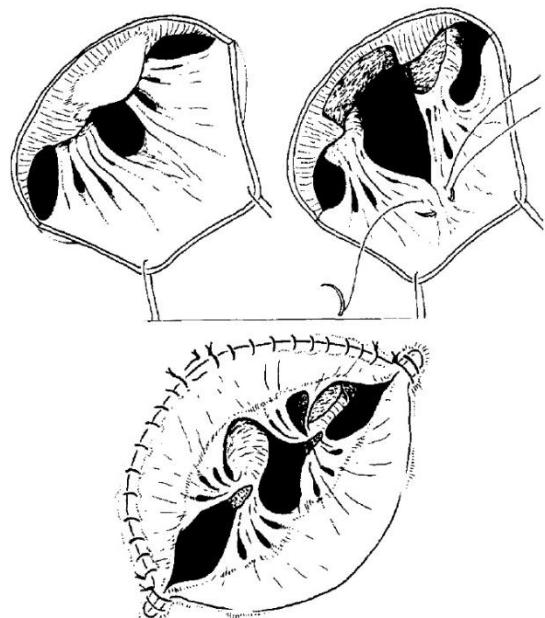
Наряду с зарекомендовавшей себя трансаортальной миоэктомией разрабатывались и другие методики устранения обструкции ВОЛЖ. Dobell и Scott в клинике Mayo предложил трансатриальный способ миоэктомии, который заключался в рассечении передней створки МК с дальнейшим

выполнением миоэктомии и восстановлением ее целостности (**рисунок 2**) [Dobell AR, Scott HJ 1964].



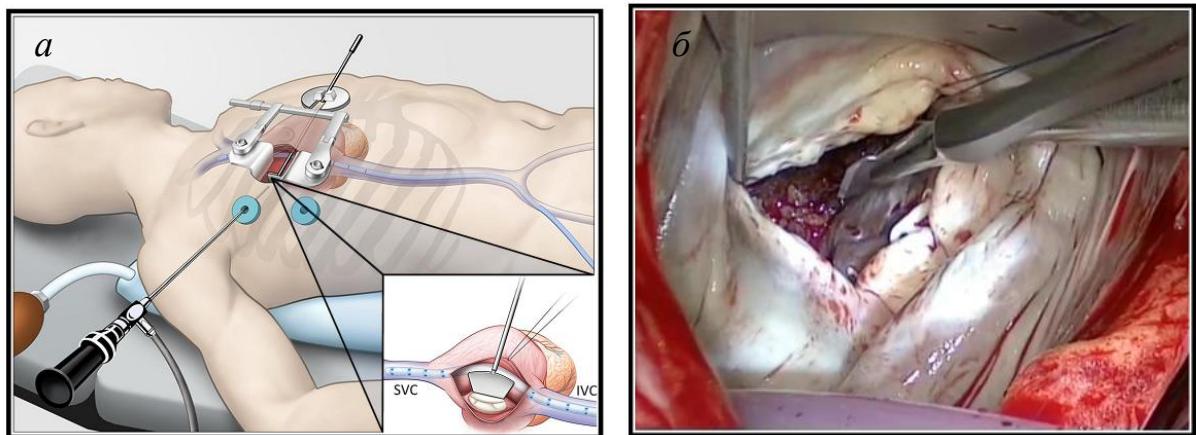
**Рисунок 2.** Схематичное изображение рассечения передней створки МК для трансатриальной миоэктомии. [Friedrich W. Mohr, et al. Keynote Lecture – Transmitral hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) repair // Ann Cardiothorac Surg 2013. Vol. 2(6). P. 729-732.]

Одновременно Lillehei и Levy выполняли подобную методику, при этом техника отличалась тем, что передняя створка МК отсекалась, отступая от фиброзного кольца (**рисунок 3**) [Lillehei CW, Levy MJ 1963].



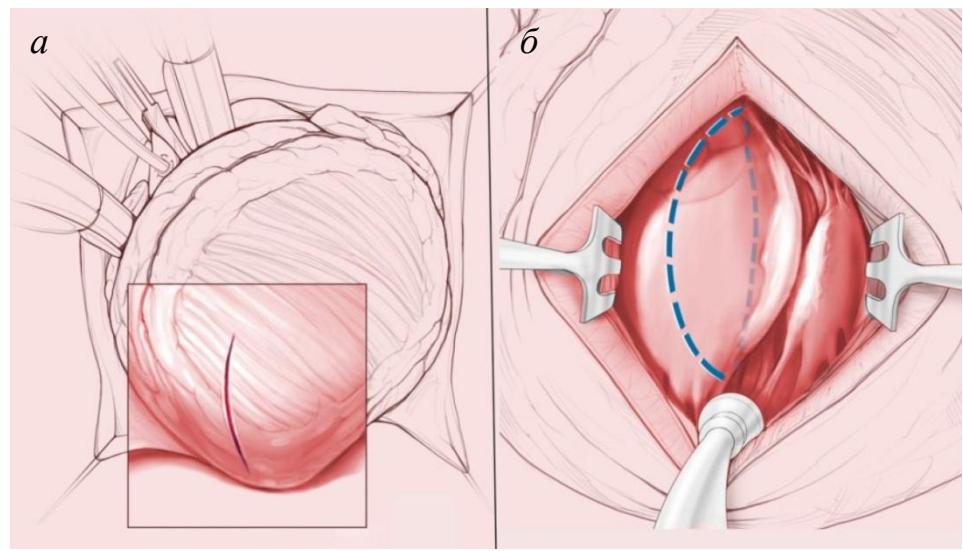
**Рисунок 3.** Схематичное изображение отсечения передней створки МК для трансатриальной миоэктомии. [Hikaru Matsuda, et al. Transatrial and transmитral approach for left ventricular myectomy and mitral valvepllication for diffuse-type hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a novel approach // J Thorac Cardiovasc Surg 1996. Vol. 112. P. 195-6.]

В настоящее время данная методика не получила широкого распространения, однако имеет свой приоритет. Данная технология может быть выполнена у пациентов с использованием правостороннего миниторакотомного доступа, при робот-ассистированной поддержке комплексом DaVinci (**рисунок 4**) [Daniyar Sh, et al., 2015]. К недостаткам данной технологии следует отнести необходимость значительного вмешательства на передней створке МК (вшивание заплаты), что неминуемо приведёт к нарушению её нормального функционирования в отдалённом периоде.



**Рисунок 4.** Миоэктомия через миниинвазивный доступ: а – схематичное изображение оперативного доступа: б – интраоперационная фотография визуализации зоны миоэктомии. [Daniyar Sh. Gilmanov, et al. Minimally Invasive Septal Myectomy for the Treatment of Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy and Intrinsic Mitral Valve Disease // Innovations 2015. Vol. 10: P. 106 - 113.]

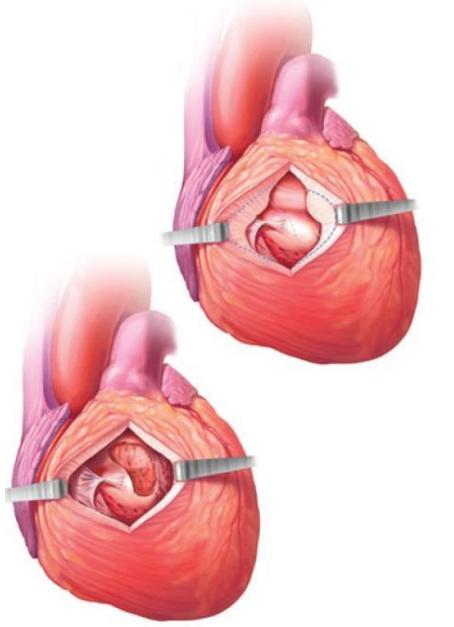
Julian и коллеги предложили в 1965 году миоэктомию посредством трансапикального доступа, который продемонстрировал хорошую визуализацию средней части МЖП (**рисунок 5**) [Julian OC, et al., 1965].



**Рисунок 5.** Схематичное изображение трансапикальной миоэктомии: а – место оперативного доступа, б – визуализация МЖП и зона иссечения. [Eduard Quintana, et al. Transapical Myectomy for Septal Hypertrophy Not Accessible Through the Aortic Root // World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery 2015. Vol. 6(3). P. 455-457.]

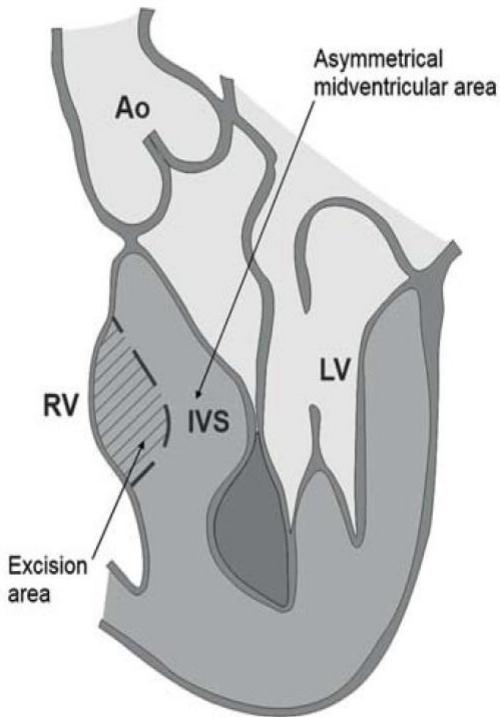
Трансапикальный доступ в настоящее время используется в высокоспециализированных центрах, имеющих наибольший опыт по лечению пациентов с ГКМП, и направлен на лечение пациентов со среднежелудочковой обструкцией [Eduard Quintana, et al., 2015].

Cooley и соавторы в 1972 году предложили миоэктомию через правую вентрикулотомию. По сравнению с обычной миоэктомией, методика показала низкую послеоперационную выживаемость в исследуемой группе пациентов (**рисунок 6**) [Cohn LH, et al., 1992].



**Рисунок 6.** Схематичное изображение миоэктомии при использовании правой вентрикулотории. [Eduard Quintana, et al. Surgery for biventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy in children and young adults: technique and outcomes // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2014. August 9. P. 1-7.]

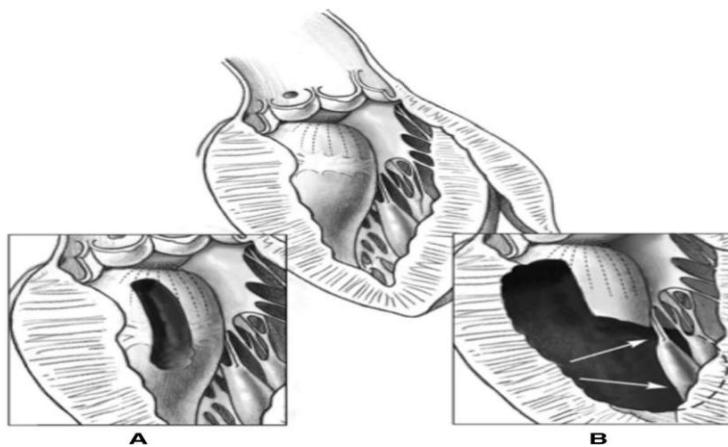
Развитие данной технологии отражено в работах авторов из НЦССХ им. А.Н. Бакулева. Данная методика направлена на устранение обструктивной ГКМП с преимущественной локализацией в средней трети МЖП. Иссечение участка миокарда МЖП выполнялось соответственно уровню внутрижелудочковой обструкции из полости правого желудочка и производилось непосредственно кпереди от начала модераторного пучка до уровня перехода МЖП в переднюю стенку правого желудочка (**рисунок 7**) [Borisov KV. 2012]. Данный вариант вмешательства может производиться на работающем сердце, что делает возможным ЭхоКГ контроль за ходом процедуры в режиме реального времени [Бокерия Л.А., и др. 1998]. Учитывая особенность в аномальном развитии всего ЛЖ, необходимость коррекции МН и SAM-синдрома при различных формах обструктивной ГКМП и недостаточную доказательную базу проведённого исследования, данная методика не получила широкого развития.



**Рисунок 7.** Схематичное изображение миоэктомии, предложенной Borisov KV. 2012. [Konstantin Valentinovitch Borisov. Surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy in patients with simultaneous obstruction of left ventricular midcavity and right ventricular outflow tract // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2013. Vol. 43. P. 67–72.]

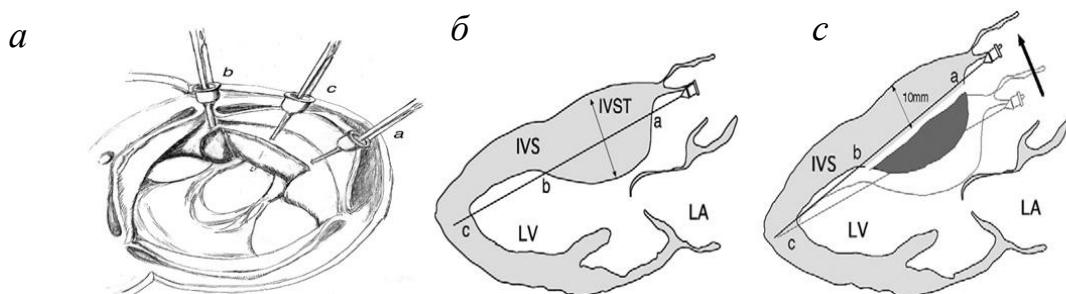
В хирургическом лечении обструктивной ГКМП были предприняты попытки использования аортальных кондуктов и модифицированной методики Конно [Cotrufo M, et al., 1986; Dembitsky WP, et al., 1976], однако широкого применения данные методики не имели, ввиду высокотехнологичности и сложности по сравнению с обычной миоэктомией.

В 1990 году Messmer предложил методику «расширенной миоэктомии», которая включала более обширное иссечение МЖП (рисунок 8) [Messmer BJ 1994; Nadia Hensleyё, et al., 2015]. В дальнейшем эта методика получила большое распространение благодаря опубликованной статье Joseph A. Dearani и Gordon K. Danielson в 2005 году. В статье сообщалось о ретроспективном анализе 199 пациентов, которым выполнена расширенная миоэктомия [Joseph A. Dearani and Gordon K. Danielson 2005].



**Рисунок 8.** Расширенная миоэктомия: а – схематичное изображение миоэктомии по Morrow: б – схематичное изображение расширенной миоэктомии. [Kenji Minakata, et al. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary muscles or chordae // Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2005/ Vol. 127. N. 2. P. 481-489.]

Учитывая технические сложности в экспозиции иссекаемой зоны, особенно в средней трети МЖП, Usui с коллегами в 2013 предложили использовать Needle Stick Technique для визуализации и определения зоны резекции (**рисунок 9**) [Akihiko Usui, et al., 2013]. Технология, описанная в публикации, не нашла широкого применения в практике. На сегодняшний день большинство хирургов ориентируются на собственный опыт, эмпирически определяя объём резекции.



**Рисунок 9.** Схематичные изображения Needle Stick Technique: а – вид с трансаортального доступа, б и с – схематичные изображения поперечного среза. [Akihiko Usui, et al. A Needle Stick Technique for Septal Myectomy for

Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy // Ann Thorac Surg 2013. Vol. 95. P. 726 –728.]

На начальном этапе хирургического лечения обструктивной ГКМП большинство хирургов считало, что основным механизмом развития обструкции ВОЛЖ является асимметрическая гипертрофия МЖП в базальной части. Однако к середине 60-х годов была сформирована достаточно полная клиническая картина обструктивной ГКМП, говорящая о том, что у некоторых пациентов отмечалось наличие характерных клинических симптомов без обструкции или с незначительным градиентом в ВОЛЖ [Braunwald E, et al., 1962; Maron BJ, et al., 1971]. Роль переднесистолического движения передней створки МК (SAM синдром) в обструкции ВЛОЖ была описана в 1964 году Fix P [Fix P, et al., 1964]. Ангиографическое подтверждение обструкции ВОЛЖ ненормальным движением передней створки дал Adelman AG [Adelman AG, et al., 1969]. Основная концепция хирургической коррекции данной патологии, предложенная Cooley DA, заключалась в протезировании митрального клапана [Cooley DA, et al., 1971]. В своем исследовании в 54 наблюдениях он выполнил 4 протезирования митрального клапана. Несмотря на устранение обструкции, двое пациентов из 4-х погибли: один в результате инсульта, а другой из-за диссекции аорты (Denton A. Cooley, et al., 1971).

В 1976 году Cooley с коллегами демонстрирует опыт 27 успешных случаев лечения обструктивной ГКМП, выполнив только протезирование МК. Он показал снижение среднего градиента на уровне ВОЛЖ с 75-90 мм рт.ст. до 6-10 мм рт.ст., регрессию симптомов обструкции и хороший гемодинамический результат. Госпитальная летальность составила 3,7% (1 пациент) (Denton A. Cooley, et al., 1976). Его методику взяли на вооружение Rozanski с соавторами. Сравнив три группы пациентов, они продемонстрировали статистически значимое снижение градиента на уровне ВОЛЖ в группах с изолированным протезированием МК ( $p<0,01$ ) и

миоэктомией плюс протезирование МК ( $p<0,001$ ) по сравнению с группой, в которой выполнялась только миоэктомия ( $p<0,02$ ) (Alan Rozanski, et al., 1981). Это исследование нашло свое подтверждение в работе Fighali в 1984 году. При изолированном выполнении миоэктомии у 12 пациентов градиент на уровне ВОЛЖ снизился до 35 мм рт.ст. ( $p <0,05$ ), тем временем в группе с протезированием МК и миоэктомией (11 пациентов) градиент снизился до 3,8 мм рт.ст. ( $p <0,001$ ), а в группе только с протезированием МК (13 пациентов) до 3 мм рт.ст. ( $p <0,001$ ). Протезирование митрального клапана в хирургическом лечении обструктивной ГКМП на то время стало альтернативным и очень простым в исполнении вариантом (Fighali Sayid, et al., 1984).

Протезирование МК в исследованиях показало хорошие результаты в устраниении обструкции ВОЛЖ, однако McIntosh с соавторами, проанализировав отдаленную выживаемость и свободу от клапанаобусловленных осложнений, показали обратную сторону. В исследовании участвовало 58 пациентов. Госпитальная летальность составила 8,6% (5 пациентов), отдаленная летальность 11,3% (6 пациентов). Актуарная выживаемость на три года ставила 86%, не считая госпитальную летальность. Актуарная свобода от клапанаобусловленных осложнений составила 68% (McIntosh CL, et al., 1989). Хоть это исследование продемонстрировало неблагоприятные стороны протезирования МК, все же в сочетании с миоэктомией протезирование МК сохранило свою перспективность для устранения умеренной или выраженной МР.

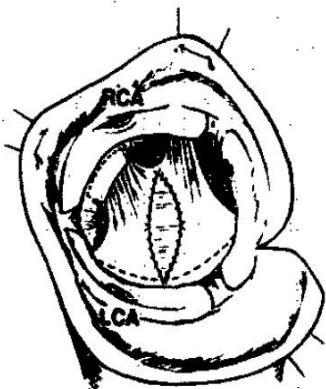
Громадный вклад в диагностику ГКМП внесло появление эхокардиографии (ЭхоКГ) [Shah PM, et al., 1969]. Внедрение в диагностику данной патологии ЭхоКГ привело к описанию различных форм гипертрофии миокарда ЛЖ, описан SAM-синдром, дано первое описание аномального развития подклапанного аппарата МК [Abasi AS, et al., 1972; Henry WL, et al., 1973].

С развитием высокой разрешающей способности ЭхоКГ были опровергнуты суждения, что SAM-синдром в основном обусловлен развитием гипертрофии МЖП в базальной части и турбулентным током крови в ВОЛЖ (эффект Вентури). Falicov в 1977 году диагностировал гипертрофию МЖП в средней трети, которая в дальнейшем получила название среднезелудочковой (мидвентрикулярной) [Falicov RE 1977]. Klues с коллегами провели систематический морфологический анализ МК при ГКМП, где показали значительное увеличение передней створки МК не только по ширине, но и по длине [Klues HG, et al., 1992]. Дальнейший анализ показал взаимосвязь аномального развития подклапанного аппарата с появлением SAM-синдрома и опосредованной МН [Levine RA, et al., 1995].

Maron, проведя ретроспективный анализ 721 пациента, обнаружил наличие SAM-синдрома у 97% исследуемых пациентов [Maron BJ, et al., 1981]. Другие исследования подтвердили возникновение МН в середине или в конце систолы в результате SAM-синдрома [Shah PM, et al., 1981; Grigg LE, et al., 1992]. Исследования Bonow и Wigle показывали прямое отношение между величиной градиента давления в ВОЛЖ и степенью МН, однако в 20% случаев МН может быть не связанной с SAM-синдромом [Bonow RO 1992; Wigle ED, et al., 1985]. В этих случаях МН опосредована: пролапсом передней створки МК, аномальными хордами, большой площадью передней створки МК, фиброзом передней створки МК из-за контакта с МЖП, врожденными аномалиями МК, кальцинозом фиброзного кольца или ревматической болезнью МК. Присутствие МН усложнило коррекцию данной патологии, приведя к разработкам и внедрению новых концепций хирургического лечения обструктивной ГКМП с МН.

В 1996 году Marcel с коллегами предложили увеличение передней створки МК посредством Extension plasty (вшивание заплаты в середину створки), для увеличения парусности (**рисунок 10**). Данная методика не

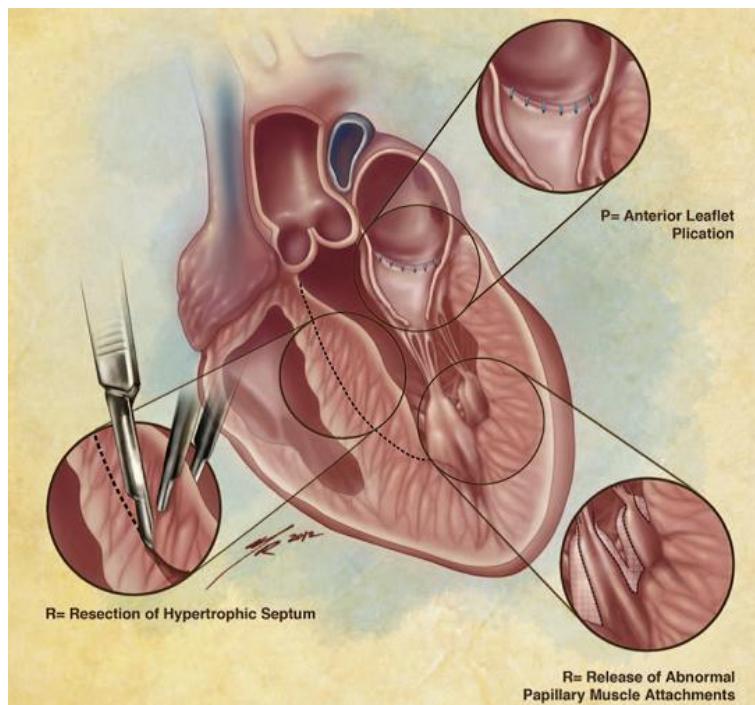
получила большого распространения из-за сложности определения необходимой величины заплаты.



**Рисунок 10.** Схематичное изображение Extension plasty. [Marcel J, et al. Initial Results of Combined Anterior Mitral Leaflet Extension and Myectomy in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy // JACC 1996. Vol. 28. No. 1. P. 197-202.]

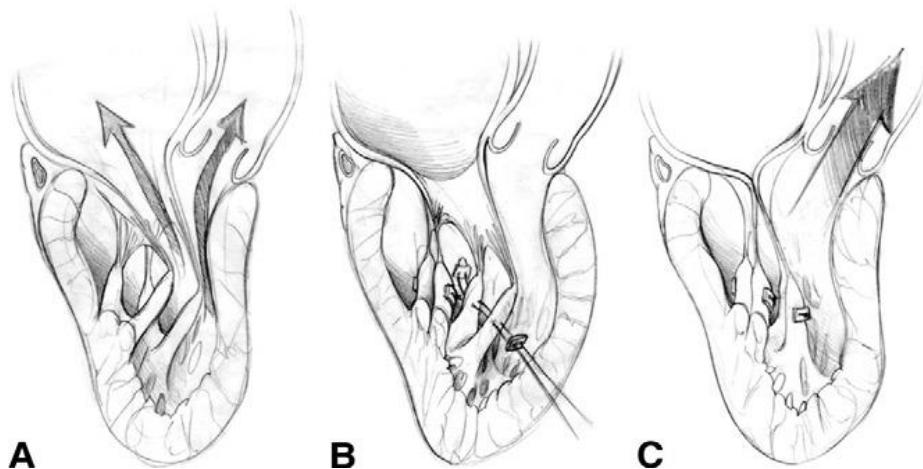
В 2000 году Daniel Swistel предложил новую технологию resection-application-release (RPR); которая заключалась в проведении расширенной миоэктомии в сочетании с пликацией передней створки МК и мобилизацией папиллярных мышц (**рисунок 11**) [Swistel DG, et al., 2004; Hensleyё, et al., 2015].

В 2005 году Balaram с соавторами предоставили результаты успешного применения RPR подхода у 19 пациентов при коррекции МН и выполнении расширенной миоэктомии. После операции по ЭхоКГ градиент давления на уровне ВОЛЖ снизился до  $10 \pm 17$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ), МН уменьшилась до 0,2 ( $p < 0,0001$ ). По результатом контрольного исследования градиент давления на уровне ВОЛЖ остался прежним  $6 \pm 14$  ( $p > 0,0001$ ), а МР незначительной 0,4 ( $p < 0,0001$ ) [Sandhya K. Balaram, et al., 2005]. Через три года Balaram опубликовал результаты 50 пациентов, которым была выполнена RPR методика, с периодом наблюдения  $2,5 \pm 1,8$  лет. Госпитальная и отдаленная летальность отсутствовала. Градиент давления в ВОЛЖ снизился с  $134 \pm 40$  до  $2,8 \pm 8,0$ , степень МН уменьшилась с 2,5 до 0,1 ( $p < 0,001$ ), а ФК по NYHA улучшился с  $3,0 \pm 0,6$  до  $1,2 \pm 0,5$ . В раннем послеоперационном периоде ни у одного пациента не отмечено резидуальной МН и SAM-синдрома [Sandhya K. Balaram, et al., 2008].



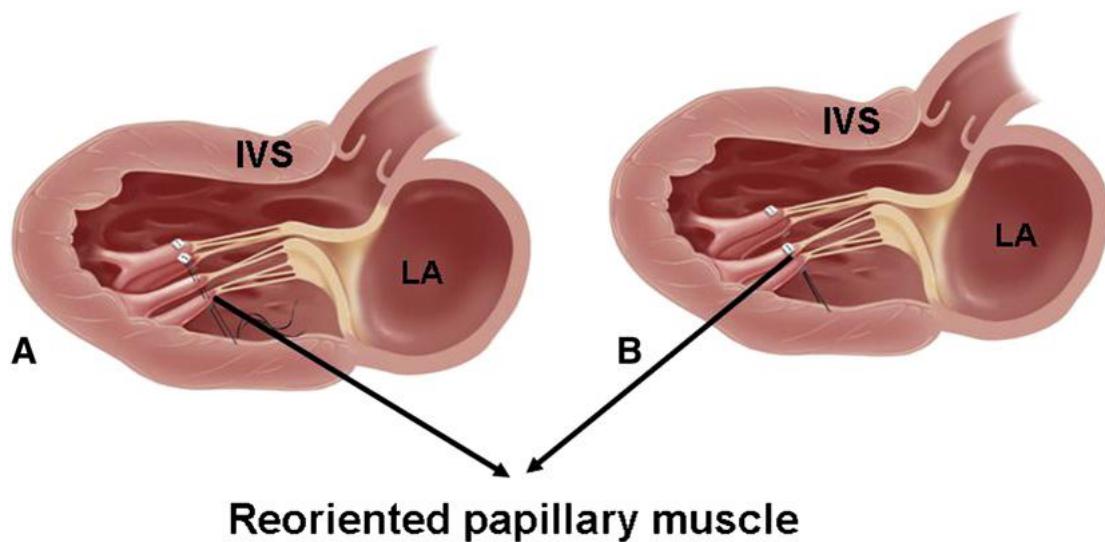
**Рисунок 11.** Схематичное изображение resection-plication-release (RPR) методики. [Nadia Hensley, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy: A Review // Anesth Analg 2015. Vol. 120. P. 554–569.]

