

Федеральное государственное бюджетное учреждение «СИБИРСКИЙ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ БИОМЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.Н. МЕШАЛКИНА» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Найденов Роман Александрович

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Научный руководитель –

доктор медицинских наук

Романов Александр Борисович

Новосибирск - 2017

Оглавление

Список терминологических сокращений.....	5
Введение.....	7
Глава I. История развития и результаты лечения пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии (Обзор литературы)	16
1.1 История изучения гипертрофической кардиомиопатии.....	16
1.2 История развития и результаты лечения пациентов с гипертрофической кардиомиопатией методом миоэктомии по Morrow.....	21
1.3 История развития и результаты лечения пациентов с гипертрофической кардиомиопатией методом алкогольной септальной аблации.....	31
1.4 Сравнение результатов хирургического и эндоваскулярного методов лечения обструктивной гипертрофической (обзор мета-анализов)	38
Глава II. Материалы и методы.....	45
2.1 Дизайн исследования.....	45
2.2 Общая характеристика групп пациентов.....	47
2.3 Технологическая карта процедур.....	55
2.4 Статистический анализ.....	60

Глава III. Сравнительная оценка безопасности и эффективности	
лечения пациентов с абструктивной формой ГКМП в ближайшем	
послеоперационном периоде (30 дней).....	62
3.1 Оценка 30-дневных осложнений.....	62
3.2 Оценка эффективности лечения в ближайшем послеоперационном	
периоде.....	64
Глава IV. Сравнительная оценка безопасности и эффективности лечения	
пациентов с обструктивной формой ГКМП в отдаленном	
послеоперационном периоде (12 месяцев).....	67
4.1 Оценка безопасности в отдаленном послеоперационном периоде.....	67
4.2 Оценка рисков развития осложнений	69
4.3 Сравнение клинико-функциональных показателей в отдаленном периоде	
наблюдения.....	70
4.4 Оценка групп спиртовой редукции миокарда и миозэктомии по Morrow в	
отдаленном периоде наблюдения.....	78
4.5 Влияние массы редуцированного миокарда на снижение градиента	
давления в ВОЛЖ.....	83
Глава V. Обсуждение полученных результатов.....	87
Ограничения исследования.....	98

Выводы.....	99
Практические рекомендации.....	100
Список литературы.....	101

Список терминологических сокращений

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

ВОЛЖ – выходной отдел левого желудочка

ЛЖ – левый желудочек

МЖП – межжелудочковая перегородка

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ТКСА – транскатетерная септальная абляция

СМ – септальная миозектомия

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

ЭКС – электрокардиостимулятор

ИКС – искусственный клапан сердца

ЭхоКГ – эхокардиография

МРТ – магнитно – резонансная томография

КГ – коронарография

ЭКГ – электрокардиография

ФП – фибрилляция предсердий

ФЖ – фибрилляция желудочков

ЖТ – желудочковая тахикардия

АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада

КДО – конечный диастолический объем

КСО – конечный систолический объем

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

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

SAM синдром – синдром патологического систолического движения передней створки митрального клапана

Введение

Актуальность проблемы

Гипертрофическая кардиомиопатия – это генетическое заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу и характеризующееся гипертрофией (увеличением в размерах) межжелудочковой перегородки (МЖП), стенок левого, реже правого желудочка, не связанного с какими-либо заболеваниями сердца. Вследствие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) возникает обструкция его выходного отдела (ВОЛЖ), что приводит к повышению градиента давления в ВОЛЖ [Hicham El Masry and Jeffrey A. Breal, 2008; Осиев А.Г., Найденов Р.А. Кретов Е.И., 2015]. Учитывая распространенность ГКМП в популяции – 0,2% от общего количества населения, в России данным заболеванием страдает около 290000-300000 человек и около 14600000 в мире. По последним данным у 25-30% больных имеет место обструктивная форма ГКМП. Смертность составляет 5-8% от общего числа пациентов при отсутствии высококвалифицированной помощи и 1-2% в случае должного лечения и наблюдения. Актуальность выявления и лечения обструктивной ГКМП нельзя недооценивать, так как одним из проявлений заболеваний гипертрофической кардиомиопатии является внезапная сердечная смерть [Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy; Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe 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)].

Не смотря на то, что прогноз выживаемости в последние годы стал более благоприятным, качество жизни у пациентов остается на относительно низком уровне. К сожалению, консервативная терапия ГКМП не всегда является эффективной. Существует группа пациентов резистентных к терапии. Данной группе пациентов показано выполнение хирургического лечения заболевания. На данный момент существует два основных

хирургических метода коррекции обструкции выходного отдела левого желудочка. Первый из них, являющимся «золотым стандартом» лечения – миозэктомия по Morrow и ее модификации. Вторым, относительно молодым, но перспективным методом является спиртовая редукция миокарда [Brian A. Houston and Gerin R. Stevens, 2014; Осиев А.Г., Найденов Р.А. Кретов Е.И., 2015].

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

Большинство исследований и мета-анализов показало, что оба метода одинаково эффективны и достоверно снижают градиент давления в ВОЛЖ, что влечет за собой улучшение клинико-функционального состояния пациентов в отдаленном периоде [Robert A. Leonardi, MD; Evan P., 2010]. Несмотря на то, что миозэктомия считается «золотым стандартом» лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии по результатам последних нерандомизированных исследований спиртовая редукция сопоставима по критериям безопасности и эффективности классического метода лечения, а в определенных клинических ситуациях, является более предпочтительным методом [Daniel Sedehi, Gherardo Finocchiaro, Yen Tibayan, et al. 2015].

С другой стороны, большое количество исследований показывает более высокий риск периоперационных и отдаленных осложнений, летальности, реопераций, необходимости имплантации ЭКС/ИКД после выполнения спиртовой редукции миокарда в сравнении с миозэктомией [Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR Jr. et al, 2008].

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

исследований [Jensen MK, Prinz C, Horstkotte D, et al., 2013; 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy].

Гипотеза

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

Цель исследования:

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

Задачи исследования:

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

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

Научная новизна исследования

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

Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами

Данная работа является первым проспективным рандомизированным исследованием по сравнению непосредственных и отдаленных результатов лечения у сопоставимых групп пациентов с обструктивной формой ГКМП методами миоэктомии по Morrow и спиртовой редукции миокарда. Впервые определены факторы риска развития осложнений связанных с хирургическим и эндоваскулярным лечением на основе оценки результатов лечения в отдаленном периоде наблюдения. Впервые определена зависимость между массой иссеченного миокарда и расчетной массой спиртиндуцированного повреждения и степени снижения градиента давления в выходном отделе

левого желудочка, как основного критерия оценки эффективности инвазивного лечения обструктивной ГКМП.

Практическая значимость работы

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

Положения, выносимые на защиту

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

Достоверность выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование проведено согласно надлежащим правилам и принципам клинической практики, согласно протоколам GCP (Good Clinical Practice). Для выполнения поставленных задач набран клинический материал согласно рассчитанной мощности при помощи Long-rank test - 76 пациентов. В исследовании использовались высокоинформативные и современные методики лабораторной и инструментальной диагностики. Комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки данных является свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в результате проведения исследования и отраженных в диссертационной работе.

Материально-техническое обеспечение

Для выполнения кардиохирургических и эндоваскулярных вмешательств, а так же лабораторных и инструментальных исследований использовалось оборудование серийного производства Российских производителей или зарубежных зарегистрированных в России. Перечень основной используемой аппаратуры в таблице 1.

Таблица 1. Перечень используемой аппаратуры

ОБОРУДОВАНИЕ	СТРАНА, ФИРМА ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
MPT GE Signa HDx 1.5 Тесла	США, «General Electric»
MPT Philips Intera 1,5 Тесла	Нидерланды, «Philips Medical System»
Ангиографическая установка для эндоваскулярных вмешательств «Innova 2100»	Франция, «General Electric»
Ангиографическая установка для эндоваскулярных вмешательств «Infinix»	Япония, «Toshiba»
iE33 система эхокардиографии Philips	Нидерланды, «Philips Medical System»

Внедрение результатов исследования

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

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 работы и публикации по теме диссертации

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

1. Осиев А.Г., Найденов Р.А. Кретов Е.И., Обединская Н.Р., Курбатов В.П., Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, Альманах клинической медицины. 2015 Апрель-май; 38: 95–104;
2. Осиев А.Г., Найденов Р.А., Кретов Е.И. и др. Контрастная Магнитно-резонансная томография, как метод оценки результатов транскоронарной септальной абляции у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, Эндоваскулярная хирургия 2014, Т.1, №1, стр. 63-67.
3. А.Г. Осиев, Е.И. Кретов, Р.А. Найденов, В.П. Курбатов, С.П. Мироненко, Е.А. Артамонова, О.Ю. Малахова, Новый подход к оценке результатов транскоронарной септальной абляции у больных с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, «Патология кровообращения и кардиохирургия», 3. 2013, стр. 46-49.
4. Найденов Р.А., Кретов Е.И., Байструков В.И., Крестьянинов О.В., Ибрагимов Р.У., Прохорихин А.А., Нарышкин И.А., Зубарев Д.Д., Обединская Н.Р., Бирюков А.В., Покушалов Е.А., Романов А.Б., «Оценка безопасности и эффективности миоэктомии по Morrow и спиртовой редукции миокарда у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией: пилотное рандомизированное контролируемое исследование», «Патология кровообращения и кардиохирургия», 3. 2016, стр. 42-53.

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

Объем и структура диссертации

Работа состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов исследования, глав, описывающих результаты исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 112 страницах машинописного текста с использованием 23 таблиц и 13 рисунков. Список литературы состоит из 97 публикаций, из которых 12 опубликованы в Российской и 85 в зарубежной печати.

ГЛАВА I

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНОЙ ФОРМОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

(Обзор литературы)

1.1 История изучения гипертрофической кардиомиопатии

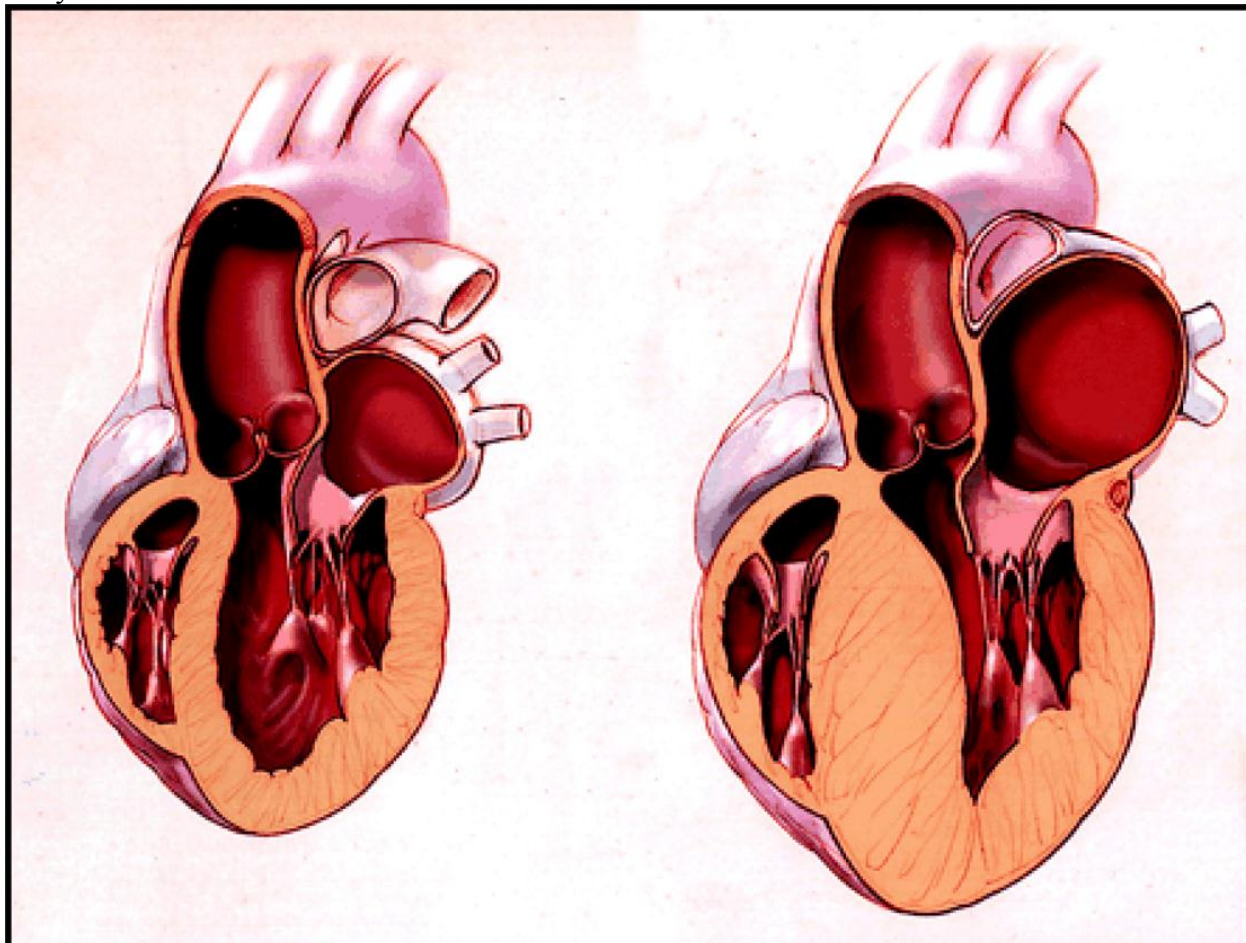
Первые упоминания о гипертрофической кардиомиопатии замечены в трудах анатомов эпохи ренессанса. В частности, наиболее значимый вклад внес Дж.Ланчизи (1654–1720), личный врач папы Климента XI. По просьбе понтифика в 1705 году Дж.Ланчизи провел и описал вскрытия внезапно умерших людей. По итогам аутопсий врач написал трактат, в котором описал случаи внезапной гибели людей вследствие гипертрофии, дилатации и дефектов клапанов сердца. Ценность данной книги заключается не только в том, что в ней описано влияние гипертрофии миокарда на предрасположенность к внезапной смерти. Ланчизи, впервые в литературе, упомянул о наследственном факторе, описав признаки заболевания, встретившиеся у четырех поколений одной семьи [Lancisi G, 1707; Караськов А.М., Осиев А.Г, 2012]. К 19 веку Г. Дюпюитрен (1778–1835) первым отметил увеличение мышечной массы сердца и назвал его «питательным раздражением». Тогда же сформировалось понимание, что увеличение мышечных параметров напрямую связано с заболеванием и внезапной смертью [Wardrop J., 1851].

Ж.Корвизар (1755–1821) изучил и описал активную и пассивную аневризму сердца, под которыми он подразумевал утолщение стенок с сопутствующим повышением сократимости – активная аневризма и расширение полостей сердца – пассивная аневризма. [Wardrop J., 1851; Corvisart J., 1818].

В первые, термин «гипертрофия» начал использовать Laennek (1755–1826). Он же в 1819 году ввел первую классификацию гипертрофии, разделив ее на

гипертрофию левого желудочка, правого желудочка или обоих желудочков одновременно с сопутствующей дилатацией или без нее [Laennec R.,1819], рисунок 1.

Рисунок 1.



Фронтальный срез сердца в норме – слева и при гипертрофической кардиомиопатии – справа.

Nishimura R. Hypertrophic cardiomyopathy: a patient perspective. *Circulation*. 2003;108:e133–e135.

Начало 19 века совпало с началом активного изучения не только сердечно-сосудистой системы в общем, но и гипертрофии миокарда в частности, что описывается в работах врачей и анатомов того времени.

Liouville изучил на вскрытии сердце женщины, которая до смерти имела выраженные признаки сердечной недостаточности и шум в сердце. Толщина стенки желудочка составила 4 см, имели место крупные папиллярные

мышцы и анатомическое кольцо на сантиметр ниже аортального клапана. Определил, что шум, выслушиваемый между верхушкой и основанием сердца является отличительным признаком заболевания, так же ввел понятие «субаортальный стеноз»[Liouville H., 1869].

Hallopeau описывал жалобы на головокружение и одышку у мужчины. У больного был не регулярный пульс и необычный шум, выслушиваемый между верхушкой и основанием сердца. Пациент внезапно погиб. При аутопсии был обнаружен «мышечный гребень» выступающий в выходной отдел левого желудочка и склерозированная, смещенная вперед передняя створка митрального клапана. [Hallopeau F., 1869].

Сбор анамнеза и клиническое обследование пациентов позволило врачам выявлять анатомические причины нарушений физиологии с высокой точностью. Не смотря на это знаний о симптоматике и патологоанатомических данных было не достаточно. Введение в практику инструментальных методов исследования, таких как ЭКГ, ЭхоКГ и катетеризации сердца обеспечило лучшее понимание гемодинамики, патологической анатомии и физиологии заболеваний сердца. [Караськов А.М., Осиев А.Г., 2012]

Нельзя недооценивать роль хирургии в изучении гипертрофической кардиомиопатии.

Первым, кто установил функциональную обструкцию ЛЖ на операционном столе, был Brock (1903-1980). Он доложил случай попытки хирургического лечения гипертрофии миокарда с обструкцией выходного отдела левого желудочка. Во время операции аортальный клапан был интактным, при измерении градиент давления превышал 90 мм.рт.ст.. При попытке избавиться от обструкции путем дилатации возникла фибрилляция желудочков повлекшая смерть пациентки [Brock, R., 1957]. Brock не поддерживал идею врожденного возникновения заболевания, а в качестве

основной причины он называл системную гипертензию. В это же время Bercu с коллегами в США описали семейное заболевание характеризующееся гипертрофией желудочков имитирующей аортальный стеноз, в следствии они опровергли убеждение о возникновении гипертрофии миокарда в следствии повышенного сопротивления току крови.[Bercu B., Diettert G., Danforth W., 1958] Патологоанатом Donald Teare обобщил весь опыт предыдущих лет изучения заболевания и объединил характерные признаки: обструкция выходного отдела левого желудочка, идеопатическая гипертрофия и наследственность, дав название – семейная гипертрофическая кардиомиопатия [Donald Teare, 1983.]. Так же Teare описал семь случаев «ассиметричной гипертрофии или мышечной гематомы» у молодых людей, семеро из которых умерли внезапно. Общими клиническими симптомами для них были: головокружения, обмороки и усиленное сердцебиение. Анатомическая картина имела схожие черты, включающая дезорганизацию мышечных волокон. Несмотря на взгляды относительно этиологии, он впервые объединил все фрагменты истории болезни в одно целое. Термин «обструктивная кардиомиопатия» был введен им после описания им в одной из статей случая внезапной смерти двух детей из одной семьи имевших очень схожие клинические, рентгенологические, эхокардиографические и патологоанатомические данные [Hollman A., Goodwin J.F., Teare D. 1960.].

Со времени, когда было признано, что обструкция, является причиной внезапной смерти, основным методом ее лечения стала хирургия. Первую хирургическую миоектомию выполнил Cleland (1912–2005) в Лондонском госпитале Хаммерсмит 26 ноября 1958 года [Goodwin J.F., Hollman A., Cleland W.P. 1960.]. Пациент жаловался на боли за грудиной, одышку при физической нагрузке и потерю сознания в течение нескольких лет. При инвазивной тензиометрии систолический градиент между левым желудочком и аортой составил 60 мм.рт.ст., в то время, как на операционном столе

измерения давления не выявило значимого повышения градиента давления на аортальном клапане.

Рисунок 2.



Cleland W.P. (1912–2005)

Во время операции после определения места обструкции было выполнено резецирование части гипертрофированной межжелудочковой перегородки. После операции показатели давления существенно не изменились, но клиническое состояние пациента улучшилось, выслушиваемый ранее шум стал мягче. При выполнении послеоперационного ЭКГ исследования выявлена блокада левой ножки пучка Гиса. Несмотря на минимальный объём резецированного миокарда, результат оказался успешным и сохранялся на протяжении многих лет.[Cleland W.P. 1983.; Goodwin J.F., Hollman A., Cleland W.P. 1960; Goodwin J.F., Gordon H., Hollman A. 1961]

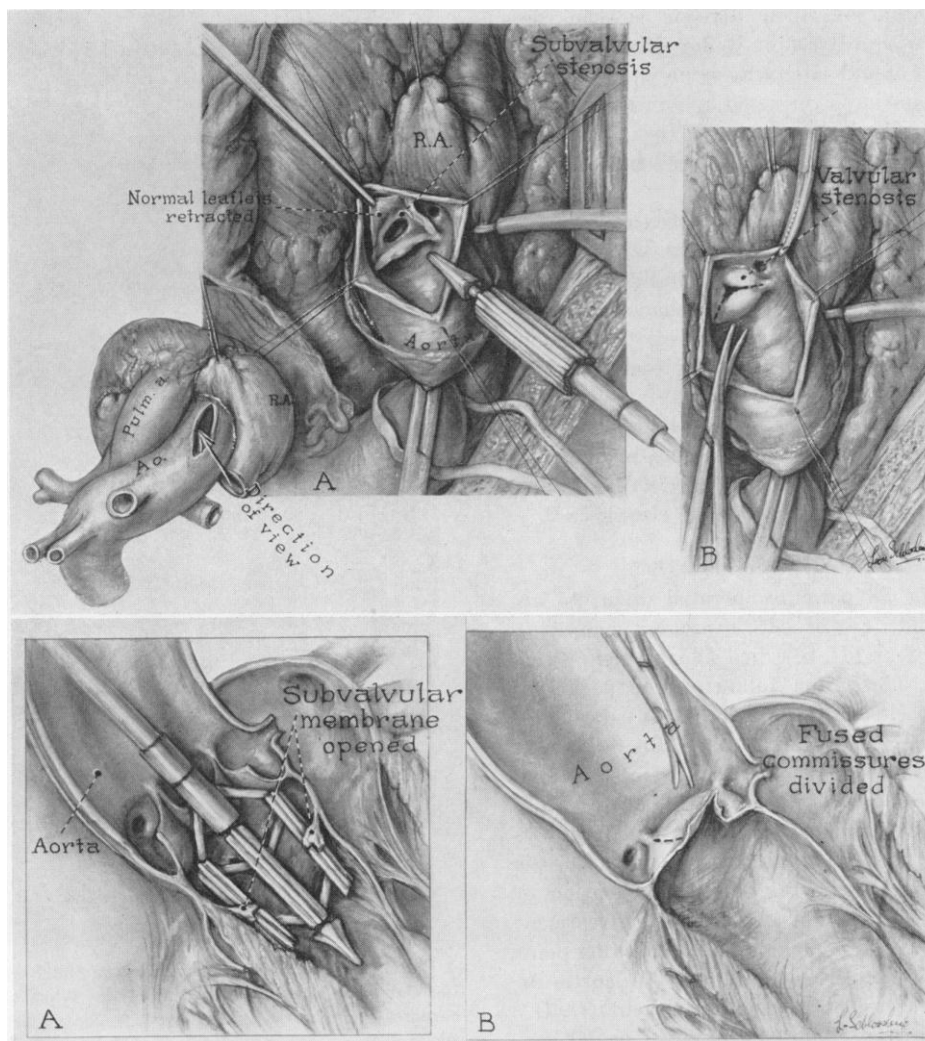
В середине 1980-х гг. две зарождающиеся медицинские технологии: генетика человека и эхокардиография – стали достаточно популярными в

практическом изучении ГКМП. До этих пор исследователи-генетики были ограничены биомаркерами, например, такими, как системы АВ0 и HLA типирования. Однако уже в 1987 г. опубликована первая карта генетических связей в геноме человека. Этот грандиозный ресурс обеспечивал в качестве точки опоры месторасположение хромосомы для идентификации мутаций генов, ответственных за различные наследственные заболевания. Статья Pare в 1961 г. открыла новую эру в изучении ГКМП, материал включал информацию о большой франко-канадской семье с накопленными более чем за 100 лет генеалогическими данными. Эти материалы особо важны, так как в последующем позволили выполнить анализ связей в геноме и идентифицировать первый локус гена ГКМП в 14-й хромосоме. Последующие работы выявили несколько сотен мутаций в генах, кодирующих белки саркомера [Jarcho J.A., McKenna W., Pare J.A. 1989; Watkins H., Ashrafian H., McKenna W.J. 2008].