Учитывая тот факт, что одним из факторов, определяющих МН, является аномалия ПМ, в 2007 году Bryant с коллегами предложили их релокацию, с целью уменьшения переднего смещения в момент систолы ЛЖ (**рисунок 12**).



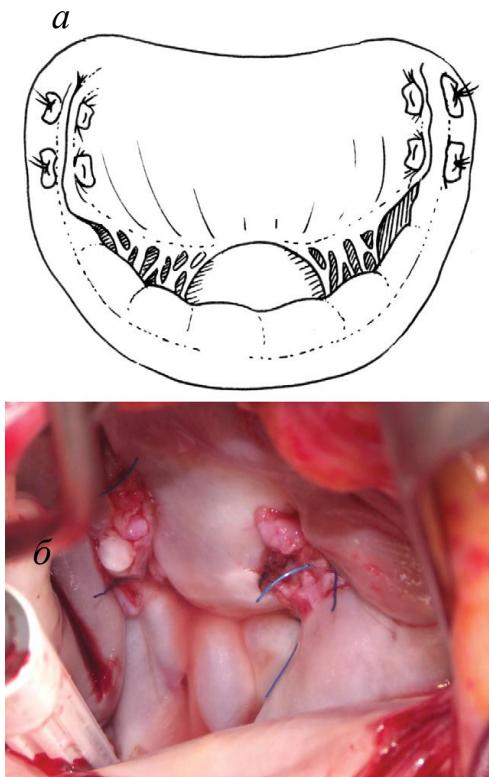
**Рисунок 12.** Схематичное изображение перестройки ПМ. [Roosevelt Bryant, et al. Papillary muscle realignment for symptomatic left ventricular outflow tract obstruction // J Thorac Cardiovasc Surg 2008. Vol. 135. P. 223-224.]

Через три года Kwon с соавторами продемонстрировали результаты реориентации ПМ для профилактики SAM- синдрома (**рисунок 13**). Данные технологии встречаются как единичные случаи успешной коррекции SAM- синдрома.



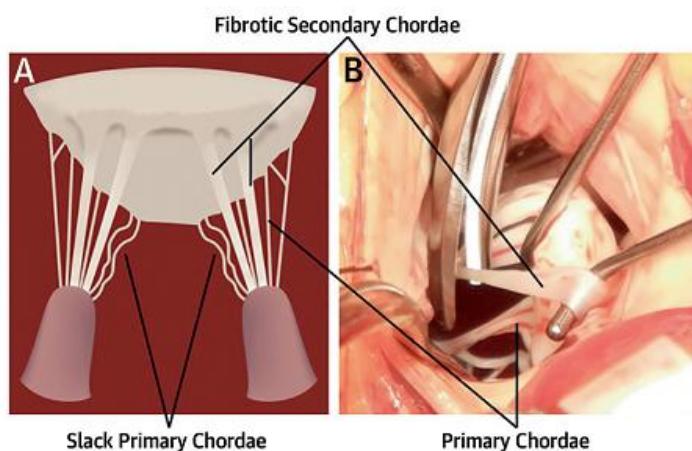
**Рисунок 13.** Схематичное изображение реориентации ПМ. [Deborah H. Kwon, et all. Characteristics and surgical outcomes of symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy with abnormal papillary muscle morphology undergoing papillary muscle reorientation // J Thorac Cardiovasc Surg 2010. Vol. 140. P. 317-324.]

Для профилактики пролабирования митрального клапана в 2009 году Delmo Walter опубликовала результаты retention plasty передней створки МК (**рисунок 14**) [Eva Maria B. Delmo Walter, et al., 2009], а Nasseri с коллегами в 2011 году подтвердили эффективность данной техники в своей работе. Однако в результате выраженной МН 2-ум из 25 пациентов выполнено протезирование МК в раннем послеоперационном периоде, а свобода от реоперации на 5 лет составила 82,3% [Boris A. Nasseri, et al., 2011].



**Рисунок 14.** Retention plasty ПСМК: а – схематичное изображение Retention plasty, б – интраоперационно фотография результата Retention plasty. [Boris A. Nasser, et al. Combined anterior mitral valve leaflet retention plasty and septal myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy // European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2011. Vol. 40. P. 1515—1520.]

В 2015 году Ferrazzi с коллегами предложили резецировать вторичные хорды передней створки МК для профилактики SAM-синдрома и рестрикции створки в полость ЛЖ [Paolo Ferrazzi, et al., 2015]. Опубликовав статью об успешном лечении 39 пациентов, они продемонстрировали возможности подклапанных вмешательств для улучшения подвижности передней створки МК (**рисунок 15**).



**Рисунок 15.** Резекция вторичных хорд ПСМК: а – схематическое изображения хорд, которые надо резецировать, б – интраоперационная фотография резекции вторичных хорд. [Paolo Ferrazzi, et al. Transaortic

Chordal Cutting. Mitral Valve Repair for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy With Mild Septal Hypertrophy// J Am Coll Cardiol 2015. Vol. 66. P. 1687–96.]

Ferrazzi с коллегами продемонстрировали 100% отсутствия резидуальной МН в раннем послеоперационном периоде, во всех случаях произошла элиминация SAM-синдрома и сниженное градиента давления в ВОЛЖ до  $9 \pm 5$  мм рт. ст. [Paolo Ferrazzi, et al., 2015].

Последний вклад в лечение обструктивной ГКМП внесли интервенционные кардиологи, разработав метод септальной или спиртовой редукции миокарда. Идея чрескожной аблации МЖП – индуцирования локального инфаркта была предложена в 1980-х годах как результат благоприятных гемодинамических и клинических результатов хирургической миоэктомии и накопления опыта интервенционных кардиологов. Оригинальная техника спиртовой редукции была описана в 1989 году Berghoefer после подобных процедур химических аблаций септальной ветви, уже описанных в качестве терапии желудочковых дисритмий.

В 1995 году Sigwart предоставил результаты септальной алкогольной аблации, которые на тот момент были сопоставимыми с открытой хирургической миоэктомией [Sigwart U 1995]. Методика заключалась в введении 95% спирта в первую септальную ветвь передней нисходящей артерии, которая кровоснабжает базалбную зону МЖП. Введение спирта вызывает миомаляцию базалбной части МЖП и снижает градиент на уровне ВОЛЖ. Многие эксперты и центры решили использовать этот подход в качестве альтернативы у пациентов, которым невозможно выполнить стандартную миоэктомию из-за других тяжелых сопутствующих заболеваний. Наиболее частыми осложнениями данной процедуры является блокада правой ножки пучка Гиса в 50% [Hsieh TC, Patel K. 2011]. Другими и наиболее грозными осложнениями являются диссекция артерий, инфаркт

миокарда другой области, разрывы стенок желудочка и полная блокада АВ проведения [Fifer MA, Vlahakes GJ. 2008].

В отечественной медицине особый вклад в понимание патологических процессов сердца внес Е.Н. Мешалкин [Мешалкин Е.Н. 1988]. Так, под его руководством в 1950-х гг. впервые в Советском Союзе была внедрена в клиническую практику методика контрастной ангиокардиографии (Мешалкин Е.Н. 1988). Полученные диагностические данные представляли большую ценность и имели прикладное значение для хирургии, в частности при ГКМП. В последующие годы Е.Н. Мешалкин изучал ГКМП, совершенствовал диагностику и лечение этого заболевания. Е.Н. Мешалкин один из первых в Советском Союзе представил опыт диагностического обследования и последующего лечения 44 больных гипертрофической кардиомиопатией. В результате проведенной работы был сформирован алгоритм клинического ведения и хирургической тактики у этой категории пациентов.

## **1.2 Результаты хирургического лечения обструктивной ГКМП**

Двадцатилетний опыт применения миоэктомии в хирургическом лечении обструктивной ГКМП продемонстрировал Schulte и коллеги, обследовав 364 пациента. В течение 10-ти лет актуарная выживаемость составила 88% и 72% на 20 лет. Госпитальная летальность составила 2,9%. В отдалённом периоде при анализе причин смертности обнаружено, что только 17 пациентов погибло в результате осложнений основного заболевания (4,9%) [Schulte HD, et al., 1993].

В своей работе Jurrien и соавторы (1994 год) продемонстрировали результаты 38 процедур миоэктомии по Morrow. Госпитальная летальность отсутствовала. Из операции индуцированных осложнений в одном случае был имплантирован ЭКС (2,6%) и один ДМЖП (2,6%). Наблюдалось существенное улучшение самочувствия и ФК по NYHA с 3.0 до 1.5 в

отдаленном периоде ( $p<0,001$ ). Снижение градиента на уровне ВОЛЖ составило от  $72 \pm 30$  мм рт.ст. (от 31 до 144 мм рт.ст.) до  $6 \pm 4$  мм рт.ст. (от 0 до 20;  $p <0,001$ ). Сохранение SAM-синдрома наблюдалось у 8 пациентов (21%;  $p<0,001$ ). Средний период наблюдения составил 6,8 лет (от 0,5 до 14 лет), в течение периода наблюдения по поводу реобструкций повторных операций не выполнялось, также отмечено значительное снижение симптомов [Jurrien M. ten Berg, et al., 1994].

Пятнадцатилетний опыт наблюдения и лечения обструктивной ГКМП предоставил Schönbeck с коллегами в 1998 году. Они продемонстрировали отдалённые результаты 110 пациентов. Выживаемость на 5-, 10- и 15 лет составила 93%, 80% и 72% соответственно. Проведя одномерный регрессионный анализ, они обнаружили следующие факторы риска: ФК выше III по NYHA, наличие застойной СН, выполнение сочетанных процедур, МН от умеренной до тяжелой, ФП. Многомерным анализом они выявили независимые факторы риска, к ним отнесли ФК выше III по NYHA, застойную СН и конкомитантное вмешательство. У больных без факторов риска актуарная выживаемость составила 98% в течение 5 лет, 95% в течение 10 лет и 87% на 15 лет [Schönbeck MH, et al., 1998].

В этом же году Robbins и Stinson опубликовали результаты лечения 158 пациентов. Госпитальная летальность составила 3,2% (5 пациентов). Проведя многофакторный анализ, они выявили предикторы операционной смертности: преклонный возраст, ФК IV по NYHA, повышенное легочное давление. Актуарная выживаемость на 1, 5, 10 и 15 лет была 92,4%, 85,4%, 71,5%, и 46%, соответственно. Многокомпонентный анализ причин смерти показал, что свобода от внезапной смерти после миоэктомии на 10 и 19 лет была 94,6% и 94,6%, свобода от смерти из-за сопутствующей патологии составила 82,3% и 67,5%, свобода от смерти по причине СН составила 86,9% и 58,4% соответственно [Robert C. Robbins, Edward B. Stinson. 1998].

В своей работе Minami с коллегами провели анализ результатов септальной миоэктомии у 64 пациентов со средним сроком наблюдения 4,6 лет. Они продемонстрировали улучшение ФК па NYHA с  $3,4 \pm 0,33$  до  $1,36 \pm 0,6$  ( $p <0,001$ ) и снижение градиента на уровне ВОЛЖ в послеоперационном периоде до  $13,56 \pm 2,7$  мм рт.ст. в покое и  $23,3 \pm 10,7$  мм рт.ст. после функциональных проб ( $p <0,001$ ) [Minami K, et al., 2000].

Maron и соавторы провели мультицентровое исследование, в котором обследовали 1101 пациента с подтвержденным диагнозом ГКМП. В исследовании проведён многофакторный анализ пациентов с обструкцией ВОЛЖ и без обструкции. Средний срок наблюдения составил  $6,3 \pm 6,2$  лет. По полученным данным общая вероятность смерти, связанной с ГКМП, значительно выше у пациентов с обструкцией ВОЛЖ по сравнению с пациентами без обструкции (отношение рисков 2,0;  $p = 0,001$ ). Актуарная выживаемость на 10 лет у пациентов с обструкцией составила 78% по сравнению с необструктивной 92%. Риск прогрессирования ФК по NYHA, смерть от СН или инсульта также выше в группе с обструкцией (отношение рисков 4,4;  $p <0,001$ ), особенно среди пациентов старше 40 лет ( $p <0,001$ ). Многомерный анализ с поправкой на возраст показал, что обструкция ВОЛЖ независимо связана с внезапной смертью (отношение рисков 2,7;  $p = 0,02$ ) и с ухудшением ФК по NYHA, смерти от СН или инсульта (отношение рисков, 1,6;  $p <0,001$ ). Это исследование проводилось в группе медикаментозной терапии [Maron M, et al., 2003].

Следующее крупное исследование представил Ommen с коллегами в 2005 году. Он продемонстрировал наблюдение за 1337 пациентами. Все пациенты были разбиты на три группы: 1) пациенты с хирургическим лечением - миоэктомией (289 пациентов); 2) пациенты с обструкцией ВОЛЖ без операции (228 пациентов) и 3) необструктивная группа (820 пациентов). Средний период наблюдения составил  $6 \pm 6$  лет. В исследовании они показали 1-, 5- и 10 - летнюю актуарную выживаемость и свободу от внезапной смерти

у пациентов после миоэктомии. Актуарная выживаемость составила 98%, 96% и 83% соответственно и не отличалась от общей популяции и была сопоставима по полу и возрасту ( $p = 0,2$ ). По сравнению пациентов с обструкцией в группе с миоэктомией общая выживаемость была выше чем без (98%, 96% и 83% против 90%, 79%, и 61%;  $p < 0,001$ ), свобода от внезапной смерти была выше в группе с миоэктомией (100%, 99%, и 99% по сравнению с 97%, 93%, и 89%;  $p = 0,003$ ). Многофакторный анализ показал, что миэктомия имеет сильную взаимосвязь с актуарной выживаемостью (отношение рисков 0,43;  $p < 0,001$ ) [Steve R. Ommen, et al., 2005].

В этом же году Woo с соавторами опубликовали исследование с 338 пациентами, которым была выполнена миоэктомия. Госпитальная летальность составила 1,5% (5 пациентов). Отдаленная выживаемость на 1-, 5- и 10 лет составила 98%, 95 и 83% соответственно. Многовариантный регрессионный Кокс анализ определил 5 общих предикторов смертности: 1) возраст  $\geq 50$  лет, для операции (отношение рисков 2,8; 95% ДИ 1,5 – 5,1,  $p = 0,001$ ); 2) женский пол (отношение рисков 2,5; 95% ДИ 1,5 – 4,3,  $p = 0,0009$ ); 3) фибрилляция предсердий (ФП) (отношение рисков 2,2; 95% ДИ 1,2 – 4,0,  $p = 0,008$ ); 4) сочетанное коронарное шунтирование (отношение рисков 3,7; 95% ДИ 1,7 – 8,2,  $p = 0,001$ ); 5) диаметр левого предсердия  $> 46$  мм. (отношение рисков 2,5; 95% ДИ 1,5 – 4,3,  $p = 0,0008$ ). Многофакторный анализ определил 3 основных предиктора сердечно-сосудистых событий: 1) женский пол (отношение рисков 3,3; 95% ДИ 2,0– 5,4,  $p < 0,0001$ ); 2) ФП (отношение рисков 1,9; 95% ДИ 1,1 – 3,3,  $p = 0,02$ ); диаметр левого предсердия  $> 46$  мм. (отношение рисков 2,5; 95% ДИ 1,5 – 4,3,  $p = 0,0008$ ) [Woo A, et al., 2005]. Этим исследованием они продемонстрировали, что миоэктомия позволяет эффективно устраниТЬ обструкцию и способствует долгосрочной выживаемости пациентов.

Результаты по расширенной миоэктомии были предоставлены в 2003 году. Minakata опубликовал исследование с результатами 291 пациента, в

котором было выполнено 56 процедур расширенной миоэктомии. Госпитальная летальность отсутствовала. Градиент давления снизился с  $70 \pm 28$  до  $4,9 \pm 8,4$  мм рт.ст., регресс МН с 2,3 до 1,0 ( $p < 0,001$ ). Свобода от повторных операций составила 95% на 4 года, 98% пациентов находились в I/II функциональном классе по NYHA [Minakata K, et al., 2003].

Проведя ретроспективный анализ 851 пациента, которым выполнялась миоэктомия, Kaple с коллегами выделили группу с сочетанным вмешательством на митральном клапане. В группу входило 67 пациентов с сохранением МК и 48 пациентов с протезированием МК. Проведя тщательный анализ данных ЭхоКГ и результатов операции, они продемонстрировали различные морфологические варианты развития МК при ГКМП. Госпитальная летальность составила 6,9% (8 пациентов). Свобода от повторной замены МК в течение 30 дней, 1-, 2-, 3- и 5 лет составила 85%, 85%, 84%, 84% и 81%, соответственно. Свобода от вмешательства на МК при коррекции, составила 91% в течение 3 лет [Kaple R, et al., 2008].

В 2012 году коллеги из клиники Mayo продемонстрировали результаты миоэктомии у пациентов с латентной обструкцией. Над исследованием работали Schaff с соавторами. Они провели ретроспективный анализ 749 пациентов, которым проводилась миоэктомия. Из этой группы была выделена группа с латентной обструкцией (249 пациентов) и группа с обструкцией (500 пациентов). Актуарная выживаемость на 5-, 10 лет составила в группе с латентной обструкцией 93% и 83% соответственно, а в группе с обструктивной формой 93% и 74% соответственно ( $p = 0,34$ ). Исследование показала, что при наличии латентной обструкции проведение миоэктомии значительно улучшает отдаленную выживаемость и повышает свободу от внезапной смерти и сердечно-сосудистых событий [Hartzell V. Schaff, et al., 2012].

Wang с соавторами в 2013 году показали устранение SAM-синдрома и опосредованной МН у пациентов с обструктивной ГКМП при использовании только расширенной миоэктомии. В исследовании они продемонстрировали данные 93 процедур. SAM-синдром наблюдался в каждом случае. В течение всего периода наблюдения летальность отсутствовала. Средний период наблюдения составил  $10,72 \pm 11.02$  (1-24) месяцев. ФК по NYHA снизился с  $3,09 \pm 0,60$  (2-4) до  $1,12 \pm 0,32$  (1-2) ( $p < 0,0005$ ); МН с умеренным сбросом сохранилась только в одном случае, в остальных наблюдениях осталась незначительной, SAM-синдром элиминировался у 98,9% (92 из 93) пациентов [Wang S, et al., 2013].

Статистическим анализом Vriesendorp с соавторами доказали разницу в отдалённом выживании, изучив группу пациентов с различными методами лечения обструктивной ГКМП. Они продемонстрировали опыт 1047 пациентов, прошедших различное лечение. Десятилетняя выживаемость была одинаковая: в группе с миоэктомией, в группе с алкогольной редукцией миокарда и медикаментозным лечением и составила 85%, 82% и 84% соответственно (log-rank  $p = 0,50$ ). Многофакторный анализ показал, что риск внезапной смерти ниже в группе с миоэктомией по сравнению с группой алкогольной редукцией миокарда (отношение рисков: 2,1; 95% ДИ: от 1,0 до 4,4;  $p = 0,04$ ) и группой медикаментозного лечения (отношение рисков: 2,3; 95% ДИ: от 1,0 до 5,2;  $p = 0,04$ ) [Vriesendorp P, et al., 2014].

Эволюция выполнения миоэктомии, улучшение послеоперационного ведения пациентов, появление ЭхоКГ в диагностике привело к существенному снижению послеоперационной летальности. В 1980-е годы смертность в определенных центрах превышала 5%. В течение последних 10 лет смертность после миоэктомии снизилась до 1-2%, а в некоторых специализированных центрах и вовсе отсутствует [Heric B, et al., 1995; Schulte HD, et al., 1999; Mohr R, et al., 1989; Hartzell V. Schaff, et al., 2012]. Основными опосредованными осложнениями являются развитие полной АВ

блокады, которая встречается от 2,5 до 10% [Brunner-La Schonbeck MH, et al., 1998; Smedira NG, et al., 2008; Woo A, et al., 2005], ДМЖП от 1 до 3% [Schoendube FA, et al., 1995; Woo A, et al., 2005; ten Berg JM, et al., 1994; Mohr R, et al., 1989] и аортальная недостаточность от 4 до 5% [Mohr R, et al., 1989; Brown PS Jr, et al., 1991].

ГКМП на данный момент является относительно благоприятным заболеванием и сопровождается тяжелыми клиническими симптомами только у пациентов с обструктивной формой и сопутствующей патологией. Последние данные, которые получены в результате анализа больших когорт пациентов, подтвердили, что наличие обструкции ВОЛЖ в состоянии покоя является важным фактором в отдалённой выживаемости и случаев внезапной смерти у пациентов с ГКМП [Maron MS, et al., 2003; Autore C, et al., 2005; Elliott PM, et al., 2006; Ommen SR, et al., 2005; Woo A, et al., 2005; Maron BJ, et al., 2004; McLeod CJ, et al., 2007]. Результаты исследований подтвердили необходимость хирургического лечения данной когорты пациентов. Кроме того было доказано, что градиент, индуцированный физиологическими упражнениями и диагностированный на ЭхоКГ, часто имеет клиническое значение [Maron MS, et al., 2006]. Многие такие пациенты могут протекать бессимптомно, но у некоторых может развиться признаки СН в связи с провоцированной обструкцией. Эта группа пациентов может извлечь выгоду из хирургического вмешательства [Maron BJ, et al., 2003; Hartzell V, Schaff. et al., 2012].

### 1.3 Резюме

В современной литературе достаточно хорошо описана зона иссечения миокарда, однако нет точных указаний для определения глубины и толщины иссечения. Большинство хирургов полагаются на свой хирургический опыт, другие для позиционирования труднодоступной зоны МЖП используют различные приспособления, что весьма усложняет оперативное

вмешательство [Usui A, et al., 2013], делая эту процедуру хирург – зависимой [Perry M. Elliott, et al., 2014; Bernard J. Gersh, et al., 2011].

Самостоятельной проблемой у пациентов с обструктивной ГКМП является наличие гемодинамически значимой МН. Развитие МН связано с рядом факторов, основным из которых является SAM – синдром. Немаловажным в развитии МН является аномалия хордо-папиллярного аппарата МК и гипертрофия ПМ [Levine RA, et al., 1995; Bonow RO, et al., 1992; Kaple R, et al., 2008].

В рекомендациях по хирургическому лечению пациентов с обструктивной ГКМП, осложненной умеренной или выраженной МН, отсутствуют чёткие показания к методам коррекции МН [Perry M. Elliott, et al., 2014; Bernard J. Gersh, et al., 2011], остаётся неясной роль использования дополнительных техник вмешательства на подклапанных структурах МК. Все рекомендации по коррекции МН основаны на ретроспективном опыте и разбиты на две группы. Одна группа предоставляет результаты различных вмешательств на подклапанных структурах, другая заключается в протезировании МК, как дополнение миоэктомии.

В заключение хотелось бы отметить, что к настоящему времени количество работ с проспективным анализом протезирования и клапаносохраняющих процедур МК у пациентов с ГКМП очень мало. Несмотря на широкий спектр технологий лечения ГКМП с МН, неясно, какой из методов предпочтительней, не изучены качество жизни, ФК и процессы ремоделирования ЛЖ после различных методов клапаносохраняющих и клапаназамещающих операций, не отражены в литературе данные об объеме резекций миокарда. Отсутствуют чёткие стратегии в лечении данной категории больных. Изучению этих вопросов и посвящено настоящее исследование.

## ГЛАВА II

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

#### 2.1 Дизайн исследования

Клиническое исследование было одобрено локальным этическим комитетом института. Набор клинического материала проводился на базе Центра новых хирургических технологий Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации в отделении Приобретенных пороков сердца. В исследовании участвовали пациенты, добровольно подписавшие согласие. На любом этапе пациенты могли отказаться от участия в исследовании без объяснения причин. Набор клинического материала проводился с ноября 2011 года по май 2015 года.

Размер выборки рассчитывался по двум ретроспективным исследованиям: «Mitral Valve Abnormalities in Hypertrophic Cardiomyopathy: Echocardiographic Features and Surgical Outcomes» Ryan K. Kaple 2008 г. и «Resection-Plication-Release for Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical and Echocardiographic Follow-Up» Sandhya K. Balaram 2008 г. В исследовании Ryan K. Kaple 2008 года 48 пациентам было выполнено протезирование митрального клапана, во втором – 50 клапаносохраняющих коррекций, в дополнение к миоэктомии. В исследовании Ryan K. Kaple свобода от реоперации через 1 – 3 года составляла  $84 \pm 3\%$ , а в работе Sandhya K. Balaram 2008 года у менее 10% пациентов наблюдалась через 3 года возвратная митральная регургитация, не требующая коррекции, таким образом, можно констатировать  $100 \pm 2\%$  успех. Принимая данный результат за клинически значимый, было рассчитано, что при мощности в 80% по 41 пациенту в каждой группе будет достаточно для воспроизведения указанного эффекта с вероятностями ошибки первого и второго типа равным 0,05 и 0,20,

соответственно.  $n = ([1.96 + 0.84]^2 * [(0.84 * (1 - 0.84)) + (1.0 * (1 - 1.0))]) / [0.84 - 1.0]^2$  n = 41. При возможной потере пациентов не более 12% - общее число пациентов составило n = 88.

Набор пациентов выполнялся проспективно. Согласно расчёту выборки в исследование должно было включено по 41 пациенту в каждую группу. Рандомизация пациентов проводилась со-исследователем («метод компьютерного распределения»).

В I группу (ПрМК) были включены пациенты, которым выполнена имплантация механического протеза МК, во II группу (ПлМК) – распределены пациенты с сохранением МК.

### **Критерии включения пациентов в исследование**

1. Пациенты в возрасте от 18 до 70 лет (включительно) с наличием показаний к хирургическому лечению, согласно руководству по ведению пациентов с обструктивной ГКМП.
2. Наличие умеренной или выраженной МН, вследствие SAM – синдрома.

### **Критерии исключения пациентов из исследования**

1. Пациенты, не подписавшие информированное согласие;
2. Фракция выброса  $\leq 50\%$ ;
3. Патология аортального клапана, требующая его протезирования;
4. Экстренное хирургическое вмешательство;
5. Органическое поражение МК;
6. Ожидаемая продолжительность жизни менее одного года.

Учитывая критерии включения и исключения пациентов, сформирована блок схема CONSORT (рисунок 16). На предмет включения в исследование обследовано 146 пациентов, 88 пациентов были включены в исследование согласно критериям включения и рандомизированы. В группе с

сохранением МК в 6 случаях выполнено протезирование МК. В работе проведен анализ данных всех пациентов в группах ПрМК + расширенная миоэктомия и ПлМК + расширенная миоэктомия, соответственно. Обработка данных проводился согласно Intention to treat (ITT) и Per protocol анализам.