1.2 История развития и результаты лечения пациентов с гипертрофической кардиомиопатией методом миоэктомии по Morrow.

История развития хирургического лечения гипертрофической кардиомиопатии берет свое начало в конце 50-х годов XX века. В 1957 году R. Brock публикует статью, где он описывает субаортальный стеноз, сопровождающийся системной артериальной гипертензией [Brock, R.1957]. Считается, что впервые миоэктомию выполнил Cleland в 1958 году, но в связи с тем, что публикация с описанием случая вышла лишь в 1964 году [Goodwin JF, Steiner RE, Teare RD 1964], пальма первенства в применении методики принадлежит А. Morrow, упоминавшем в своей статье, описывающей 30 случаев хирургического лечения врожденного аортального стеноза, результаты операций пациентов с изолированным субаортальным стенозом. [Andrew G. Morrow, M.D., Edward H. S. 1958], рис 3.

Рисунок 3. Этапы выполнения миозектомии по Morrow (иллюстрации из статьи)

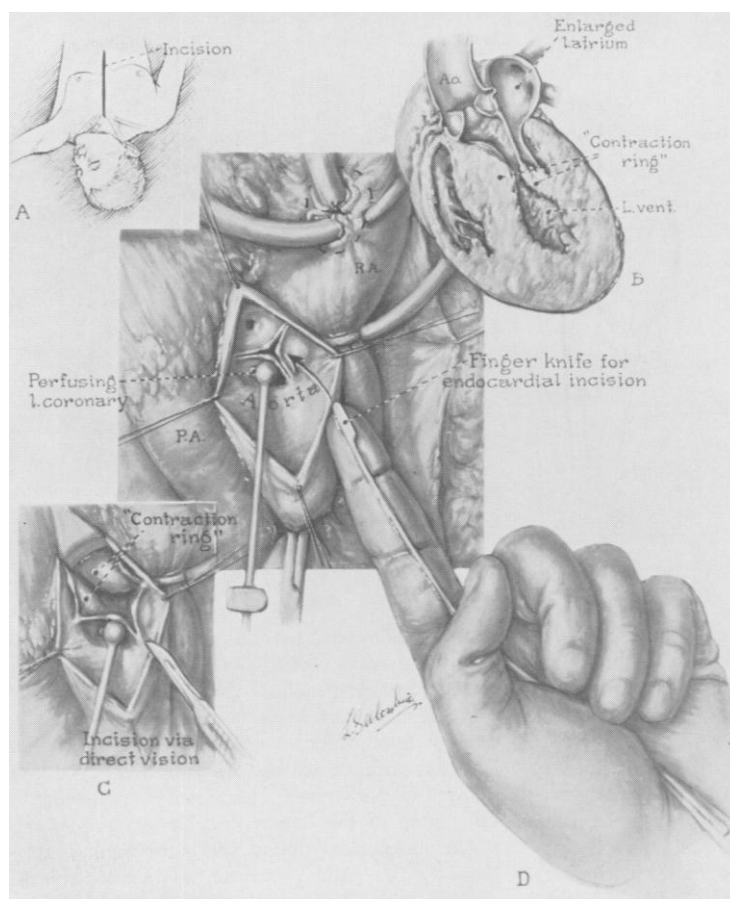


[Andrew G. Morrow, M.D., Edward H. S. 1958]

Следующим шагом было описание результатов трех случаев успешной миозектомии в 1959 году [Morrow AG, Waldhausen JA, 1959]. Его концепция субаортальной вентрикулотомии была сравнима с использованием процедур при других мышечных обструкциях, таких как пилоротомия по Фредету-Рамстеду. Позже, в 1961 году Morrow и Brockenbrough описывают выполнение двух успешных вмешательств трансаортальным доступом, выполненных 10 летнему школьнику и 33 летнему молодому мужчине. Через 9 месяцев после операции прооперированные пациенты отмечали значительное снижение или отсутствие симптомов, которые беспокоили их до лечения. По результатам тензиометрии, градиент давления между левым желудочком и брахиоцефальным стволом составлял не более 30 мм.рт.ст при

первоначальном градиенте давления более 70 мм.рт.ст.[Morrow A.G., Brockenbrough E.C. 1961]. В этом же году метод официально получает название «миозектомия по Morrow» и признается «золотым стандартом» лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии (идиопатического субаортального стеноза).

Рисунок 4. Этапы выполнения миозектомии по Morrow(иллюстрации из статьи)



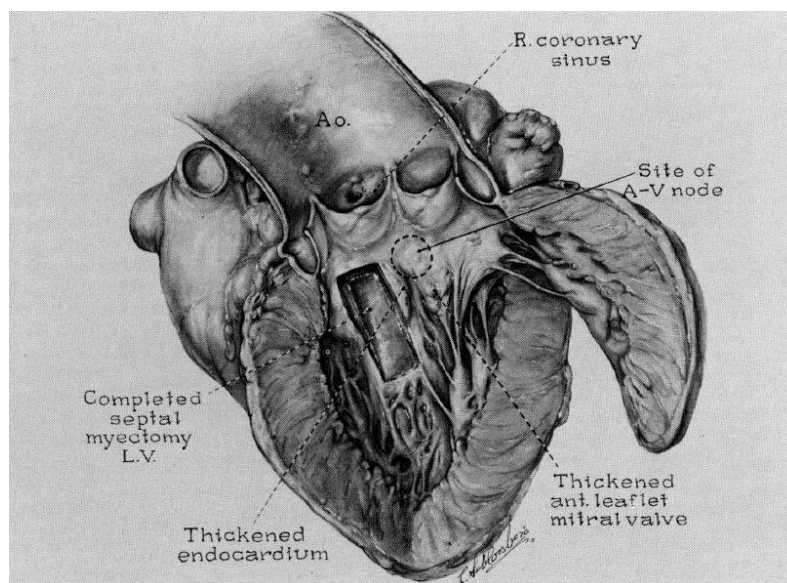
[Morrow A.G., Brockenbrough E.C. 1961]

В том же году Kirklin и Ellis описали свой опыт выполнения миозектомии через вентрикулотомию [John W. Kirklin, M.D.; F. Henry Ellis JR., M.D. 1961]. Получив первоначальные результаты многие специалисты, начали активно применять новую методику лечения. Уже в 1975 году Morrow с соавторами описывает результаты 83 операций, общий период наблюдения составил 14 лет. По его данным интраоперационная и ранняя послеоперационная летальность составила 7,2%, еще один пациент погиб в отдаленном

послеоперационном периоде, в течении первого года после операции. Семь пациентов погибло по причинам не связанным с ГКМП в период с 20 по 159 месяц наблюдения. Полная АВ блокада возникла у трех пациентов, каждому был имплантирован постоянный водитель ритма.

В отдаленном послеоперационном периоде у 50 пациентов возникла блокада левой ножки пучка Гиса. Дефекты межжелудочковой перегородки были выявлены у 5 пациентов, у 2 выявлены в период госпитализации, наличие дефектов не потребовало никаких дополнительных вмешательств по причине незначимого лево-правого сброса. Еще 3 дефекта были выявлены через 6 месяцев наблюдения, все три пациента имели признаки острой сердечной недостаточности и интенсивных болей за грудиной возникшие через 4-6 недель после выписки. В двух случаях межжелудочковый сброс был так же гемодинамически не значимым, еще в одном потребовалось повторное хирургическое вмешательство. В итоге, из 52 пациентов обследованных через 6-9 месяцев у 47 в покое градиент давления был на уровне нормальных значений, и только у 30 после провокационных проб [Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, Henry WL, 1975], рисунок 4.

Рисунок 5. Миозектомия по Morrow. Окончательный вид после иссечения МЖП(иллюстрация статьи)



[Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, Henry WL, 1975]

В 1978 году Maron публикует отдаленные результаты хирургического лечения 124 пациента. В статье описывается 15 летние наблюдения за группой пациентов перенесших миоэктомию. Госпитальная летальность составила 8%, в послеоперационном периоде смертность по причине ГКМП составила 9% - это 11 пациентов у 6 из которых имела место внезапная сердечная смерть. Годовой показатель летальности был 3,5%. В 12% случаев был рецидив обструкции ВОЛЖ. Исследование градиента давления выполнено у 103 пациентов в отдаленном послеоперационном периоде. В 97 случаях градиент давления был в пределах нормальных значений. Общее количество нарушений ритма сердца увеличилось с 27% до 97%, включая случаи потребовавшие имплантации постоянного водителя ритма [J. Maron, M.D., Walter H. Merrill, M.D., Paul A. Freier, 1978].

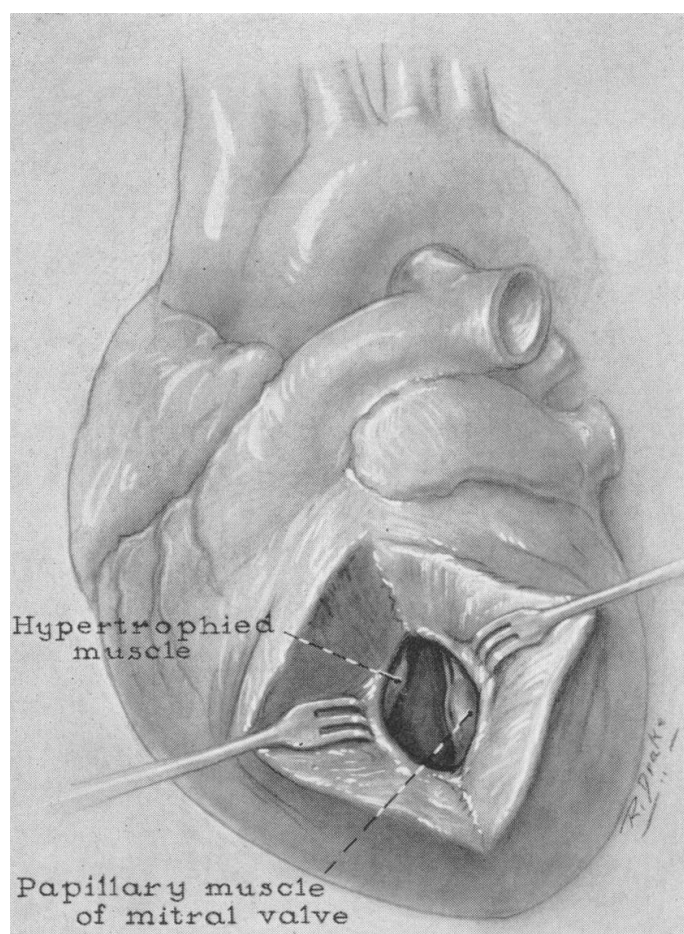
С годами метод активно развивался и модифицировался. Двумя группами авторов были предложены методики трансатриального доступа для выполнения миоэктомии. Для выполнения резекции гипертрофированного миокарда было необходимо рассечение створки митрального клапана с последующим его сшиванием[Lillehei CW, Levy MJ. 1963; Dobell AR, Scott HJ. 1964]. Методики не прижились в кардиохирургии, скорее, в связи с травматичностью и высокой периоперационной летальностью метода [Cohn LH, Trehan H, Collins JJ Jr. 1992].

В 1965 году O.C. Julian был предложен трансапикальный доступ, который используется и сейчас. Применение данной методики требует высокой квалификации и большого опыта оператора и применяется в основном при обструкции средних отделов межжелудочковой перегородки. [Julian OC, Dye WS, Javid H, Hunter JA, 1965; Eduard Quintana, et al., 2015]

Еще один вариант миоэктомии с доступом через правый желудочек был предложен Cooley, в связи с высокой летальностью метод не получил признания в кардиохирургии[Cohn LH, Trehan H, Collins JJ Jr. 1992].

В 1990-х годах модифицированная методика по Cooley лоббировалась институтом НЦССХ им. А.Н. Бакулева, и имела явное преимущество в связи с возможностью выполнения операции на работающем сердце, и выполнялась так же, как и трансапикальная миоэктомия, в случаях гипертрофии средних отделов левого желудочка [Бокерия Л.А., Борисов К.В., Синев А.Ф. 1998]. В связи с довольно частой необходимостью коррекции недостаточности митрального клапана, не получила дальнейшего развития.

Рисунок 6. Иссечение МЖП доступом через левый желудочек (иллюстрация к статье).



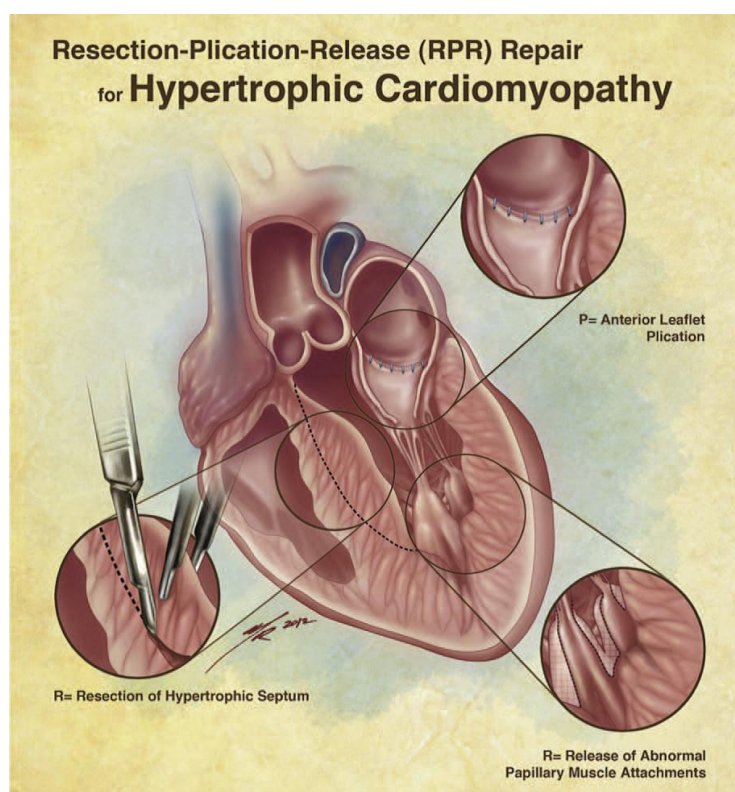
[John W. Kirklin, M.D.; F. Henry Ellis JR., M.D. 1961]

Модифицированный метод Konno был технически сложен в связи с использованием кондуита, поэтому большинство специалистов предпочитали использовать классическую методику миоэктомии. [Konno S., Imai Y., Iida Y., Nakajima M., 1975; Cotrufo M, Nappi G, Scardone M, 1986]

На данный момент используется классическая методика септальной миозэктомии и ее модификации перечисленные ниже.

Так в 2000 году была предложена методика, включающая в себя расширенную миозэктомию, пликацию передней створки митрального клапана и мобилизацию папиллярных мышц, которая так и называлась resection-plication-release (RPR) [Swistel DG, 2004].

Рисунок 7. Принципы методики (иллюстрация к статье).

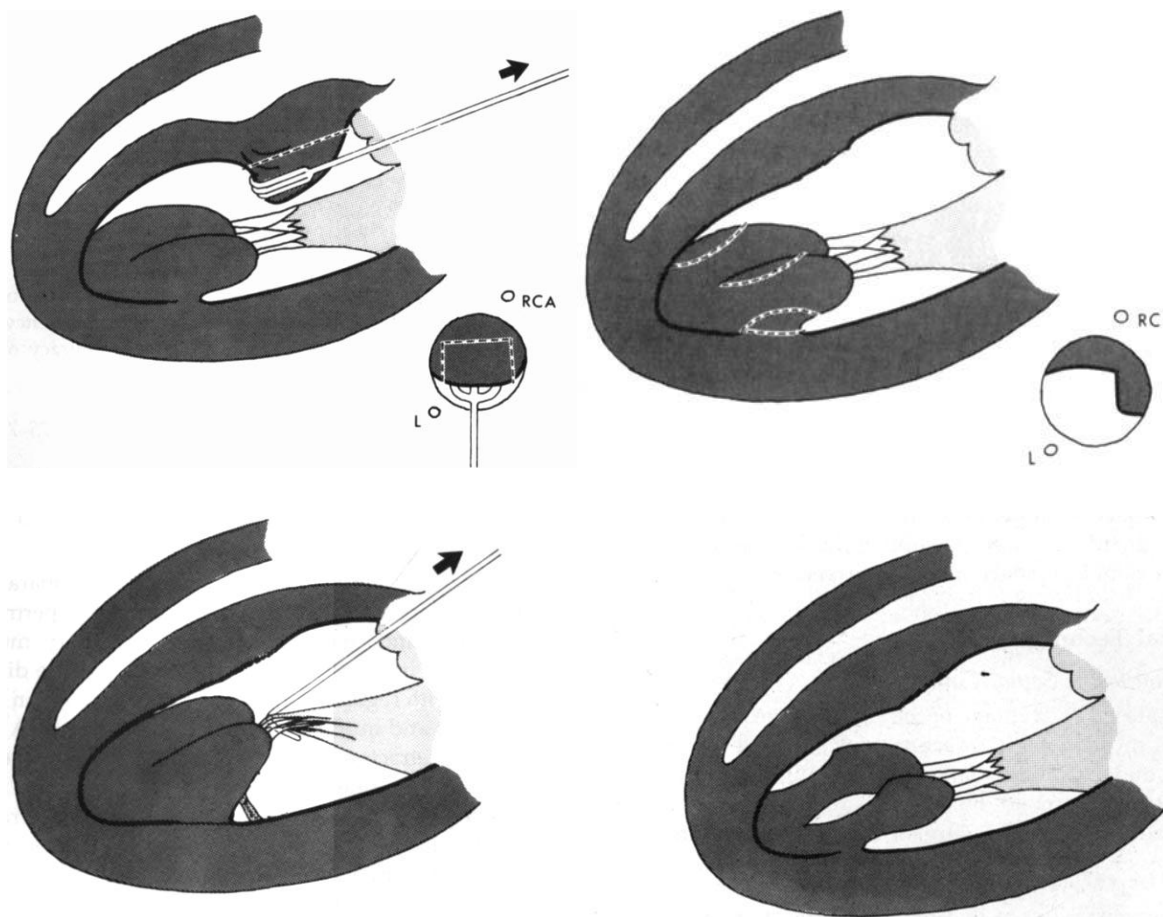


Swistel [Nadia Hensley, et al. 2015.]

Широко выполняются, как клапансохраняющие операции, так и с имплантацией искусственного клапана сердца в митральную позицию.

Так же используется методика расширенной миозэктомии предложенной Messmer в 1994, рисунок 8.

Рисунок 8. Этапы выполнения расширенной миозектомии.



[Bruno J. Messmer, MD, Extended Myectomy for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy, Ann Thome Surg 1994; 58:575-7.]

Это лишь часть существующих методик септальной миозектомии на данный момент. Чаще выбор зависит от опыта хирурга и данных клинических и патологоанатомических особенностей.

На данный момент наиболее часто используется модифицированный метод Morrow - «расширенная миозектомия», разработанная Messiner в 1979 году. Результаты данной методики были описаны в 1994 году. В своих статьях помимо опыта выполнения «расширенной миозектомии» описан метод коррекции митрального клапана, у группы пациентов, в связи с патологическим переднесистолическим движением передней створки

митрального клапана (SAM-синдром). [Messmer B. 1994; F. A. Schoendube, H. G. Klues, S. Reith, 1995].

Что касается результатов хирургического лечения обструктивной формы ГКМП стоит обратиться к нескольким исследованиям характеризующим результаты лечения.