**Рисунок 16. Блок схема CONSORT.**

Этапы исследования:

- I) Предоперационный (предоперационная диагностика, определение соответствия пациента критериям включения в исследование);
- II) Интраоперационный (рандомизация пациентов, проведение оперативного вмешательства согласно рандомизации);
- III) Госпитальный послеоперационный период (время, проведенное пациентом в клинике до выписки или до исхода);

**IV) Отдалённый послеоперационный период (1 год после операции).**

Для изучения данной когорты пациентов были определены конечные точки. Первичные конечные точки: Функциональное состояние МК (возвратная митральная регургитация или дисфункция протеза митрального клапана). Вторичные конечные точки: Градиент на уровне ВОЛЖ, функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН), ремоделирование левого желудочка, качество жизни пациентов (определенного по тестированию опросником SF36), сердечно-сосудистые события и клапанобусловленные осложнения.

## **2.2 Общая характеристика клинического материала**

Обследование пациентов включала в себя следующие анализы, материалы и методы:

1. осмотр
2. общеклинические анализы
3. электрокардиография (ЭКГ)
4. рентгенография органов грудной клетки
5. трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ)
6. чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) (проводилась для точного измерения глубины и толщины резекции участка межжелудочковой перегородки, а также для выявления патологических и аномальных структур левого желудочка)
7. магнитно-резонансный томограф (МРТ) (выявления патологических и аномальных структур левого желудочка)
8. коронарография (пациенты старше 45 лет для исключения патологии коронарного русла или пациенты с характерными стенокардическими жалобами).

В таблице 1 показано распределение применяемых методов согласно этапам исследования.

**Таблица 1.** Распределения методов согласно этапам исследования

	Этапы исследования			
	I	II	III	IV
осмотр	×		×	×
общеклинические анализы	×	×	×	×
ЭКГ	×	×	×	×
Рентгенография органов грудной клетки	×		×	×
ЭхоКГ	×		×	×
ЧП ЭхоКГ	×	×		
МРТ	×			
коронарография	×			

ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография, ЧП ЭхоКГ – чрезпищеводная эхокардиография, МРТ – магниторезонансный томограф

Пациентам, которые считались кандидатами, было предложено участие в исследовании. Общая характеристика пациентов и сравнение между общей популяцией и группой пациентов, участвовавших в рандомизации, представлено в **таблице 2**. По проведенному анализу статистически значимого различия не выявлено.

**Таблица 2.** Клинико-демографическое сравнение пациентов с основной популяцией

	Всего подвергнувшихся анализу (n = 146)	Группа с рандомизацией (n = 88)	P value
Возраст, лет	51,7 ± 14,1	50,2 ± 14,3	0,433
Пол, женщины, %	83 (56,8)	55 (62,5)	0,394
ИМТ	30,4 ± 5,5	29,9 ± 5,7	0,445
ФК, %			
I	1 (0,7)	1 (1,1)	0,716
II	24 (16,4)	18 (20,4)	0,438
III	117 (80,1)	67 (76,1)	0,469
IV	4 (2,7)	2 (2,3)	0,826
Градиент на уровне ВОЛЖ, мм рт.ст.	88,1 ± 23,4	89,7 ± 23,4	0,615
КДО ЛЖ, мл	70,1 ± 23,4	67,7 ± 21,5	0,434
ФВ ЛЖ, %	73,6 ± 8,3	74,4 ± 7,1	0,463
Толщина МЖП, мм	26,1 ± 4,2	26,4 ± 4,2	0,573
Митральная недостаточность			
незначительная	3 (2,1)	0	0,175
умеренная	66 (45,2)	37 (42,1)	0,637
выраженная	77 (52,7)	51 (57,9)	0,437
Сопутствующая патология			
АГ	68 (46,6)	39 (44,3)	0,737
ФП	29 (19,5)	10 (11,4)	0,091
Коронарный атеросклероз	31 (21,2)	16 (18,2)	0,572

ИМТ – индекс массы тела, ФК – функциональный класс, ВОЛЖ – выходной отдел левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий

Дальнейшая оценка пациентов групп ITT и Per protocol по демографическим показателям и исходной тяжести состояния статистически не различались. Статистической обработке и анализу было подвержено 88 пациентов, разбитых по двум группам. Средний возраст в группах ПрМК и ПлМК достоверно не различался и составлял  $51,4 \pm 14,4$  и  $47,9 \pm 14,1$  лет соответственно ( $p = 0,262$ ). Основную популяцию в группах представляли женщины 24 (58,5%) и 31 (65,8%) в группах ПрМК и ПлМК соответственно ( $p = 0,494$ ). Преобладающее сочетанное заболевание представлено АГ, которая встречалась в группе ПрМК у 19 (46,3%), а в группе ПлМК у 21 (44,6%) пациентов ( $p = 0,824$ ). Остальные антропометрические характеристики представлены в **таблице 3**.

**Таблица 3. Клинико-демографическое характеристика пациентов**

	Группа I – Протезирование МК + расширенной миоэктомией (n = 41)	Группа II – ПлМК + расширенная миоэктомия (n = 47)	p value
Возраст, лет	$51,4 \pm 14,4$	$47,9 \pm 14,1$	0,262
Пол, женщины, %	24 (58,5)	31 (65,8)	0,494
ИМТ	$30,5 \pm 5,8$	$29,3 \pm 5,9$	0,341
Риск SCD	$5,4 \pm 0,7$	$5,2 \pm 0,8$	0,114
ФК, %			
I	0	0	
II	10 (24,4)	9 (19,2)	0,593
III	31 (75,6)	35 (74,5)	1,0
IV	0	3 (6,3)	0,152
Градиент на уровне ВОЛЖ, мм рт.ст.	$89,1 \pm 20,4$	$96,6 \pm 28,1$	0,168
КДО, мл	$70,1 \pm 24,6$	$64,9 \pm 18,9$	0,286
ФВ ЛЖ, %	$72,9 \pm 6,9$	$75,7 \pm 7,2$	0,080
Толщина МЖП, мм	$25,5 \pm 4,3$	$26,9 \pm 4,3$	0,152
Предшествующая спиртовая редукция миокарда	8 (19,5)	6 (12,8)	0,557
Сопутствующая патология			
АГ	19 (46,3)	21 (44,6)	0,824
ФП	6 (14,6)	5 (10,6)	0,499
Коронарный атеросклероз	9 (21,9)	7 (14,9)	0,391
ИМТ – индекс массы тела, ФК – функциональный класс, ВОЛЖ – выходной отдел левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, АГ – артериальная гипертензия, ФП фибрилляция предсердий, ПлМК – пластика митрального клапана			

Предшествующая спиртовая редукция миокарда проводилась в группе ПрМК у 8 (19,5%), а в группе ПлМК у 6 (12,8%) пациентов и сопровождалась возвратом клинических симптомов и повышением градиента на уровне ВОЛЖ более 50 мм рт.ст.

Функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (CH) оценивался по классификации New-York Heart Association. Преобладающую группу ФК сформировали пациенты с III классом, и составляли 31 (75,6%) и 35 (74,5%) в группах ПрМК и ПлМК соответственно (**таблица 3**).

Основные жалобы пациентов оценивались согласно рекомендациям ведения пациентов с ГКМП – ACCF/AHA 2011 и ESC 2014. Сбор данных проводился подробно, учитывая семейный анамнез и сопутствующие заболевания (**таблица 4**). Большинство пациентов предъявляли жалобы на головокружения и одышку.

**Таблица 4. Жалобы пациентов при поступлении**

	Группа ПрМК (n – 41)	Группа ПлМК (n – 47)	p Value
Синкопе, n (%)	10 (24,4)	17 (36,1)	0,230
Головокружение, n (%)	27 (65,8)	34 (72,3)	0,471
Одышка, n (%)	33 (80,5)	32 (68,1)	0,205
Дискомфорт в грудной клетке, n (%)	12 (29,3)	17 (36,1)	0,248
Кардиалгии, n (%)	30 (73,2)	29 (61,7)	0,240

Согласно рекомендациям по лечению пациентов с ГКМП ACCF/AHA 2011 года все пациенты находились на медикаментозном лечении. Большая часть пациентов принимала препараты класса β-блокаторов. Комбинированный прием β – блокаторов и Ca<sup>++</sup> – блокаторов осуществлялся в группе ПрМК 12 (29,3%), а в группе ПлМК 10 (21,2%) пациентами (**таблица 5**).

**Таблица 5. Медикаментозная терапия**

	Группа ПрМК (n – 41)	Группа ПлМК (n – 47)
β-блокаторы	31 (75,6)	43 (91,4)
Ca <sup>++</sup> -блокаторы	15 (36,6)	14 (29,7)
Дизопирамид	5 (12,2)	2 (4,2)
Амиодарон	2 (4,9)	1 (2,1)

Электрокардиография проводилась в стандартных отведениях. В 97,6% (40 пациентов) и 100% (47 пациент) случаях в группах ПрМК и ПлМК соответственно ( $p = 0,314$ ) зарегистрирован синусовый ритм. Левограмма наблюдалась в большинстве случаев и достоверно в группах не различалась ( $p = 0,331$ ). Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП) встретилась у 5 (14,6%) и 5 (10,6%) пациентов в группах ПрМК и ПлМК соответственно ( $p = 0,723$ ). У 1 (2,4%) пациента из группы ПрМК была персистирующая форма ФП.

Трансторакальное ЭхоКГ исследование проводилось на аппаратах «Vivid 7D» производства «General Electric» и «iE33» производства «PHILIPS Medical System» в стандартных позициях. Классификация МН по данным ЭхоКГ проводилась согласно рекомендациям ESC/EACTS 2012 года.

SAM – синдром классифицировался по следующей номенклатуре:

0 степень – отсутствие движение передней створки митрального клапана;

1 степень – движение передней створки митрального клапана в ВОЛЖ занимает 1/3 систолы;

2 степень – движение передней створки митрального клапана в ВОЛЖ занимает 2/3 систолы;

3 степень – пансистолическое движение передней створки митрального клапана в ВОЛЖ.

Конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) был значительно меньше нижней границы возрастной нормы у 22 (53,6%) и 25 (53,2%) пациентов в группах ПрМК и ПлМК соответственно ( $p = 0,656$ ). При анализе данных ЭхоКГ достоверные различия выявлены в измерениях конечного систолического объема левого желудочка (КСО ЛЖ) и фракцией укорочения левого желудочка ( $p = 0,017$ ) (**таблица 6**)

**Таблица 6. Эхокардиографическая характеристика пациентов**

	Группа ПрМК (n – 41)	Группа ПлМК (n – 47)	p Value
КДР ЛЖ, см	$3,9 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,4$	0,237
КСР ЛЖ, см	$2,2 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,5$	0,883
КДО ЛЖ, мл	$70,1 \pm 24,6$	$64,9 \pm 18,9$	0,286
КСО ЛЖ, мл	$20,3 \pm 8,9$	$15,9 \pm 7,2$	0,017
УО ЛЖ, мл	$53,4 \pm 19,7$	$49,3 \pm 15,2$	0,305
ФВ ЛЖ, %	$72,9 \pm 6,9$	$75,7 \pm 7,2$	0,080
ЗСЛЖ, мм	$17,7 \pm 3,3$	$18,1 \pm 3,5$	0,767
МЖП, мм	$25,5 \pm 4,3$	$26,9 \pm 4,3$	0,152
Градиент на уровне ВОЛЖ, мм рт.ст.	$89,1 \pm 20,4$	$96,6 \pm 28,1$	0,168
S струй регургитации МК, %	$40,2 \pm 10,1$	$38,2 \pm 9,1$	0,426
Митральная недостаточность			
умеренная	17 (41,5)	20 (42,5)	0,823
выраженная	24 (58,5)	27 (57,4)	0,823
SAM – синдром			
0	0	0	
1	2 (4,9)	2 (4,2)	1,0
2	8 (19,5)	10 (21,2)	0,785
3	31 (75,6)	35 (74,4)	0,800

КДР ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, УО ЛЖ – ударный объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

SAM – синдром наблюдался у всех пациентов в исследуемых группах.

В исследуемых группах преобладала 3 степень SAM – синдрома и составляла 75,6% (31 пациент) и 74,4% (35 пациентов) в группах ПрМК и ПлМК соответственно ( $p = 0,800$ ). Распределение пациентов в группах с умеренной и выраженной МН достоверно не различались. Согласно рекомендациям по хирургическому лечению пациентов с обструктивной ГКМП ACCF/AHA градиент давления в ВОЛЖ составил  $89,1 \pm 20,4$  мм рт.ст. и  $96,6 \pm 28,1$  мм рт.ст. в группах ПрМК и ПлМК соответственно ( $p = 0,168$ ).

Качество жизни оценивалось с помощью опросника SF – 36. В качестве временных рамок для сравнения данных использовалось время до операции и после 12 месяцев. Опросник был разработан в 1988 году Ware с коллегами. Он состоит из 8 категорий, которые формируют два показателя:

#### I. Физический компонент здоровья:

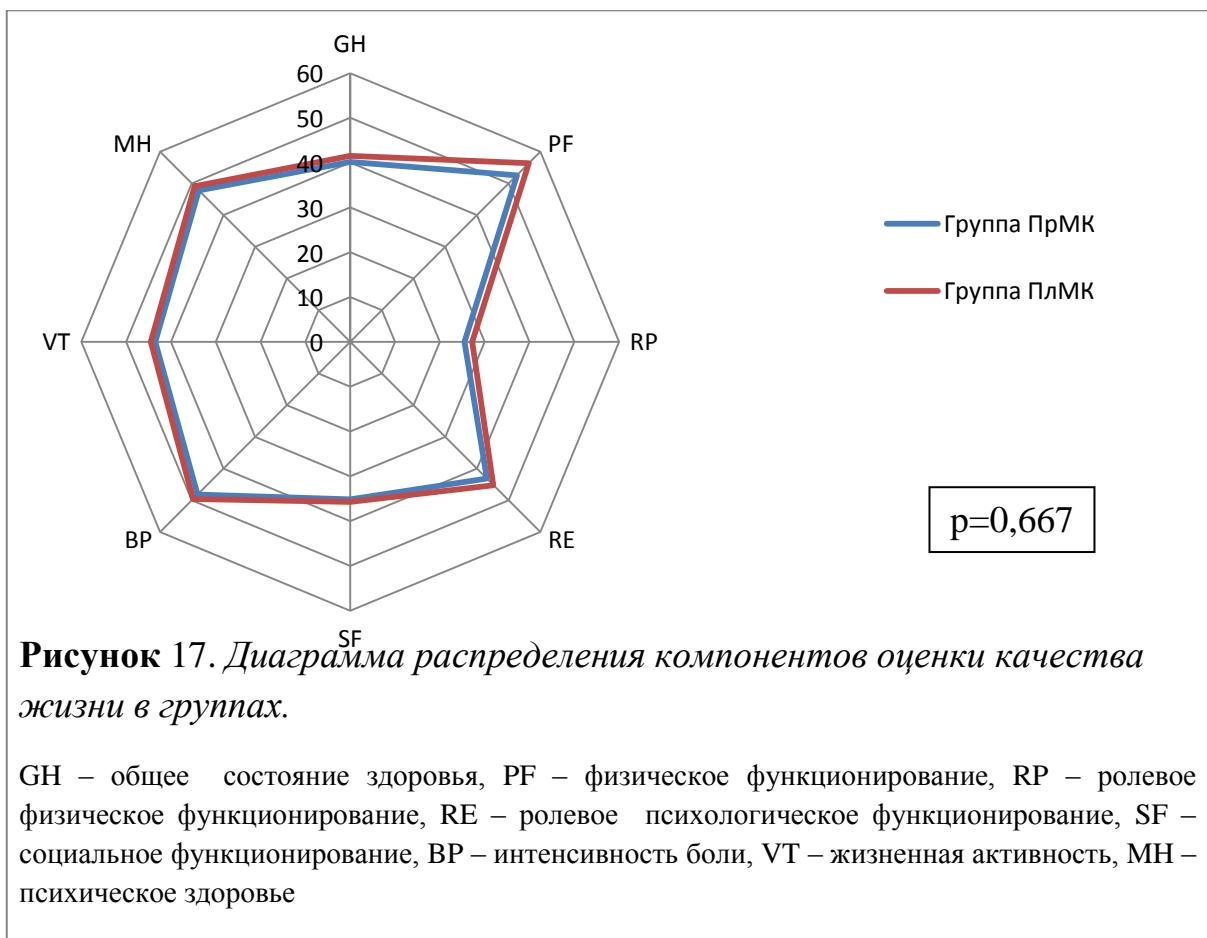
1. Физическое функционирование (PF);
2. Ролевое физическое функционирование (RP);

3. Интенсивность боли (BP);
4. Общее состояние здоровья (GH);

II. Психологический компонент здоровья:

1. Психическое здоровье (MH);
2. Ролевое психологическое функционирование (RE);
3. Социальное функционирование (SF);
4. Жизненная активность (VT).

Для обработки данных использовалась электронная программа (Программа-тест оценки качества жизни по методике SF36). Анализ качества жизни у пациентов выявил, что группы достоверно не различались ( $p = 0,667$ ) (рисунок 17).



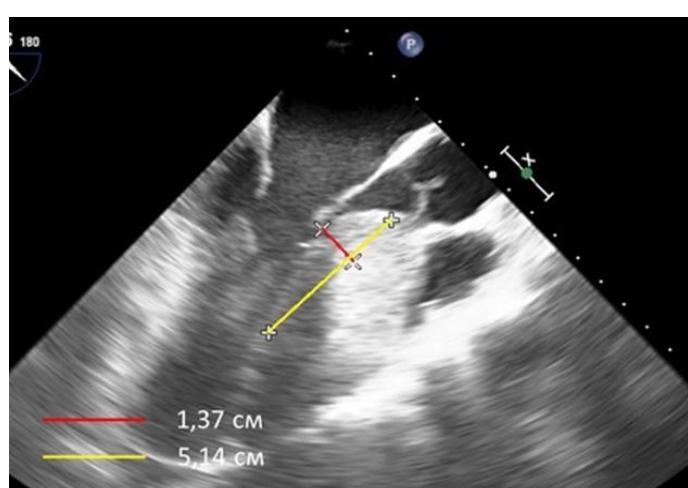
Проведя анализ антропометрических данных, результатов клинических и лабораторных анализов и изучив исходную тяжесть пациентов, можно сделать вывод, что в подавляющем большинстве достоверных различий в

исследуемых группах не выявлено. В обеих группах показатели КДР ЛЖ ниже возрастной нормы, что свидетельствует о диастолической дисфункции левого желудочка 2 типа.

### 2.3 Определение зоны резекции

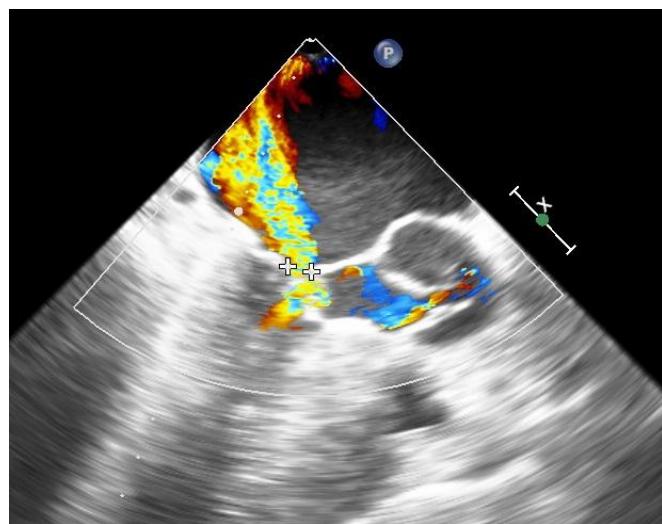
Всем пациентам после индукции анестезии выполнялась ЧП ЭхоКГ для определения глубины и толщины иссечения миокарда МЖП, оценки степени МН и выявления аномальных структур левого желудочка. На **рисунке 18** продемонстрирован расчет зоны резекции миокарда МЖП.

Расчет глубины и толщины: по длинной оси сердца (с четкой визуализацией левого предсердия, левого желудочка и аорты) на срезе проводились две схематичные линии для формирования зоны иссечения миокарда. Первая линия – с отступом от фиброзного кольца аортального клапана на 4–5 мм и продолжалась по направлению к верхушке на всем протяжении выступающей части гипертрофированной МЖП (определение глубины резекции), вторая линия начиналась от эндокардиальной поверхности гипертрофированной МЖП перпендикулярно к первой линии в зоне наибольшего утолщения (определение толщины резекции) (**рисунок 18**).



**Рисунок 18.** Эхографическая картина сердца – расчет глубины и толщины резекции миокарда. Красным толщина, желтым – глубина.

Последний этап предоперационной ЧП ЭхоКГ определение степени МН (рисунок 19).



**Рисунок 19.** Эхографическая картина сердца – цветовое пятно митральной недостаточности.

## 2.4 Методики статистического анализа

Для анализа данных использовалась программа «STATISTICA для Windows Версия 10.0» (Statsoft, Inc, США) и «Stata/SE для Windows Версия 13.0» (StataCorp LP). Количественные признаки представлены как арифметическое среднее  $\pm$  SD при нормальном распределении, количественные признаки с распределением отличным от нормального представлены как медиана и соответствующий интервал между 25 и 75 процентилями (Q1;Q3). Качественные признаки в виде относительных частот в процентах.

Методы, использованные для статистической обработки данных:

- 1- Предварительная обработка данных, описательная статистика;
- 2- Статистическая проверка гипотез ( $t$ -критерий Стьюдента и  $F$ -критерий Фишера для проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений данных);
- 3- Анализ таблиц сопряженности (критерий  $\chi^2$  – хи – квадрат);
- 4- Дисперсионный и регрессионный анализ;

- 5- Анализ кривых выживаемости, свобода от возврата значимой МН, тромбоза МК проводился с помощью лог-рангового критерия, по методу Каплан-Мейер;
- 6- Выявление независимых предикторов возврата значимой МН, тромбоза МК проводилось с использованием регрессионного анализа Кокса.

Уровень значимости для всех использующихся методов установлен как  $p \leq 0,05$ .

## ГЛАВА III

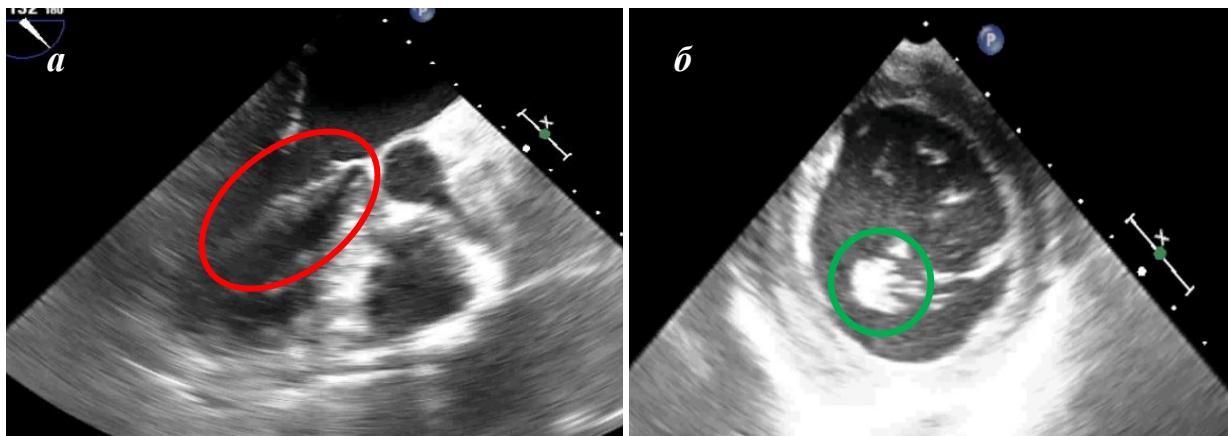
### ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ РАСШИРЕННОЙ МИОЭКТОМИИ

#### 3.1 Технологическая карта процедуры

Всем пациентам обоих групп выполнялась расширенная миоэктомия. В отличие от классической тоннелеобразной методики, предложенной Morrow, миокард МЖП иссекался в форме трапеции. Боковыми границами трапециевидной зоны резекции являлись анатомические ориентиры: справа – середина правой коронарной створки (расположение проводящих путей), слева – свободная стенка левого желудочка. Граница резекции имела расширение вправо от 1,5 до 3,0 см по МЖП – 2 см вниз от основания правой коронарной створки (зона проводящих путей). Все процедуры выполняли в условиях искусственного кровообращения (ИК) при нормо- и гипотермии (33–34 °C). В качестве кардиоплегии использовался раствор Custodiol® (Dr Kohler Pharma, Alsbach-Hahnlein, Germany) в объеме 2000 мл. Основным доступом для проведения оперативного вмешательства по основному заболеванию и проведению конкомитантных процедур (коронарное шунтирование, лечение ФП) являлся срединный стернотомный доступ.

После индукции анестезии выполнялась ЧП ЭхоКГ для определения глубины и толщины иссечения миокарда МЖП, оценки степени МН и выявления аномальных структур левого желудочка.

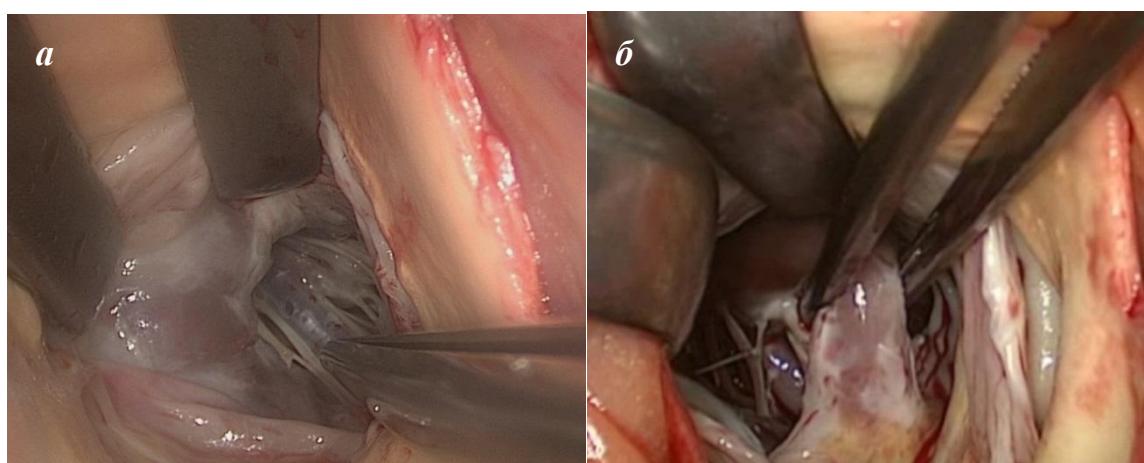
В ходе исследования неоднократно диагностировались аномально развитые папиллярные мышцы по данным МРТ сердца, которые в дальнейшем подтверждены визуально и по ЧП ЭхоКГ (**рисунок 20**).



**Рисунок 20.** Эхографическая картина сердца – визуализация аномально сформированной папиллярной мышцы: а – красным отмечена расположения папиллярной мышцы в ВОЛЖ; б – зеленым отмечена зона прикрепления папиллярной мышцы к передней створки МК.

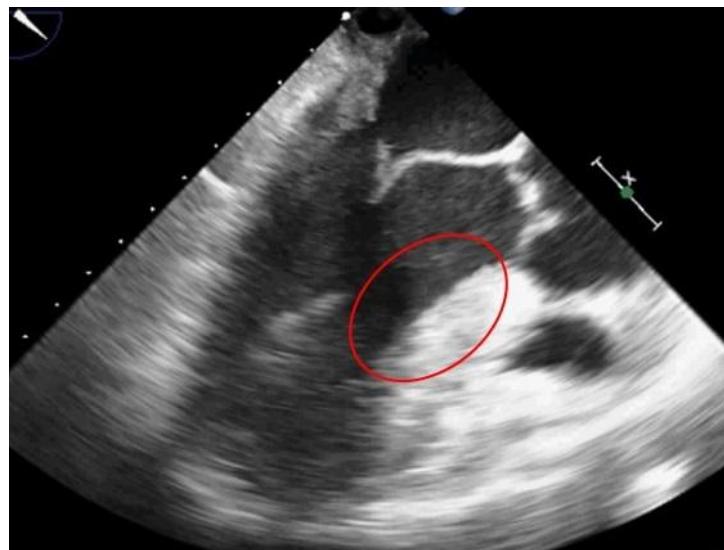
После окончательной диагностики и рандомизации выполнялся стандартный стернотомный доступ. Канюляция магистральных сосудов выполнялась по следующим схемам: 1 – аорта, верхняя полая вена, нижняя полая вена; 2 – аорта, верхняя полая вена через правое предсердие, нижняя полая вена. Дренаж левого желудочка стандартно ставился через правую верхнедолевую легочную вену. Кардиоплегия выполнялась в корень аорты.

Все процедуры расширенной миоэктомии исполнены трансаортальным доступом (**рисунок 21 – а**). Данный подход даёт отличную визуализацию подклапанного аппарата МК и исторически зарекомендовал себя как надежный доступ для выполнения миоэктомии (**рисунок 21 – б**).



**Рисунок 21.** Трансаортальный доступ: а – визуализация межжелудочковой перегородки, б – визуализация аномальной папиллярной мышцы, которая крепиться к митральному клапану.

Первым этапом выполнялась расширенная миоэктомия с использованием расчета глубины и толщины по ЧП ЭхоКГ. Графический результат миоэктомии представлен на **рисунке 22**.

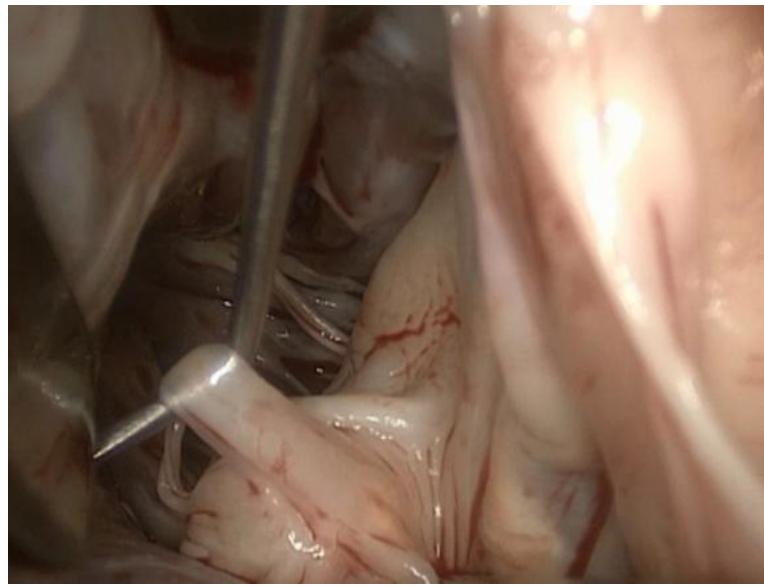


**Рисунок 22.** Эхографическая картина сердца: красным отмечена зона резекции.

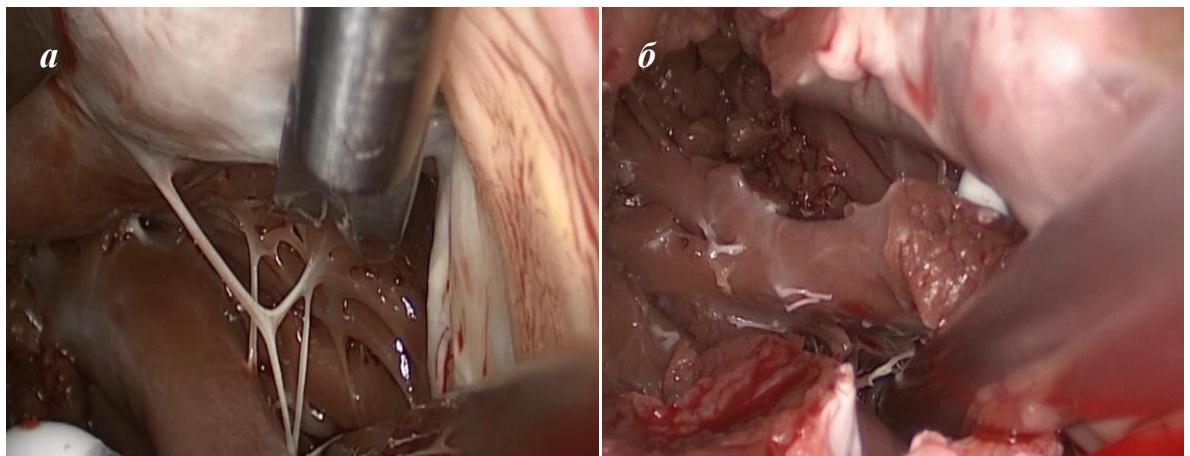
После расширенной миоэктомии в первом случае (группа ПрМК) проводилось обычное протезирование МК механическим протезом митрального клапана «МедИнж» производства компанией НПП "МедИнж" г. Пенза (Россия) или механическим протезом митрального клапана «On-X» производства компанией On-X Life Technologies, Inc. Texas (USA). Все протезирования выполнены с использованием доступа по Carpentier (позади и параллельно межпредсердной борозды).

Во втором случае (группа ПлМК) выполнялось вмешательство на подклаппонах структурах МК. Вмешательства включали в себя: резекцию хорд второго порядка передней створки МК (всех), оставлялись только

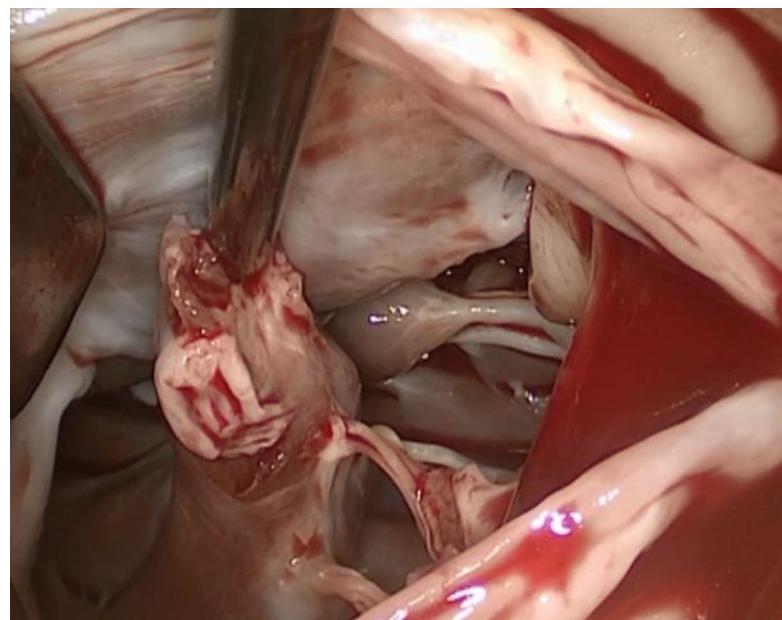
краевые хорды (**рисунок 23**); мобилизацию ПМ (высвобождение от всех аномальных предлежаний к стенкам ЛЖ) (**рисунок 24. а.**); продольную резекцию ПМ (если толщина мышцы была более 15 мм) (**рисунок 24. б.**); резекцию аномальных хорд, идущих от створок или от ПМ к стенкам ЛЖ; удаление аномальных ПМ (с сохранением функциональности МК) (**рисунок 25**).



**Рисунок 23.** Интраоперационная фотография: изображение вторичной хорды передней створки МК.



**Рисунок 24.** Интраоперационная фотография: а – мобилизация папиллярных мышц; б – продольная резекция папиллярных мышц.

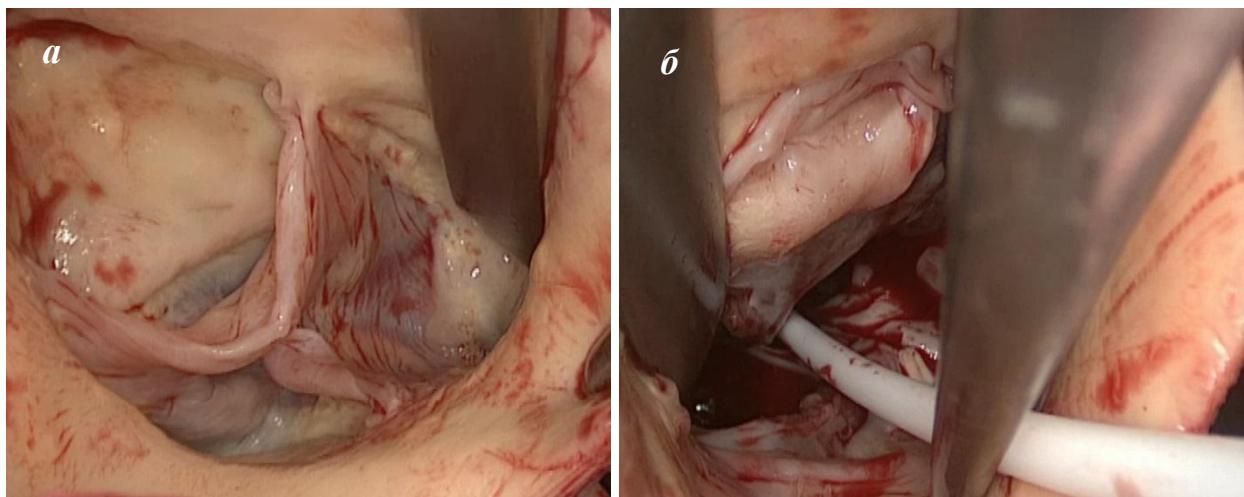


**Рисунок 25.** Интраоперационная фотография: аномальная папиллярная мышца.

После выполнения протезирования митрального клапана ушивался левопредсердный доступ. В конце операции в первой и второй группе выполняется ревизия полости ЛЖ для профилактики материальной эмболии (**рисунок 26**). После этого оценивался аортальный клапан и его состоятельность и устанавливался катетер для проведения прямой тензиометрии (**рисунок 27**).



**Рисунок 26.** Интраоперационная фотография: ревизия зоны иссечения и полости левого желудочка.



**Рисунок 27.** Интраоперационная фотография: а – ревизия аортального клапана; б – установка катетера для прямой тензиометрии.

Установив катетер, ушивалась аорта двурядным матрасным швом, проводилась профилактика воздушной эмболии, далее восстанавливалась сердечная деятельность и постепенно отходили от ИК. После отключения от ИК оценивался результат операции при помощи прямой тензиометрии и ЧП ЭхоКГ. При неэффективной пластике МК (сохранения SAM – синдрома, МН умеренной или выраженной) возобновлялось ИК, выполнялся повтор кардиоплегии и левопредсердым доступом выполнялось протезирование МК. По окончании операции пациенты транспортировались в реанимацию для контроля и дальнейшего наблюдения.

Для ведения пациентов во время операции и в раннем послеоперационном периоде использовались в качестве кардиотонических препаратов только норадреналин, а для поддержания гемодинамики использовался мезатон. Центральное венозное давление держалось в пределах 15 – 19 мм рт.ст. Временный электрокардиостимулятор подключался только в двухкамерном варианте или в предсердном варианте.

### 3.2 Интраоперационный период

В исследовании рандомизировано 88 пациентов. В ходе рандомизации 41 пациент попал в группу ПрМК, а в группу ПлМК – 47 пациентов. Шести

пациентам из группы ПлМК после предпринятых попыток сохранения МК выполнено протезирование МК. При анализе причин выявлено дегенеративное поражение МК в трех случаях (кальциноз основания задней створки МК), а в остальных случаях – фиброз передней створки МК в результате митрально септального контакта.

В ходе операции выполнены сочетанные операции: хирургическое лечение ФП у 6 (14,6%) и 5 (10,6%) пациентов в первой и второй группе соответственно ( $p = 0,499$ ); коронарное шунтирование выполнено в первой группе 2 (4,9%) пациентам, а во второй 3 (6,3%) пациентам ( $p = 0,644$ ). Для выполнения абляции левого и правого предсердия использовался аппарат AtriCure BP и AtriCure CryoIce производства компании AtriCure США. С учётом гипертрофии стенок предсердий более 5 мм проводилась эксопизиция бранш аппарата для достижения трансмуральности более 7 раз.

На основе предоперационного МРТ обследования с интраоперационным подтверждением сформирована таблица морфологической характеристики МК и подклапанного аппарата МК (**таблица 7**).

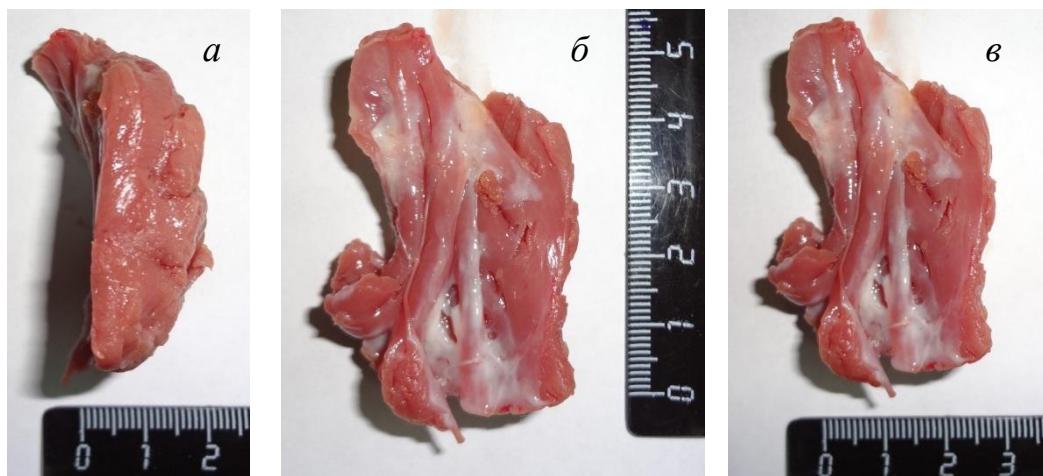
**Таблица 7. Морфологическая характеристика митрального клапана и подклапанного аппарата**

Морфологические структуры	Критерии	Группы		p Value
		Группа ПрМК, n – 41, (%)	Группа ПлМК, n – 47, (%)	
Папиллярные мышцы	Прикрепление к передней створки МК	3 (7,3)	6 (12,7)	0,456
	Добавочные ПМ	4 (9,7)	8 (17,1)	0,331
	Гипертрофия папиллярных мышц $\geq 15$ мм	26 (63,4)	40 (85,1)	0,022
Подклапанные хорды	Рестриктивные хорды передней створки МК	32 (78,1)	41 (87,2)	0,240
	Рестриктивные хорды задней створки МК	5 (12,2)	4 (8,5)	0,456
Створки митрального клапанов	Утолщение передней створки МК	26 (63,4)	41 (87,2)	0,019
	Удлинение передней створки МК	6 (14,6)	2 (4,2)	0,136

Всем пациентам перед операцией измерена глубина и толщина иссечения миокарда. Расширенная миоэктомия выполнена, основываясь на полученных измерениях. После иссечения полученные фрагменты сравнивались с результатами моделирования, в дальнейшем проводилось взвешивание иссеченной части МЖП. Полученные данные в исследуемых группах статистически не различались и представлены в **таблице 8**.

<b>Таблица 8. Интраоперационные измерение глубины и толщины резекции миокарда</b>			
	Группа ПрМК, n – 41	Группа ПлМК, n – 47	p Value
Глубина, см	$3,8 \pm 0,8$	$3,7 \pm 0,7$	0,655
Толщина, см	$1,2 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$	0,596

В ходе операции иссечение миокарда при возможности выполнялось единым блоком. На **рисунки 28** продемонстрирован полученный фрагмент иссеченной части МЖП.



**Рисунок 28.** Иссеченный фрагмент миокарда: а – толщина, б – длина, в – ширина.

Интраоперационные данные представлены в **таблице 9**. Как видно, что достоверные различие в группах в основном относятся к времени проведения операции. Группа ПлМК показала статистически значимую разницу во времени, как по данным искусственного кровообращения, так и по окклюзии аорты ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 9. Интраоперационные данные**

	Группа ПрМК, n – 41	Группа ПлМК, n – 47	p Value
ИК	119 (100;151)	77 (67;92)	<0,001
Окклюзия аорты	83 (66;114)	54 (46;63)	<0,001
ИК – искусственное кровообращение.			

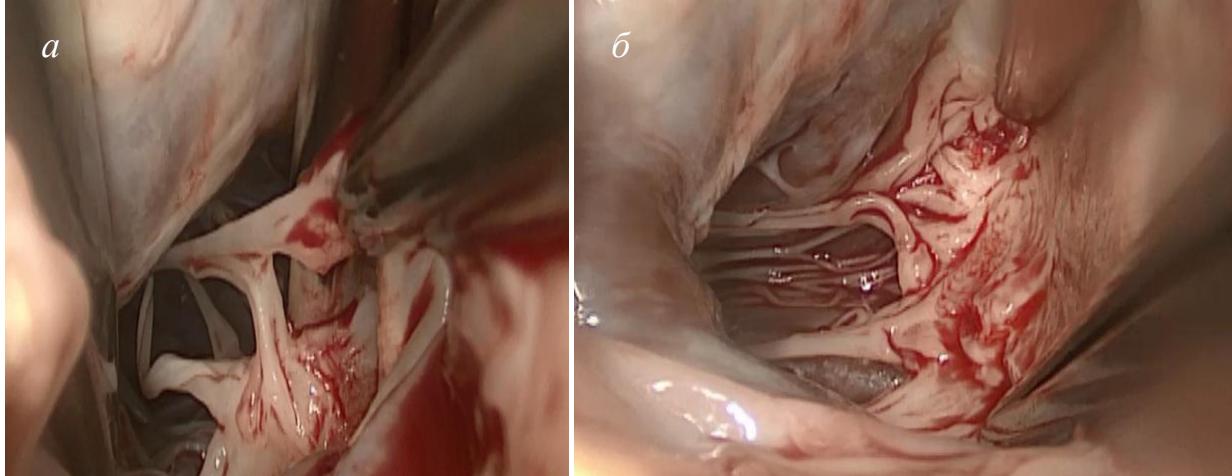
В группе ПлМК в ходе операции выполнялось дополнительное пособие – вмешательство на подклапанном аппарате митрального клапана, для устранения МН и профилактики SAM – синдрома. В **таблице 10** предоставлены данные об инвазиях на подклапанном аппарате.

**Таблица 10. Вмешательства на подклапанных структурах митрального клапана**

Вмешательства	N, (%)
Удаление аномальных ПМ	5 (10,6)
Резекция ПМ (более 15 мм)	40 (85,1)
Пластика ПМ	6 (12,7)
Резекция хорд второго порядка	47 (100)
Высвобождения ПМ	37 (78,7)

ПМ – папиллярные мышцы

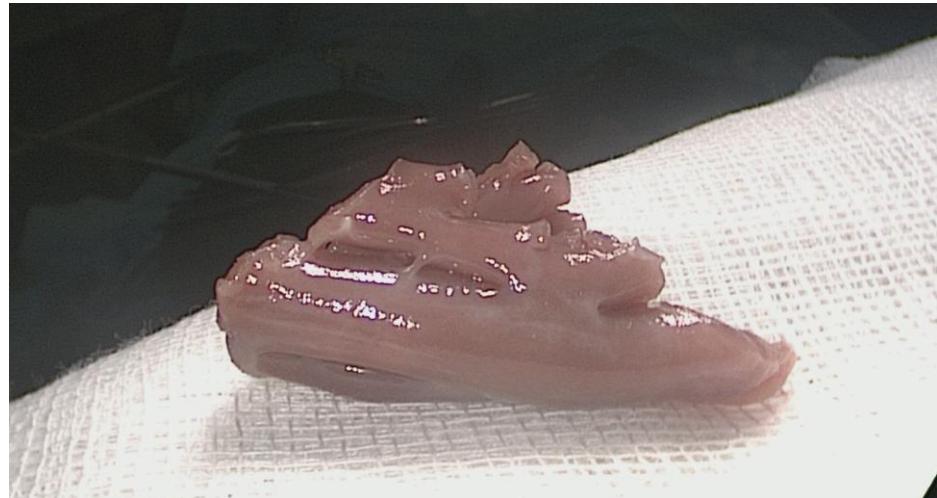
Резекция хорд выполнялась во всех случаях для улучшения мобильности створки и улучшение ее парусности (**рисунок 29**).



**Рисунок 29.** Интраоперационная фотография – визуализация подклапанного аппарата митрального клапана: а – резекция вторичной хорды; б – демонстрация парусности передней створки митрального клапана.

У семи пациентов в группе ПлМК в полости ЛЖ были обнаружены аномальные и добавочные папиллярные мышцы, из них 4 были

резецированы, а в остальных подверглись частичной резекции для сохранения МК (**рисунок 30**).



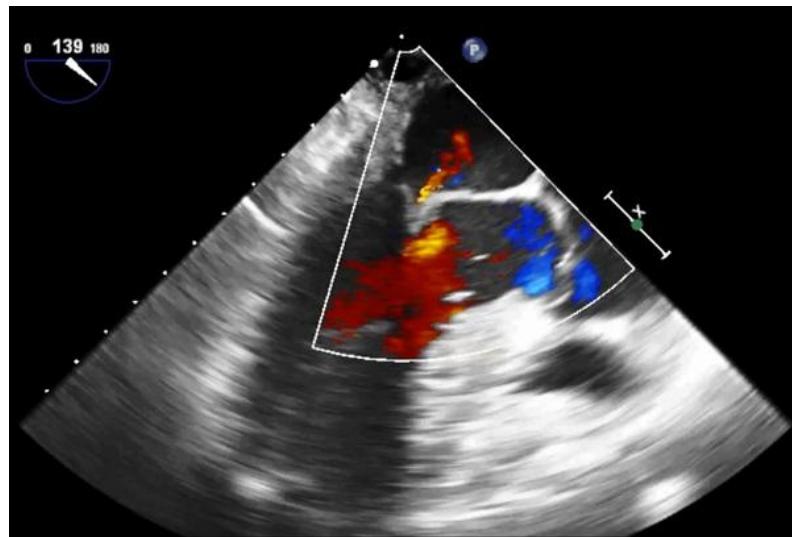
**Рисунок 30.** Интраоперационная фотография – дополнительная папиллярная мышца, которая крепилась к ВОЛЖ.

В одном случае в группе ПрМК и в группе ПлМК в ходе операции получен дефект межжелудочковой перегородки ( $p = 1,0$ ). Дефекты устраниены с помощью пластики заплатой из ксеноперикарда.

### 3.3 Оценка эффективности процедуры

После проведенной операции проводился контроль эффективности. Для этого рутинно у каждого пациента выполнялась ЧП ЭхоКГ, прямая тензиометрия и измерение веса иссеченного фрагмента миокарда.

ЧП ЭхоКГ проводилось для контроля резидуального градиента в ВОЛЖ, МН и SAM – синдрома. ЭхоКГ картина сердца стандартно выводилась по длинной оси сердца (с четкой визуализацией левого предсердия, левого желудочка и аорты). На **рисунке 31** проведен контроль МН и SAM – синдрома. На этом рисунке также видно, что ВОЛЖ свободен.



**Рисунок 31.** ЭхоКГ контроль резидуальной МН и SAM – синдрома.

Для проведения тензиометрии интраоперационно перед восстановлением целостности аорты устанавливается интродьюсер в полость ЛЖ (**рисунок 32 – а.1; а.2**). После отключения от ИК, посредством интродьюсера, проводилось измерение прямого давления в ЛЖ. На экран монитора выводилось давление в ЛЖ и лучевой артерии или аорты (**рисунок 32 – б**).

Интраоперационные измерения прямой тензиометрии и градиента на уровне ВОЛЖ посредством ЧП ЭхоКГ представлено в **таблице 11**.

<b>Таблица 11. Интраоперационные данные прямой тензиометрии градиента давления в ВОЛЖ</b>			
	Группа ПрМК, n – 41	Группа ПлМК, n – 47	p Value
Прямая тензиометрия	$9,2 \pm 4,6$	$7,4 \pm 3,2$	0,068
Градиент в ВОЛЖ по данным ЧП ЭхоКГ	$15,6 \pm 5,5$	$14,1 \pm 5,7$	0,252
МН после операции	0	6	-

ИК – искусственное кровообращение, ВОЛЖ – выходной отдел левого желудочка, ЧП ЭхоКГ – чрезпищеводная эхокардиография, МН – митральная недостаточность

Резидуальная МН, с последующим протезированием МК, по данным контрольной ЧП ЭхоКГ обнаружена у 6 пациентов в группе ПлМК.



**Рисунок 32.** Интраоперационные фотографии: а.1 – проведение интродьюсера в пролость ЛЖ; а.2 – выведение и фиксация интродьюсера к аорте; б – фотография монитора с демонстрацией прямого давления в лучевой артерии и ЛЖ (сверху вниз).

После выполнения основного этапа и проведения контрольного исследования для оценки эффективности операции в группах не выявлено статистически значимых различий по прямой тензиометрии ( $p = 0,240$ ). На заключительном этапе проводилось взвешивание иссеченной части МЖП (рисунок 33, таблица 12) Достоверной разницы в массе иссеченных фрагментов МЖП между двумя группами не обнаружено.

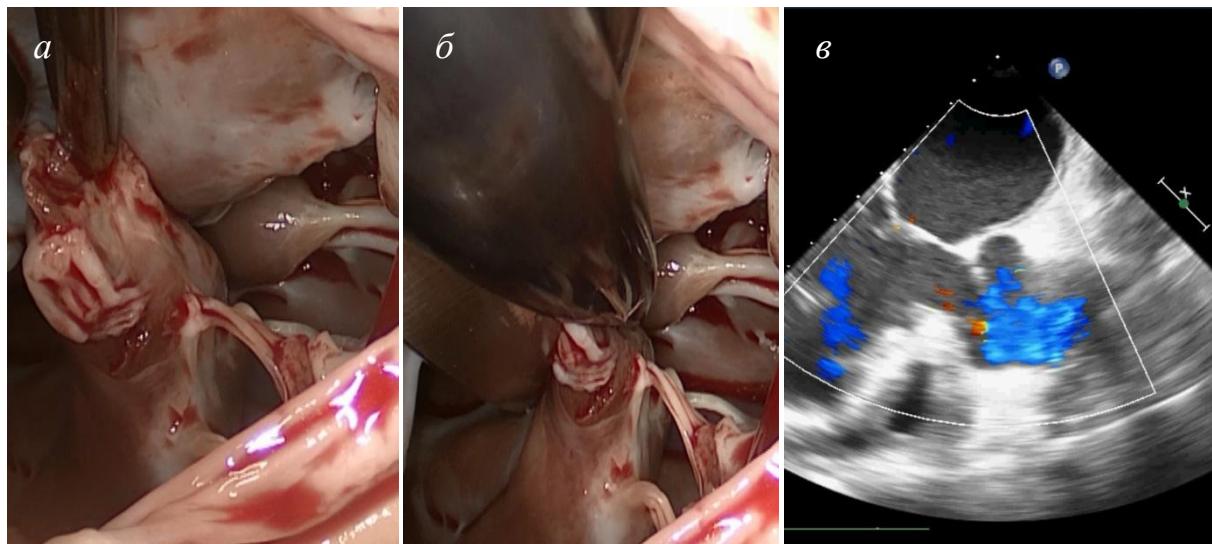


**Рисунок 33.** Оценка массы иссеченного миокарда МЖП.

**Таблица 12. Итраоперационные измерение массы иссеченного миокарда**

	Группа ПрМК, n – 41	Группа ПлМК, n – 47	p Value
Масса миокарда, гр.	6,1 ± 3,2	6,5 ± 3,6	0,628

Клинический пример №1: Пациент Д. 54 года. Диагноз: Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией ВОЛЖ. Умеренная недостаточность митрального клапана. Жалобы на одышку, ангинозные боли в области сердца. По данным ЭхоКГ градиент давления на уровне ВОЛЖ в покое 78 мм рт.ст. при нагрузке возрастает до 124 мм рт.ст. Умеренная митральная недостаточность. По данным МРТ регистрируется аномально развитая папиллярная мышца, которая крепиться к передней створки МК. Пациент согласно рандомизации распределен в группу с сохранением МК. Пациенту выполнена операция: Расширенная моэктомия межжелудочковой перегородки с сохранением МК. Вмешательства на подклапанных структурах включало в себя: резекция хорд второго порядка, мобилизация папиллярных мышц. Главная особенность данного случая – это выполнение щадящей резекции папиллярной мышцы с сохранением ее функциональности, что позволило устраниить МН и снизить градиент в ВОЛЖ. На рисунке 34 продемонстрирована резекция аномальной папиллярной мышцы в пределах первичных хорд с сохранением МК и послеоперационный ЧП ЭхоКГ контроль.