Исследование опубликованное Robert C. Robbins и Edward B. Stinson в 1996 году освещало опыт оперативного лечения пациентов с ГКМП с 1972 по 1994 годы, и включало 158 пациентов. Период наблюдения составил 19 лет. Средний градиент давления был 118 ± 46 мм.рт.ст., 30 дневная летальность составила 3,2%(5 пациентов). Годовая, пятилетняя, десятилетняя и пятнадцатилетняя выживаемость составили $92.4 \pm 2.2\%$, $85.4 \pm 3.1\%$, $71.5 \pm 4.6\%$ $46 \pm 9\%$, соответственно. Общая смертность за весь период наблюдения, без учета госпитальной смертности, была равна 24,7%, с учетом потери 6,3%(10 пациентов). Таким образом, годовая смертность была равна 1,7-1,9%. Ятрогенный дефект межжелудочковой перегородки был в 1,3%(2 пациента) и потребовал хирургической коррекции. В 2,5%(4 пациента) потребовалась имплантация постоянного водителя ритма по причине полной АВ-блокады. [Robert C. Robbins и Edward B. Stinson 1996; Steve R. Ommen, MD, Barry J. Maron, MD, 2005]

В 2014 году группа американских авторов публикует результаты многоцентрового исследования описывающего отдаленные результаты хирургического лечения обструкции ВОЛЖ у 665 пациентов в период с 1998 по 2010 годы. Общая госпитальная смертность составила 5,9%. Общее количество осложнений 30,2%, из них кардиальные в 15,9%. В 8,7% случаев потребовалась имплантация постоянного водителя ритма по причине полной АВ-блокады. Сосудистые и доступопосредованные осложнения составили 9,6%. Главным предиктором послеоперационной летальности стал возраст ВР 1.04, 95% ДИ [1.01 - 10.7], $p = 0.01$, далее опыт оператора ВР 0.78, 95%

ДИ [0.39 - 1.54], $p = 0.50$ и уровень лечебного учреждения ВР 0.80, 95% ДИ [0.27 - 2.35], $p = 0.70$. [Sidakpal S. Panaich, MD, Apurva O. 2014].

За всю, почти шестидесятилетнюю историю выполнения миоэктомии разные авторы приводили в литературе свои результаты отдаленной выживаемости у пациентов с обструкцией ВОЛЖ в отдаленном периоде. С течением времени данные достаточно различны, что скорее связано не только с развитием самой технологии выполнения миоэктомии, но и с развитием кардиохирургии и анестезиологии в целом. В 2015 году James Wu опубликовал обзор наиболее крупных исследований отдаленных результатов миоэктомии оценивающих госпитальную, 5-ти и 10-летнюю летальность (Таб. 2) [James J. Wu, Michael Seco, Caroline Medi, Chris Semsarian 2015].

Таблица 2. Мета-анализ исследований выживаемости пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, после лечения методом миоэктомии по Morrow.

Автор/год исследования	Количество пациентов	Средняя продолжительность наблюдения	Госпитальная летальность(%)	Выживаемость 5 лет(%)	Выживаемость 10 лет(%)
Sedehi et al. 2014	171	13,7	2,9	92,9	81,1
Desai et al. 2013	699	6,2±3	0,0	94	94
Iacovoni et al. 2012	124	1,7	0,8	96,7	88,8
Ross et al. 2012	132	4,2±3.2	0,0	99	92
Smedira et al. 2008	323	3,6±2,8	1,4	92,5	87,3
Woo et al. 2005	338	7,7±1,9	1,5	95,1	82,9
Ommen et al. 2005	289	6,2±6	0,8	96,3	83,3
Schoenbeck et al. 1998	110	11,7±7,5	3,6	92,9	80,1
Robbins and Stinson 1996	158	6,1±4,8	3,2	90,1	81
Schoendube et al. 1995	364	8,2	2,9	90,8	87,7
Heric et al. 1995	178	3,7	6,2	86,2	70,1
Schulte et al. 1993	364	8,2	4,9	93,0	88,2

[James J. Wu & Michael Seco & Caroline Medi & Chris Semsarian & David R. Richmond & Joseph A. Dearani & Hartzell V. Schaff & Michael J. Byrom & Paul G. Bannon, Surgery for hypertrophic cardiomyopathy, Biophys Rev (2015) 7:117–125]

1.3 История развития и результаты лечения пациентов с гипертрофической кардиомиопатией методом алкогольной септальной аблации.

Впервые метод спиртовой аблации предложил Berhofer в 1989 году и применял его для лечения желудочковых аритмий. Был проведен анализ результатов лечения с применением катетерных методик в университете Лозанны. Было выдвинуто предложение применить данный метод у пациентов с обструкцией ВОЛЖ путем создания локального инфаркта в месте гипертрофии МЖП, как альтернатива хирургическому методу лечения. Местный экспертный совет не одобрил данную процедуру [Kuhn H, Gietzen F, Leuner C, 1997; Кретов Е.И. 2011].

В 1995 году Sigwart впервые доложил об успешном лечении обструкции ВОЛЖ у троих пациентов с ГКМП альтернативным, нехирургическим методом – спиртовой редукцией миокарда [U Sigwart, 1995].

Сама мысль о возможности применения данной методики возникла еще в 1984 году, когда было отмечено клиническое улучшение у пациента с ГКМП перенесшего мелкоочаговый передне-перегородочный инфаркт миокарда. В основу процедуры легло введение в первую септальную ветвь передней нисходящей артерии 96% этанола. [Mazur W, Nagueh SF, 2001].

Рисунок 9.



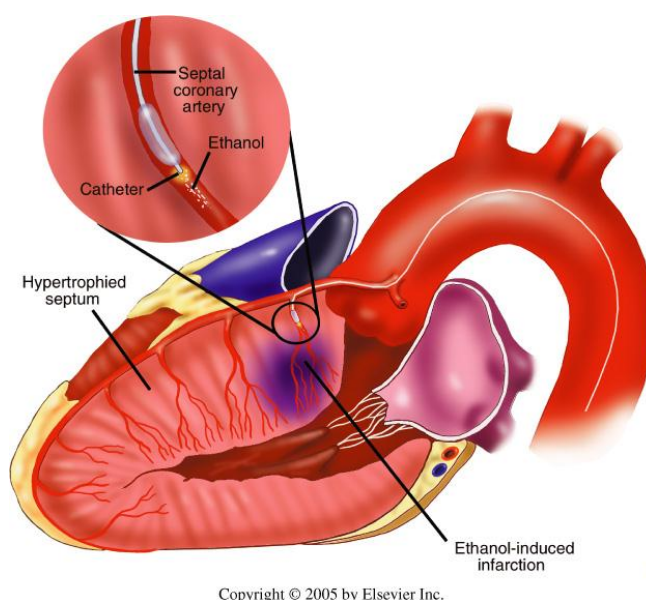
Ulrich Sigwart

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., 1954]. Полученные диагностические данные представляли большую ценность и имели прикладное значение для хирургии, в частности при диагностике пациентов с 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. Важно подчеркнуть огромный вклад в изучение ГКМП Н.М. Мухарлямова, И.Ф. Затушевского [Мухарлямов Н.М., Затушевский И.Ф., 1982], обобщивших мировой и многолетний собственный опыт. Следует также отметить значительный вклад в изучение ГКМП таких исследователей, как А.А. Лякишев, В.С. Гасилин, Н.Р. Палеев, М.А. Гуревич, М.А. Одиноква – авторов большого количества научных работ по данному вопросу. [Караськов А.М., Осиев А.Г. 2012].

Первые результаты лечения ГКМП методом спиртовой септальной аблации были опубликованы в 1997 году Charles Knight и Arvinder S. Kurbaan. В статье описывались результаты трехмесячного наблюдения 18 пациентов, которым была выполнена спиртовая септальная аблация с 1994 по 1996 годы. Во время процедур в первую септальную ветвь передней нисходящей артерии вводили 2-5мл 96% спирта. Случаев госпитальной летальности, как и в течение 3 месяцев наблюдения не было. После процедуры у 13 пациентов была выявлена аритмия, у 11 и 3 которых возникла блокада правой ножки пучка Гиса. У одного пациента интраоперационно возникла фибрилляция желудочков, купированная ЭДС. У одного пациента в непосредственном

послеоперационном периоде наблюдалась стойкая брадикардия, купировавшаяся самостоятельно на 3 сутки после вмешательства. Ни в одном из случаев имплантация ЭКС не потребовалась. В 1 случае через 4 недели после АСА возник дефект проксимального отдела МЖП, не потребовавший хирургической коррекции. При сравнении градиента давления методом ЭхоКГ было выявлено стойкое снижение с 67(47-87) мм рт.ст перед вмешательством до 25(16-34) после АСА ($p=0,0006$). Анализ градиента давления через 3 месяца показал средний градиент давления 22(12-32) мм рт.ст, что было достоверно ниже первоначальных показателей ($p=0,001$). [Charles Knight, MA, Arvinder S. Kurbaan, MB, Hubert Seggewiss, MD; 1997].

Рисунок 10. Основной этап выполнения АСА.



После начала активного развития МРТ и ЭхоКГ контроль результатов лечения пациентов с обструктивной формой ГКМП стал более точным. Появилось понимание процессов изменения миокарда происходящих не только на госпитальном этапе, но и отдаленном послеоперационном периоде, так же благодаря техническим усовершенствованиям и разработкам. Одним из наиболее значимых стала контрастная ЭхоКГ, которая благодаря введению Эхо-контрастного вещества в целевую септальную ветвь позволяла определить зону будущего инфаркта. [Alcohol Septal Ablation for Hypertrophic

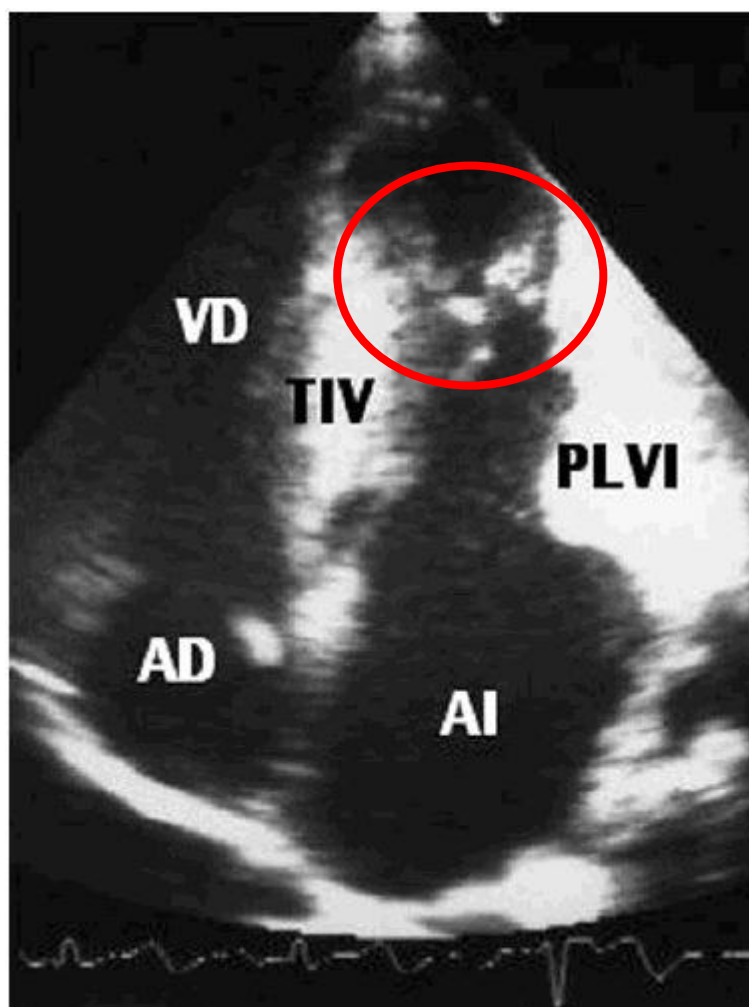
Obstructive Cardiomyopathy Current Cardiology Reviews, 2008]. Данное новшество сделало процедуру безопаснее. Оценка зоны будущего инфаркта миокарда не может быть переоценена в связи с тем, что она должна быть ограничена только гипертрофированной перегородкой. В связи с вариативностью зоны кровоснабжения септальных перфорант распространение инфаркта может «задевать» верхушку левого желудочка, МЖП со стороны правого желудочка [Singh M, Edwards WD, Holmes DR, Jr., Tajil AJ 2001; Faber L, Ziemssen P, Seggewiss H. Targeting, 2000]. Пациенты с обширной зоной кровоснабжения первой септальной ветви имеют значительно больший риск интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений [Monakier D, Woo A, Puri T, et al. 2004; Faber L, Seggewiss H, Welge D, et al. 2004].

Так в 2008 году Hicham El Masry и Jeffrey A. Breall опубликовали обзор результатов выполнения АСА. В статье оценивается опыт 42 исследований, включивших в общей сложности 2959 пациентов [Hicham El Masry, Jeffrey A. Breall, 2008]. По данным исследований многие авторы отмечают значительное улучшение состояния пациентов основываясь не только на купировании симптоматики, но и на значительном снижении ФК ХСН в течение первого года после АСА. Так же, было доказано снижение или полное отсутствие митральной регургитации после проведенного лечения [Henein MY, O'Sullivan CA, Ramzy IS, Sigwart U, Gibson DG. 1999]. Ранняя 30-дневная летальность по результатам лечения 2959 пациентов в среднем составила 1,5%(0-5%). Осложнения в раннем послеоперационном периоде достаточно редки в большинстве кардиохирургических центров и включают диссекцию передней нисходящей артерии, спазм коронарных артерий, тампонады, кардиогенный шок, ТЭЛА и инсульт. Наиболее частыми осложнениями после проведения АСА являются аритмии имеющие, как временный характер, так и постоянный – зачастую требующие имплантации постоянного ЭКС. АВ-блокада встречается в 53% случаев, блокада правой ножки пучка Гиса в 46%. АВ-блокады требующие имплантации ЭКС

составляют 10,5% от общего количества нарушений АВ-проведения. До 46% АВ-блокад развивающихся во время вмешательства имеют проходящий характер и купируются самостоятельно в течение 24 часов после АСА, в то же время риск развития нарушения АВ проведения с необходимостью дальнейшей имплантации ЭКС существует в течении 9 дней [El-Jack SS, Nasif M, Blake JW, 2007; Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, 2007; Faber L, Seggewiss H, Welge D, et al. 2003].

В рандомизированном одноцентровом исследовании опубликованным в 2004 году Veselka et al., сравнивающего результаты эндоваскулярного лечения в зависимости от объема вводимого этанола, у 34 пациентов оценивались полугодовые результаты абляции. Было установлено, что скорость введения и количество вводимого спирта напрямую коррелирует с объемом инфаркта, риском возникновения госпитальных осложнений, в частности возникновением полной АВ-блокады и периоперационной летальностью. [Veselka J, Prochazkova S, Duchonova R, et al. 2004]. Общее количество желудочковых аритмий, включая фибрилляцию желудочков, составило 2,2%. [Alam M, Dokainish H, Lakkis N. 2006]. Устойчивая желудочковая тахикардия встречается крайне редко, зафиксированы единичные случаи обращения к врачу по поводу желудочковой тахикардии в 30 дневный послеоперационный период. [Hori Y, Ueda M, Nakayama T, et al. 2007; Simon RD, Crawford FA 3rd, Spencer WH 3rd, 2005; Boltwood CM, Jr., Chien W, Ports T. 2004; McGregor JB, Rahman A, Rosanio S, Ware D, 2004]. Kuhn с соавторами в 2008 году сообщил о результатах одноцентрового исследования 664 пациентов в течении 10 лет. Уменьшение количества вводимого этанола с 2,8мл до 0,8мл сопровождалось снижением общего количества осложнений в ближайшем послеоперационном периоде с 1,8% до 0,6% ($p=0,001$). А послеоперационная летальность составила 3,2%, что коррелирует со смертностью у пациентов с ГКМП высокого риска. [Kuhn H, Lawrenz T, Lieder F, et al. 2008].

Рисунок 11. Эхокардиография с использованием контрастного вещества целевой зоны редукции миокарда перед выполнением АСА.



[Hubert Seggewiss, Angelos Rigopoulos et al. Septal Ablation in Hypertrophic Cardiomyopathy: Current Status, Rev Esp Cardiol 2003; 56(12):1153-9]

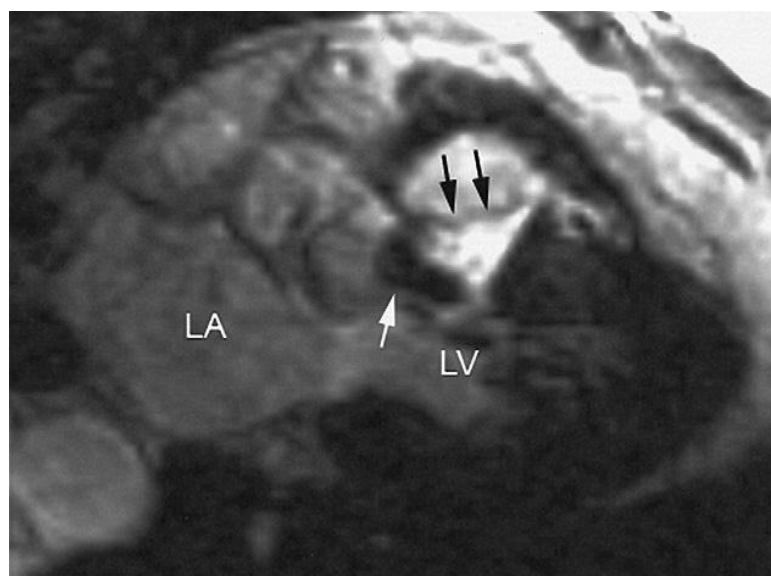
По последним данным европейского регистра АСА, включившим 1275 пациентов в 10 летнем периоде наблюдения 30 дневная смертность после выполнения процедуры составила 1%. Средняя годовая летальность 2,42% смертей на 100 прооперированных пациентов. Годовая, пятилетняя и десятилетняя выживаемость составила 98%, 89% и 77%, соответственно. По данным когортных исследований отдаленных результатов миоэктомии отдаленная выживаемость была сопоставима. Предикторами летальности при многофакторном анализе были возраст ($p=0,048$), толщина МЖП до процедуры ($p<0,01$), функциональный класс ХСН (NYHA) до вмешательства ($p=0,047$), градиент давления в ВОЛЖ ($p=0,048$). Снижение градиента

давления в ВОЛЖ до операции 67 ± 36 мм.рт.ст и в отдаленном периоде наблюдения 16 ± 21 мм.рт.ст было достоверно значимым ($p < 0,01$). Так же при подведении 10 летних результатов у 89% отсутствовала одышка, а ФК ХСН был не выше 2, что было в прямой зависимости от снижения градиента давления в ВОЛЖ ($p < 0,01$). Смертность по сердечно сосудистым причинам составила 21%, внезапная сердечная смерть 19% от общей летальности. Что касается аритмологических осложнений, то каждому 10 пациенту в последствии будет необходима имплантация ЭКС, 1,6% пациентов была показана ранняя имплантация ИКД. [Josef Veselka, Morten Kvistholm Jensen, Max Liebregts, Jaroslav Januska, et al., 2016].

Нельзя обойти вниманием значение магнитно-резонансной томографии в оценке результатов и рисков в послеоперационном периоде, как после миозектомии по Morrow, так и после спиртовой аблации.

По данным исследования проведенного Carsten Rickers и Norbert M. Wilke. При сравнении двух групп пациентов, одной из которых выполнялась ЭхоКГ другой же МРТ было выявлено, что метод МРТ является более высокоточным. Кроме того толщина гипертрофированного базального отдела МЖП была на $20 \pm 6\%$ больше ($P = 0,001$) в группе МРТ чем в группе ЭхоКГ. Кроме того по данным МРТ возможно выявление сегментарной гипертрофии у асимптомных пациентов. На основании данных исследования возникает вопрос о выборе метода диагностики ГКМП до и после хирургического лечения. [Carsten Rickers, MD; Norbert M. Wilke, MD, 2005].

Рисунок 12. Зона спиртиндуцированного повреждения миокарда после выполнения АСА – МРТ контроль



[Valeti et al., January 23, 2007:350–7]

Подобное исследование, выполненное Corona-Villalobos и Sorensen, так же подтверждают более высокую точность МРТ, но утверждают, что ЭхоКГ дает более значимую погрешность в большую сторону при измерении толщины стенок левого желудочка. Так же, авторы не рекомендуют использовать ЭхоКГ при стратификации риска ВСС, так как толщина камер один из основных факторов летальности у пациентов с ГКМП [Celia P. Corona-Villalobos, Lars L. Sorensen, Iraklis Pozios, 2006].

1.4 Сравнение результатов хирургического и эндоваскулярного лечения обструктивной ГКМП (обзор мета-анализов)

С момента внедрения в практику лечения ГКМП спиртовой септальной абляции не умолкают споры по поводу сравнения эффективности и безопасности двух методов лечения. Было проведено достаточное количество исследований по сравнению методик.

Одним из первых сообщений о сравнении результатов АСА и миоэктомии по Morrow была публикация Nagueh at al. в 2001 году. В исследовании

участвовал 82 пациент, по 41 в каждой группе. Оценивался градиент давления, период наблюдения составил 1 год. По результатам исследования достоверной разницы ГД не выявлено (АСА: 42 ± 19 мм.рт.ст, миоэктомия: $41 \pm 18,5$ мм.рт.ст; $p < 0,3$). Функциональные показатели левого желудочка, по данным ЭхоКГ были сопоставимы. Толщина межжелудочковой перегородки была так же сопоставима в обеих группах (АСА: $17,4 \pm 4,6$ мм, миоэктомия: $17,35 \pm 6,7$ мм $p < 0,3$). Снижение митральной регургитации в обеих группах было сопоставимым ($p < 0,3$). Достоверного снижения фракции выброса после вмешательства не выявлено по сравнению с исходными параметрами ($p < 0,001$). В группе АСА была одна интраоперационная смерть в связи с диссекцией передней нисходящей артерии, в группе миоэктомии летальных исходов не было на протяжении всего периода наблюдения. По причине полной АВ-блокады девяти пациентам из группы АСА потребовалась имплантация постоянного ЭКС, и одному в группе миоэктомии. Общее количество нарушений проводимости после вмешательства было достоверно больше в группе АСА ($p = 0,014$). Имплантация ИКД с целью профилактики ФЖ потребовалась 1 пациенту в каждой из групп. Еще 3 ИКД было имплантировано в группе миоэктомии в связи с неустойчивой желудочковой тахикардией. У 8 пациентов в группе миоэктомии, после вмешательства были выявлены желудочковые тахиаритмии, не потребовавшие хирургического лечения. К выписке ритм восстановился самостоятельно. Случаев инсульта, тампонады или перфорации перегородке не было в обеих группах. Авторы отметили о необходимости проведения рандомизированного исследования с целью определения более точных результатов сравнения [Sherif F. Nagueh, MD, FACC, Steve R. Ommen, MD, 2001].