**Рисунок 34.** Итраоперационная демонстрация щадящей резекции папиллярной мышцы и ЧП ЭхоКГ контроль: а, б – демонстрация резекции, в – ЧП ЭхоКГ контроль с отличным результатом.

## ГЛАВА IV

### НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

#### 4.1 Течение послеоперационного периода

Госпитальная летальность составила 1 (2,4%) случай в группе ПрМК и не было в группе ПлМК ( $p = 0,314$ ). Причиной единственного летального исхода послужил острый тромбоз протеза, с дальнейшим развитием обширного ОНМК с летальным исходом.

Клинический пример: пациентка Б., возраст 63 года.

В раннем послеоперационном периоде проявления энцефалопатии, пароксизмы фибрилляции предсердий, с явлениями двустороннего гидроторакса, по поводу которого выполнялись неоднократные плевральные пункции. На 8-е сутки после операции восстановился синусовый ритм. На 20 сутки после операции, возникло резкое ухудшение состояния со снижением АД до 70/40 мм.рт.ст. ЧДД - 30 в минуту, возник левосторонний гемипарез, дивергенция глазных яблок влево, умеренное расширение зрачка слева, реакция на свет зрачков живая, содружественная. Больная экстренно переведена в отделение реанимации, переведена на ИВЛ. Экстренно выполнено МСКТ головного мозга, по результатам которого признаков геморрагического ОНМК не выявлено. Проведено ЧП ЭхоКГ: сократительная способность миокарда ЛЖ высокая. ФВ 81%. КДО 54 мл. На предсердной поверхности оплетки протеза, в проекции медиальной комиссуры лоцируется округлое, подвижное, неоднородное по эхоплотности, преимущественно гиперэхогенное образование, размерами 1,2 на 0,8 см. – флотирующий тромб. На 28 сутки выполнена функциональная трахеостомия под контролем фибробронхоскопии. На следующий день в 5 часов 00 минут остановка сердечной деятельности, начат непрямой массаж сердца. В 06:00 в силу неэффективности реанимационных мероприятий в течение 60 мин констатирована биологическая смерть.

Средний период наблюдения пациентов в отделении реанимации не отличался, составив для группы ПрМК и группы ПлМК 2 (1;2) и 2 (1;2) соответственно ( $p = 0,457$ ). Максимальное нахождение пациентов в реанимации составило в группе ПрМК и ПлМК 4 дня. В **таблице 13** предоставлены данные продолжительности искусственной вентиляции

легких и кардиотонической поддержки в палате реанимации. При сравнении групп по данным параметрам статистической разницы не выявлено.

**Таблица 13. Ранний послеоперационный период**

	Группа ПрМК, n – 41	Группа ПлМК, n – 47	p Value
Койка день в реанимации	2 (1;2)	2 (1;2)	0,457
ИВЛ, часов	4 (4;5)	4 (4;6)	0,397
Кардиотоники, часов	5 (3;6)	4 (4;5)	0,392
Кол-во пациентов, нуждавшихся в кардиотонической поддержки, n (%)	31 (75,6)	32 (68,1)	0,460
ИВЛ – искусственная вентиляция легких			

Наиболее частым нелетальным осложнением в раннем послеоперационном периоде явились пароксизмы фибрилляции предсердий. Было отмечено, что пароксизмы достоверно чаще возникали в ФП в группе ПрМК ( $p = 0,003$ ). Только в 2-х (2,4%) случаях для купирования пароксизмов ФП потребовалась электрическая кардиоверсия, в остальных случаях ритм был восстановлен медикаментозной терапией. Среди остальных осложнений достоверных различий между группами получено не было (таблица 14).

**Таблица 14. Характер послеоперационных осложнений**

Характеристика	Группа ПрМК, n – 41	Группа ПлМК, n – 47	p Value
СН	6 (14,6)	4 (8,5)	0,482
ДН	5 (12,2)	0	0,055
АВ блок	9 (21,9)	12 (25,5)	0,798
ФП	13 (31,7)	2 (4,2)	0,003
ОНМК	2 (4,9)	2 (4,2)	1,0
ОПН	0	2 (4,2)	0,494
ПБЛНПГ	30 (73,2)	36 (76,6)	0,601

СН – сердечная недостаточность, ДН – дыхательная недостаточность, АВ блок – атриовентрикулярный блок, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОПН – острая почечная недостаточность, ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса.

Появление полной блокады левой ножки пучка Гиса является достаточно частым феноменом расширенной миоэктомии и может быть отнесено даже не столько к осложнениям, сколько к критериям адекватного выполнения процедуры, что связано с задержкой возбуждения левого

желудочка и увеличением времени диастолического наполнения левого желудочка.

Всем пациентам с полной АВ блокадой первым этапом устанавливался эндокардиальный электрод для временной стимуляции ритма. Далее выполнялась отмена  $\beta$ -блокаторов и антагонистов кальция и проводилось наблюдение пациентов в течение 7 – 10 суток. При сохранении стойкой полной АВ блокады имплантировался постоянный электрокардиостимулятор (ЭКС) в режиме DDD .

Пациентам из группы ПрМК согласно рекомендациям ведения больных с механическими протезами клапанов назначался прием антикоагулянтов непрямого действия. Доза Варфарина подбиралась согласно значениям МНО 2,5 – 3,5. В группе ПлМК, если не было сочетанных процедур, назначался только аспирин на 3 месяца, в связи с наличием обширной не эндотелизированной зоны резекции ВОЛЖ. В случаях хирургического лечения ФП, назначалась инфузия насыщающей дозы амиодарона в/в 600 мг в течение 24 часов после операции. При сохранении синусового ритма пациент переводился на прием пероральной формы препарата в дозе по 200 мг в сутки на 3 месяца.

Таблица 15. Осложнения, потребовавшие хирургического вмешательства			
Характеристика	Группа ПрМК, n – 41	Группа ПлМК, n – 47	p Value
Полная АВ блокада, потребовавшая имплантации ЭКС	5 (12,2)	5 (10,6)	1,0
ДМЖП	1 (2,4)	1 (2,1)	1,0
Тромбоз протеза	1 (2,4)	0	1,0
Разрыв ЗСЛЖ	1 (2,4)	0	1,0
Реторакотомия	3 (7,3)	0	0,241
Нагноение п/о раны	1 (2,4)	0	1,0

АВ блокада – атриовентрикулярная блокада, ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, п/о – послеоперационная рана.

В послеоперационном периоде у 5 пациентов в каждой группе операция осложнилась стойкой полной АВ блокадой, которая потребовала установку

постоянного ЭКС ( $p = 1,0$ ). Восстановление синусового ритма произошло у 4 (9,7%) пациентов из группы ПрМК и 6 (12,7%) пациентов из группы ПлМК ( $p = 0,737$ ). Дальнейший анализ не выявил достоверных различий в группах по осложнениям. Реторакотомия выполнялась по поводу кровотечения в группе ПрМК у 3 (7,3%) пациентов ( $p = 0,241$ ) (**таблица 15**).

Невозможность сохранить МК в группе ПлМК отмечена у 6 (12,7%) пациентов с необходимостью выполнить протезирование клапана. После операции на контрольной ЧП ЭхоКГ регистрировалась МН более 2+, что потребовало повторного подключения АИК с последующим протезированием МК.

Достоверной разницы по продолжительности нахождения пациентов в отделении не выявлено, она соответствовала 14 (12; 22) и 14 (12; 16) дней в группе ПрМК и ПлМК ( $p = 0,072$ ). Синусовый ритм на момент выписки зарегистрирован у всех пациентов, у пациентов с имплантированным ЭКС выполнено программирование в режим физиологической Р – волновой стимуляции. На момент выписки в группе ПрМК 30 (73,2%) пациентов и 37 (78,2%) пациент из группы ПлМК находились в I ФК ( $p = 1,0$ ); II ФК соответствовало по 10 пациентов из каждой группы ( $p = 1,0$ ).

#### **4.2 Анализ послеоперационных осложнений**

Для выявления предикторов СН, ДН, ОНМК, ОПН, пароксизмов ФП и АВ блокад выполнен однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. По данным простого логистического регрессионного анализа не выявлено достоверных предикторов развития СН, ДН, ОНМК, ОПН и АВ блокад (**таблица 16**), однако протезирование митрального клапана обозначилось как предиктор развития пароксизмов ФП в раннем послеоперационном периоде (ОШ 0,110; 95% ДИ 0,023-0,528;  $p = 0,006$ ).

<b>Таблица 16. Однофакторный логистический регрессионный анализ</b>			
<b>Пароксизмы ФП</b>			
Предикторы	OШ	p Value	95% ДИ
ИМТ	1,014	0,789	от 0,912 до 1,127
Возраст	1,044	0,92	от 0,992 до 1,098
ФК NYHA	0,892	0,790	от 0,385 до 2,066
Пластика МК/ Протезирование МК	0,110	0,006	от 0,023 до 0,528
<b>Полная АВ блокада</b>			
Возраст	1,012	0,633	от 0,962 до 1,064
Глубина иссечения	1,208	0,646	от 0,537 до 2,716
Толщина иссечения	3,217	0,667	от 0,015 до 660,4
Масса иссеченного миокарда	0,947	0,641	от 0,754 до 1,189
Пластика МК/ Протезирование МК	1	1,0	от 0,266 до 3,754

OШ – отношение шанса, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИК – искусственной кровообращение, МН – митральная недостаточность, ФК NYHA – функциональный класс.

Учитывая полученные данные, сформированы и проверены модели независимых предикторов развития послеоперационных осложнений с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа (**таблица 17**).

<b>Таблица 17. Многофакторный логистический регрессионный анализ</b>			
<b>Пароксизмы ФП</b>			
Предикторы	OШ	p Value	95% ДИ
ИМТ	0,950	0,441	от 0,835 до 1,081
Возраст	1,031	0,296	от 0,973 до 1,092
ФК NYHA	1,180	0,738	от 0,446 до 3,118
Пластика МК/Протезирование МК	0,064	0,012	от 0,0075 до 0,548
<b>Полная АВ блокада</b>			
Возраст	1,011	0,708	от 0,951 до 1,075
Глубина иссечения	1,266	0,647	от 0,460 до 3,478
Толщина иссечения	54,082	0,308	от 0,025 до 115367,1
Масса иссеченного миокарда	0,847	0,358	от 0,595 до 1,205
Пластика МК/Протезирование МК	5,147	0,214	от 0,389 до 68,102

OШ – отношение шанса, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИК – искусственной кровообращение, МН – митральная недостаточность, ФК NYHA – функциональный класс, МК – митральный клапан.

Проанализировав основные параметры, достоверно диагностирован один независимый предиктор развития пароксизмов ФП - протезирование митрального клапана (OШ 0,064; 95% ДИ 0,0075-0,548; p = 0,012). Ни один из проанализированных параметров (глубина, толщина, масса миокарда) не явился предиктором развития полной АВ блокады, что в свою очередь указывает на ее связь только с нарушением анатомических ориентиров зоны миоэктомии (не отображенными в протоколе операции).

#### 4.3 Послеоперационное ремоделирование левого желудочка

К моменту выписки из отделения у всех больных отмечалось улучшение клинического состояния (уменьшение одышки и стенокардии при физической нагрузке). Всем пациентам перед выпиской выполнено ЭхоКГ исследование.

Анализируя начальный этапа ремоделирования ЛЖ, у пациентов группы ПрМК отмечается достоверное увеличение КДО ЛЖ ( $p = 0,040$ ) с статистически значимым уменьшением ФВ ЛЖ ( $p = 0,030$ ). Градиент давления в ВОЛЖ снизился с  $89,1 \pm 20,4$  мм рт.ст. до  $18,3 \pm 5,7$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), МН зафиксирована в пределах транспротезной регургитации. Отмечено статистически значимое уменьшение МЖП ( $p < 0,001$ ), что связано с ее резекцией, при этом ЗСЛЖ достоверно не изменилась ( $p = 0,325$ ) (таблица 18).

**Таблица 18. Внутригрупповое сравнение по Эхокардиографическим параметрам пациентов (группа ПрМК)**

	Группа ПрМК (n – 41) до операции	Группа ПрМК (n – 40) после операции	p Value
КДР ЛЖ, см	$3,9 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,7$	0,004
КСР ЛЖ, см	$2,2 \pm 0,4$	$2,7 \pm 0,5$	0,0001
КДО ЛЖ, мл	$70,1 \pm 24,6$	$88,2 \pm 34,1$	0,040
КСО ЛЖ, мл	$20,3 \pm 8,9$	$29,5 \pm 16,1$	0,001
УО ЛЖ, мл	$53,4 \pm 19,7$	$59,3 \pm 22,1$	0,209
ФВ ЛЖ, %	$72,9 \pm 6,9$	$68,6 \pm 9,8$	0,030
ФУ ЛЖ, %	$42,8 \pm 5,4$	$38 \pm 9,3$	0,056
ЗСЛЖ, мм	$17,7 \pm 3,3$	$16,8 \pm 3,0$	0,325
МЖП, мм	$25,5 \pm 4,3$	$19,1 \pm 3,7$	<0,001
Градиент на уровне ВОЛЖ, мм рт.ст.	$89,1 \pm 20,4$	$18,3 \pm 5,7$	<0,001
S струй регургитации МК, %	$40,2 \pm 10,1$	Транспротезная регургитация	-
Митральная недостаточность			
незначительная	0	40 (97,6)	-
умеренная	17 (41,5)	0	-
выраженная	24 (58,5)	0	-
КДР ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, УО ЛЖ – ударный объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ВОЛЖ – выходной отдел левого желудочка, МК – митральный клапан.			

Аналогично группе ПрМК динамика ЭхоКГ параметров в группе ПлМК включала в себя достоверное увеличение КДО ЛЖ ( $p = 0,006$ ), КДР ЛЖ и снижение ФВ ЛЖ ( $p < 0,001$ ) (**таблица 19**)

<b>Таблица 19.</b> Внутригрупповое сравнение по Эхокардиографическим параметрам пациентов (группа ПлМК)			
	Группа ПлМК (n – 47) до операции	Группа ПлМК (n – 47) после операции	p Value
КДР ЛЖ, см	$3,8 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,6$	0,01
КСР ЛЖ, см	$2,2 \pm 0,5$	$2,7 \pm 0,3$	0,006
КДО ЛЖ, мл	$64,9 \pm 18,9$	$77,6 \pm 21,9$	0,006
КСО ЛЖ, мл	$15,9 \pm 7,2$	$25,5 \pm 10,6$	<0,001
УО ЛЖ, мл	$49,3 \pm 15,2$	$51,9 \pm 15,8$	0,435
ФВ ЛЖ, %	$75,7 \pm 7,2$	$67,7 \pm 8,3$	<0,001
ФУ ЛЖ, %	$46,7 \pm 5,4$	$38 \pm 5,1$	<0,001
ЗСЛЖ, мм	$18,1 \pm 3,5$	$18,5 \pm 2,7$	0,501
МЖП, мм	$26,9 \pm 4,3$	$18,2 \pm 4,5$	<0,001
Градиент на уровне ВОЛЖ, мм рт.ст.	$96,6 \pm 28,1$	$14,7 \pm 5,9$	<0,001
S струй регургитации МК, %	$38,2 \pm 9,1$	-	-
Митральная недостаточность			
незначительная	0	47 (100)	-
умеренная	20 (42,5)	0	-
выраженная	27 (57,4)	0	-
КДР ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, УО ЛЖ – ударный объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ВОЛЖ – выходной отдел левого желудочка, МК – митральный клапан.			

Градиент давления в ВОЛЖ достоверно снизился с  $96,6 \pm 28,1$  мм рт.ст. до  $14,7 \pm 5,9$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), МЖП также уменьшилась по сравнению с изначально величиной до  $18,2 \pm 4,5$  мм ( $p < 0,001$ ), а ЗСЛЖ осталась неизменной ( $p = 0,501$ ). МН более 2+ не была зарегистрирована ни у одного из пациентов. SAM – синдром отсутствовал у всех пациентов при выписке.

Для выявления статистической разницы между пациентами выполнен ИТТ анализ. Анализ данных показал отсутствие статистически достоверной разницы по всем параметрам (**таблица 20**).

**Таблица 20.** Межгрупповое сравнение по Эхокардиографическим параметрам пациентов согласно ITT анализу

	Группа ПрМК (n – 40) после операции	Группа ПлМК (n – 47) после операции	p Value
КДР ЛЖ, см	4,3 ± 0,7	4,1 ± 0,6	0,249
КСР ЛЖ, см	2,7 ± 0,5	2,6 ± 0,3	0,823
КДО ЛЖ, мл	88,2 ± 34,1	76,7 ± 21,8	0,090
КСО ЛЖ, мл	29,5 ± 16,1	25,4 ± 10,6	0,273
УО ЛЖ, мл	59,3 ± 22,1	51,3 ± 15,5	0,081
ФВ ЛЖ, %	68,6 ± 9,8	67,9 ± 8,5	0,888
ФУ ЛЖ, %	38 ± 9,3	38,9 ± 2,0	0,938
ЗСЛЖ, мм	16,8 ± 3,0	18,5 ± 2,6	0,127
МЖП, мм	19,1 ± 3,7	18,3 ± 4,2	0,773
Градиент на уровне ВОЛЖ, мм рт.ст.	18,3 ± 5,7	14,6 ± 5,7	0,010
S струй регургитации МК, %	-	-	-
незначительная	40 (100)	47 (100)	1,0
умеренная	0	0	-
выраженная	0	0	-
КДР ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, УО ЛЖ – ударный объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ВОЛЖ – выходной отдел левого желудочка, МК – митральный клапан.			

При межгрупповом сравнении по протоколу (per protocol) также не получено статистически достоверной разницы ни по одному из размерено-объемных параметров ЛЖ. Отмечено, что градиент на уровне ВОЛЖ статистически ниже в группе ПлМК ( $p = 0,010$ ) (таблица 21).

**Таблица 21.** Межгрупповое сравнение по Эхокардиографическим параметрам пациентов согласно (*per protocol*)

	Группа ПрМК (n – 46) после операции	Группа ПлМК (n – 41) после операции	p Value
КДР ЛЖ, см	4,3 ± 0,7	4,1 ± 0,6	0,209
КСР ЛЖ, см	2,7 ± 0,5	2,7 ± 0,3	0,823
КДО ЛЖ, мл	88,2 ± 34,1	77,6 ± 21,9	0,098
КСО ЛЖ, мл	29,5 ± 16,1	25,5 ± 10,6	0,210
УО ЛЖ, мл	59,3 ± 22,1	51,9 ± 15,8	0,088
ФВ ЛЖ, %	68,6 ± 9,8	67,7 ± 8,3	0,645
ФУ ЛЖ, %	38 ± 9,3	38 ± 5,1	0,948
ЗСЛЖ, мм	16,8 ± 3,0	18,5 ± 2,7	0,101
МЖП, мм	19,1 ± 3,7	18,2 ± 4,5	0,498
Градиент на уровне ВОЛЖ, мм рт.ст.	18,3 ± 5,7	14,7 ± 5,9	0,010
S струй регургитации МК, %	Транспротезная регургитация	-	-
Митральная недостаточность			
незначительная	46 (100)	41 (100)	1,0
умеренная	0	0	-
выраженная	0	0	-
КДР ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, УО ЛЖ – ударный объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ВОЛЖ – выходной отдел левого желудочка, МК – митральный клапан.			

Подводя итоги, можно сказать, что основным серьезным послеоперационным осложнением явилась полная АВ блокада, частота возникновения которой достоверно не различалась. В обеих группах получено достоверное снижение градиента давления в ВОЛЖ, следует отметить, что градиент статистически достоверно был ниже в группе ПлМК. Выполненная по протоколу коррекция МН и SAM – синдрома произведена безопасно и эффективно во всех случаях. Оценивая межгрупповые данные, не выявлено статистической значимой разницы по большинству параметров.

## ГЛАВА V

### ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

#### 5.1 Анализ выживаемости

Средний период наблюдения для группы ПрМК составил 23,2 месяца (95% ДИ от 21,1 до 25,3 месяца), а для группы ПлМК 25,8 месяца (95% ДИ от 25,4 до 26,2 месяца). Полнота наблюдений составила 100%. Всем пациентам на этапе отдаленного наблюдения выполнено контрольное ЭКГ, ЭхоКГ и консультация кардиолога с оценкой функционального статуса. При невозможности очной консультации в условиях поликлиники нашего Института проводилась оценка отдаленных результатов на основе данных обследований, полученных с места жительства, а также на основе телефонных интервью. Летальность для группы ПрМК за период наблюдения составила 7 пациентов, а для группы ПлМК 1 пациент. Основной причиной летальных исходов в группе ПрМК явился тромбоз механического протеза МК и опосредованные им осложнения (5 пациентов), в одном случае причина летального исхода внезапная сердечная смерть (отсутствие макро- и микроскопических причин при патологоанатомическом исследовании), которая вероятнее всего связана с фибрилляцией желудочков, и один летальный исход связан, вероятно, с дислокацией электрода имплантированного пейсмекера у пациента с полной АВ блокадой. В группе ПлМК один летальный исход явился результатом ОНМК через 20 месяцев после операции.

Анализ выживаемости для группы ITT анализа выполнен методом определения частоты выживания по Kaplan-Meier (рисунок 35).

При анализе Kaplan-Meier частота выживания для группы ПрМК на 12 месяцев составила 87,8% (95% ДИ от 73,1% до 94,7%), а на 26 месяцев 78,9% (95% ДИ от 57,9% до 90,2%). Частота выживаемости для группы ПлМК на 12 месяцев составила 100%, а на 26 месяцев 97,1% (95% ДИ от 81,6% до 99,6%).

Анализ ITT групп также подтвердил статистически достоверную разницу в выживаемости (Log-rank test,  $p = 0,020$ ).

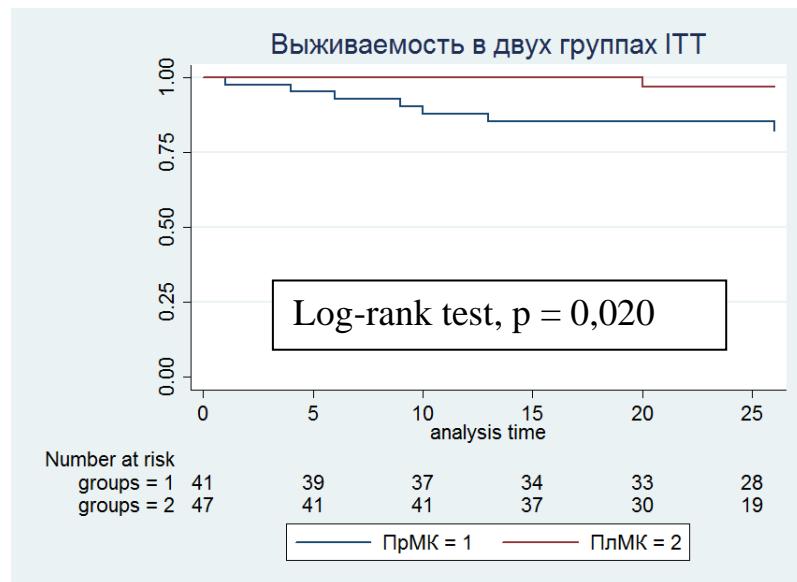


Рисунок 35. Кривая Kaplan-Meier выживаемость в группах ITT анализа.

Анализ выживаемости в группе per protocol по методу Kaplan-Meier показал достоверную разницу между двумя группами: выживаемость пациентов в группе ПрМК на 12 месяцев составила 87,8% (95% ДИ от 73,1% до 94,7%), а на 26 месяцев – 78,9% (95% ДИ от 57,9% до 90,2%); в группы ПлМК выживаемость через 12 месяцев составила 100%, а через 26 месяцев – 96,6% (95% ДИ от 78,6% до 99,5%). Log-rank test,  $p = 0,034$  (рисунок 36).

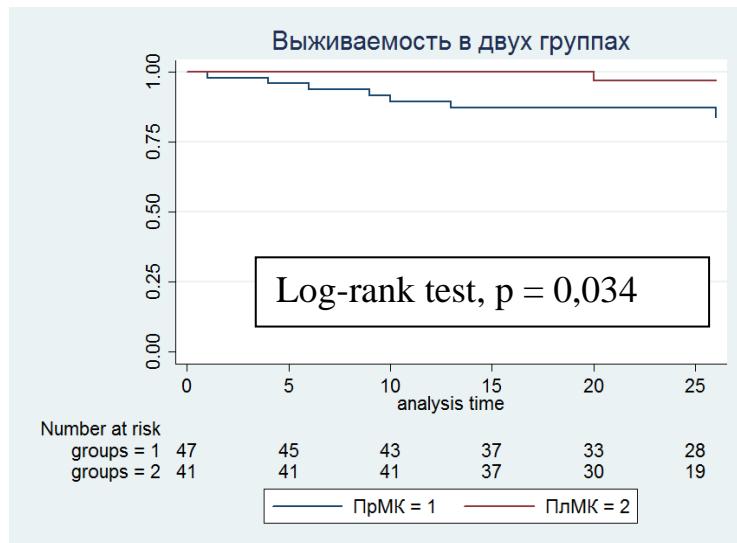


Рисунок 36. Кривая Kaplan-Meier выживаемость в двух группах.

Для выявления предикторов различного влияния на летальные исходы в отдаленный период проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Единственным предиктором летального исхода, по данным однофакторного регрессионного анализа, явился высокий ФК СН по NYHA (III и более) (ОР (95% ДИ) 4,2 (от 1,096 до 16,621),  $p = 0,036$ ) (**таблица 22**). Дальнейший анализ предикторов и протекторов летальных исходов в отдаленном периоде при многофакторной регрессии не выявил достоверных значений.

<b>Таблица 22. Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса</b>		
Однофакторный		
Предикторы	ОР (95% ДИ)	p Value
Пластика МК/Протезирование	0,1 (от 0,017 до 1,167)	0,070
Возраст > 40 лет	3,8 (от 0,956 до 15,428)	0,058
КСО ЛЖ	1,1 (от 0,956 до 1,1)	0,475
ИМТ > 27	0,8 (от 0,162 до 4,004)	0,794
КДР ЛЖ < 4,0 см	0,9 (от 0,233 до 4,091)	0,974
Градиент давления больше 100 мм рт.ст.	0,5 (от 0,101 до 2,508)	0,403
ЗСЛЖ > 2,5	0,6 (от 0,139 до 3,429)	0,652
МЖП > 2,5	0,7 (от 0,177 до 3,115)	0,686
NYHA > IIФК	4,2 (от 1,096 до 16,621)	0,036
SAM – синдром > 2 степени	1,3 (от 0,649 до 2,626)	0,454
MН > умеренной	1,7 (от 0,871 до 3,524)	0,115
Многофакторный		
Пластика МК/Протезирование	0,3 (от 0,033 до 4,280)	0,431
Возраст > 40 лет	3,1 (от 0,558 до 16,885)	0,197
КСО ЛЖ	-	-
ИМТ > 27	-	-
КДР ЛЖ < 4,0 см	-	-
Градиент давления до операции > 100 мм рт.ст.	-	-
ЗСЛЖ > 2,5	-	-
МЖП > 2,5	-	-
NYHA > IIФК	5,1 (от 0,885 до 30,447)	0,068
SAM – синдром > 2 степени	-	-
MН > умеренной	2,2 (от 0,947 до 4,938)	0,067

Проверка гипотезы возрастного порога выше 40 лет, как предиктора неблагоприятного исхода, показал значение близкое к статистической значимости (ОР (95% ДИ) 3,8 (от 0,956 до 15,428),  $p = 0,058$ ), однако по результатам многофакторного регрессионного анализа Кокса стал абсолютно не достоверным (ОР (95% ДИ) 3,1 (от 0,558 до 16,885),  $p = 0,197$ ). Следует отметить, что при многофакторном анализе было обозначено два предиктора

летального исхода с параметрами, близкими к статистической значимости: высокий ФК СН по NYHA (III и более) (ОР (95% ДИ) 5,1 (от 0,885 до 30,447),  $p = 0,068$ ) и наличие МН 2+ и более (ОР (95% ДИ) 2,2 (от 0,947 до 4,938),  $p = 0,067$ ).

## **5.2 Клинические результаты хирургического лечения пациентов с обструктивной ГКМП и МН**

При клиническом обследовании в обеих группах за весь период наблюдения ни в одном случае не зарегистрировано синкопальных состояний. При оценке функционального статуса (ФК по NYHA) статистически достоверной разницы между группами не обнаружено ( $p = 0,477$ ). Основная часть пациентов в группе ПрМК и ПлМК находилась в первом ФК (таблица 23).

**Таблица 23. Клинические исходы в группах на момент контроля**

	Группа ПрМК (n – 34)	Группа ПлМК (n – 46)	p Value
Ритм сердца, n (%)			
Синусовый	30 (88,2)	41 (89,1)	1,0
ФП	0	0	-
ЭКС	4 (11,7)	5 (10,8)	1,0
Функциональный класс по NYHA, n (%)			
ФК I	20 (58,8)	32 (69,5)	0,315
ФК II	11 (29,4)	12 (26,1)	0,484
ФК III	3 (8,4)	2 (4,3)	0,513
ФК IV	0	0	-
ОНМК, n (%)	0	0	-
Геморрагические осложнения, n (%)	0	0	-

Повторные кардиохирургические вмешательства не выполнены ни в одном случае среди пациентов обеих групп.

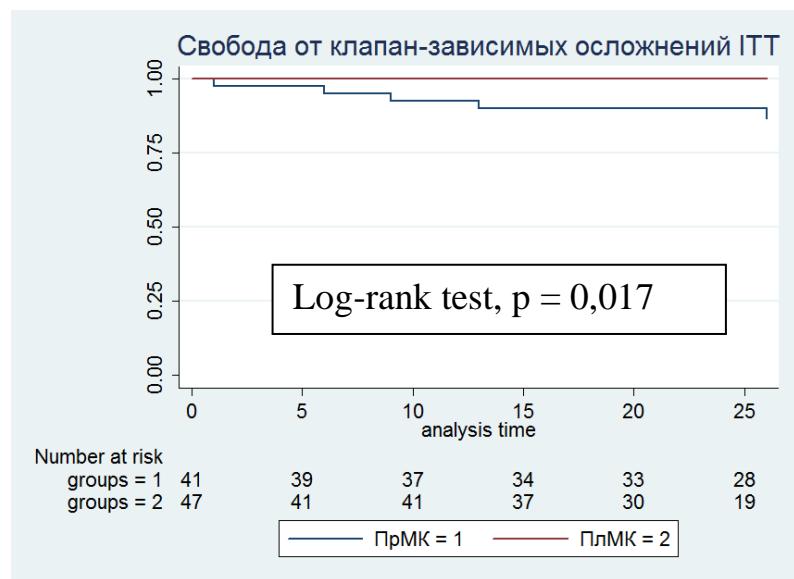
## **5.3 Свобода от клапанобусловленных осложнений**

Для оценки свободы от тромбоза протеза и клапанобусловленных событий использовались данные ЭхоКГ, проводился тщательный опрос пациентов, при летальных исходах просматривалась выписка после вскрытия для установления причин.

Тромботические события (тромбоз протеза и системные тромбоэмболии) были зарегистрированы в 5 случаях в группе ПрМК, при этом все пациенты группы ПлМК были свободны от данного неблагоприятного осложнения.

Учитывая тот факт, что группе ПлМК после рандомизации не удалось сохранить МК в 6 случаях, проведен дополнительный анализ свободы от тромботических осложнений (ITT анализа).

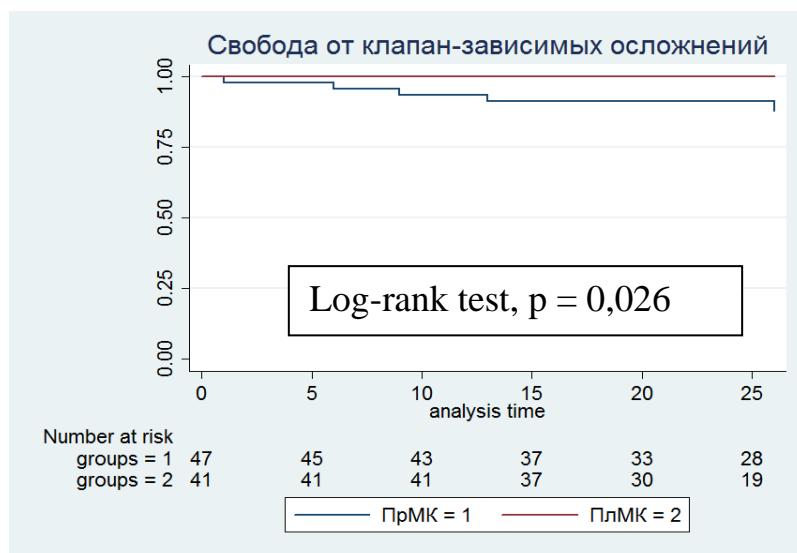
Проведя анализ свободы от тромботических осложнений при ITT анализе, также были продемонстрированы статистически достоверные различия: свобода от тромботических осложнений в группе ПрМК через 12 месяцев составила 92,5% (95% ДИ от 78,6 до 97,5%), а через 26 месяцев 83,2% (95% ДИ от 77,9% до 93,4%), в группе ПлМК свобода от тромботических осложнений осталась 100%, на этапах отдаленного обследования (Log-rank test,  $p = 0,017$ ) (рисунок 37).



**Рисунок 37.** Кривая Kaplan-Meier свобода от тромбоза протеза в двух группах.

Оценка свободы от тромбоза в группе per protocol проводилась по методу Kaplan-Meier: свобода от тромбоза в группе ПрМК через 12 месяцев составила 92,5% (95% ДИ от 78,6 до 97,5%), а через - 26 месяцев 83,2% (95% ДИ от 77,9% до 93,4%).

ДИ от 77,9% до 93,4%); свобода от тромботических осложнений в группе ПлМК составила 100%, как через 12, так и через 26 месяцев (Log-rank test,  $p = 0,026$ ) (рисунок 38). Проведя анализ, достоверно показано, что частота тромботических осложнений в группе ПрМК выше, чем в группе ПлМК.



**Рисунок 38.** Кривая Kaplan-Meier свобода от тромбоза протеза в двух группах.

Проведенный регрессионный анализ Кокса показал отсутствие статистически значимых предикторов и протекторов тромботических осложнений (таблица 24).

Таблица 24. Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса		
<b>Однофакторный</b>		
Предикторы	ОР (95% ДИ)	p Value
Возраст > 40 лет	4,8 (от 0,688 до 34,417)	0,113
ИМТ > 27	0,4 (от 0,068 до 2,471)	0,333
КДР ЛЖ < 4,0 см	0,2 (от 0,022 до 2,098)	0,187
ЗСЛЖ > 2,0	6,1 (от 0,632 до 58,633)	0,118
МЖП > 2,0	1,2 (от 0,169 до 8,554)	0,852
Протезирование/Пластика МК	-	-
<b>Многофакторный</b>		
Возраст > 40 лет	-	-
ИМТ > 27	-	-
КДР ЛЖ < 4,0 см	1,7 (от 0,067 до 43,2)	0,747
ЗСЛЖ > 2,0	1,3 (от 0,006 до 310,4)	0,908
МЖП > 2,0	-	-
Протезирование/Пластика МК	-	-

Наличие митрального механического протеза не явилось статистически значимым предиктором, что вероятнее всего связано с небольшой выборкой пациентов.

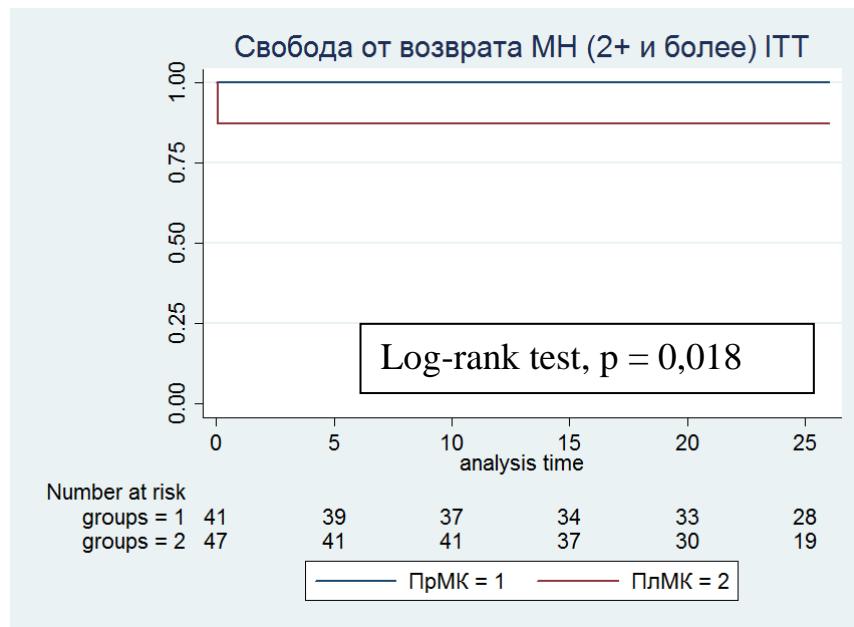
#### **5.4 Свобода от возврата умеренной МН**

При анализе функции нативного (протеза) МК в отдаленном периоде ни в одном случае не было зарегистрировано инцидентов возвратной МН (2+ и более). Среди выживших пациентов в группе ПрМК зарегистрирована транспротезная струя регургитации, которая соответствовала объему, заложенному производителем в рамках референсных значений. Также следует отметить, что ни в одном случае в группе ПрМК не выявлено гемодинамически значимых параклапанных фистул (**таблица 25**).

<b>Таблица 25. Оценка функции Митрального клапана в отдаленном периоде</b>			
	Группа ПрМК (n – 34) отдаленный период	Группа ПлМК (n – 46) отдаленный период	p Value
S струй регургитации МК, %	Транспротезная регургитация	0	-
Митральная регургитация			
незначительная	34 (100)	46 (100)	1,0
умеренная	0	0	-
выраженная	0	0	-

Проведенный анализ по методу Kaplan-Meier показал, что все пациенты как в группе ПрМК, так и в группе ПлМК были свободны от возвратной МН (2+ и более) в течение всего периода отдаленного наблюдения.

Для полной достоверности выполнена проверка свободы от возвратной МН (2+ и более) при ITT анализе по методу Kaplan-Meier. Учитывая тот факт, что возвратом МН, в группе ПлМК, считались все случаи неэффективной пластики МК, была показана статистически достоверная разница. Свобода от возвратной МН (2+ и более) в группе ПрМК составил 100%, а в группе ПлМК 87,2% (95% ДИ от 73,7 до 94,1) (Log-rank test, p = 0,018) (**рисунки 39**).



**Рисунок 39.** Кривая Kaplan-Meier свобода от МН в группе ITT анализа.

При сравнении групп per protocol и ITT анализа по рецидивам МН получено достоверное различие. Несмотря на полученные различие, при анализе остальных показателей группы не различаются. Следует отметить, что процент неудовлетворительных исходов, который был связан с неэффективной попыткой сохранить МК в группе ПлМК, нами был заложен в исследование и не должен был превышать 15%. По данным нашего исследования процент неблагоприятных исходов составил 12,7%, что соответствует изначально заложенным критериям.

## 5.5 Ремоделирование левых отделов сердца

Внутригрупповое сравнение при оценке параметров ремоделирования левых отделов сердца проводилось с использованием дисперсионного анализа ANOVA (**таблица 26, 27**).

**Таблица 26.** Внутригрупповое сравнение параметров Эхокардиографического исследования пациентов (группы ПрМК)

	Группа ПрМК (n – 41) до операции	Группа ПрМК (n – 40) после операции	Группа ПрМК (n – 34) отдаленный период	p Value
КДР ЛЖ, см	$3,9 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,7$	$4,3 \pm 0,7$	0,006
КДО ЛЖ, мл	$70,1 \pm 24,6$	$88,2 \pm 34,1$	$97,8 \pm 34,9$	0,025
КСО ЛЖ, мл	$20,3 \pm 8,9$	$29,5 \pm 16,1$	$32,9 \pm 14,2$	0,001
УО ЛЖ, мл	$53,4 \pm 19,7$	$59,3 \pm 22,1$	$64,1 \pm 23,9$	0,219
ФВ ЛЖ, %	$72,9 \pm 6,9$	$68,6 \pm 9,8$	$67,1 \pm 6,6$	0,026
ЗСЛЖ, мм	$17,7 \pm 3,3$	$16,8 \pm 3,0$	$15,1 \pm 3,4$	0,029
МЖП, мм	$25,5 \pm 4,3$	$19,1 \pm 3,7$	$17,5 \pm 3,8$	<0,001
ММЛЖ, гр.	$444,93 \pm 107,61$	$342,81 \pm 71,77$	$322,26 \pm 108,85$	<0,001
Градиент в ВОЛЖ, мм рт.ст.	$89,1 \pm 20,4$	$18,3 \pm 5,7$	$13,1 \pm 6,4$	<0,001

КДР ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, УО ЛЖ – ударный объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ВОЛЖ – выходной отдел левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.

В группе ПрМК при внутригрупповом анализе с поправкой по Бонферрони не выявлено разницы между данными непосредственного послеоперационного обследования и показателями, полученными на этапе отдаленного наблюдения: ФВ ЛЖ ( $p = 1,0$ ), КДР ЛЖ ( $p = 1,0$ ), КСР ЛЖ ( $p = 1,0$ ), КДО ЛЖ ( $p = 0,939$ ), КСО ЛЖ ( $p = 1,0$ ), УО ЛЖ ( $p = 1,0$ ), ЗСЛЖ ( $p = 0,323$ ), МЖП ( $p = 0,802$ ), Градиент ЛЖ ( $p = 1,0$ ), ММЛЖ ( $p = 1,0$ ).

**Таблица 27.** Внутригрупповое сравнение параметров Эхокардиографического исследования пациентов (группы ПлМК)

	Группа ПлМК (n – 47) до операции	Группа ПлМК (n – 47) после операции	Группа ПлМК (n – 46) отдаленный период	p Value
КДР ЛЖ, см	$3,8 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,6$	$4,5 \pm 0,5$	<0,001
КДО ЛЖ, мл	$64,9 \pm 18,9$	$77,6 \pm 21,9$	$93,2 \pm 27,7$	<0,001
КСО ЛЖ, мл	$15,9 \pm 7,2$	$25,5 \pm 10,6$	$30,7 \pm 12,7$	<0,001
УО ЛЖ, мл	$49,3 \pm 15,2$	$51,9 \pm 15,8$	$57,2 \pm 17,4$	0,215
ФВ ЛЖ, %	$75,7 \pm 7,2$	$67,7 \pm 8,3$	$66,3 \pm 7,3$	<0,001
ЗСЛЖ, мм	$18,1 \pm 3,5$	$18,5 \pm 2,7$	$14,6 \pm 3,2$	<0,001
МЖП, мм	$26,9 \pm 4,3$	$18,2 \pm 4,5$	$16,6 \pm 3,8$	<0,001
ММЛЖ, гр.	$440,02 \pm 129,2$	$319,45 \pm 193,41$	$268,34 \pm 112,1$	<0,001
Градиент в ВОЛЖ, мм рт.ст.	$96,6 \pm 28,1$	$14,7 \pm 5,9$	$12,8 \pm 9,6$	<0,001

КДР ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, УО ЛЖ – ударный объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ВОЛЖ – выходной отдел левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.

В группе ПлМК при внутригрупповом анализе с поправкой по Бонферрони не выявлено разницы между данными непосредственного послеоперационного обследования и показателями, полученными на этапе отдаленного наблюдения: ФВ ЛЖ ( $p = 1,0$ ), КСР ЛЖ ( $p = 0,658$ ), КСО ЛЖ ( $p = 0,176$ ), УО ЛЖ ( $p = 0,740$ ), МЖП ( $p = 0,713$ ), Градиент ЛЖ ( $p = 1,0$ ), ММЛЖ ( $p = 0,567$ ). Отмечается статистически достоверная разница между данными непосредственного послеоперационного обследования и показателями, полученными на этапе отдаленного наблюдения: КДО ЛЖ ( $p = 0,024$ ), КДР ЛЖ ( $p = 0,023$ ), ЗСЛЖ ( $p < 0,001$ ).

При анализе параметров ремоделирования ЛЖ в отдалённом периоде между двумя группами (использовался анализ ANOVA с поправкой по Бонферрони) не получено статистически достоверной разницы ни по одному из оцениваемых параметров в группах iTT и per protocol (**таблицы 28,29**).

**Таблица 28** Межгрупповое сравнение параметров Эхокардиографического исследования пациентов (iTT)

	Группа ПрМК (n – 34) отдаленный период	Группа ПлМК (n – 46) отдаленный период	p Value
КДР ЛЖ, см	$4,3 \pm 0,7$	$4,1 \pm 0,6$	0,243
КДО ЛЖ, мл	$97,8 \pm 34,9$	$90,2 \pm 27,7$	0,099
КСО ЛЖ, мл	$32,9 \pm 14,2$	$25,4 \pm 10,6$	0,274
УО ЛЖ, мл	$64,1 \pm 23,9$	$51,3 \pm 15,5$	0,086
ФВ ЛЖ, %	$67,1 \pm 6,6$	$67,9 \pm 8,5$	0,885
ЗСЛЖ, мм	$15,1 \pm 3,4$	$14,6 \pm 3,2$	0,224
МЖП, мм	$17,5 \pm 3,8$	$18,3 \pm 4,2$	0,776
ММЛЖ, гр.	$322,26 \pm 108,85$	$278,34 \pm 101,12$	0,184
Градиент в ВОЛЖ, мм рт.ст.	$13,1 \pm 6,4$	$12,6 \pm 5,7$	0,913

КДР ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, УО ЛЖ – ударный объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ВОЛЖ – выходной отдел левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.

**Таблица 29** Межгрупповое сравнение параметров Эхокардиографического исследования пациентов (*per protocol*)

	Группа ПрМК (n – 40) отдаленный период	Группа ПлМК (n – 40) отдаленный период	p Value
КДР ЛЖ, см	$4,3 \pm 0,7$	$4,5 \pm 0,5$	0,477
КДО ЛЖ, мл	$97,8 \pm 34,9$	$93,2 \pm 27,7$	0,099
КСО ЛЖ, мл	$32,9 \pm 14,2$	$30,7 \pm 12,7$	0,629
УО ЛЖ, мл	$64,1 \pm 23,9$	$57,2 \pm 17,4$	0,348
ФВ ЛЖ, %	$67,1 \pm 6,6$	$66,3 \pm 7,3$	0,067
ЗСЛЖ, мм	$15,1 \pm 3,4$	$14,6 \pm 3,2$	0,223
МЖП, мм	$17,5 \pm 3,8$	$16,6 \pm 3,8$	0,498
ММЛЖ, гр.	$322,26 \pm 108,85$	$268,34 \pm 92,12$	0,150
Градиент в ВОЛЖ, мм рт.ст.	$13,1 \pm 6,4$	$12,8 \pm 9,6$	0,934

КДР ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, УО ЛЖ – ударный объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ВОЛЖ – выходной отдел левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.

## 5.6 Качество жизни в отдалённом периоде

Качество жизни оценивалось с использованием опросника SF-36. Внутригрупповой анализ качества жизни после операции показал статистически значимое улучшение по всем параметрам как в группе ПрМК ( $p < 0,001$ ), так и в группе ПлМК ( $p < 0,001$ ) в сравнении с дооперационными данными (рисунок 40, 41).

В контрольных обследованиях выполнялся расчёт риска внезапной сердечной смерти в течение 5 лет (Risk SCD) по калькулятору, предложенному Европейским обществом кардиологов. По данным анализа в послеоперационном периоде, показаний в имплантации кардиовертера – дефибриллятора не обнаружено (таблица 30).

**Таблица 30.** Risk SCD

	Группа ПрМК	Группа ПлМК	p Value
до операции	$5,4 \pm 0,7$	$5,2 \pm 0,8$	0,113
выписка	$3,1 \pm 0,6$	$2,9 \pm 0,7$	0,086
отдаленный период	$2,9 \pm 0,8$	$2,7 \pm 0,9$	0,144

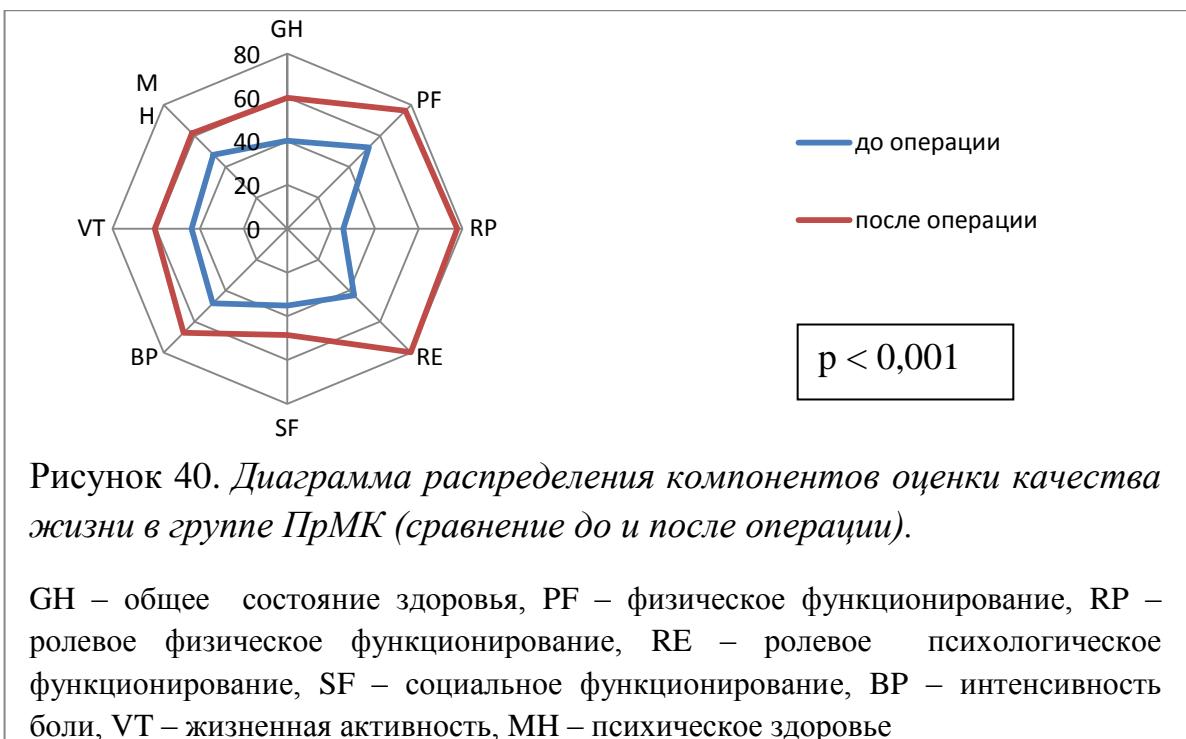


Рисунок 40. Диаграмма распределения компонентов оценки качества жизни в группе ПрМК (сравнение до и после операции).

GH – общее состояние здоровья, PF – физическое функционирование, RP – ролевое физическое функционирование, RE – ролевое психологическое функционирование, SF – социальное функционирование, BP – интенсивность боли, VT – жизненная активность, MH – психическое здоровье

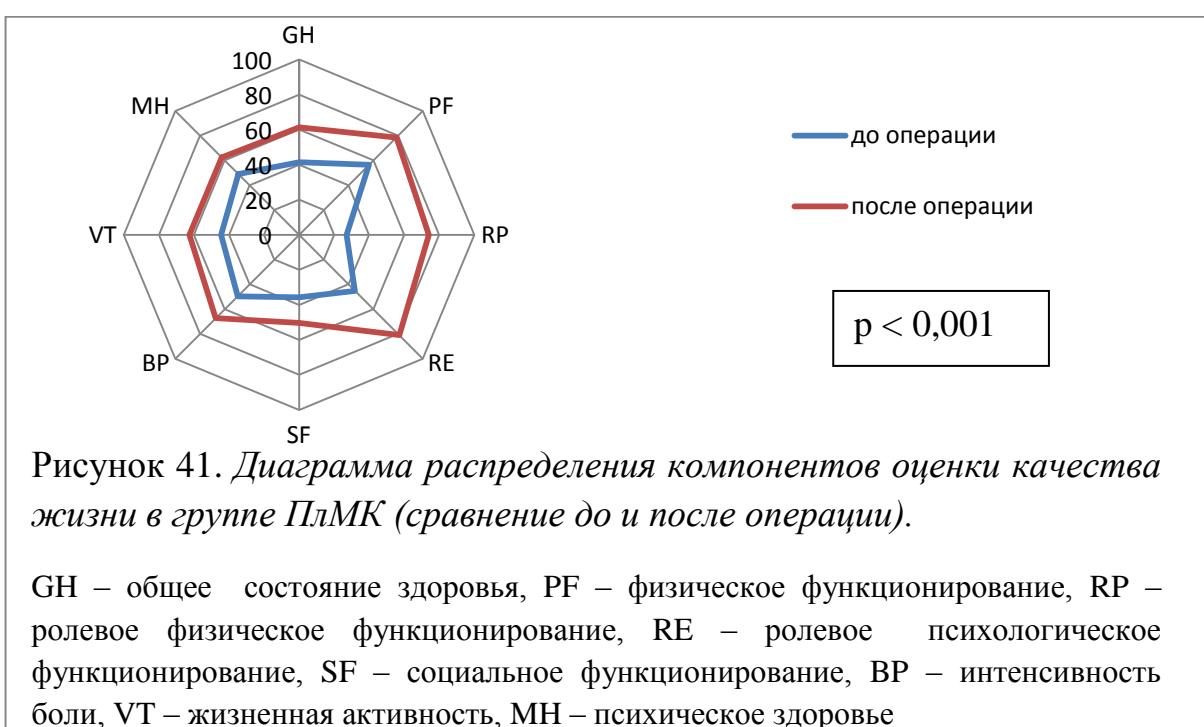


Рисунок 41. Диаграмма распределения компонентов оценки качества жизни в группе ПлМК (сравнение до и после операции).