В 2006 году Z. Zeng et al. опубликовали один из первых мета-анализов сравнения миоэктомии и спиртовой редукции где объединил результаты трех сравнительных исследований выполненных Nagueh et al., Qin et al. и Firoozi et al. Общее количество пациентов составило 177, 86 в группе спиртовой

аблации и 91 в группе миоэктомии. Показатели КДО и КСО были сопоставимы в двух группах. Градиент давления в группе миоэктомии снизился с 74,7 мм.рт.ст до 9,4 мм.рт.ст ($p<0,05$), в группе СА так же было достоверное снижение с 76 мм.рт.ст до 15,7 мм.рт.ст, эффект был достоверно лучше в группе миоэктомии ($p<0,05$). Достоверной разницы в снижении ФК ХСН между группами не было. Полная АВ-блокада потребовавшая имплантации постоянного водителя ритма была в 20,9% в группе аблации и в 4,4% в группе миоэктомии. Смертность в группе СА составила 2,4%(2 пациента) и 1,1%(1 пациент) в группе миоэктомии. Не смотря, на результат, авторы отмечают, что не во всех анализируемых исследованиях группы были сопоставимы. Кроме того имела место достоверная разница в возрасте 63 ± 14 лет в группе АСА и 48 ± 13 лет в группе миоэктомии. В обсуждении автор ссылается на необходимость проведения проспективного сравнительного анализа методов. [Zhiyu Zeng, Fangzheng Wang, Xiangfeng Dou, Shu Zhang, 2006].

Одно из наиболее крупных мета-анализов исследований по сравнению миоэктомии по Моггов и спиртовой септальной аблации опубликовали Agarwal и др. в 2010. Мета-анализ объединил 12 исследований. Количество пациентов составило 505 в группе СА и 558 в группе миоэктомии. Анализ показал, что разницы в краткосрочной (отношение рисков 0,01; 95%, ДИ: 0,01-0,03) и долгосрочной (отношение рисков: 0,02; 95% ДИ: 0,05-0,09) летальности между группами нет. Достоверной разницы в ФК ХСН, клинических проявлениях заболевания, качестве жизни выявлено не было. Хотя многие авторы отмечают более высокий риск имплантации постоянного водителя ритма в следствии большего риска блокады правой ножки пучка Гиса в группе АСА (отношение рисков: 56,3; 95% ДИ: 11,6 - 273,9), соответственно риск необходимости имплантации ЭКС так же выше (отношение рисков: 2,6; 95% ДИ: 1,7 - 3,9) ($p < 0.001$). В группах не было выявлено разницы в частоте имплантации ИКД (отношение рисков: 1,34; 95% ДИ: 0,5 - 3,3). Так же не было определено разницы в риске повторных

вмешательств между группами (отношение рисков: 2,37; 95% ДИ: 0,54 – 10,5; $p > 0.3$). [Shikhar Agarwal, MD, MPH, E. Murat Tuzcu, MD, Milind Y. Desai, MD, 2009].

Из относительно недавних исследований по сравнению хочется остановиться на опубликованном в 2013 году Himabindu Samardhi, сравнивающим 47 пациентов в группе АСА и 23 пациента в группе СМ, период наблюдения составил 43-46 месяцев. Следует отметить, что по определенным признакам группы не были сопоставимы. Так, до операции, пациентов с ФК ХСН III/VI было больше в группе СА чем СМ 85% против 39% по отношению к общему количеству пациентов $p < 0.001$. Так же в группе СА было больше пациентов с синкопальными состояниями в анамнезе 57,5% против 17,4% в группе СМ $p = 0,002$. По результатам исследования госпитальная (30 дней) летальность в группе СА и СМ составила 0%(0) и 8,7%(2) соответственно $p = 0,105$. Интраоперационной летальности не было в обеих группах. Летальность в отдаленном периоде была так же сопоставима 4,3%(2) в группе СА и 17,4%(2) в группе СМ $p = 0,086$. Статистической разницы в снижении ФК ХСН и купировании симптоматики как внутри групп, так между группами не было. В обеих группах наблюдалось достоверное снижение градиента давления с 74 мм.рт.ст до 27 мм.рт.ст в группе АСА ($p < 0.001$) и с 76 мм.рт.ст до 13мм.рт.ст в группе миоэктомии ($p < 0,001$). Стоит отметить, что остаточный градиент давления в ВОЛЖ был выше в группе АСА. Разница в снижении количества пациентов с САМ синдромом была статистически значимой с 90% до 61% в группе АСА и с 80% до 20% в группе миоэктомии, достоверность различия составило 0,005. Количество реопераций по основному заболеванию составило 17% (8 пациентов), в группе СМ показаний к повторному хирургическому лечению не было. Имплантация постоянного водителя ритма после вмешательства потребовалось семи пациентам (15%) в группе аблации и трем (13%) в группе миоэктомии ($p = 1$), уже после окончания периода наблюдения трем пациентам из группы миоэктомии потребовалась имплантация ИКД. Интраоперационно, полный

АВ-блок возник только в группе аблации у двух пациентов, позже у одного из них диагностирован ДМЖП. Дефект перегородки закрыт окклюдером. В группе миоэктомии одному пациенту потребовалась реторакотомия по причине послеоперационного кровотечения, еще у одного пациента фиксирован эмболический инсульт в следствии ФП.

[Himabindu Samardhi, Darren L Walters, Christopher Raffel, Shruti Rateesh at. al., 2014].

Robert A. Leonardi опубликовал один из наиболее крупных мета-анализов сравнения АСА и СМ включивший 19 исследований АСА (2207 пациентов) и 8 исследований миоэктомии по Morrow (1887 пациентов). Автор указывает на не сопоставимые группы пациентов. Риск летальности в группах составила 0,021 в группе АСА и 0,018 человек/год в группе миоэктомии ($p=0,37$). Риск ВСС составил 0,003 и 0,004 соответственно ($p=0,36$). После статистического уравнивания групп риск ВСС в группе АСА был ниже 0,28 (95% ДИ 0,16 - 0,46) и 0,32 (95% ДИ 0,11 - 0,97) в группе миоэктомии. Следует отметить, что в мета-анализе отношение пациенто-лет было 51 в группе миоэктомии против 1266 ($p < 0,001$). Кроме этого средний возраст пациентов был больше в группе аблации 55, чем в группе миоэктомии 44 ($p < 0,001$), а толщина межжелудочковой перегородки до вмешательства больше 23мм против 21мм соответственно ($p < 0,001$). Функциональные показатели, по данным ЭхоКГ, были сопоставимы и не имели статистически значимой разницы [Robert A. Leonardi, MD; Evan P. Kransdorf at al., 2010].

Резюме

Данные различных исследований и мета-анализов, в том числе ведущих мировых клиник специализирующихся на лечении обструктивной формы ГКМП подтверждают сопоставимые отдаленные показатели летальности осложнений и функциональные показатели сердца после лечения обструкции ВОЛЖ. С другой стороны некоторые авторы ссылаются на более высокий риск ВСС, аритмологических осложнений требующих имплантации

постоянного водителя ритма или имплантируемого кардиовертера дефибриллятора в группе септальной аблации и более высокий риск госпитальных осложнений в группе миоэктомии. Не смотря на разделившиеся мнения подавляющее большинство авторов, ссылается на необходимость проведения проспективных рандомизированных исследований с целью более точной сравнительной оценки методов спиртовой септальной аблации и миоэктомии по Morrow в отдаленном периоде наблюдения. Стоит отметить, что результаты как СА, так и СМ в течении времени зависели не только от опыта, приобретаемого хирургами-операторами, но и от развития методов диагностики медикаментозного лечения. Так эхокардиография и катетеризация сердца определила точные показания к хирургическому вмешательству, позволило уточнить анатомию заболевания в каждом конкретном клиническом случае. Магнитно-резонансная томография – сравнительно более точный метод обследования позволил более точно оценивать результаты лечения, а так же патологическую анатомию подклапанных структур, что во многом определяет тактику лечения. Большой вклад в изменение результатов лечения в лучшую сторону сыграло и развитие сопряженных специальностей – аритмологии, анестезиологии, перфузиологии. В случае миоэктомии накопленный опыт позволил определиться не только с оптимальным доступом во время выполнения миоэктомии, но и определил оптимальный объем и геометрию иссечения гипертрофированного миокарда. При развитии спиртовой редукции было определено влияние анатомии септальной ветви, объема и скорости введения этанола на результаты процедуры и возможные осложнения.

С течением времени основные показатели безопасности и эффективности обеих процедур практически сравнялись в своих значениях. Стоит упомянуть хотя бы то, что за первые 10 лет выполнения СА, количество процедур сравнялось с количеством миоэктомий выполненных за 40 лет. Это может

говорить о том, что обе процедуры заслуживают внимания. Во многом результаты вмешательств зачастую сопряжены с опытом оператора. Многие авторы – приверженцы того или иного метода лечения заявляют о необходимости рандомизированных исследований по сравнению спиртовой редукции миокарда и миоэктомии по Morrow, с целью проведения сравнительной оценки результатов лечения в сопоставимых группах, определения оптимального подхода к выбору тактики хирургического лечения и определения предикторов возможных осложнений и низкой эффективности вмешательств.[10,47,76,77,78]

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Тема и руководитель исследования были одобрены на экспертном совете. Набор клинического материала проходил на базе центров интервенционной кардиологии и центра новых хирургических технологий ФГБУ «СФБМИЦ им. Акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ. Каждый включенный пациент был проинформирован об этапах, принципах и рисках исследования, каждым подписано информированное согласие. Набор клинического материала проводился с января 2012 года по декабрь 2014 года. Размер выборки рассчитывался на основе двух крупных нерандомизированных ретроспективных исследований (D. Sedahi et.al Journal of Cardiology 2015; Sorajja et.al, Circulation 2008) проведенных в клиниках специализирующихся на лечении целевой патологии (Mayo Clinic, США, Феникс-Аризона; Cleveland Clinic, США, Кливленд – Огайо и др.)

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

Критерии включения пациентов в исследование

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

подходящей для выполнения спиртовой редукции миокарда), независимо от толщины перегородки

Критерии не включения пациентов в исследование

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

Конечные точки

Первичная конечная точка (комбинированная)

Безопасность: осложнения в отдаленном послеоперационном периоде наблюдения - 12 месяцев (смертность, инсульт, желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков, рецидив обструкции выходного отдела левого желудочка, потребовавший повторного хирургического лечения), частота имплантации электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора, включая 30-дневные осложнения после оперативного вмешательства (Смертность, кровотечения, тампонада, инсульт, развития ЖТ/ФЖ), частота имплантации ЭКС/ИКД

Вторичные конечные точки:

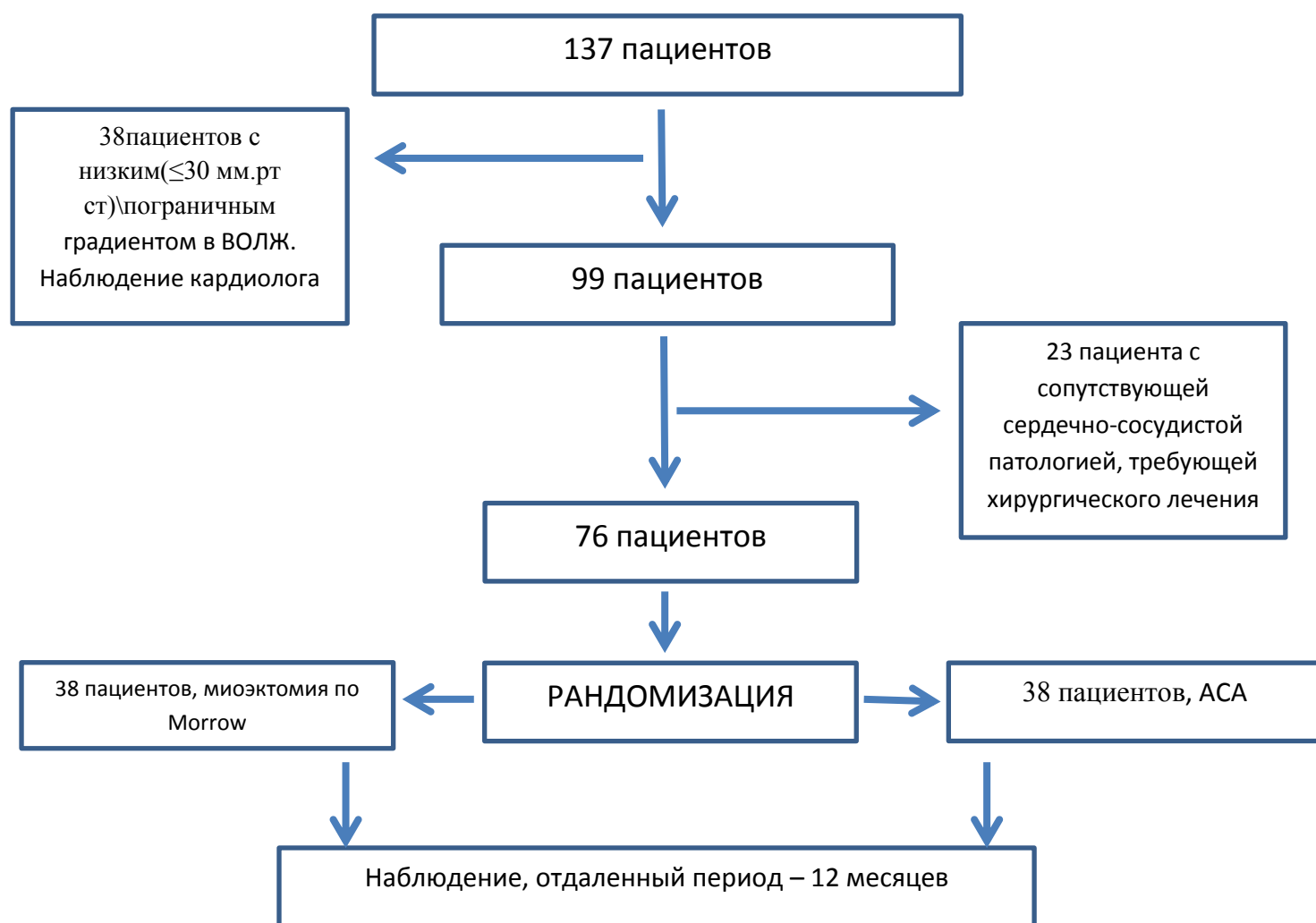
Эффективность: снижение градиента давления, клинико-функциональные (ЭхоКГ, контрастная МРТ) показатели, объем и масса зоны спиртиндуцированного повреждения и иссеченного миокарда

Эффективным снижением градиента давления ВОЛЖ считается снижение градиента давления до 30 или ниже мм.рт.ст состоянии покоя и/или 50 мм.рт.ст или ниже при нагрузке в по данным ЭхоКГ.

2.2 Общая характеристика клинического материала

Учитывая критерии включения и исключения, из 133 первично обратившихся пациентов было отобрано 76, рандомизированных на две равные группы по 38 пациентов. Рандомизация проводилась методом «конвертов», блоками. Схема с этапами отбора пациентов представлена на рисунке 13. В работе проведен анализ всех пациентов в группах спиртовой редукции миокарда (АСА) и группе миоэктомии по Morrow (СМ).

Рисунок 13. Дизайн исследования



Этапы клинического исследования

1. Предоперационный (отбор пациентов согласно критериям включения, рандомизация, предоперационное обследование)
2. Госпитальный послеоперационный (лечение пациентов согласно рандомизации с соблюдением условий исследования)
3. Отдаленный послеоперационный период (опрос пациентов – телефонный контакт, оценка отдаленных результатов лечения – госпитализация)

Исследование включало в себя следующие методы обследования:

1. Опрос
2. Осмотр
3. Общеклинические анализы
4. Электрокардиография
5. Трансторакальная эхокардиография
6. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением
7. Коронарография

Распределение методов исследования в этапах исследования

1. Предоперационный

- опрос
- осмотр
- электрокардиография
- трансторакальная ЭхоКГ
- МРТ с контрастным усилением

2. Госпитальный послеоперационный

- электрокардиография
- трансторакальная ЭхоКГ
- опрос

- осмотр
- общеклинические анализы
- коронарография

3. Отдаленный послеоперационный период

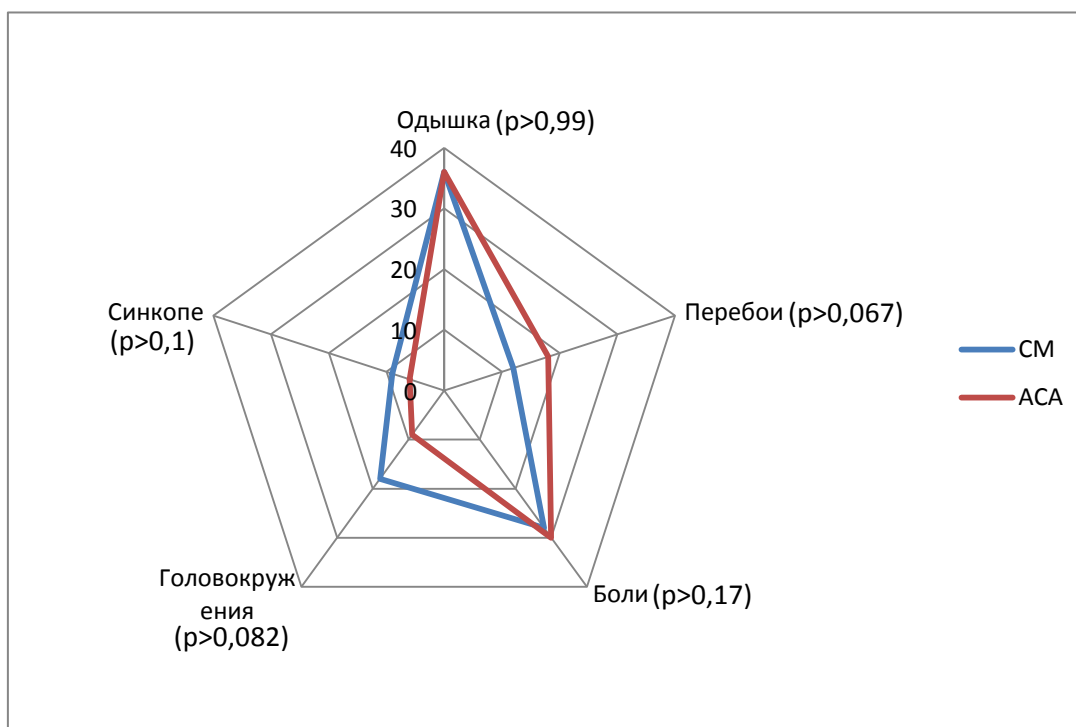
- опрос (6-12 месяцев)
- осмотр (12 месяцев)
- ЭхоКГ (12 месяцев)
- МРТ с контрастным усилением (12 месяцев)

Пациентам, подходившим к участию в исследовании, согласно критериям включения, было предложено участие в исследовании. Базовые характеристики пациентов предоставлены в таблице 2.

Клиническое состояние пациентов оценивалось по двум критериям – функциональному классу хронической сердечной недостаточности (классификация New-York Heart Assotiation, 1928 год) и основным жалобам, характеризующим гипертрофическую кардиомиопатию (одышка, кардиалгии, головокружения, синкопальные состояния и перебои в работе сердца) согласно рекомендациям - ACCF/АНА 2011 и ESC 2014.

По функциональному классу ХСН пациенты распределились следующим образом. В группе аблации ПФК – 12 пациентов (31,58%), III ФК – 24 пациента (63,16%), IV ФК - 2 пациентов (5,26%), в группе миоэктомии IФК – 4 пациента (10,53%), $p=0,06$; II ФК – 11 пациентов (28,95%), $p>0,99$; III – 22 пациента (57,89%), $p=0,17$; IV – 1 пациент (2,63%), $p=0,74$. Достоверной разницы в распределении функциональных классов среди пациентов между группами не было.

Рисунок 14. Схема распределения жалоб в группах до лечения.



Значимой разницы в возрасте так же не было, средний возраст в группе аблации составил $57 \pm 12,6$ лет, в группе миоэктомии $50,1 \pm 13,7$ лет, $p = 0,09$. В обеих группах преобладали женщины: 23(60,53%) в группе аблации и 26(68,42%) в группе миоэктомии, $p = 0,18$. Достоверной разницы в жалобах среди пациентов не было.

Все пациенты получали медикаментозное лечение включающее препараты рекомендованные ACCF/АНА 2014.

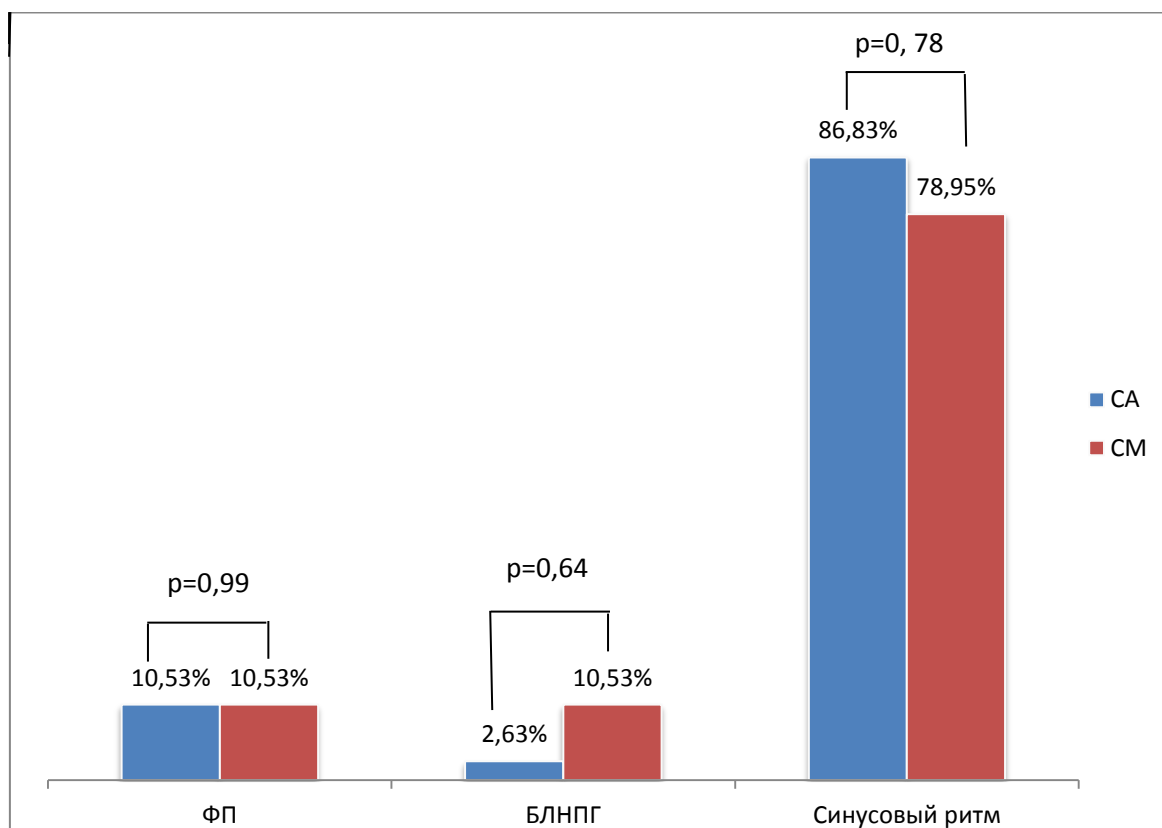
В большинстве случаев принимаемыми препаратами в обеих группах были β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, амиодарон, реже всего в лекарственную терапию был включен дизопирамид и ингибиторы (Таб. 3).

Таблица 3. Медикаментозная терапия у пациентов в группах.

Препарат/Группа	АСА n(%)	Миозектомия по Morrow n(%)
В-блокаторы	34(89,47)	32(84,21)
Блокаторы Са каналов	23(63,53)	26(68,41)
Амиодарон(Кордарон)	8(21,05)	14(36,84)
Дизопирамид	1(2,63)	2(5,26)
Ингибиторы АПФ	1(2,63)	0(0)

Электрокардиография проводилась в 6 грудных и 3 стандартных отведениях. По данным ЭКГ синусовый синусовый ритм был у 33 (86,83%) пациентов в группе АСА и у 30 (78,95%) в группе СМ. Неполная блокада левой ножки пучка Гиса была у 1(2,63%) в группе АСА и у 4(10,53%) пациентов в группе хирургического лечения. У 4(10,53%) в обеих группах была фиксирована фибрилляция предсердий (Рис. 10). Патологии АВ – соединения и желудочковых аритмий выявлено не было. Так же не было пациентов с ранее имплантированными ЭКС или ИКД. Достоверной разницы в количестве пациентов, как с нарушениями ритма, так и в случае с синусовым ритмом не было. Всем пациентам с сопутствующей фибрилляцией предсердий во время открытого хирургического вмешательства выполнялась процедура радиочастотной аблации.

Рисунок 15. Характеристика электрокардиограмм пациентов в группах.



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

Трансторакальное эхокардиографическое исследование выполнялось по стандартной методике на аппаратах Philips и General Electric. Все показатели измерялись в 2-х и 4-х камерных позициях, использовался алгоритм Тейхольца в вычислении объёма камер и фракции выброса. [Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA, Ommen SR, Rihal CS, Gersh, 2008]

Алгоритм расчета фракции выброса Тейхольца:

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

Таблица 4. Основные показатели пациентов в группах до лечения.

Параметр	АСА	Миоэктомия	P
Возраст, лет	57±12,6	50,1± 13,7	0,09
Пол М/Ж, n	15/23	12/26	0,18
I ФК, n(%)	0(0%)	4(10,53%)	0,06
II ФК, n(%)	12(31,58%)	11(28,95%)	>0,99
III ФК, n(%)	24(63,16%)	22(57,89%)	0,17
IV ФК, n(%)	2(5,26%)	1(2,63%)	>0,99

Жалобы			
Стенокардия, n(%).	30(78,95)	28(73,68)	0,17
Одышка, n(%).	36(94,74)	36(94,74)	>0,99
Перебои, n(%).	18(47,37)	12(31,58)	0,067
Головокружения, n(%).	9(23,68)	18(47,37)	0,082
Синкопальные состояния, n(%).	6(15,79)	9(23,68)	0,1
ЭхоКГ			
ГД, Torr	90,04±18,83	80,9±13,2	0,2
ФВ ЛЖ, %	73,0±3,97	75,14±4,16	0,7
МЖП, мм	2,23±0,33	2,58±0,21	0,5
ЗСЛЖ, мм	1,64±0,32	2,2±0,48	0,18
Гипертрофия концентрическая/ ассиметричная	17/21	17/21	>0,99
КДО, мл	80,20±24,75	76,3±22,4	0,17
КСО, мл	20,55±5,08	16,08±6,84	0,06
SAM-синдром, n(%)	6(15,79)	8(21,05)	0,6
Митральная недостаточность			
0 степень, n	0	0	N/A
I степень, n	15	13	0,17
II степень, n	20	22	0,17
III степень, n	3	3	N/A
МРТ			
Толщина МЖП	2,18±0,51	2,34±0,5	0,18
Толщина ЗСЛЖ	1,71±0,56	2,14±0,79	0,01
Масса миокарда, гр	183,54±70,7	199,66±75,49	0,3
Фиброз, наличие очагов, n(%)	8(21,05)	3(7,89)	0,04
Гипертрофия папиллярных мышц, n(%)	8(21,05)	3(7,89)	0,04
КСО, мл	39,99±20,61	36,77±8,2	0,38
КДО, мл	138,1±34,11	128,7±15,96	0,18
ФВ ЛЖ, %	74,09±7,34	70,97±7,37	0,04
HCM Risk-SCD, %	3,74	3,67	0,74

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

По данным ЭхоКГ значения КДО и КСО были ниже нормы. Достоверной разницы в гемодинамических и функциональных показателях по данным ЭхоКГ не было. То же можно сказать о клинических показателях у пациентов. Полный перечень сравниваемых показателей у пациентов в группах отражен в таблице 4.

Данные МРТ показали сопоставимые данные в группах по большинству сравниваемых параметров.

Необходимо отметить, что некоторые авторы опираются на показатели МРТ, как зарекомендовавшим себя более точным методом диагностики у пациентов с ГКМП [Robbert C. Steggerda, Christiane A. Geluk, Wessel Brouwer, 2008]. Всем пациентам выполнялось МРТ с контрастным усилением на установке PHILIPS, 1,5 Тесла. Вычисление показателей выполнялся аппаратным способом с использованием лицензированного программного обеспечения. Определение очагов фиброза выполнялось в стадии позднего контрастирования миокарда (Late enhancement).

Стоит отметить, что пациентов с гипертрофией папиллярных мышц и наличием очагов фиброза было одинаково больше в группе СА, $p=0,04$. Некоторые количественные показатели МРТ, достоверно отличавшиеся между группами – толщина задней стенки левого желудочка, $1,71\pm 0,56$ мм в группе СА и $2,14\pm 0,79$ мм в группе миоэктомии, $p=0,01$, а также фракция выброса левого желудочка $74,09\pm 7,43$ мл в группе СА и $70,97\pm 7,37$ мл в группе миоэктомии, $p=0,04$.

Всем пациентам перед вмешательством выполнялась селективная коронарография по классической методике. Через интродьюсер 6 Fr, установленный в правую лучевую артерию поочередно выполнялась катетеризация левой и правой коронарных артерий. Введением контрастного вещества, от руки в объёме 8-10 мл. При выполнении коронарографий использовались стандартные проекции. По результатам коронарографий у всех пациентов первая септальная ветвь отходила от передней нисходящей артерии. Диаметр септальных ветвей и зона кровоснабжения подходили для выполнения спиртовой редукции миокарда у всех пациентов. Коронарной патологии не было выявлено ни у одного пациента.

Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением в отдаленном послеоперационном периоде (12 месяцев) была выполнена у 36 пациентов в группе миоэктомии и у 27 пациентов в группе АСА.

Определение массы редуцированного миокарда после выполнения АСА проводилось по результатам МРТ с контрастным усилением у 27 пациентов в отдаленном послеоперационном периоде. Все исследования выполнялись с использованием гадолиний-контраста. Далее ручным способом по короткой оси сердца выделяли границу дефекта перфузии миокарда с целью выделения зоны спиртидуцированного повреждения. Определялся объем поврежденного миокарда с последующим вычислением условной «потери массы» миокарда МЖП. В первую очередь была суммирована площадь миокарда с дефектом перфузии МЖП во всех срезах. При умножении полученной общей суммы на толщину среза (величина постоянная), была получена величина расчетного объема спиртиндуцированного повреждения миокарда. Исходя из того что, 1 см³ соответствует 1 гр, величину полученного объема миокарда умножали на коэффициент массы и получали предполагаемую массу инфарктированного миокарда. Вычисление постоянной массы 1см³ миокарда производилось по стандартной физической формуле вычисления плотности с известными массой и объемом иссеченного миокарда при выполнении миоэктомии.

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

2.3 Технологическая карта процедур

Всем пациентам, после рандомизации выполнялась миоэктомия по Morrow, либо спиртовая редукция миокарда.

Спиртовая редукция миокарда

Спиртовая редукция миокарда выполнялась по стандартной методике.

Первым этапом выполнялась артериальная пункция, в 100% случаев это была правая лучевая артерия, устанавливался интродьюсер 6 French. Затем выполнялась пункция правой подключичной артерии. После установки интродьюсера надключичным доступом, через верхнюю полую вену в

полость правого желудочка устанавливался электрод для временной стимуляции ритма. Частота навязываемого ритма составляла 70-80 импульсов в минуту. Во всех случаях стимуляция выполнялась в режиме DDD. Во всех случаях проводилось тестирование работы временного ЭКС, контроль проводился с помощью кардиомонитора. Через лучевую артерию был проведен проводниковый катетер 6 Fr, размер плеча катетера составлял 3,5-4,0. После установки катетера в устье ствола левой коронарной артерии, в первую септальную ветвь был заведен проводник для вмешательств на коронарных артериях толщиной 0,014 дюйма. Длина проводника составляла 190, либо 300 см. По проводнику в септальную ветвь проводился двухпросветный (over the wire) баллонный катетер. После удаления проводника из баллонного катетера баллон раздувался давлением 6-8 атмосфер. Проводился контроль отсутствия затеков в переднюю нисходящую артерию путем введения в основной просвет баллонного катетера 2-3 мл контрастного вещества. Ведение спирта выполнялось в условиях навязанного ритма с частотой 70-80 импульсов в минуту под внутривенным обезболиванием. Объем введенного спирта составил $2,32 \pm 0,95$ мл. Время введения рассчитывалось как 0,1 мл в течение 30-40 секунд. Во всех эндоваскулярных процедурах введение спирта выполнялось в первую септальную ветвь. Экспозиция с раздутым баллоном после введения спирта составила $7,42 \pm 1,29$ минут. После дефляции баллона выполнялся контроль сосудистого русла бассейна левой коронарной артерии с целью исключения диссекций, «подтекания» спирта. После вмешательства пациенты были переведены в отделение реанимации для динамического наблюдения. Средний срок нахождения в реанимации составил $1,34 \pm 0,93$ суток. Основные характеристики вмешательства представлены в таблице 5.

Таблица 5. Основные характеристики процедуры АСА у пациентов с ГКМП

Показатель	Среднее
Время вмешательства, мин	$75,39 \pm 18,09$
Подключичный венозный доступ (ЭКС), n	38(100%)

Доступ a.radialis (процедура), n	38(100%)
Флюорографическое время, мин	15,49±6,20
Количество контрастного вещества, мл	112,36±43,02
Диаметр баллона, мм	2,21±3,34
Длина баллона, мм	9,55±2,59
Количество этанола, мл	2,32±0,95
Градиент давления 2-3-е сутки после вмешательства ЭхоКГ, мм.рт.ст	30,0±21,7
Удачная венозная пункция	38(100%)
Удачная артериальная пункция	38(100%)
Время экспозиции, мин	7,42±1,29
Время пребывания в реанимации	1,34±0,93
Время в стационаре	9,6±3,12

Всем пациентам интродьюсер был удален в операционной, после окончания вмешательства, наложена давящая повязка на 12 часов. Общее пребывание пациентов в стационаре составило 9,6±3,12 дней.

Миозектомия по Morrow

Миозектомия по Morrow проводилась с использованием стандартной методики. Применялся стандартный инструментарий и приборы обеспечения (хирургические, анестезиологические, перфузионные). Операция выполнялась под общим обезболиванием и интубационным наркозом. Для ингаляционного наркоза использовался препарат Sevoflurane, BAXTER HEALTHCARE Corp. (США)

Доступ к сердцу выполнялся стандартным методом. Разрез кожи выполнялся с использованием анатомических ориентиров – яремная вырезка сверху, мечевидный отросток снизу. После разреза кожи края раны коагулированы. Выполнена пальцевая ревизия раны за грудиной. С использованием стернотомы выполнен распил грудины. Края раны коагулированы, покрыты хирургическим воском. Перикард, вскрыт Т-образным разрезом, его края

взяты на держалки. Канюляция проводилась в переднюю поверхность восходящей аорты и отдельно в верхнюю и нижнюю полую вены. Далее устанавливался дренаж в правую верхнедолевую легочную вену. Кардиоплегия выполнялась в корень аорты, использовался раствор Custodiol® (Dr Kohler Pharma, Alsbach-Hahnlein, Germany), объемом 2000-2500 мл. У всех пациентов миоэктомия выполнялась трансаортальным доступом. Операции выполнялись в условиях нормо- и гипотермии. Визуально выполнялась оценка степени обструкции. Для лучшей визуализации и защиты правой коронарной створки использовался аортальный ретрактор Росса. Так же в ряде случаев выполнялась пальцевая ревизия гипертрофированного участка перегородки. После ревизии на комиссуры аортального клапана накладывались швы-держалки. При выполнении резекции миокарда выполняется поочередная частичная резекция с предварительным прошиванием каждого участка иссечения с целью лучшего контроля. Объем иссечения определяется степенью гипертрофии. В несколько этапов отсекаются прямоугольные блоки. Ориентирами при иссечении МЖП служат середина правой коронарной створки аортального клапана – слева (проекция расположения проводящих путей), свободная стенка левого желудочка - справа. Иссечение выполняется строго по направлению к верхушке, резидуальная толщина МЖП после иссечения должна составлять не менее 10 мм [Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Фоменко М.С., 2015]. После выполнения иссечения перегородки при необходимости выполнялась резекция папиллярных мышц второго порядка, продольная резекция папиллярных мышц, если их толщина была более 15мм. Так же выполнялось иссечение аномальных хорд и папиллярных мышц.

В связи с выраженной гипертрофией папиллярных мышц, в двух случаях потребовалась имплантация искусственного клапана сердца в митральную позицию. Имплантация клапана осуществлялась по стандартной методике трансатриальным доступом, разрез выполнялся вдоль борозды Ватерстоуна.

Клапан фиксировался в митральную позицию 12-ю узловыми швами на прокладках. В имплантации использовались механические протезы митрального клапана фирмы Оп-х.

Аорта ушивалась двурядным матрасным швом, выполнялась профилактика воздушной эмболии. Рана ушивалась послойно с этапным выполнением электрокоагуляции и обработки антисептиком. После операции пациенты были переведены в отделение реанимации для динамического наблюдения. Время пребывания в реанимации составило $2,44 \pm 1,03$ дней, таб.6 [Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Фоменко М.С., 2015].

Таблица 6. Основные интраоперационные характеристики миозэктомии по Morrow.

Показатель	Среднее
Время вмешательства, минут	$218,26 \pm 47,84$
Время окклюзии аорты, минут	$77,63 \pm 24,12$
Время ИК, минут	$108,05 \pm 33,34$
Восстановление ритма ЭДС n(%)	11(28,95)
Градиент давления 2-3-е сутки после вмешательства ЭхоКГ, Torr.	$15,72 \pm 6,2$
Время пребывания в реанимации, дней	$2,44 \pm 1,03$
Время в стационаре, дней	$22,68 \pm 5,11$

С целью определения эффективности процедуры всем пациентам было выполнено исследование ГД на 2-3 сутки после вмешательства методом ЭхоКГ. Все пациенты были выписаны в хорошем состоянии, с рекомендациями по ведению образа жизни и принимаемым препаратам.

2.4 Статистический анализ

Первичная конечная точка является комбинированной, рассчитана на основании двух крупных исследований в данной области D. Sedahi и соавторов (Journal of Cardiology 2015). В исследование по сравнению АСА и миозэктомии по Morrow было включено 177 пациентов. По результатам риск

летальности СА составил 0,61 в год, что было сопоставимо с общей популяцией ($p = 0,48$). результаты миоэктомии показали себя хуже, риск составил 1,4, что было выше в сравнении с общей популяцией $p=0,005$. Имплантация постоянного водителя ритма потребовалась в 7,7% случаев группе АСА и 6,4% в группе миоэктомии, что не имело достоверной разницы. Летальных исходов в группе аблации за тридцатидневный послеоперационный период не было, в группе миоэктомии составила 2,9%. В отдаленном периоде 27% пациентов после АСА потребовалась имплантация ИКД, в группе миоэктомии лишь 2,9%. Общий процент послеоперационных событий составил в группе 38,7% в группе АСА и 11,7% в группе миоэктомии. Летальность в отдаленном послеоперационном периоде в группе АСА составила 2%, в группе миоэктомии 3% [Daniel Sedehi, Gherardo Finocchiaro, Yen Tibayan, Jeffrey Chi, Aleksandra Pavlovic, 2015].

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

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

Выполнялся проспективный набор клинического материала, по 38 пациентов в каждую группу, согласно рассчитанному sample size. Рандомизация

проводилась исследователем с использованием метода «конвертов», блоковой схемой. В группы были включены пациенты согласно критериям. Количественные признаки представлены, как арифметическое среднее $\pm$ SD (стандартное отклонение) в случае нормального распределения. Качественные признаки представлены в виде чисел, отражающих количественное содержание признака в группе, и процентном отношении от общего количества пациентов взятого за 100%. Для сравнения качественных признаков использовался метод χ^2 . Сравнение количественных переменных выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента или F-критерия Фишера. Оценка свободы от осложнений выполнялась с использованием лог-ранк теста, что графически отображалось в графике Каплана – Майера. Регрессионный анализ Кокса использовали для оценки вероятности риска осложнений. Корреляционная зависимость рассчитана с использованием коэффициента Пирсона. Все представленные значения p основаны на двустороннем тесте, и $p < 0,05$ считалось достоверным. Для проведения статистического анализа использовались программы «STATISTICA для Windows Версия 10.0» (Statsoft, Inc, США), Microsoft Windows Excel 2010.

ГЛАВА III

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

3.1 Оценка 30-дневных осложнений

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

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

В группе миоэктомии на госпитальном этапе фиксирован один (2,63%) случай инсульта в раннем послеоперационном периоде. По данным МРТ причиной стала микроэмболия. Пациент был оставлен в палате реанимации для динамического наблюдения. В течение 5 дней неврологическая симптоматика была купирована, при выписке отмечался незначительный неврологический дефицит проявляющийся нарушении когнитивных функций с положительной динамикой и прогнозом на полное восстановление.

У одного пациента возник ишемический инсульт в следствии микроэмболии. Неврологическая симптоматика была купирована на 4-е сутки после вмешательства. Пациент выписан на 10-е сутки без неврологической симптоматики. Желудочковые тахикардии в группе миоэктомии были у двух пациентов. В одном случае эпизод фибрилляции желудочков возник в раннем послеоперационном периоде в условиях реанимации. Был купирован ЭДС, двукратно, силой тока 100 Дж и 120 Дж. Еще у одного пациента после перевода в палату отделения развилась неустойчивая желудочковая

тахикардия с частотой 150-180 ударов в минуту, купирована медикаментозно. Оба пациента выписаны из стационара с соответствующими рекомендациями.

Имплантация ЭКС в течение 30 дней после хирургического вмешательства потребовалась одному пациенту по причине полной АВ-блокады. Был имплантирован 2-х камерный, адаптивный электрокардиостимулятор фирмы Medtronic. Частота навязываемого ритма установлена на уровне 70 импульсов в минуту. Еще одному пациенту из группы СМ был имплантирован ИКД в связи с эпизодами фибрилляции желудочков. Пациент обратился за помощью в приемно - поликлиническое отделение ФГБУ «СФБМИЦ им. Акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ через 7 дней после выписки из стационара с жалобами на перебои в работе сердца, эпизоды учащенного сердцебиения, сопровождающиеся головокружением. В течение недели пациенту был имплантирован ИКД.

В группе спиртовой аблации в одном случае имела место тампонада. В первые сутки после выполнения АСА было отмечено падение показателей гемодинамики. По данным ЭхоКГ выявлена жидкость в полости перикарда 1,5-1,7мм. Выполнена пункция перикарда по Марфану, удалено 400 мл геморрагической жидкости. Пациентка выписана из стационара на 12 сутки в хорошем состоянии.

Имели место два эпизода ЖТ 5,26%, оба возникли в палате реанимации, купированы медикаментозно.

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

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

Общее количество 30-дневных осложнений включивших все перечисленные эпизоды в группе миоэктомии составило 5 пациентов (13,16%), в группе спиртовой редукции миокарда у 14 пациентов (36,84%), разница в общем количестве осложнений являлась статистически значимой.