GH – общее состояние здоровья, PF – физическое функционирование, RP – ролевое физическое функционирование, RE – ролевое психологическое функционирование, SF – социальное функционирование, BP – интенсивность боли, VT – жизненная активность, MH – психическое здоровье

Проведённый межгрупповой анализ параметров качества жизни не выявил статистически достоверных различий между двумя группами ни по одному из параметров (**таблица 31**).

**Таблица 31. Межгрупповое сравнение параметров качества жизни**

	Группа ПрМК (n – 40)	Группа ПлМК (n – 40)	P value
GH – общее состояние здоровья	59,8 ± 4,4	61,3 ± 5,1	0,178
PF – физическое функционирование	76,3 ± 8,3	78,6 ± 7,4	0,177
RP – ролевое физ. функционирование	77,6 ± 14,1	74,1 ± 13,4	0,239
RE – ролевое псих. функционирование	79,8 ± 12,3	81,1 ± 11,1	0,619
SF – социальное функционирование	48,5 ± 8,5	50,3 ± 8,7	0,347
BP – интенсивность боли	67,2 ± 11,3	67,4 ± 11,6	0,781
VT – жизненная активность	60,7 ± 12,7	62,6 ± 12,3	0,504
MH – психическое здоровье	61,7 ± 8,1	62,5 ± 7,3	0,669

До операции показатели, отвечающие за работоспособность в профессиональной сфере, выполнения работы по дому, у большинства пациентов ниже нормальных значений, а у некоторых пациентов на нижней границе нормы. На отдаленном этапе отмечено достоверное улучшение при внутригрупповом анализе, однако при межгрупповом сравнении показатели статистически не различались ( $p = 0,236$ ). Параметры показателей боли до операции, находящиеся на уровне ниже нормы, также статистически значимо улучшались в обеих группах, но при межгрупповом анализе статистически не различались ( $p = 0,781$ ).

## **Резюме**

Сохранение митрального клапана у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, статистически значимо, позитивно влияло на отдалённую выживаемость и свободу от тромботических осложнений. В группах отмечено положительное ремоделирование ЛЖ: увеличение КДР ЛЖ с достоверным увеличением КДО ЛЖ и сохранением ударного объема ЛЖ, но межгрупповых различий со статистически значимой разницей при анализе не выявлено. Внутригрупповой анализ продемонстрировал достоверное улучшение качества жизни по всем параметрам в обеих группах ( $p < 0,001$ ), однако межгрупповых статистически значимых различий в исследуемых группах не выявлено.

## **ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

На сегодняшний день в хирургическом лечении обструктивной ГКМП используются две основные технологии. Спиртовая редукция миокарда, являясь альтернативным способом, позволяет получить удовлетворительные непосредственные результаты [Berghoefer 1989], однако сопряжена с высоким риском АВ блокады и рецидивом обструкции ВОЛЖ в отдаленном периоде, что значительно ограничивает использование данной технологии. Наиболее адекватным методом устранения обструкции ВОЛЖ у пациентов с ГКМП является хирургический, в основе которого лежит миоэктомия по Morrow. Классический вариант миоэктомии предусматривает только тунелевидное и неглубокое (до 3 см) продольное иссечение миокарда МЖП [Morrow AG., et al., 1975]. К сожалению, данная методика иссечения МЖП не всегда позволяет полностью устраниТЬ обструкцию ВОЛЖ и SAM – синдром, а также связанную с ним МН. К недостаткам классической методики миоэктомии следует также отнести ее низкую эффективность у пациентов с наличием средне-желудочковой обструкции [Messmer BJ, 1994]. В связи с выше сказанным, согласно современным рекомендациям [Bernard J. Gersh, et al., 2011], должна использоваться технология «расширенная миоэктомия», которая подразумевает, в отличие от классической тоннелеобразной методики, предложенной Morrow, иссечения миокарда МЖП в форме трапеции. Также расширение границы связано с продлением зоны резекции в направлении к верхушке до 6-7 см. В нашем исследовании, согласно руководству по лечению пациентов с ГКМП, в обеих группах выполнялась именно расширенная миоэктомия, что позволило адекватно устраниТЬ обструкцию ВОЛЖ во всех случаях. Немаловажным фактором для успешного выполнения процедуры устранения обструкции ВОЛЖ является наличие опыта хирурга, выполняющего данное вмешательство. В рекомендациях по лечению пациентов с обструктивной ГКМП сказано, что вмешательство должно

выполняться в специализированных центрах, где объем данных процедур превышает 50 в год, при этом хирург должен выполнять не менее 20 операций [Bernard J. Gersh, et al., 2011]. Наш центр на сегодняшний день располагает наибольшим опытом в стране выполнения данных вмешательств с объемом 60 операций в год. При этом все вмешательства пациентам в данном исследовании были выполнены двумя наиболее опытными хирургами, что также должно было отразиться на качестве полученных результатов.

Одним из основополагающих моментов в хирургическом лечении обструкции ВОЛЖ является предоперационное планирование объема и размера иссекаемого миокарда. Однако до сих пор отсутствуют методики корректного предоперационного расчета иссечения миокарда МЖП, при этом большинство хирургов выполняют данную технологию эмпирически, руководствуясь только субъективными ощущениями, что в свою очередь затрудняет выполнение операции хирургами с недостаточными опытом [Akihiko Usui, et al., 2013; Bernard J. Gersh, et al., 2011]. Для проведения расчета планируемого объема и зоны резекции миокарда нами предложен способ измерения выступающей части МЖП с использованием ЧП ЭхоКГ до основного этапа операции. Использование данной методики позволило нам во всех случаях, среди пациентов обеих групп, добиться адекватного иссечения миокарда МЖП, при этом избежав таких серьезных механических осложнений, как ДМЖП и перфорация наружной стенки миокарда ВОЛЖ. Дискутабельным моментом в использовании данной методики является мнение хирургов о том, что измерения выполняются на работающем сердце, а манипуляции в условиях кардиоплегической релаксации. Однако следует отметить, что разница в изменении толщины миокарда при ГКМП в данной ситуации минимальна. Данный факт связан не только в выраженной гипертрофией перегородки, но и с ее значительными фиброзными изменениями в результате как нарушенной

трофики, так и патологически длительного контакта с передней створкой МК.

Следует отметить, что обструктивная ГКМП имеет сложную патологическую взаимосвязь с передним систолическим движением передней створки МК, вследствие чего возникает гемодинамически значимая МН [Sherrid MV, et al., 2003], однако в ряде случаев значимая регургитация на МК может быть связана с дегенеративными и фиброзными изменениями передней створки, из-за травмирующего контакта с выступающей частью МЖП и воздействия турбулентного тока крови в ВОЛЖ. Наличие умеренной или выраженной МН, обусловленной только SAM – синдромом, далеко не всегда корректируется выполнением изолированной миоэктомии, что требует пластических вмешательств либо протезирования МК.

По литературным данным, при наличии хирургически значимой МН у пациентов с обструктивной ГКМП предлагается большое количество различных методик сохранения МК [Balaram K, et al., 2008; McIntosh CL, et al., 1992; Schoendube FA, et al., 1995; Kofflard MJ, et al., 1996; Nasseri B, et al., 2011]. Однако все исследования построены на ретроспективном анализе либо на небольшой выборке пациентов [Kenji Minakata, et al., 2003]. Диаметрально противоположным способом в лечении пациентов с обструктивной ГКМП является протезирование МК [Calvin K, et al., 2009], которое позволяет довольно просто устранить как обструкцию ВОЛЖ, так митральную недостаточность вследствие SAM-синдрома. Учитывая тот факт, что нередко пациенты с ГКМП имеют ненормальную хордопапиллярную привязанность, дополнительные папиллярные мышцы, которые вносят значительный вклад в усугубление обструкции, протезирование МК может выглядеть привлекательной альтернативой реконструктивным вмешательствам на нём [Patel P, et al., 2015; Ryan K. Kaple, et al., 2008; Klues HG, et al., 1992; Sherrid MV, et al., 2000].

На сегодняшний момент в литературе обозначено несколько ретроспективных работ [Paolo Stassano, et al., 2004; McIntosh CL, et al., 1992; Bin Cui et al., 2015], посвященных вопросу сравнения протезирования и сохранения МК у пациентов с обструктивной ГКМП, и отсутствуют какие-либо проспективные и рандомизированные исследования.

Абсолютно очевидным является преимущество сохранения МК в отсутствии клапанообусловленных осложнений, однако дискутабельными остаются вопросы резидуального и возвратного градиента, резидуального SAM-синдрома, а также вопросы ремоделирования левого желудочка при полном иссечении подклапанных структур с теоретически возможным увеличением конечно-диастолического объема ЛЖ. Данные задачи послужили инициацией к проведению настоящей работы, которая была построена согласно основным принципам проспективного рандомизированного исследования и включила в себя 88 пациентов. В данном исследовании проведено сравнение как клинических, так и эхокардиографических параметров у пациентов с протезированным МК в сравнении с сохраненным клапаном. Каждая из технологий вмешательств на МК была дополнением к расширенной миоэктомии, которая выполнялась в обеих группах пациентов.

Реконструкция МК заключалась во вмешательстве на подклапанных структурах МК и исключала имплантацию опорных колец. Техника вмешательства, которая использовалась, была описана Balaram и коллегами [Balaram K, et al., 2008]. Исследования, проведенные по данной методике, показали хорошие результаты как в устраниении МН, так и в редукции градиента. В дополнение к методике, предложенной Balaram с соавторами, мы выполняли резекцию хорд второго порядка. Данная методика положительно зарекомендовала себя в проведенном итальянскими коллегами исследовании, которые обладают наибольшим

опытом операции расширенной миоэктомии в Европе [Ferrazzi et al., 2015]. Однако в исследовании они освещали данную методику у пациентов с толщиной МЖП менее 19 мм как метод, способствующий улучшению мобильности ПСМК.

В нашем исследовании госпитальная летальность составила 2,4% среди пациентов группы ПрМК, в группе ПлМК летальность отсутствовала. При обзоре литературы в течение последних 10 лет смертность после миоэктомии снизилась до 1-2%, а в некоторых специализированных центрах и вовсе отсутствует [Heric B, et al., 1995; Schulte HD, et al., 1999; Mohr R, et al., 1989; Hartzell V, et al., 2012]. Наша летальность по группам превышает 2%, однако если брать общую смертность на всех прооперированных пациентов, включенных в исследование, то её уровень составит 1,2%, что соответствует данным ведущих кардиохирургических центров.

В нашей работе протезирование МК, в дополнение к расширенной миоэктомии, во всех случаях позволило достоверно устраниТЬ МН и градиент на уровне ВОЛЖ, операционная летальность отсутствовала, проявление СН на момент выписки статистически достоверно снизилась, что полностью коррелирует с результатами других авторов [Paolo Stassano, et al., 2004, Bin Cui et al., 2015; Calvin K. N. et al., 2009; Walker WS, et al., 1989, Ryan K. Kaple, et al., 2008].

Комплексное вмешательство на подклапанных структурах в сочетании с адекватной расширенной миоэктомией практически во всех запланированных (согласно рандомизации) случаях позволило сохранить митральный клапан, полностью элиминировать SAM-синдром и митральную недостаточность. При этом следует отметить, что градиент давления на уровне ВОЛЖ после устранения обструкции достоверно не отличался в обеих группах. В небольшом проценте случаев (12,7%) нам технически не удалось сохранить митральный клапан, что связано с грубыми фиброзными изменениями передней створки МК в результате длительно существующего

контакта с МЖП. Наши данные четко коррелируют с ранее опубликованными результатами, которые показывают, что неуспех в сохранении МК может достигать 15% [Ryan K. Kaple, et al., 2008; Bin Cui et al., 2015; Gao C, et al., 2012]. Это связано с органическим поражением МК или наличием различных аномалий развития подклапанного аппарата МК, что усложняет возможность сохранить МК. Также можно отметить, что в большинстве публикаций, основанных на ретроспективном анализе, не указывается процент протезирования МК [Hartzell V. Schaff, et al., 2012; Joseph A. Dearani and Gordon K. Danielson 2005]. Пациенты, которым было выполнено сохранение МК, также продемонстрировали редукцию градиента на уровне ВОЛЖ и отсутствие МН (2+ и более) в раннем послеоперационном периоде. На момент выписки 31 (75,6%) пациент находились в I ФК ( $p = 1,0$ ) и 10 (24,4%) находились во II ФК.

Межгрупповое сравнение интраоперационных данных продемонстрировало статистически значимую разницу как во времени искусственного кровообращения, так и по окклюзии аорты ( $p < 0,001$ ). Более продолжительное время ИК и пережатия аорты в группе ПрМК было связано с необходимостью дополнительного доступа к клапану, а также сама процедура протезирования клапана занимает больше времени, чем выполнение вмешательства на подклапанных структурах трансаортальным доступом. Следует отметить, что нами не получено статистически достоверной разницы в градиенте давления на уровне ВОЛЖ между двумя группами пациентов, ни в случае ЧП ЭхоКГ, ни на основании прямой тензиометрии ( $p = 0,240$ ). Однако нами было показано, что на момент выписки по данным трансторакальной ЭхоКГ градиент на уровне ВОЛЖ в группе ПлМК статистически достоверно был ниже, чем в группе с протезированным МК ( $p = 0,010$ ). Логического объяснения данного феномена, к сожалению, нами не найдено.

Развитие послеоперационных осложнений, таких как: СН, ДН, ОПН, ОНМК и АВ блокад – в группах не различались. Достоверное различие выявлено в пароксизмах ФП. В группе ПрМК возникновение пароксизмов ФП было гораздо чаще, чем в группе ПлМК ( $p = 0,003$ ). Выполнив логит-регрессию, достоверно диагностирован один независимый предиктор развития пароксизмов ФП – протезирование митрального клапана (ОШ 0,064; 95% ДИ 0,0075-0,548;  $p = 0,012$ ).

Отдаленные результаты удалось получить у всех пациентов обеих групп, что позволяет сделать достаточно обоснованные и достоверные выводы.

В отдалённом периоде погибло 8 пациентов. Анализ по методу Kaplan-Meier показал статистически достоверную разницу выживаемости между группами ПрМК (78,9%) и ПлМК (96,6%) через 26 месяцев после операции (Log-rank test,  $p = 0,034$ ). Stassano и коллеги продемонстрировали отдалённую выживаемость после протезирования МК 94,4% через 5 лет, что несколько противоречит полученным нами данным [Stassano P. et al., 2004]. Данный факт можно объяснить малой выборкой пациентов в работе итальянских коллег, которые включали в анализ всего 18 пациентов. Ryan Kaple с коллегами продемонстрировали отсутствие статистически достоверной разницы между группами с протезированным и сохраненным МК при хирургическом лечении обструктивной ГКМП, как для ранней ( $p = 0,5$ ), так и для отдаленной ( $p = 0,7$ ) летальности, однако полученные ими данные были интерпретированы с 68% ДИ, что ставит под сомнение полученные результаты. Анализ предикторов летальности в отдалённом периоде показал, что наличие в анамнезе высокого функционального класса сердечной недостаточности (III и более ФК по NYHA) является маркером неблагоприятного исхода ( $p = 0,036$ ), что коррелирует с результатами, полученными другими авторами [Mariette H. et al., 1998; Maron MS. et al., 2003]. Согласно данным Maron и коллег, на основании многоцентрового

исследования, включавшего 1101 пациента, с подтвержденным диагнозом ГКМП, независимым предиктором был возраст пациентов старше 40 лет ( $p < 0,001$ ) [Maron MS. et al., 2003]. Проверка гипотезы возрастного порога выше 40 лет, как предиктора неблагоприятного исхода в нашем исследовании, показал значение, близкое к статистической значимости (ОР (95% ДИ) 3,8 (от 0,956 до 15,428),  $p = 0,058$ ), однако остался недостоверным при многофакторном анализе, что вероятнее всего связано с тем, что мощность данного исследования рассчитывалась на основании свободы от реоперации и клапанообусловленных осложнений. Детальный анализ предикторов летальности в отдалённом периоде не выявил статистически достоверных значений для имплантации механического протеза. Тем не менее детальный анализ причин летальных исходов показал, что практически все они были связаны с тромбозом механического протеза на фоне погрешности в приёме антикоагулянтой терапии, что остаётся особо актуальной проблемой в России и говорит о значительном преимуществе клапаносохраняющих вмешательств у данной когорты пациентов.

Согласно ЭхоКГ данным, полученным на этапе отдалённого наблюдения, нами не было выявлено статистически достоверных отличий в градиенте давления на уровне ВОЛЖ между группами, а также внутригрупповой разницы между послеоперационными значениями и отдалёнными результатами, что говорит о том, что адекватная миоэктомия позволяет избежать как резидуального, так возвратного градиента даже при сохранённом нативном митральном клапане. Ремоделирование ЛЖ показало достоверное увеличение КДО ЛЖ в раннем послеоперационном периоде в обеих группах без статистически значимых различий между ними. Однако дальнейшее увеличение полости ЛЖ отмечено только в группе с сохранённым МК ( $p = 0,024$ ) и отсутствие данной тенденции в группе ПрМК, что по нашему начальному мнению не совсем логично. Ремоделирование ЛЖ заключалось в достоверном увеличении КДО на этапе раннего

послеоперационного периода в обеих группах без статистически значимых различий между ними. Однако дальнейшее увеличение полости ЛЖ отмечено только в группе с сохранённым МК и отсутствие данной тенденции в группе прМК, что по нашему начальному мнению было не совсем логичным на фоне полностью иссеченного подклапанного аппарата. В раннем послеоперационном периоде отмечено достоверное снижение ФВ ЛЖ в обеих группах, при отсутствии статистически значимой разницы между ними ( $p = 0,645$ ), однако в отдалённом периоде никаких изменений по данному параметру получено не было как при внутригрупповом, так и межгрупповом анализе ( $p = 0,067$ ). Отсутствие влияния сохранённого подклапанного аппарата на функциональные и объёмные показатели ЛЖ вероятнее всего связано с выраженной концентрической гипертрофией его миокарда, которая компенсирует отсутствие нормальной хордопапиллярной архитектоники левого желудочка.

Немаловажным моментом, оцениваемым нами в отдалённом периоде, являлась функциональная составляющая МК – нативного или протеза, что было заложено как первичная конечная точка исследования. Свобода от МН у выживших пациентов по данным ЭхоКГ при использовании метода Kaplan-Meier достоверно между группами не различалась. Анализ свободы от МН при ITT анализе показал статистическую разницу в рецидивах МН (Log-rank test,  $p = 0,018$ ), что связано с причиной 100% невозможности сохранить МК у пациентов с данной патологией. Это связано с органическим поражением МК или наличием различных аномалий развития подклапанного аппарата МК, что усложняет возможность сохранить МК. Следует отметить, что в работе коллег из кливлендской клиники было показано, что порядка 10% пациентов через год после операции имели выраженную недостаточность (3+) на сохраненном МК и потребовали повторной операции (в большинстве случаев с целью коррекции МН и SAM – синдрома была использована пластика по Alfieri) [Ryan K. Kaple, et al., 2008]. При оценке свободы от тромботических

событий по методу Kaplan-Meier выявлено, что она составила в группе ПрМК 83,2%, и естественно все пациенты были свободны в группе ПлМК (Log-rank test,  $p = 0,026$ ). В исследовании McIntosh C. свобода от тромботических осложнений составила 78% в течение двух лет, выполнив репротезирование МК 5 пациентам вследствие его тромбоза [McIntosh CL, et al., 1989]. Сопоставляя результаты нашей работы, можно сказать о соответствии полученных данных.

### **Резюме**

Обструктивная ГКМП с хирургически значимой МН является сложной патологией, которая характеризуется не только гипертрофией МЖП, но аномалией развития всех структур ЛЖ и связанной с ней МН. Различные тактические подходы в хирургии обструктивной ГКМП позволяют безопасно и эффективно устраниить обструкцию и МН, улучшая функциональный статус и позитивно влияя на ремоделирование левых отделов сердца. Однако самым важным моментом, который необходимо отметить в заключении, является тот факт, что сохранение МК у пациентов с обструктивной ГКМП значимо снижает частоту клапанообусловленных осложнений и улучшает сопряженную с ними отдалённую выживаемость, при этом негативно не влияя на возвратный и резидуальный градиенты на уровне ВОЛЖ, а также свободу от реоперации по поводу недостаточности клапана.

## **ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Настоящее исследование было направлено на оптимизацию отбора пациентов, для принятия оптимальной хирургической тактики при обструктивной ГКМП и хирургически значимой митральной недостаточности. Для исследования избирательно включались пациенты с умеренной или выраженной МН, что может свидетельствовать об ограничении интерпретации результатов на основную группу пациентов. Полученные данные отдаленных результатов могут содержать субъективные факторы специалистов, проводящих исследование, что тоже может влиять на полученные результаты. Проведенное исследование и сделанные выводы по ремоделированию левого желудочка характерны и должны интерпретироваться на срок наблюдения не больше двух лет. Результаты согласно полученным данным отдаленной выживаемости и свободе от тромбозов протеза могут рассматриваться для групп со сроком наблюдения не больше двух лет. Небольшой срок наблюдения делает исследования неполноценным, для полноты исследования и оценки ремоделрования ЛЖ, не хватает отдалённых результатов на контрольных точках в 3 и 5 лет. Оценка выживаемости со средним периодом наблюдения в 5 лет сформирует чёткие рекомендации о ведении данной когорты пациентов.

## **ВЫВОДЫ**

1. При анализе функции нативного (протеза) МК в отдалённом периоде ни в одном случае не было зарегистрировано инцидентов возвратной МН ( $>2+$ ), составила 100% свободу в обеих группах, при этом свобода от тромботических событий в группе ПлМК была достоверно выше, чем в группе ПрМК (ПрМК – 83,2%; ПлМК – 100%,  $p = 0,026$ ).
2. Сохранение митрального клапана у пациентов с обструктивной ГКМП не оказывало влияния на госпитальную летальность и ранние послеоперационные осложнения, однако статистически значимо, позитивно влияло на отдалённую выживаемость (ПрМК – 78,9%; ПлМК – 96,6%,  $p = 0,034$ ).
3. Основными показателями позитивного ремоделирования левого желудочка были КДО и масса миокарда, которые достоверно изменились на этапе отдалённого наблюдения (КДО ЛЖ: ПрМК,  $p = 0,025$ ; ПлМК,  $p < 0,001$ ; ММ ЛЖ: ПрМК,  $p < 0,001$ ; ПлМК,  $p < 0,001$ ) без статистически значимой разницы между группами (КДО ЛЖ,  $p = 0,099$ ; ММ ЛЖ,  $p = 0,150$ ).
4. Отдалённые результаты показали достоверное улучшение функционального статуса и качества жизни пациентов в сравнении с дооперационными показателями ( $p < 0,001$ ) без статистически достоверной разницы между группами (ФК по NYHA,  $p = 0,315$ ; КЖ,  $p = 0,236$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для адекватного выполнения процедуры миоэктомии необходимо выполнять преоперационный расчет глубины и толщины зоны резекции миокарда на основании ЧП ЭхоКГ.
2. Сохранение митрального клапана у пациентов с обструкцией ВОЛЖ и гемодинамически значимой МН должно быть операцией выбора.
3. Комплексное вмешательство на подклапанных структурах МК (резекция хорд второго порядка, плоскостная резекция и мобилизация папиллярных мышц) необходимо выполнять трансаортальным доступом у всех пациентов с ГКМП и гемодинамически значимой МН.
4. С целью оценки адекватности выполнения процедуры после выполнения основного этапа операции необходимо использовать как чрезпищеводную ЭхоКГ, так и прямую тензиометрию между ЛЖ и аортой.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленкова Ю. Н., Р. Г. Органова. Кардиология: клинические рекомендации – 2-е изд., испр. и доп. – М. // ГЭОТАР – Медиа, 2015. с. 199 – 204.
2. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. - М. Гипертрофическая кардиомиопатия: рук-во для врачей. // Гэотар-Медиа, 2011. - 386 с
3. Белый В. С., Гипертрофическая кардиомиопатия: дифференцированный подход к хирургическому лечению. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2015. - №: 4. - с. 70-74
4. Бокерия Л.А., Борисов К.В., Синев А.Ф. Оригинальный способ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 1998, N2, с.4-10.
5. Караськов А.М., Осиев А.Г. Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выходного отдела левого желудочка. // Новосибирск: Дизайн науки, 2012. с. 97.
6. Крылова, Н. С. Тканевое допплеровское исследование и ультразвуковые способы оценки деформации миокарда в диагностике гипертрофической кардиомиопатии . // Кардиология. - 2014. - №: 7. - с. 79-84.
7. Мешалкин Е.Н. Пороки сердца. Показания к хирургическому лечению и результаты хирургической реабилитации. // Новосибирск, 1988. с.186.
8. Моисеев В. С., Киякбаев Г.К. Кардиомиопатии и миокардиты. – М. // ГЭОТАР – Медиа, 2011. с. 26.
9. Осиев А. Г., Верещагин М. А., Малетина И. В., Караськов А. М. Применение транскатетерной спиртовой редукции первой септальной ветви в лечении гипертрофической обструктивной кардиомиопатии. // международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2006; № 11; с. 48-50.

10. Осиев А. Г. Непосредственные результаты транскоронарной септальной аблации при лечении больных с гипертрофической кардиомиопатией. // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2010. - №: 1. - С. 38-40
11. Палеев Н.Р., Гуревич М.А., Однокова М.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия (клиника, диагностика, лечение) // Кардиология. 1990. Т. 30. NM1. с.7-13.
12. Соловьев Г.М.; Алишин И.И. Хирургическое устранение обструкции выходного тракта левого желудочка в сочетании с протезированием митрального клапана при асимметрической гипертрофической кардиомиопатии. // Кардиология 1998. N3.с. 91-93.
13. Хагеге А. А. Современное лечение гипертрофической кардиомиопатии. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского. - 2014. - №: 1. - с. 90-95
14. Шапошник И.И., Богдано Д.В. Гипертрофическая кардиомиопатия. // М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2008; 128 с.
15. Шляхто Е. В. Кардиология: национальное руководство – 2-е изд., перераб. и доп. – М. // ГЭОТАР – Медиа, 2015. с. 154 – 155.
16. Adelman AG, McLoughlin MJ, Marquis Y, Auger P, Wigle ED. Left ventricular cineangiographic observations in muscular subaortic stenosis.// Am J Cardiol. 1969 Nov;24(5): p. 689-97.
17. Abbasi AS, MacAlpin RN, Eber LM, Pearce ML. Echocardiographic diagnosis of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy without outflow obstruction. // Circulation. 1972 Nov; 46(5):p. 897-904.
18. Akihiko Usui, et all. A Needle Stick Technique for Septal Myectomy for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy // Ann Thorac Surg 2013. Vol. 95. P. 726 –728.
19. Autore C, Bernabò P, Barillà CS, Bruzzi P, Spirito P. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. // J Am Coll Cardiol. 2005 Apr 5;45(7): p. 1076-80.

- 20.Balaram SK, Tyrie L, Sherrid MV. Resection-plication-release for hypertrophic cardiomyopathy: clinical and echocardiographic follow-up.// Ann Thorac Surg 2008; 86: 1539–44.
- 21.Balaram SK., Ronald E. Ross, Mark V. Sherrid, Gary S. Schwartz, Zak Hillel, Glenda Winson, and Daniel G. Swistel. Role of Mitral Valve Plication in the Surgical Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. //Ann Thorac Surg 2012;94:1990–1998.
- 22.Balaram SK, Sherrid MV, Deroose JJ Jr, Hillel Z, Winson G, Swistel DG. Beyond extended myectomy for hypertrophic cardiomyopathy: resection-plication-release (RPR) repair. // Ann Thorac Surg 2005; 80: 217–23.
- 23.Bercu B., Diettert G., Danforth W. Pseudoaortic stenosis produced by ventricular hypertrophy // Am. J. Med. 1958. Vol. 25. P. 814-818.
- 24.Bernard J. Gersh, Barry J. Maron, Robert O. Bonow, Joseph A. Dearani, Michael A. Fifer, Mark S. Link, Srihari S. Naidu, Rick A. Nishimura, Steve R. Ommen, Harry Rakowski, Christine E. Seidman, Jeffrey A. Towbin, James E. Udelson, Clyde W. Yancy, ACCF/AHA Task Force Members, Alice K. Jacobs, Sidney C. Smith, Jr., Jeffrey L. Anderson, Nancy M. Albert, Christopher E. Buller, Mark A. Creager, Steven M. Ettinger, Robert A. Guyton, Jonathan L. Halperin, Judith S. Hochman, Harlan M. Krumholz, Frederick G. Kushner, Rick A. Nishimura, E. Magnus Ohman, Richard L. Page, William G. Stevenson, Lynn G. Tarkington and Clyde W. Yancy. A report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. // J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;142:153–203.
- 25.Borggrefe M, Breithardt G. Is the implantable defibrillator indicated in patients with hypertrophic cardiomyopathy and aborted sudden death? // J Am Coll Cardiol. 1998 Apr;31(5): p. 1086-8.
- 26.Bonow RO. Determinants of exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. // J Am Coll Cardiol. 1992 Mar 1; 19(3): p. 513-515.

- 27.Brown PS Jr, Roberts CS, McIntosh CL, Clark RE. Aortic regurgitation after left ventricular myotomy and myectomy. // Ann Thorac Surg. 1991 Apr; 51(4): p. 585-92.
- 28.Borisov KV. Surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy in patients with simultaneous obstruction of left ventricular midcavity and right ventricular outflow tract // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2013. Vol. 43. P. 67–72.
- 29.Bryant R 3rd, Smedira NG. Papillary muscle realignment for symptomatic left ventricular outflow tract obstruction // J Thorac Cardiovasc Surg 2008. Vol. 135. P. 223-224.
- 30.ten Berg JM, Suttorp MJ, Knaepen PJ, Ernst SM, Vermeulen FE, Jaarsma W. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Initial results and long-term follow-up after Morrow septal myectomy. // Circulation. 1994 Oct; 90(4): p. 1781-5.
- 31.Brock, R. Functional obstruction of the left ventricle (acquired subvalvular aortic stenosis). // Guy's Hosp. Rep. 1957; 106; p. 221-238.
- 32.Braunwald E, Morrow AG, Cornell WP, Augen MM, Hilbish TF. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: clinical, hemodynamic and angiographic manifestations. Am J Med 1960: 29: p. 924–945.
- 33.Braunwald E, Brockenbrough EC, Frye RL. Studies on digitalis. V. Comparison of the effects of ouabain on left ventricular dynamics in valvular aortic stenosis and hypertrophic subaortic stenosis // Circulation, 26, Circulation. 1962 Aug;26: p. 166-73.
- 34.Bin Cui, Shuiyun Wang, Jianping Xu, Wei Wang, Yunhu Song, Hansong Sun, Zhe Zheng, Feng Lv and Hui Xiong. The surgical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with the concomitant mitral valve abnormalities. // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery (2015) 1 –5
- 35.Cleland W.P. The evolution of cardiac surgery in the United Kingdom // Thorax 1983. Vol. 38. P. 887-896.
- 36.Clark CE, Henry WL, Epstein SE. Familial prevalence and genetic transmission of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. // N Engl J Med. 1973 Oct 4;

289(14): p. 709-14.

- 37.Cohn LH, Trehan H, Collins JJ Jr. Long-term follow-up of patients undergoing myotomy/myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. // Am J Cardiol. 1992 Sep 1; 70(6): p. 657-60.
- 38.Cotrufo M, Nappi G, Scardone M, de Vivo F, Vosa C, de Luca L. Intermediate and late follow-up of the use of apico-aortic conduits in the surgical treatment of hypertrophic cardiomyopathy. // Int J Cardiol. 1986 Jul; 12(1): p. 35-43.
- 39.Corvisart J. A treatise on the diseases and organic lesions of the heart and great vessels. Underwood and Blacks, 1818.
- 40.Cooley DA, Norman JC: Apical left ventricular-abdominal aortic composite conduits for left ventricular outflow obstructions. Cardiovascular Diseases Bulletin of the Texas Heart Institute 5(2):112, 1978.
- 41.Cooley DA, Wukasch DC, Leachman RD. Mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Results in 27 patients. // J Cardiovasc Surg (Torino). 1976 Sep-Oct; 17(5): p. 380-387.
- 42.Cooley DA., Robert D. Leachman, Grady L. Hallman, Sohrab Gerami, Robert J. Hall. Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis. Surgical Treatment Including Mitral Valve Replacement. // Arch Surg 1971 Nov;103: p. 606 – 609.
- 43.Cooley DA. Surgical technique for hypertrophic left ventricular obstructive myopathy including mitral valve plication.// J Cardiac Surg 1991; 6: 29–33.
- 44.Calvin K.N. Wan, Joseph A. Dearani, Thoralf M. Sundt, et al. What Is the Best Surgical Treatment for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy and Degenerative Mitral Regurgitation? //Ann Thorac Surg 2009; 88: 727–732.
- 45.Dobell AR, Scott HJ. Hypertrophic subaortic stenosis: evolution of a surgical technique. // J Thorac Cardiovasc Surg. 1964 Jan; 47: p. 26-39.
- 46.Dembitsky WP, Weldon CS. Clinical experience with the use of a valve-bearing conduit to construct a second left ventricular outflow tract in cases of unresectable intra-ventricular obstruction. // Ann Surg. 1976 Sep; 184(3): p. 317-23.
- 47.Dearani JA, Danielson GK. Septal myectomy for obstructive hypertrophic

- cardiomyopathy. // Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu. 2005: p. 86-91.
48. Deborah H. Kwon, et all. Characteristics and surgical outcomes of symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy with abnormal papillary muscle morphology undergoing papillary muscle reorientation // J Thorac Cardiovasc Surg 2010. Vol. 140. P. 317-324.
49. Delmo Walter EM, Siniawski H, Hetzer R. Sustained improvement after combined anterior mitral valve leaflet retention plasty and septal myectomy in preventing systolic anterior motion in hypertrophic obstructive cardiomyopathy in children. // Eur J Cardiothorac Surg. 2009 Sep; 36(3): p. 546-52.
50. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. // N Engl J Med 2005; 352: 875-83.
51. Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT, Shah J, Ward D, Thaman R, Mogensen J, McKenna WJ. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. // Eur Heart J. 2006 Aug;27(16): p. 1933-41.
52. Fix P, Moberg A, Soederberg H, Karnell J. Muscular subvalvular aortic stenosis; abnormal anterior mitral leaflet possibly the primary factor. // Acta Radiol Diagn (Stockh). 1964 May; 2: p. 177-93.
53. Fifer MA, Vlahakes GJ. Management of symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. // Circulation. 2008 Jan 22; 117(3): p. 429-39.
54. Furukawa K, Hayase T, Yano M. Mitral valve replacement and septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. // Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Mar; 62(3): p.181-183.
55. Friedrich W. Mohr, et all. Keynote Lecture – Transmural hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) repair // Ann Cardiothorac Surg 2013. Vol. 2(6). P. 729-732.
56. Falicov RE, Resnekov L. Mid ventricular obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. New diagnostic and therapeutic challenge. // Br

Heart J. 1977 Jul; 39(7): p. 701-5.

57. Ferrazzi P, Spirito P, Iacovoni A, Calabrese A, Migliorati K, Simon C, Pentiricci S, Poggio D, Grillo M, Amigoni P, Iascone M, Mortara A, Maron BJ, Senni M, Bruzzi P. Transaortic Chordal Cutting. Mitral Valve Repair for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy With Mild Septal Hypertrophy. // J Am Coll Cardiol 2015. Vol. 66. P. 1687–96.
58. Furukawa K, Hayase T, Yano M. Mitral valve replacement and septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. // Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Mar;62(3): p. 181-3.
59. Fighali Sayid, Zvonimir Krajcer, Robert D. Leachman. Septal Myomectomy and Mitral Valve Replacement for Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis: Short- and Long-Term Follow-up. // JACC Vol. 3, No.5 May 1984: p. 1127-1134.
60. Goodwin J.F., Hollman A., Cleland W.P. Obstructive cardiomyopathy simulating aortic stenosis // Br. Heart J. 1960. Vol. 22. P. 403-414.
61. Goodwin, J. F., Oakley, C. M. The Cardiomyopathies. // Brit. Heart J., 1972; 34: p. 595.
62. Gilmanov DSh, Bevilacqua S, Solinas M, Ferrarini M, Kallushi E, Santarelli P, Farneti PA, Glauber M. Minimally Invasive Septal Myectomy for the Treatment of Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy and Intrinsic Mitral Valve Disease // Innovations 2015. Vol. 10: P. 106 - 113.
63. Grigg LE, Wigle ED, Williams WG, Daniel LB, Rakowski H. Transesophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: clarification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making. // J Am Coll Cardiol. 1992 Jul; 20(1): p. 42-52.
64. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. // JACC Cardiovasc Imaging. 2012 Apr; 5(4): p. 370-377.
65. Gao C, Ren C, Xiao C, Wu Y, Wang G, Liu G, Wang Y. Extended myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. // Heart Surg Forum. 2012

Oct;15(5):E251-6.

- 66.Hollman A., Goodwin J.F., Teare D. A family with obstructive cardiomyopathy // Br. Heart. J. 1960. Vol. 22. P. 449-456.
- 67.Henry WL, Clark CE, Glancy DL, Epstein SE. Echocardiographic measurement of the left ventricular outflow gradient in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. // N Engl J Med. 1973 May 10; 288(19): p. 989-993.
- 68.Hensley N, et all. Hypertrophic Cardiomyopathy: A Review // Anesth Analg 2015. Vol. 120. P. 554–569.
- 69.Hsieh TC, Patel K. Echocardiography-guided alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. // Anesth Analg. 2011 Jul; 113(1): p. 44-6.
- 70.Heric B, Lytle BW, Miller DP, Rosenkranz ER, Lever HM, Cosgrove DM. Surgical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Early and late results. // J Thorac Cardiovasc Surg. 1995 Jul; 110(1): p. 195-206.
- 71.Jarcho J.A., McKenna W., Pare J.A. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1 // N. Engl. J. Med. 1989. Vol. 321. P. 1372-1378.
- 72.Julian OC, Dye WS, Javid H, Hunter JA, Muenster JJ Jr, Najafi H. Apical left ventriculotomy in subaortic stenosis due to a fibromuscular hypertrophy. // Circulation. 1965 Apr; 31: SUPPL 1: p. 44-56.
- 73.Kaple RK, Murphy RT, DiPaola LM, et al. Mitral valve abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic features and surgical outcomes. //Ann Thorac Surg 2008;85:1527–35, 1535.e1–2.
- 74.Kirklin JW, Ellis FH Jr. Surgical relief of diffuse subvalvular aortic stenosis. Circulation 1961; Vol.24; P.739-742.
- 75.Klues HG, Maron BJ, Dollar AL, Roberts WC. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. // Circulation. 1992 May; 85(5): p. 1651-60.
- 76.Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Anomalous insertion of papillary muscle directly into anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy: significance

- in producing left ventricular outflow obstruction. // Circulation. 1991; 84: 1188-97.
- 77.Kofflard MJ, van Herwerden LA, Waldstein DJ, Ruygrok P, Boersma E, Taams MA, Ten Cate FJ. Initial Results of Combined Anterior Mitral Leaflet Extension and Myectomy in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy // JACC 1996. Vol. 28. No. 1. P. 197-202.
- 78.Lancisi G. De subitaneis mortibus libri duo. Latin edition. Francisci Buagni? 1707.
- 79.Laennec R. De l'auscultation mediate, ou traite' du diagnostic des maladies des poumons et du coeur, fonde principalement sur ce nouveau moyen d'exploration. Paris, 1819.
- 80.Liouville H. Retrecissement cardiaque sous aortique // Gazette Medicale de Paris. 1869. Vol. 24. P. 161-163.
- 81.Lee KS, Stewart WJ, Lever HM, Underwood PL, Cosgrove DM. Mechanism of outflow tract obstruction causing failed mitral valve repair. Anterior displacement of leaflet coaptation.// Circulation 1993; 88: II24-9.
- 82.Lillehei CW, Levy MJ. Transatrial exposure for correction of subaortic stenosis. // JAMA. 1963 Oct 5; 186: p. 8-13.
- 83.Levine RA, Vlahakes GJ, Lefebvre X, Guerrero JL, Cape EG, Yoganathan AP, Weyman AE. Papillary muscle displacement causes systolic anterior motion of the mitral valve. Experimental validation and insights into the mechanism of subaortic obstruction. // Circulation. 1995 Feb 15; 91(4): p. 1189-95.
- 84.Matsuda H, Nomura F, Kadoba K, Taniguchi K, Imagawa H, Kagisaki K, Sano T. Transatrial and transmитral approach for left ventricular myectomy and mitral valvepllicationfor diffuse-type hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a novelapproach // J Thorac Cardiovasc Surg 1996. Vol. 112. P. 195-6.
- 85.Maslow AD, Regan MM, Haering JM, Johnson RG, Levine RA. Echocardiographic predictors of left ventricular outflow tract obstruction and systolic anterior motion of the mitral valve after mitral valve reconstruction for myxomatous valve disease. //J Am Coll Cardiol 1999; 34: 2096-104.

86. Maron B.J., Shen W.K., Link M.S. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. P. 365-373.
87. Maron BJ. Clinical course of patients with hypertrophic cardiomyopathy. // Cardiovasc Clin. 1971; 10(1); p. 253 – 265.
88. Maron BJ, Spirito P, Green KJ, Wesley YE, Bonow RO, Arce J. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. // J Am Coll Cardiol. 1987 Oct; 10(4): p. 733-42.
89. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. // Lancet. 2013 Jan 19; 381(9862): p. 242-255.
90. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, Cecchi F, Maron BJ. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. // N Engl J Med. 2003 Jan 23; 348(4): p. 295-303.
91. Maron BJ, Gottdiener JS, Perry LW. Specificity of systolic anterior motion of anterior mitral leaflet for hypertrophic cardiomyopathy. Prevalence in large population of patients with other cardiac diseases. // Br Heart J. 1981 Feb; 45(2): p. 206-212.
92. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. A wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients. // Am J Cardiol. 1981 Sep; 48(3): p. 418-28.
93. Messmer BJ. Extended myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. // Ann Thorac Surg. 1994 Aug; 58(2): p. 575-577.
94. Morrow AG, Brockenbrough EC. Surgical treatment of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: technic and hemodynamic results of subaortic ventriculotomy. Ann Surg 1961;154-181.
95. McIntosh CL, Maron BJ. Current operative treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1988; Vol.78; P.487.

96. Morrow AG., Bruce A. Reitz, Stephen E. Epstein, Walter L. Henry, David M. Conkle, Samuel B. Itscoitz, and David R. Redwood. Operative Treatment in Hypertrophic Subaortic Stenosis. Techniques, and the Results of Pre and Postoperative Assessments in 83 Patients. *Circulation*, Volume 52, July 1975; p. 88-101.
97. Morrow AF. Hypertrophic subaortic stenosis. Operative methods utilized to relieve left ventricular outflow obstruction. // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 423–30.
98. Minakata K, Dearani JA, Nishimura RA, et al. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary muscles or chordae. // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:481–9.
99. Minakata K, Dearani JA, Schaff HV, O'Leary PW, Ommen SR, Danielson GK. Mechanisms for recurrent left ventricular outflow tract obstruction after septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. // *Ann Thorac Surg*. 2005 Sep; 80(3): p. 851-6.
100. Minami K, Woltersdorf H, Kleikamp G, Böthig D, Koertke H, Koerfer R. Long-term results after myectomy in 64 patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM). Morphological and hemodynamic aspects. // *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2000 Dec; 41(6): p. 801-6.
101. Menon SC, Ackerman MJ, Ommen SR, Cabalka AK, Hagler DJ, O'Leary PW, Dearani JA, Cetta F, Eidem BW. Impact of septal myectomy on left atrial volume and left ventricular diastolic filling patterns: an echocardiographic study of young patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. // *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Jun;21(6): p. 684-8.
102. Minakata K, Dearani JA, O'Leary PW, Danielson GK. Septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in pediatric patients: early and late results. // *Ann Thorac Surg*. 2005 Oct; 80(4): p. 1424-9.
103. McIntosh CL, Greenberg GJ, Maron BJ, Leon MB, Cannon RO 3rd, Clark RE. Clinical and hemodynamic results after mitral valve replacement in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. // *Ann Thorac Surg*. 1989 Feb;

47(2): p. 236-46.

104. Mohr R, Schaff HV, Danielson GK, Puga FJ, Pluth JR, Tajik AJ. The outcome of surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Experience over 15 years. // J Thorac Cardiovasc Surg. 1989 May; 97(5): p. 666-74.
105. Mohr R, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK. Results of operation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy in children and adults less than 40 years of age. // Circulation. 1989 Sep;80(3 Pt 1):I191-6.
106. McLeod CJ, Ommen SR, Ackerman MJ, Weivoda PL, Shen WK, Dearani JA, Schaff HV, Tajik AJ, Gersh BJ. Surgical septal myectomy decreases the risk for appropriate implantable cardioverter defibrillator discharge in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. // Eur Heart J. 2007 Nov;28(21): p. 2583-8.
107. Nasseri BA., et all. Combined anterior mitral valve leaflet retention plasty and septal myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy // European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2011. Vol. 40. P. 1515—1520.
108. Olivotto I, Maron MS, Autore C, Lesser JR, Rega L, Casolo G, De Santis M, Quarta G, Nistri S, Cecchi F, Salton CJ, Udelson JE, Manning WJ, Maron BJ. Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. // J Am Coll Cardiol. 2008 Aug 12; 52(7): p. 559-566.
109. Ommen SR, Maron BJ, Olivotto I, Maron MS, Cecchi F, Betocchi S, Gersh BJ, Ackerman MJ, McCully RB, Dearani JA, Schaff HV, Danielson GK, Tajik AJ, Nishimura RA. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. // J Am Coll Cardiol. 2005 Aug 2; 46(3): p. 470-6.
110. Patel P, Dhillon A, Popovic ZB, Patel P, Dhillon A, Popovic ZB, Smedira NG, Rizzo J1, Thamilarasan M, Agler D, Lytle BW, Lever HM, Desai MY. Left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy patients without severe septal hypertrophy: implications of mitral valve and papillary

muscle abnormalities assessed using cardiac magnetic resonance and echocardiography. // Circ Cardiovasc Imaging 2015;8:e003132.

111. Perry M. Elliott, Aris Anastasakis, Michael A. Borger, Martin Borggrefe, FrancoCecchi, Philippe Charron, Albert Alain Hagege, Antoine Lafont, GiuseppeLimongelli, HeikoMahrholdt, WilliamJ.McKenna, Jens Mogensen, Petros Nihoyannopoulos, Stefano Nistri, Petronella G. Pieper, Burkert Pieske, Claudio Rapezzi, Frans H. Rutten, Christoph Tillmanns, HughWatkins. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal Advance Access published August 29, 2014; p. 1 – 55.
112. Quintana E, Schaff HV, Dearani JA. Transapical Myectomy for Septal Hypertrophy Not Accessible Through the Aortic Root // World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery 2015. Vol. 6(3). P. 455-457.
113. Ryan K. Kaple, Ross T. et al. Mitral Valve Abnormalities in Hypertrophic Cardiomyopathy: Echocardiographic Features and Surgical Outcomes //Ann. Thorac. Surg. 2008. Vol. 85. P. 1527-1535.
114. Royal College of Physicians. Donald Teare (1911-1979) // Munk's roll. 1983. Vol. 7. P. 571.
115. Robert C. Robbins, Edward B. Stinson. Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for Obstructive hypertrophic cardiomyopathy. // Journal: Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1996, vol. 111, no. 3, p. 586-594.
116. Rick A. Nishimura and Steve R. Ommen. Septal Reduction Therapy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy and Sudden Death: What Statistics Cannot Tell You. // Circ Cardiovasc Interv. 2010; 3: 91–93.
117. Robert A. Leonardi, Evan P. Kransdorf, David L. Simel and Andrew Wang. Meta-Analyses of Septal Reduction Therapies for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Comparative Rates of Overall Mortality and Sudden Cardiac Death After Treatment. // Circ Cardiovasc Interv. 2010; 3: 97–104.

118. Roberts CS, Gertz SD, Klues HG, Cannon RO 3rd, Maron BJ, McIntosh CL, Roberts WC. Appearance of or persistence of severe mitral regurgitation without left ventricular outflow obstruction after partial ventricular septal myotomy-myectomy in hypertrophic cardiomyopathy. // Am J Cardiol. 1991 Dec 15;68(17): p. 1726-8.
119. Rozanski A, Daniel Berman, Ronald Levy, Richard Gray, Matjorie Raymond, Jamshid Maddahi, James Forrester, Alan Waxman, H.J.C. Swan, and Jack Matloff. The immediate post-exercise ventriculogram: a scintigraphic tool for the pre-operative assessment of reversible myocardial asynergy. // The American Journal of CARDIOLOGY 1981; Volume 47: p. 424.
120. Schmincke A. Über linkseitige muskulose conusstenosen // Deutsch. Med. Wochenschr. 1907. Bd. 33. S. 2082.
121. Schaff HV, Suri RM, Enriquez-Sarano M. Indications for surgery in degenerative mitral valve disease. // Semin Thorac Cardiovasc Surg 2007; 19: 97–102.
122. Schaff HV, Dearani JA, Ommen SR, Sorajja P, Nishimura RA. Expanding the indications for septal myectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of operation in patients with latent obstruction. // J Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Feb; 143(2): p. 303-9.
123. Shah PM, Gramiak R, Kramer DH. Ultrasound localization of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. // Circulation. 1969 Jul;40(1): p. 3-11.
124. Shah PM, Taylor RD, Wong M. Abnormal mitral valve coaptation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: proposed role in systolic anterior motion of mitral valve. // Am J Cardiol. 1981 Aug; 48(2): p. 258-62.
125. Sheikhzadeh A, Ghabussi P. A case of asymmetrical apical hypertrophy which is a form of hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T-waves. // Jpn Heart J. 1982 Sep; 23(5): p. 843-849.
126. Schulte HD, Borisov K, Gams E, Gramsch-Zabel H, Lösse B, Schwartzkopff B. Management of symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy--

- long-term results after surgical therapy. // Thorac Cardiovasc Surg. 1999 Aug; 47(4): p. 213-8.
127. Schulte HD, Bircks WH, Loesse B, Godehardt EA, Schwartzkopff B. Prognosis of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after transaortic myectomy. Late results up to twenty-five years. // J Thorac Cardiovasc Surg. 1993 Oct; 106(4): p. 709-17.
128. Sherrid MV, Chaudhry FA, Swistel DG. Obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Echocardiography, pathophysiology, and the continuing evolution of surgery for obstruction. // Ann Thorac Surg 2003;75:620-32.
129. Schoendube FA, Klues HG, Reith S, Flachskampf FA, Hanrath P, Messmer BJ. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus. // Circulation. 1995 Nov 1;92(9 Suppl):II122-7.
130. Schönbeck MH, Brunner-La Rocca HP, Vogt PR, Lachat ML, Jenni R, Hess OM, Turina MI. Long-term follow-up in hypertrophic obstructive cardiomyopathy after septal myectomy. // Ann Thorac Surg. 1998 May; 65(5): p. 1207-14.
131. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. // Lancet. 1995 Jul 22; 346(8969): p. 211-214.
132. Smedira NG, Lytle BW, Lever HM, Rajeswaran J, Krishnaswamy G, Kaple RK, Dolney DO, Blackstone EH. Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. // Ann Thorac Surg. 2008 Jan; 85(1): p. 127-33.
133. Stassano P, Di Tommaso L, Triggiani D, Contaldo A, Gagliardi C, Spampinato N. Mitral valve replacement and limited myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a 25-year follow-up. // Tex Heart Inst J. 2004; 31(2): p. 137-42.
134. Swistel DG, DeRose JJ Jr, Sherrid MV. Management of patients with complex hypertrophic cardiomyopathy: resection/plication/release.

Oper Techn. // Thorac Cardiovasc Surg 2004;9:261-267

135. Takahashi J, Wakamatsu Y, Okude J, Gohda T, Sanefuji Y, Kanaoka T, Sasaki S, Matsui Y. Septal myectomy, papillary muscle resection, and mitral valve replacement for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a case report. // Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Aug;14(4): p. 258-62.
136. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. // Br Heart J 1958; 20: p. 1-8.
137. Turer AT, Samad Z, Valente AM, Parker MA, Hayes B, Kim RJ, Kisslo J, Wang A. Anatomic and clinical correlates of septal morphology in hypertrophic cardiomyopathy. // Eur J Echocardiogr. 2011 Feb; 12(2): p. 131-9.
138. Vulpian A. Contribution à l'étude des rétrécissements de l'orifice ventriculo-aortique. // Arch Physio 1868;3: p. 220-2.
139. Vriesendorp PA, Liebregts M, Steggerda RC, Schinkel AF, Willems R, Ten Cate FJ, van Cleemput J, Ten Berg JM, Michels M. Long-term outcomes after medical and invasive treatment in patients with hypertrophic cardiomyopathy. // JACC Heart Fail. 2014 Dec; 2(6): p. 630-6.
140. Wardrop J. On the nature and treatment of the diseases of the heart. John Churchill, 1851. P. 563-572.
141. Walker WS, Reid KG, Cameron EW, Walbaum PR, Kitchin AH. Comparison of ventricular septal surgery and mitral valve replacement for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. // Ann Thorac Surg. 1989 Oct; 48(4): p. 528-34.
142. Watkins H., Ashrafi H., McKenna WJ. The genetics of hypertrophic cardiomyopathy // Heart. 2008. Vol. 94. P. 1264-1268.
143. Wigle ED, Heimbecker RO, Gunton RW. Idiopathic ventricular septal hypertrophy causing muscular subaortic stenosis. // Circulation. 1962; 26: p. 325-340.
144. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. // Prog Cardiovasc Dis. 1985 Jul-Aug;

28(1): p. 1-83.

145. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. // Circulation. 1995 Oct 1; 92(7): p. 1680-92.
146. Wang R, Chen X, Xu M, Shi KH, Wang LM, Xiao LQ, Liu PS. Surgical treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy with ventricular septal myectomy concomitant mitral valve replacement. // Chinese Journal of Surgery 2008, 46(20): p. 1572-1574.
147. Wang S, Luo M, Sun H, Song Y, Yin C, Wang L, Hui R, Hu S. A retrospective clinical study of transaortic extended septal myectomy for obstructive hypertrophiccardiomyopathy in China. // Eur J Cardiothorac Surg. 2013 Mar;43(3): p. 534-40.
148. Woo A, Williams WG, Choi R, Wigle ED, Rozenblyum E, Fedwick K, Siu S, Ralph-Edwards A, Rakowski H. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. // Circulation. 2005 Apr 26; 111(16): p. 2033-41.