Таблица 7. Осложнения в группах 30-дневный период

ОСЛОЖНЕНИЕ	АСА n(%)	СМ n(%)	p
Инсульт/ Тампонада	2(5,26%)	1(2,63%)	0,82
Рецидив/Реоперация	0	0	N/A
ФЖ/ЖТ	2(5,26%)	2(5,26%)	N/A
Имплантация ЭКС/ИКД	8(21,05%)	2(5,26%)	0,02
Летальные исходы	1(2,63%)	0	0,91
30-дневные осложнения	13(34,21%)	5(13.16%)	0,01

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

3.2 Оценка эффективности лечения в ближайшем послеоперационном периоде

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

При сравнении времени пребывания в палате реанимации и общее количество койко-дней пациенты после ТКСа находились в стационаре значительно меньше - дней, чем пациенты после миоэктомии, что связано с

большим объемом вмешательства. Количество дней в отделении реанимации в группе ТКСа в среднем составило $1,34 \pm 0,93$ дня, в группе $2,44 \pm 1,03$ дней $p < 0,001$. Общее количество дней в стационаре составило 10 ± 4 дней в группе АСа и 23 ± 8 дней в группе СМ, $p < 0,001$.

Подводя итог, можно сказать, что при сравнении основного критерия эффективности спиртовой редукции миокарда и миозектомии по Morrow, обе процедуры являются достоверно эффективными в сравнении с результатами дооперационного обследования. Несмотря на это, градиент давления после АСа был достоверно выше, чем у пациентов в группе миозектомии, что скорее связано с ограниченностью зоны редукции особенностями кровоснабжения первой септальной ветви передней нисходящей артерии, постаблационным отеком и последствиями спиртиндуцированного повреждения.

Клинический пример 1

Пациентка К. 72 года. Диагноз: Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия. Умеренная недостаточность митрального клапана. Гипертоническая болезнь III стадии. Степень АГ 3. Риск 4. ХСН II А ст. ФК III. Синкопальные состояния. Поступила с жалобами на сдавливающие боли за грудиной, одышку, возникающие при физических нагрузках ниже обычного уровня, потери сознания без предвестников в течение последних трех лет. По данным ЭхоКГ достоверных зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Сократительная функция ЛЖ не снижена. Выраженная концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, толщина МЖП - $2,0-2,2$ см, толщина боковой стенки - $1,7$ см. Признаки обструкции ВОЛЖ с пиковым систолическим градиентом в покое - $68-77$ мм рт.ст., после нагрузки повышается до 94 мм рт.ст.. ФВ левого желудочка 75% . По данным коронарографии патологии не выявлено. Пациентке выполнена спиртовая редукция миокарда, в первую септальную ветвь было введено 1 мл 96% этанола, во вторую септальную ветвь было введено 1 мл 96% этанола. По данным тензиометрии отмечается снижение градиента давления в ВОЛЖ с 70 до 40 мм.рт.ст.. При выполнении контрольного ЭхоКГ исследования пиковый систолический градиент на уровне ВОЛЖ составил $25 - 27$ мм рт.ст. Сократительная функция миокарда ЛЖ не снижена. ФВ левого желудочка 70% . По данным МРТ с контрастным усилением при выписке выявлено Клапаны: митральная регургитация, на задней створке локальное

уплотнение до 3мм. Ускорение потока в области ВОЛЖ во время систолы между створкой митрального клапана и МЖП. Локальная сократимость ЛЖ: акинез 2,3 сегментов, гипокинез 9 сегмента. Небольшой дефект перфузии в 3 сегменте. При отсроченном сканировании: накопление в 2 и, частично, в 3 и 9 сегментах.

Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии. При контрольном звонке, родственники сообщили о смерти пациентки через 14 дней после выписки из стационара. Смерть наступила внезапно. Вероятнее всего имела место ВСС в следствии ФЖ.

Данный клинический пример интересен тем, что не смотря на относительно благополучные результаты ЭхоКГ, по данным МРТ было выявлено сохранение обструкции ВОЛЖ, а так же наличие SAM синдрома у данной пациентки. Не смотря на положительный прогноз, долгосрочной выживаемости по данному заболеванию наступила ВСС. Это свидетельствует о том, что при лечении необходимо выполнение МРТ сердца с контрастным усилением в связи с большей точностью метода в сравнении с ЭхоКГ. Кроме этого необходима оценка риска ВСС и после лечения с целью более достоверной оценки риска ВСС в отдаленном послеоперационном периоде.

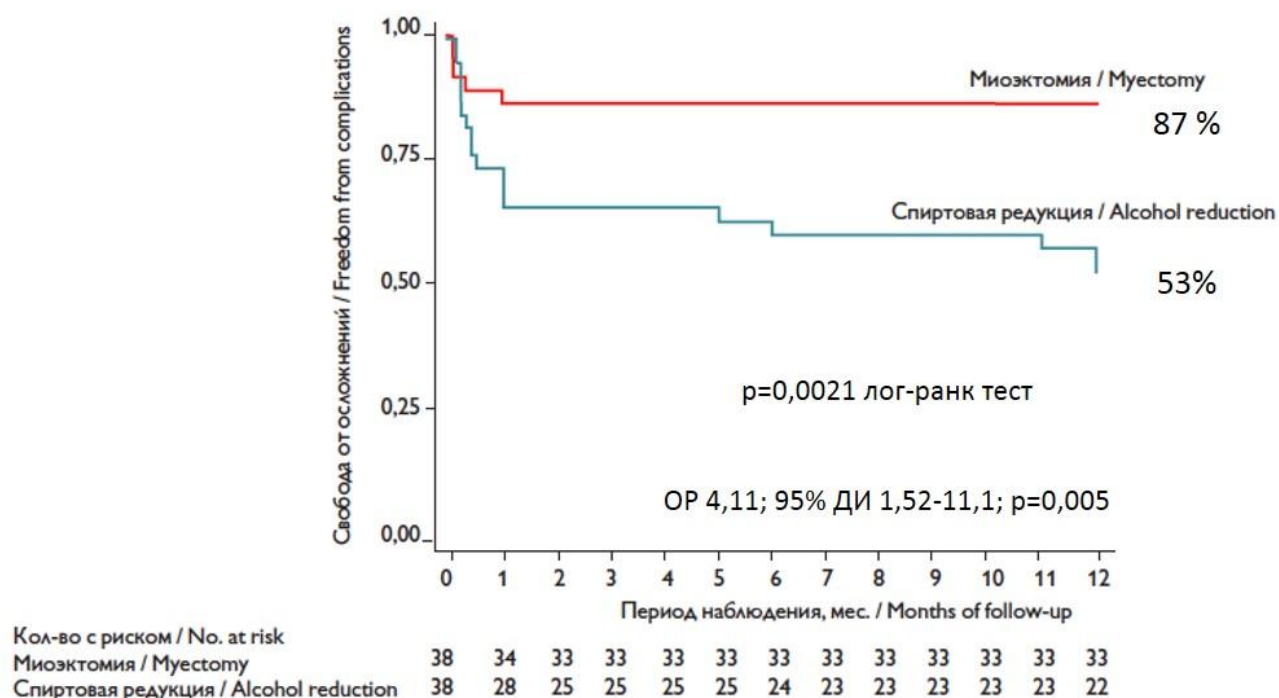
ГЛАВА IV

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

4.1 Оценка безопасности отдаленном послеоперационном периоде

Через 12 месяцев после оперативного лечения 5 (13%) пациентов в группе миозэктомии по Morrow и 18 (47%) в группе спиртовой редукции достигли первичной конечной точки ($p = 0,0021$; лог-ранк тест; ОР 4,11; 95% ДИ 1,52–11,1; $p = 0,005$, регрессионный анализ Кокса). Отсутствие осложнений у пациентов в течении периода наблюдения представлено в графике Каплана–Майера у пациентов двух групп в течение периода наблюдения, рис. 16.

Рисунок 16. Отсутствие осложнений у пациентов в группах в течение периода наблюдения

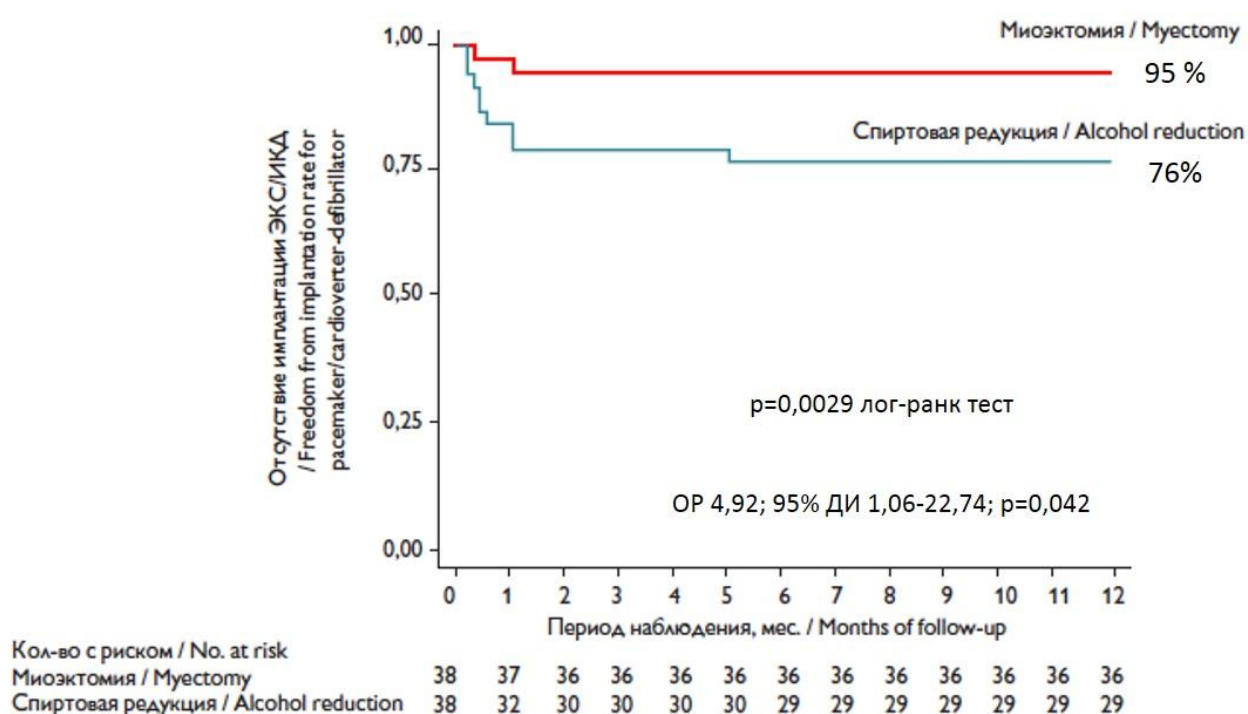


Таким образом отсутствие осложнений в отдаленном послеоперационном периоде было у 87% пациентов в группе миоэктомии и у 53% пациентов в группе спиртовой редукции, $p=0,0021$.

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

При оценке параметров безопасности комбинированной первичная конечная точка наиболее частой причиной достижения первичной конечной точки являлась имплантация электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора (лог-ранк тест; $p=0,0029$; регрессионный анализ Кокса: ОР 4,92; 95% ДИ 1,06–22,74; $p=0,042$), рис. 17.

Рисунок 17. Отсутствие имплантации кардиовертера - дефибриллятора(ИКД)/электрокардиостимулятора(ЭКС) в группах за период наблюдения (12 мес.)



Общее количество осложнений, как и имплантации ЭКС/ИКД было больше в группе спиртовой редукции, что отражено в числовом и процентном соотношении в таблице 8.

Таблица 8. Структура осложнений в группах в течение периода наблюдения (12 мес.)

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

4.2 Оценка рисков развития осложнений

По данным многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса, предиктором осложнений являлись толщина межжелудочковой перегородки более 3см, что соответствует всем международным рекомендациям по лечению гипертрофической кардиомиопатии, и очаги фиброза в гипертрофированном миокарде, что еще раз доказывает необходимость проведения МРТ с контрастным усилением с целью оценки возможных рисков осложнений и прогноза в долгосрочном периоде. В табл.9 представлены данные однофакторного и многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса.

Таблица 9. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, демонстрирующая влияние переменных на безопасность двух методов лечения

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

4.3 Сравнение клинико-функциональных показателей в отдаленном периоде

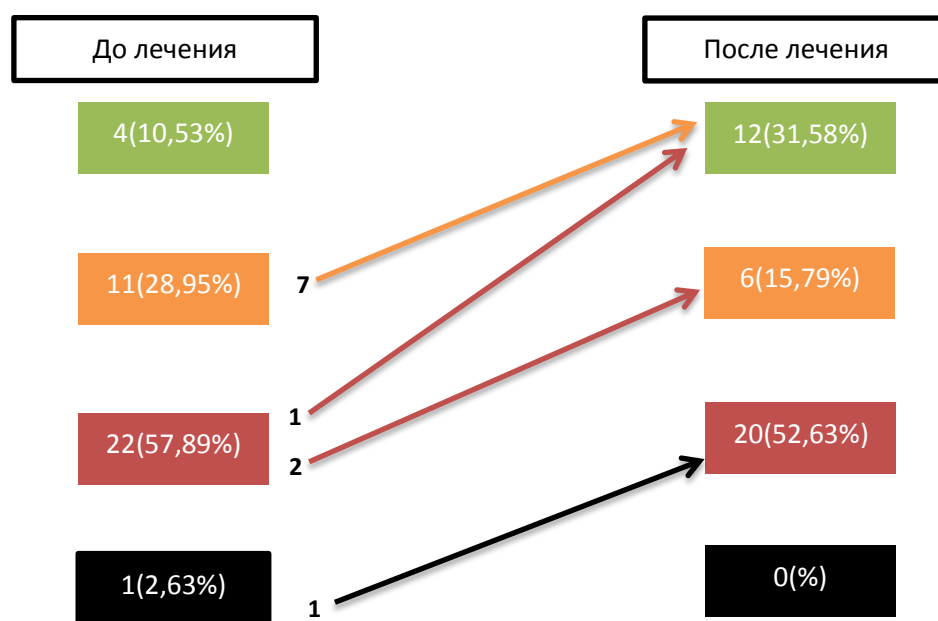
В обеих группах сравнение клинической эффективности проводилось по результатам наличия основных жалоб у пациентов, характерных для ГКМП и ФК ХСН согласно NYHA. С целью оценки функционального состояния сердца и ремоделирования левого желудочка всем пациентам через 12 месяцев было выполнено ЭхоКГ, ЭКГ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

Оценка отдаленных результатов лечения в группе миозектомии.

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

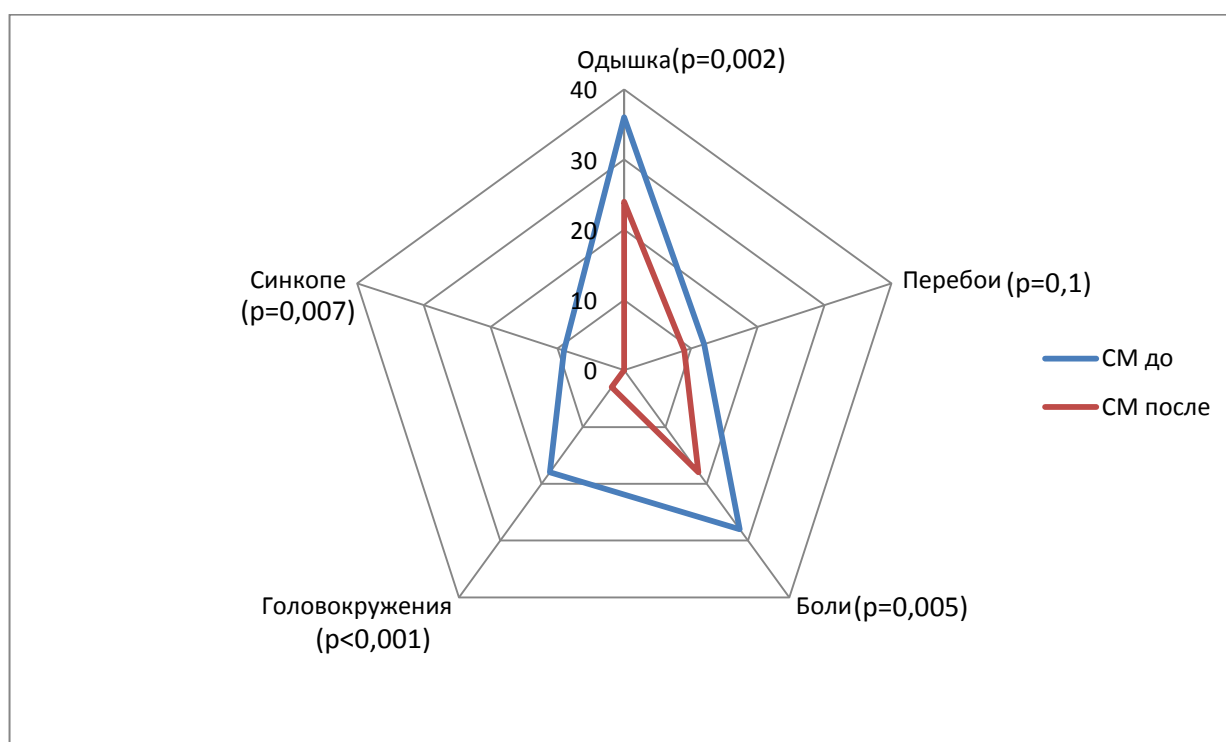
свидетельствует не только о незначительном улучшении состояния больных, сколько об улучшении ФК у пациентов имевшим IV ФК ХСН до операции. Количество пациентов с II ФК ХСН сократилось с 11(28,95%) до 6(15,79%) пациентов. Отмечается значительное увеличение пациентов с I ФК ХСН с 4(10,53%) до 12(31,58%) пациентов. Разница ФК ХСН была оценена с использованием Wilcoxon test, по результатам которого была достоверная разница изменения ФК ХСН в лучшую сторону. Схема изменений ФК ХСН у пациентов в группе СМ представлена на рисунке 18.

Рисунок 18. Распределение ФК ХСН(NYHA) в группе миоэктомии по Morrow после лечения в отдаленном периоде.



Улучшение клинического состояния пациентов так же отмечалось в уменьшении количества жалоб, что отражено на рисунке 19.

Рисунок 19. Распределение жалоб в группе миоэктомии по Morrow до операции и отдаленном периоде наблюдения.



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

По данным ЭхоКГ градиент давления через 12 месяцев в группе СМ составил $10,24 \pm 2,37$ мм.рт.ст., что было достоверно ниже ГД до вмешательства $80,9 \pm 13,2$ мм.рт.ст., ($p<0,001$). Так же по данным ЭхоКГ отмечается достоверное увеличение КДО с $66,3 \pm 22,4$ до $83,92 \pm 2,56$ мл, ($p<0,001$) и КСО с $16,08 \pm 6,84$ до $29,63 \pm 12,91$ мл ($p<0,001$), что свидетельствует об увеличении

полости ЛЖ. Не смотря на снижение фракции выброса с $75,1 \pm 4,1$ мл до $65,07 \pm 7,74$ мл ($p < 0,001$), ее значения остались в пределах нормы. Толщина МЖП составила $1,94 \pm 0,26$ мм при исходной $2,58 \pm 0,21$ ($p < 0,001$). Уменьшение толщины ЗСЛЖ с $2,1 \pm 0,7$ до $1,78 \pm 0,67$ ($p < 0,001$), скорее, связано с уменьшением компенсаторной гипертрофии миокарда. SAM синдром отсутствовал у всех пациентов в отдаленном периоде наблюдения $p = 0,01$.

Таблица 10. Сравнение клинико-функционального состояния пациентов в группе миоэктомии до операции и в отдаленном периоде наблюдения.

Параметр	Миоэктомия до	Миоэктомия после	p
I ФК, n(%)	4(10,53)	12(31,58)	0,003
II ФК, n(%)	11(28,95)	6(15,79)	0,02
III ФК, n(%)	22(57,89)	20(52,63)	0,002
IV ФК, n(%)	1(2,63)	0(0)	>0,99
Жалобы			
Стенокардия, n(%)	28(73,68)	18(47,37)	0,005
Одышка, n(%)	36(94,74)	24(63,16)	0,002
Перебои, n(%)	12(31,58)	9(23,68)	0,1
Головокружения, n(%)	18(47,37)	3(7,89)	<0,001
Синкопальные состояния, n(%)	9(23,68)	0(0%)	0,007
ЭхоКГ			
ГД, Torr	$80,9 \pm 13,2$	$10,24 \pm 2,37$	<0,001
ФВ ЛЖ, %	$75,14 \pm 4,16$	$65,07 \pm 7,74$	<0,001
МЖП, мм	$2,58 \pm 0,21$	$1,94 \pm 0,26$	<0,001
ЗСЛЖ, мм	$2,2 \pm 0,48$	$1,8 \pm 0,4$	<0,001
КДО, мл	$66,3 \pm 22,4$	$83,92 \pm 2,56$	<0,001
КСО, мл	$16,08 \pm 6,84$	$29,63 \pm 12,91$	<0,001
Митральная недостаточность			
0 степень, n	0	5	0,04
I степень, n	13	24	0,003
II степень, n	22	8	0,009
III степень, n	3	1	0,17
SAM-синдром, n(%)	8(21,05)	0	0,01
МРТ			
Толщина МЖП	$2,34 \pm 0,5$	$1,98 \pm 0,59$	0,006
Толщина ЗСЛЖ	$2,14 \pm 0,79$	$1,75 \pm 0,69$	0,028
Масса миокарда, гр	$199,66 \pm 75,49$	$172,51 \pm 62,94$	0,098
КСО, мл	$36,77 \pm 8,2$	$40,43 \pm 9,61$	0,086
КДО, мл	$128,7 \pm 15,96$	$123,95 \pm 24,25$	0,33
ФВ ЛЖ, %	$70,97 \pm 7,37$	$66,17 \pm 6,99$	0,005

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

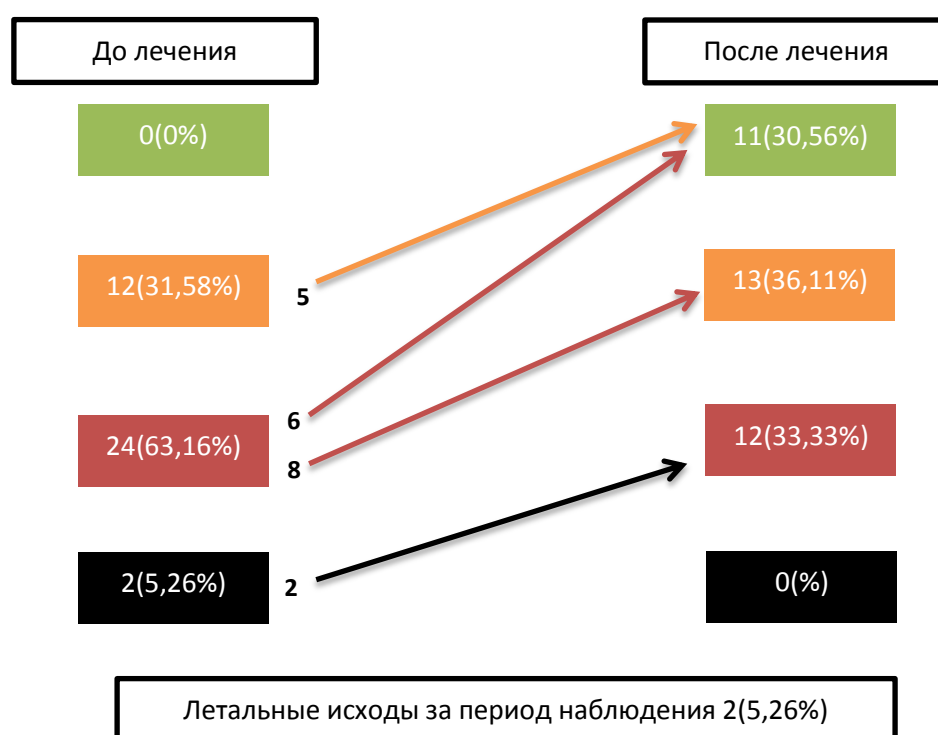
Результаты обследования методом МРТ в общем не противоречили данным ЭхоКГ. Стоит отметить статистически не значимое снижение КДО в сравнении с исходным $128,7 \pm 15,96$ мл до $123,95 \pm 24,25$ мл ($p=0,33$), так же отмечалась меньшее снижение ФВ по результатам МРТ $70,97 \pm 7,37$ мл до $66,17 \pm 6,99$ мл ($p=0,005$), в отличие от тех же показателей по данным ЭхоКГ. Уменьшение толщины МЖП с $2,34 \pm 0,5$ мм до $1,98 \pm 0,59$ мм, $p=0,006$ и ЗСЛЖ с $2,14 \pm 0,79$ мм до $1,75 \pm 0,69$ мм ($p=0,028$), были сопоставимы с данными ЭхоКГ. Отмечалось уменьшение массы миокарда, с $199,66 \pm 75,49$ гр до $172,51 \pm 62,94$ гр ($p=0,098$) по данным МРТ, что связано не только с механическим иссечением части МЖП, но и с купированием компенсаторной гипертрофии миокарда, как и в случае с ЗСЛЖ. Сравнение клинико-функциональных показателей пациентов в группе миозэктомии по Morrow до лечения и в отдаленном периоде показано в таблице.

Результаты лечения методом спиртовой септальной аблации

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

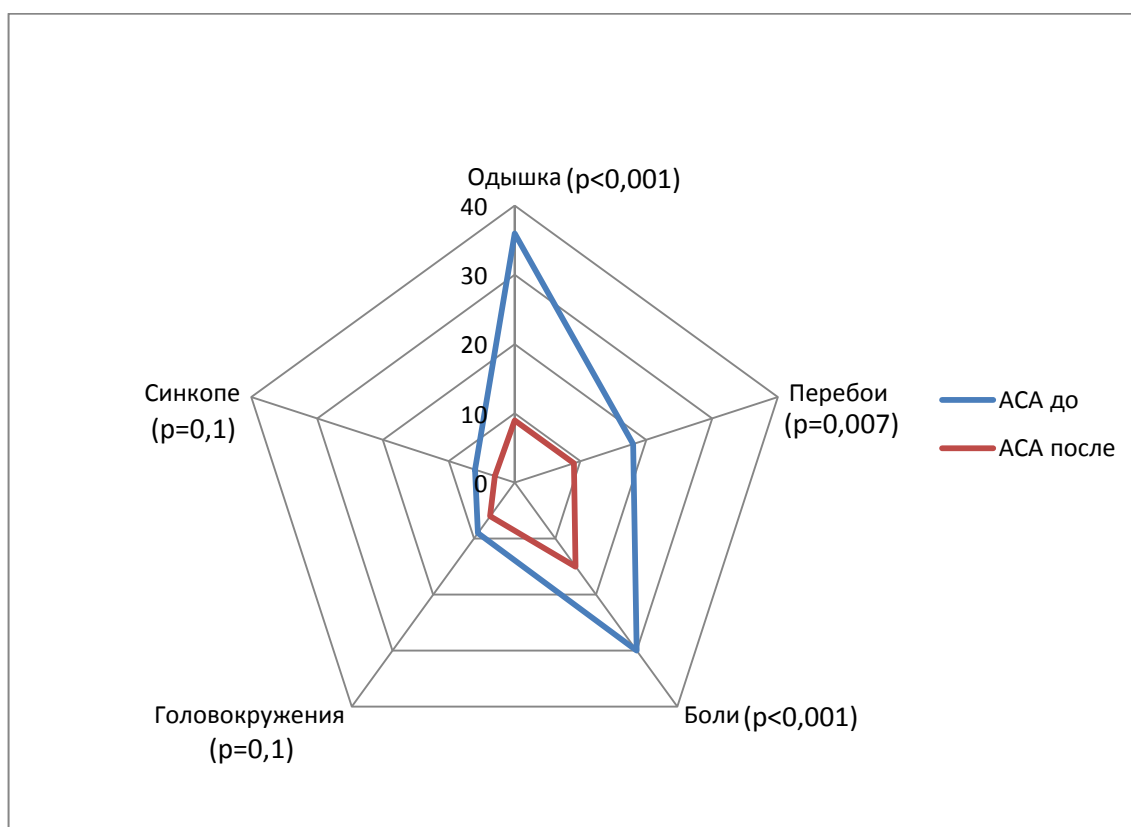
При оценке клинического состояния пациентов, так же, как и в группе миоэктомии, пациентов с IV ФК ХСН не было за счет снижения до III ФК ХСН. Количество пациентов с III ФК сократилось на 31,58% и составило 12 пациентов. Необходимо учитывать, что оба погибших пациента имели III ФК ХСН. Количество II ФК ХСН увеличилось на 4,53%, и составило 13 человек – 34,21%. Первый ФК ХСН имели 11 пациентов, что составило 30,56%. Снижение ФК ХСН в группе было достоверным.

Рисунок 20. Схема перераспределения ФК ХСН по NYHA у пациентов после выполнения АСА.



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

Рисунок 21. Схема распределения жалоб в группе АСА до операции и отдаленном периоде наблюдения.



По данным эхокардиографического исследования у всех пациентов было отмечено достоверное снижение ГД ВОЛЖ с $90,04 \pm 18,83$ мм.рт.ст до $40,49 \pm 20,86$ мм.рт.ст, $p < 0,001$. Достоверного снижения фракции выброса $74,09 \pm 7,34\%$ - $73,83 \pm 6,03\%$, $p = 0,65$; толщины ЗСЛЖ $1,64 \pm 0,32$ мм - $1,63 \pm 0,40$ мм, $p = 0,85$ по данным ЭхоКГ не было. Увеличение КДО не было достоверным $80,20 \pm 24,75$ мл - $82,90 \pm 20,75$ мл, $p = 0,6$. Увеличение КСО с $20,55 \pm 5,08$ до $27,68 \pm 9,60$ ($p < 0,001$) так же, как и снижение ГД свидетельствовало об эффективности процедуры. Толщина МЖП составила $1,91 \pm 0,19$ мм, что было выше нормы, но достоверно ниже исходных значений - $2,23 \pm 0,33$ мм, $p < 0,001$. Пациентов с SAM синдромом по данным ЭхоКГ выявлено не было.

Таблица 11. Сравнение клинико-функционального состояния пациентов в группе ТКСа до операции и в отдаленном периоде наблюдения.

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

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

По данным МРТ достоверно изменения были только в толщине стенок левого желудочка. Толщина ЗСЛЖ уменьшилась с $1,71 \pm 0,56$ мм в предоперационном обследовании до $1,45 \pm 0,23$ мм в отдаленном послеоперационном периоде, $p=0,01$. Толщина МЖП составила $1,88 \pm 0,44$ мм при исходной $2,18 \pm 0,51$ мм, $p=0,013$. ФВ ЛЖ составила $72,96 \pm 6,4\%$, что было незначительно меньше дооперационных показателей $74,09 \pm 7,34\%$, $p=0,51$. В

отличие от данных ЭхоКГ объем КДО по данным МРТ $123,8 \pm 29,32$ мл, был меньше исходного $138,1 \pm 34,11$ мл, $p=0,07$. В то же время, не смотря на достоверное уменьшение толщины МЖП снижение массы миокарда не было статистически достоверным $183,54 \pm 70,7$ гр – до вмешательства и $167,87 \pm 46,07$ гр – через 12 месяцев, $p=0,28$. При оценке КСО напротив отмечалось снижение объема с $39,99 \pm 20,61$ мл до $34,79 \pm 15,33$, $p=0,24$.

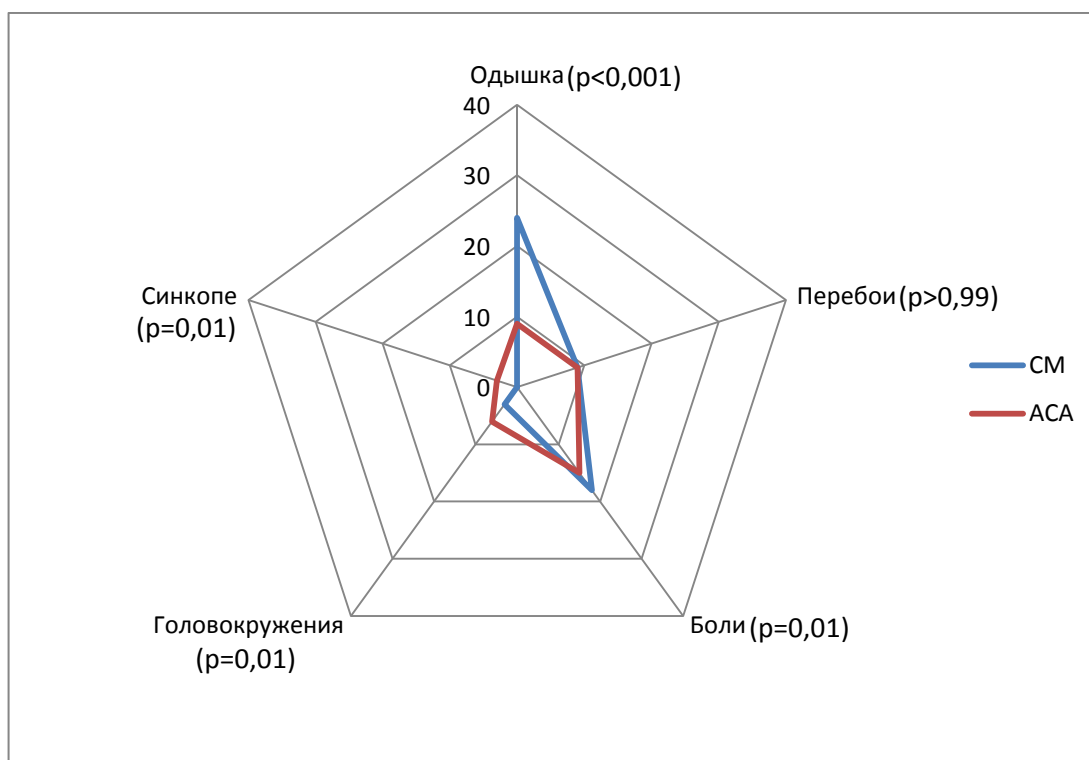
4.4 Оценка групп спиртовой редукции миокарда и миозэктомии по Morrow в отдаленном периоде.

При проведении сравнительной оценки клинического состояния пациентов между группами достоверной разницы в ФК ХСН не было, что отражено в таблице 12. Разница в количестве пациентов I ФК составила 2,63%(1 пациент) в пользу группы миозэктомии, пациентов со II ФК ХСН было больше в группе спиртовой редукции, разница составила 18,42%(7 пациентов), III ФК ХСН, напротив, превалировал в группе миозэктомии – на 21,05%(8 пациентов). Пациентов с IV ФК ХСН не было ни в одной из групп. Следует учитывать, что количество пациентов в группе спиртовой редукции было меньше вследствие двух летальных исходов в период наблюдения.

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

диаграмма соотношения жалоб у пациентов обеих групп в отдаленном периоде наблюдения.

Рисунок 22. Распределение жалоб в группах в отдаленном периоде наблюдения.



Данные ЭхоКГ показали сопоставимые результаты по большему количеству критериев. Толщина МЖП была сопоставима в обеих группах $1,91 \pm 0,19$ мм в группе СА и $1,94 \pm 0,26$ мм в группе миоэктомии соответственно, $p=0,52$. Несмотря на недостоверное различие толщины ЗСЛЖ в группе миоэктомии данный показатель был больше - $1,8 \pm 0,4$ мм против $1,64 \pm 0,3$ мм, соответственно, $p=0,069$. Следует отметить, что по данным предоперационного обследования толщина ЗСЛЖ была так же больше в группе миоэктомии. Градиент давления в группе СА составил $40,49 \pm 20,86$ мм.рт.ст., что было достоверно выше не только в сравнении с группой CM - $10,24 \pm 2,37$, $p<0,001$, но и в сравнении с нормальными показателями. Показатели КДО и КСО были выше в группе CM, но достоверной разницы в

сравнении групп не было $p=0,83$ и $p=0,4$ соответственно. SAM синдром отсутствовал у пациентов в обеих группах.

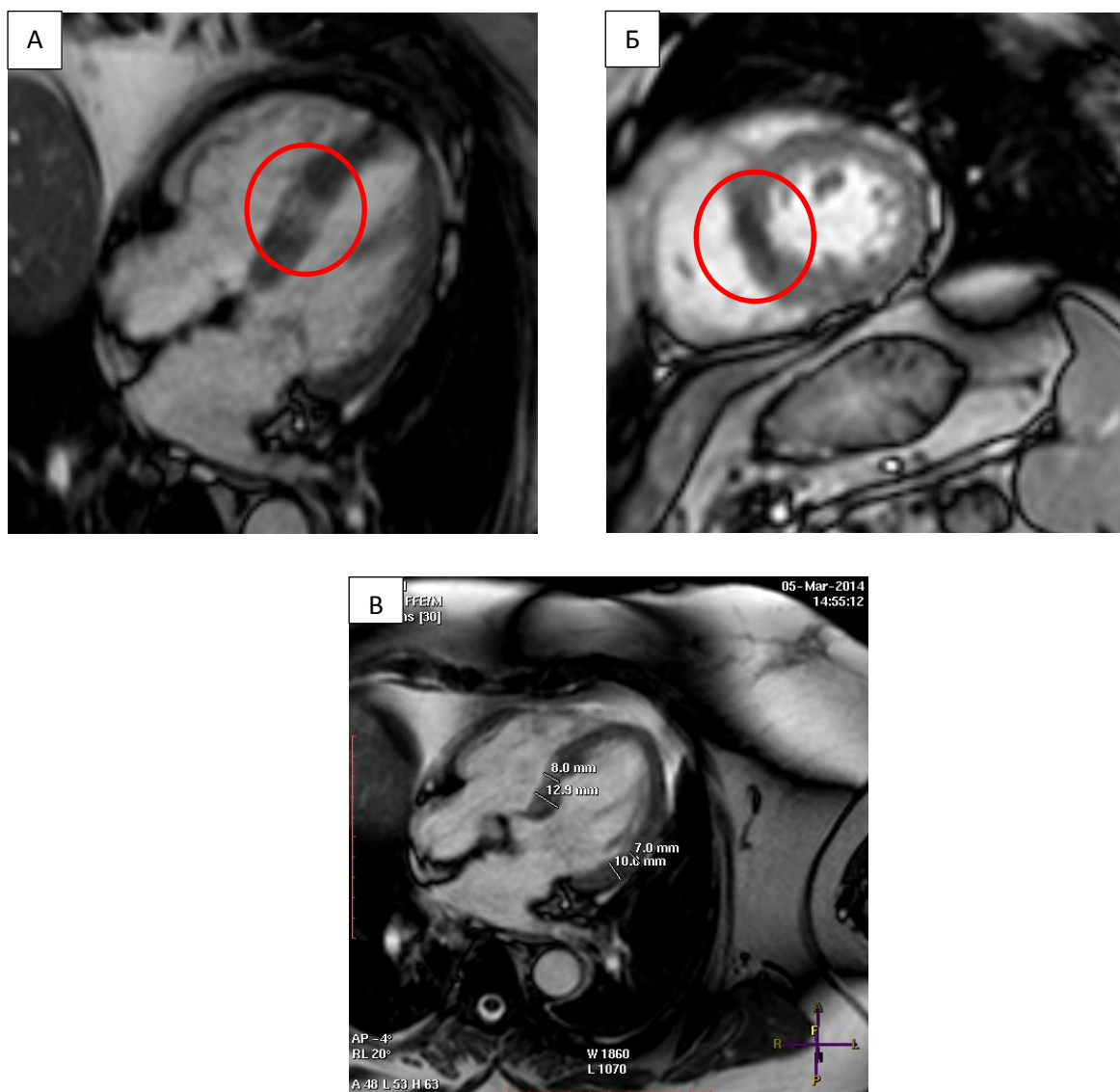
Таблица 12. Сравнение клинико-функционального состояния пациентов в группах в отдаленном периоде наблюдения.

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

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

Сравнение показателей МРТ не противоречили данным ЭхоКГ исследования за исключением ФВ ЛЖ, которая была достоверно выше в группе АСА $72,96 \pm 6,4\%$, чем в группе СМ - $66,17 \pm 6,99\%$, $p < 0,001$. Так же достоверно отличалась толщина ЗСЛЖ $1,45 \pm 0,23$ мм в группе СА и $1,75 \pm 0,69$ мм в группе СМ, $p = 0,02$. Следует учитывать, что, как и по результатам ЭхоКГ, толщина ЗСЛЖ до операции в группе СМ была достоверно больше, чем в группе ТКСА. Результаты сравнения клинко-функциональных показателей между группами представлены в таблице 12.

Рисунок 23. МРТ сердца после выполнения АСА.



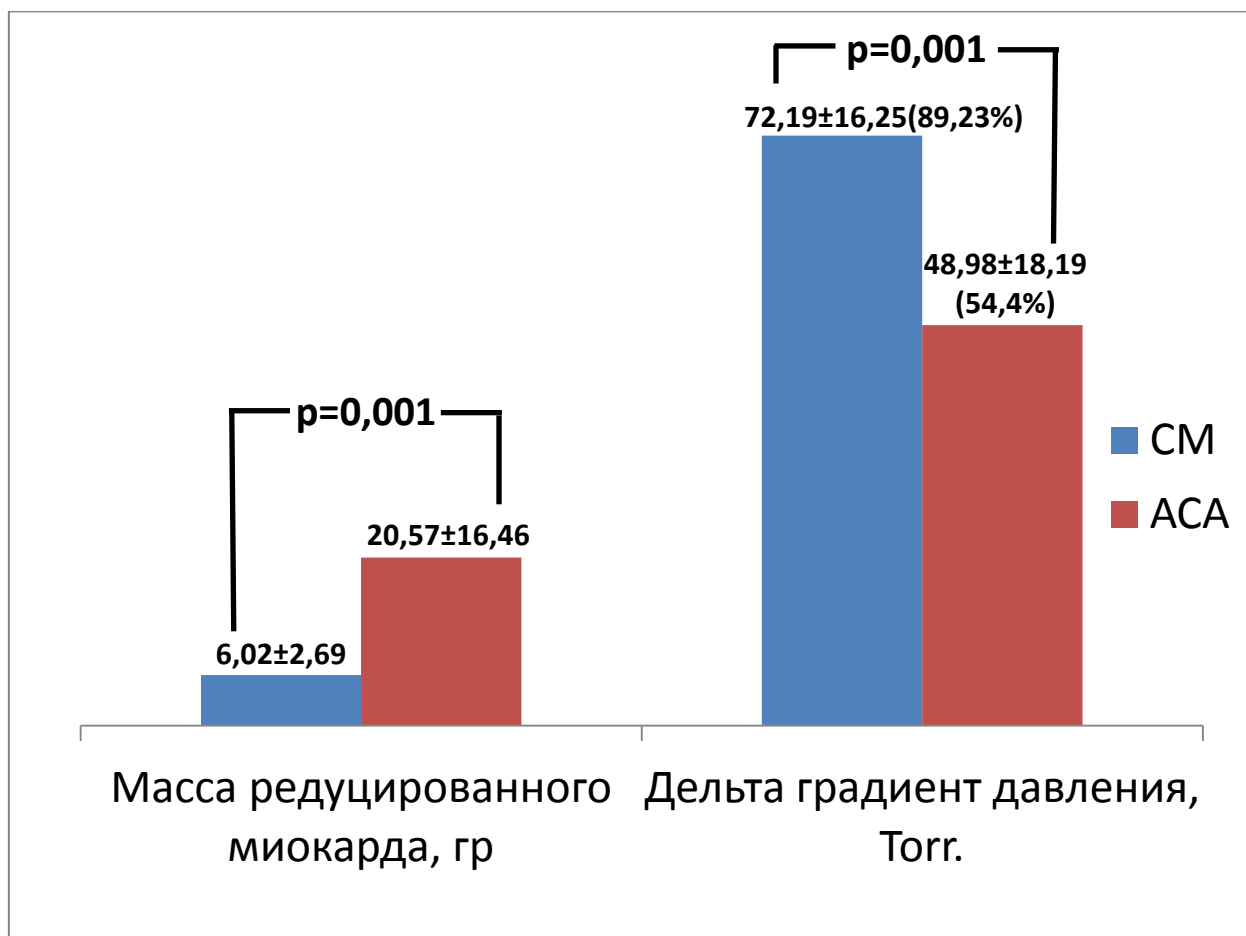
А – зона спиртиндуцированного повреждения через 4 дня после выполнения вмешательства; Б – рубцовая зона через 12 месяцев; Размеры стенок левого желудочка через 12 месяцев после вмешательства.

4.5 Влияние массы редуцированного миокарда на снижение градиента давления в ВОЛЖ

Влияние массы редуцированного миокарда оценивалось по результатам ЭхоКГ исследования и МРТ с контрастным усилением. Технические аспекты проведения процедур описаны в главе «материалы и методы». Измерение массы иссеченного миокарда у пациентов в группе миоэктомии выполнялось путем взвешивания на высокоточных лабораторных весах ВМ-510Д, производства ОКБ «Веста». Расчет массы редуцированного миокарда в группе СА проводился по данным МРТ, путем математического расчета (см. гл. II).

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

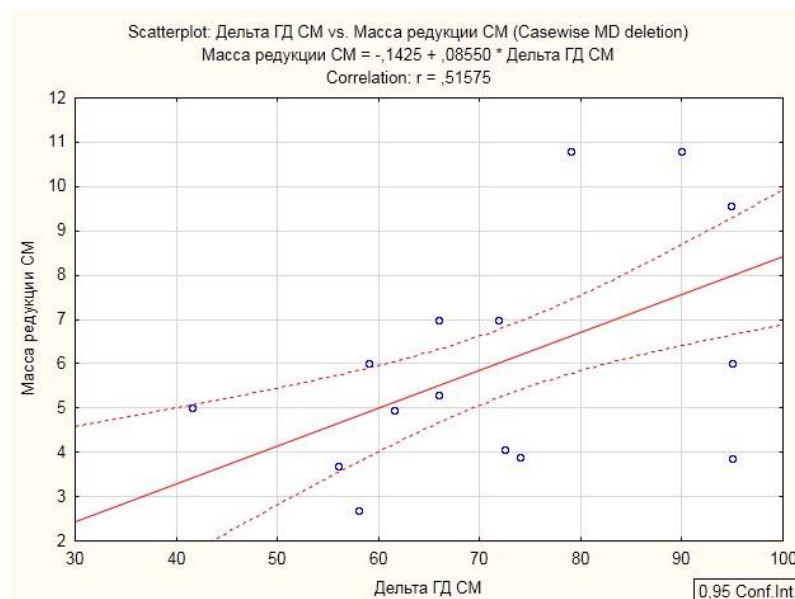
Рисунок 24. Сравнение массы редуцированного миокарда и степени снижения градиента давления между группами в отдаленном периоде (12 месяцев)



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

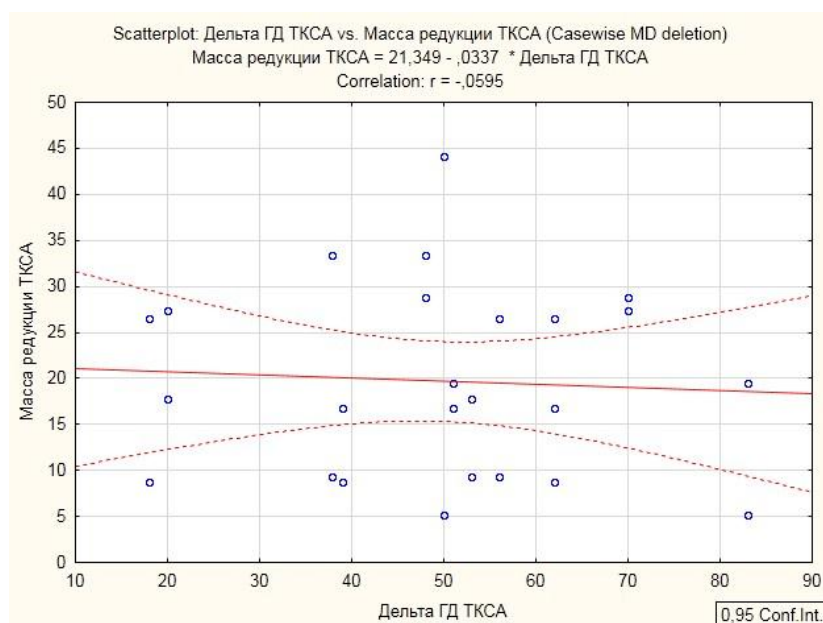
Сравнение массы редуцированного миокарда показало, что расчетная масса зоны спиртиндуцированного повреждения на 55,41% больше массы иссеченного миокарда в группе СМ. В числовых значениях масса иссеченного миокарда составила $6,02 \pm 2,69$ гр в группе СМ против $20,57 \pm 16,46$ гр, в группе спиртовой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

Рисунок 25. корреляционная зависимость объёма иссеченного миокарда и снижения градиента давления в группе миоэктомии, $p=0,01$.



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

Рисунок 26. Корреляционная зависимость объёма редуцированного миокарда и снижения градиента давления в группе спиртовой аблации, $p=0,4$.



Клинический пример 2

Пациентка А. 67 лет. Диагноз: Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выходного отдела левого желудочка. ИБС. Стенокардия напряжения I ф.кл. Гипертоническая болезнь II ст., риск 4. ХСН II ФК (NYHA). Поступила с жалобами на одышку, сопровождающуюся давящими болями в области сердца, возникающая при ускоренной ходьбе на 50 метров. Со слов пациентки боль купировалась после питья холодной воды через 15 минут, эффекта после приема нитратов не отмечает. Ухудшение состояния в течении 6 месяцев, резкое снижение толерантности к физическим нагрузкам. Был выполнен нагрузочный тест с положительным результатом – горизонтальная депрессия ST, до 2,5мм. По данным ЭхоКГ определена концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, выраженная преимущественно в базальном сегменте МЖП. Пиковый систолический градиент 68 мм.рт.ст в покое и 116 мм.рт.ст после нагрузки. ФВ-67%. Достоверных зон нарушения локальной сократимости ЛЖ не выявлено. Очаговый склероз миокарда МЖП. По данным коронарографии патологии не выявлено. Пациентке выполнена спиртовая редукция миокарда, в первую септальную ветвь было введено 1,5мл 96% этанола. По данным тензиометрии отмечается снижение градиента давления в ВОЛЖ с 60 мм.рт.ст до 18мм.рт.ст.. По данным эхокардиографии перед выпиской пиковый градиент давления в ВОЛЖ составил 19-24 мм.рт.ст.. Через 6 месяцев пациентка отмечала значительное снижение или полное купирование вышеперечисленных жалоб. Через 11 месяцев пациентка самостоятельно обратилась в ННИИПК с жалобами на возврат клиники – одышку при ходьбе на 100 и более метров, приступы ноющих загрудинных болей. При выполнении контрольного ЭхоКГ исследования пиковый систолический градиент в ВОЛЖ в покое - 43 мм рт.ст., увеличивается после нагрузки до 66 мм рт.ст.. Пациентка госпитализирована в отделение приобретенных пороков сердца с целью дообследования и выполнения оперативного лечения в объеме миоэктомии. По данным МРТ сердца с контрастным усилением выявлена циркулярная гипертрофия левого желудочка, с признаками систолического стеноза оттока из левого желудочка между передней створкой митрального клапана и МЖП. Митральная регургитация 2-3 ст. Умеренное расширение левого предсердия. Дефект перфузии в покое во 2 сегменте, на границе 8-9 сегментов. Акинез на границе 2-3 сегмента, слабо выраженный гипокинез на границе 8-9 сегментов. Рубец во 2, 8 сегментах и частично 9, рис. 23. Пациентке выполнена миоэктомия по Morrow, протезирование митрального клапана протезом МедИнж №27. Общая масса иссеченного миокарда 8,55 грамм. По данным прямой тензиометрии, выполненной интраоперационно, градиент давления составил 12 мм рт.ст..

По данным ЭхоКГ выполненной перед выпиской пиковый систолический градиент на уровне ВОЛЖ составил 20-22 мм рт.ст..

Данный клинический пример интересен тем, что несмотря на достаточно большую зону спиртиндуцированного повреждения миокарда, значительное снижение градиента давления в ВОЛЖ и благоприятный прогноз в ближайшем послеоперационном периоде в течении 6 месяцев произошел рецидив обструкции ВОЛЖ с сопутствующим возвратом клиники. Из этого можно сделать вывод, что не всегда успешная процедура АСА обеспечивает благополучный прогноз и отсутствие риска рецидива обструкции в отдаленном послеоперационном периоде. Это еще раз подтверждает, что всем пациентам перенесшим, как хирургическую, так и эндоваскулярную процедуру необходимо динамическое наблюдение в течении, как минимум, 12 месяцев после лечения.

Глава V

Обсуждение полученных результатов

С момента появления метода спиртовой редукции миокарда одним из наиболее актуальных вопросов остается сравнение безопасности и эффективности двух методов лечения обструктивной формы гипертрофической кардиомиопатии [Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy]. Для каждого метода лечения существуют необходимые условия, но чаще всего выбор стратегии лечения основывается на опыте хирургов конкретного лечебного учреждения, чем объясняется различие в количестве проведенных вмешательств при приблизительно равном количестве пациентов. Кроме того, миозектомия по Morrow и ее модификации является золотым стандартом лечения гипертрофической кардиомиопатии. С набиранием опыта и улучшением методик, количество успешных вмешательств увеличилось, но проблема сравнения двух методов в непосредственном и отдаленном послеоперационном периоде в рандомизированном исследовании остается открытой. На сегодняшний день выполнено и описано в литературе достаточно большое количество исследований и мета-анализов по сравнению методов АСА и септальной миозектомии по Morrow с учетом большого перечня различных критериев сравнения. Несмотря на это, на данный момент, не проведено ни одного проспективного, рандомизированного исследования отдаленных результатов лечения [Осиев А.Г., Найденов Р.А. Кретов Е.И.; Nisham El Masry and Jeffrey A. Breall]. Данные авторитетных авторов разнятся, безусловно, результаты лечения напрямую зависят от опыта оператора. Так явными недостатками спиртовой редукции миокарда является большое количество осложнений связанных с блокадой ножек пучка Гиса или полной АВ – блокадой. Так же относительно меньшее снижение градиента давления в ВОЛЖ после спиртовой редукции в сравнении с миозектомией, что снижает общее

количество успешных процедур и ухудшает долгосрочный прогноз, было отражено в нескольких ретроспективных нерандомизированных исследованиях. В свою очередь недостатками миозектомии являются инвазивность процедуры, что не только увеличивает период госпитализации и реабилитации пациентов, но так же потенциально увеличивает количество потенциальных геморрагических осложнений, больших кардиологических осложнений MACE, а так же время пребывания в реанимации, что было неоднократно отмечено различными авторами[Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggreffe 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)].

По данным проведенного нами исследования количество летальных случаев в группе АСА соответствовала результатам ведущих мировых исследований, а в группе СМ оказалось ниже средних мировых значений.

Развитие миозектомии происходило параллельно изучению заболевания ГКМП, что позволило досконально изучить патологическую анатомию и особенности течения заболевания. Использование метода миозектомии по более 60 лет позволило отточить технику выполнения операции и ведения пациентов в раннем послеоперационном периоде, что снизило количество осложнений и летальных исходов, а так же существенно улучшило результаты лечения, как в непосредственном, так и в отдаленном периоде наблюдения. Различные подходы к хирургическому лечению ГКМП описывается в работах большого количества авторов. В частности, были предложены различные варианты доступа наиболее распространенными из которых являлись трансапикальный предложенный, Julian – через верхушку сердца, трансвентрикулярный, Cooley – через правый желудочек, трансатриальный, Lillehei - через левое предсердие, метод Копо и другие, которые, не получили развития в связи большим количеством осложнений и летальных исходов [33,34,35,36,37,38,39,40]. В 1959 был предложен метод

выполнения миоэктомии автором которого стал Morrow заключающаяся в иссечении гипертрофированного миокарда через трансаортальный доступ, в последствии методика стала «золотым стандартом» лечения ГКМП [26,27].

Наиболее крупными современными исследованиями оценивающими безопасность и эффективность СМ являются работы Robert C. Robbins и Edward B. Stinson в 1996 году освещало опыт оперативного лечения пациентов с ГКМП с 1972 по 1994 годы, и включало 158 пациентов. Период наблюдения составил 19 лет. Средний градиент давления был 118 ± 46 мм.рт.ст.. 30 дневная летальность составила 3,2%(5 пациентов). Годовая, пятилетняя, десятилетняя и пятнадцатилетняя выживаемость составили $92.4 \pm 2.2\%$, $85.4 \pm 3.1\%$, $71.5 \pm 4.6\%$ $46 \pm 9\%$, соответственно. Общая летальность за весь период наблюдения, без учета госпитальной смертности, была равна 24,7%, с учетом потери 6,3%(10 пациентов). В 2014 году группа американских авторов публикует результаты многоцентрового исследования описывающего отдаленные результаты хирургического лечения обструкции ВОЛЖ у 665 пациентов в период с 1998 по 2010 годы. Общая госпитальная смертность составила 5,9%. Общее количество осложнений 30,2%, из них кардиальные в 15,9%. В 8,7% потребовалась имплантация постоянного водителя ритма по причине полной АВ-блокады. Сосудистые и доступопосредованные осложнения составили 9,6%. Главным предиктором послеоперационной летальности стал возраст ВР 1.04, 95% ДИ [1.01 - 10.7], $p = 0.01$, далее опыт оператора ВР 0.78, 95% ДИ [0.39 - 1.54], $p = 0.50$ и уровень лечебного учреждения ВР 0.80, 95% ДИ [0.27 - 2.35], $p = 0.70$. В 2015 году James Wu опубликовал обзор наиболее крупных исследований отдаленных результатов миоэктомии оценивающих госпитальную, 5-ти и 10-летнюю летальность [44,46,47].

Наше исследование уникально не только тем, что является первым и единственным на данный момент, но и тем, что практический опыт хирургов одинаково велик для обеих групп пациентов. Благодаря этому мы можем

дать наиболее объективную сравнительную оценку. Кроме того, нашими задачами стали не только оценка безопасности и лечения, но и оценка морфофункциональных изменений миокарда в долгосрочном периоде наблюдения. Данные помогут не только оценить эффективность вмешательства, но и помогут сориентироваться в степени и качестве ремоделирования миокарда. Давно доказано, что влияние скорости и количества вводимого этанола напрямую коррелирует с объемом спиртиндуцированного повреждения миокарда, но не в одной из работ не указано влияние объёма рубца на непосредственные и отдаленные результаты АСА [72]. То же касается объема иссекаемого миокарда при выполнении миоэктомии по Morrow. Эти показатели принципиально важны для хирурга, так как объем редуцированного миокарда напрямую влияет не только на непосредственные и отдаленные результаты лечения, но и на потенциальный риск осложнений [81].

Хирургические методики, по которым выполнялось лечение, как и консервативное лечение в неоперационный период были стандартными и соответствовали рекомендациям[Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe 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)].

Безусловно, стоит сказать, что развитие септальной миоэктомии, как метода лечения ГКМП в прямой зависимости от совершенствования кардиохирургии и увеличения опыта кардиохирургов выполнявших процедуру. Развитие фармакологии, анестезиологии и перфузиологии, а так же инструментальных методов обследования также позволили улучшить качество хирургического вмешательства, снизить количество осложнений и летальных исходов тем самым улучшая прогноз в отдаленном послеоперационном периоде.

В настоящее время операция септальной миоэктомии так же активно развивается. Основными направлениями на данный момент являются

оптимизация объёма иссекаемого миокарда с использованием методов МРТ и эхокардиографии.

Развитие эндоваскулярного направления лечения ГКМП началось в 1995 году с публикации Sigwart впервые доложившем об успешном лечении обструкции ВОЛЖ альтернативным, нехирургическим методом – спиртовой редукцией миокарда.

По данным большинства авторов методы спиртовой редукции и септальной миоэктомии имеют сопоставимые результаты. Не смотря на то, что миоэктомия по Morrow является золотым стандартом лечения обструкции ВОЛЖ, ТКСа зарекомендовала себя как перспективная методика, а в определенных клинических случаях ТКСа является более предпочтительным методом лечения [90]. С усовершенствованием методов диагностики, технического оснащения, а так же опыта выполнения процедур инвазивное лечение стало более эффективным, а смертность у пациентов получивших квалифицированную медицинскую помощь снизилась до 1% [85]. При сравнении методик, большое количество авторов ссылаются на более высокий риск возникновения состояний требующих имплантации ЭКС или ИКД у пациентов перенесших ТКСа, в свою очередь отмечается более высокий риск ранних послеоперационных осложнений у пациентов после выполнения хирургической миоэктомии [7]. Не смотря на большое количество исследований сравнивающих методы по критериям эффективности и безопасности не было проведено ни одного проспективного рандомизированного исследования в данном направлении. Одними из первых результаты лечения пациентов с ГКМП методом АСА были доложены в 1995-1997 годах [62].

Charles Knight и Arvinder S. Kurbaan. Они описывали результаты трехмесячного наблюдения 18 пациентов, которым была выполнена спиртовая септальная абляция с 1994 по 1996 годы. Уже при первых исследованиях были выявлены основные недостатки процедуры, у 11

пациентов возникла блокада правой ножки пучка Гиса, не смотря на это имплантация ЭКС не потребовалась. У одного пациента возникло осложнение на данный момент более характерное для миоэктомии – дефект МЖП, потребовавший хирургической коррекции. При сравнении градиента давления методом ЭхоКГ было выявлено стойкое снижение с 67(47-87) мм.рт.ст перед вмешательством до 25(16-34) после АСА ($p=0,0006$). Анализ градиента давления через 3 месяца показал средний градиент давления 22(12-32) мм.рт.ст, что было достоверно ниже первоначальных показателей ($p=0,001$).[69].

Параллельно с эндоваскулярной хирургией активно развивались и методы диагностики. Так эхокардиография позволила прогнозировать объём спиртиндуцированного повреждения миокарда путем введения контрастного вещества в целевую септальную ветвь. Развитие магнитно-резонансной томографии позволило получить более точные данные о структуре заболевания в каждом конкретном случае, а так же определять очаги фиброза в патологически измененном миокарде с помощью отсроченного контрастирования. Все это позволило сделать процедуру более эффективной, и безопасной. [62, 64]. С увеличением опыта операторов стало увеличиваться и количество пациентов подвергаемых процедуре.

Так в 2008 году Nicham El Masry и Jeffrey A. Breall опубликовали обзор результатов выполнения АСА. В статье оценивается опыт 42 исследований, включивших в общей сложности 2959 пациентов. Анализ данных показал достоверное снижение ФК ХСН у всех пациентов и значительное снижение симптоматики. Тем не менее основное количество осложнений приходилось на АВ – блокады 53% пациентов и блокаду правой ножки пучка Гиса 46% пациентов, из них 10,5% потребовалась имплантация постоянного водителя ритма. У большинства пациентов собственный ритм восстанавливался в течение 24 часов. Ранняя 30 дневная летальность по результатам лечения 2959 пациентов в среднем составила 1,5%(0-5%) [1]. Так же, некоторыми

авторами было доказано снижение или полное отсутствие митральной регургитации после проведенного лечения, в том числе и купирование переднесистолического движения передней створки митрального клапана [68]. Осложнения в раннем послеоперационном периоде достаточно редки в большинстве кардиохирургических центров и включают диссекцию передней нисходящей артерии, спазм коронарных артерий, тампонады, кардиогенный шок, ТЭЛА и инсульт. До 46% АВ-блокад развивающихся во время вмешательства имеют проходящий характер и купируются самостоятельно в течении 24 часов после АСА, в то же время риск развития нарушения АВ проведения с необходимостью дальнейшей имплантации ЭКС существует в течении 9 дней.[69,70,71].

в 2004 году Veselka et al., сравнили результаты эндоваскулярного лечения в зависимости от объема вводимого этанола, у 34 пациентов оценивались полугодовые результаты аблации. Было установлено, что скорость введения и количество вводимого спирта напрямую коррелирует с объемом инфаркта, риском возникновения госпитальных осложнений, в частности возникновением полной АВ-блокады и периоперационной летальностью. [72]. Общее количество желудочковых аритмий, включая фибрилляцию желудочков составило 2,2%. [73]. Устойчивая желудочковая тахикардия встречается крайне редко, зафиксированы единичные случаи обращения к врачу по поводу желудочковой тахикардии в 30 дневный послеоперационный период. [74, 75, 76,77]. Kuhn с соавторами в 2008 году сообщил о результатах одноцентрового исследования 664 пациентов в течении 10 лет. Уменьшение количества вводимого этанола с 2,8мл до 0,8мл сопровождалось снижением общего количества осложнений в ближайшем послеоперационном периоде с 1,8% до 0,6% ($p=0,001$). А послеоперационная летальность составила 3,2%, что коррелирует со смертностью у пациентов с ГКМП высокого риска. [55]. Наиболее достоверные данные, по общему мнению, представлены в европейском регистре включившим 1275 пациентов, в 10 летнем периоде

наблюдения 30 дневная смертность после выполнения процедуры составила 1%. Средняя годовая летальность 2,42% смертей на 100 прооперированных пациентов. Годовая, пятилетняя и десятилетняя выживаемость составила 98%, 89% и 77%, соответственно. По данным кагорных исследований отдаленных результатов АСА отдаленная выживаемость была сопоставима. Предикторами летальности при многофакторном анализе были возраст ($p=0,048$), толщина МЖП до процедуры ($p<0,01$), функциональный класс ХСН(NYHA) до вмешательства ($p=0,047$), градиент давления в ВОЛЖ ($p=0,048$). Снижение градиента давления в ВОЛЖ до операции 67 ± 36 мм.рт.ст и в отдаленном периоде наблюдения 16 ± 21 мм.рт.ст было достоверно значимым ($p<0,01$). Так же при подведении 10 летних результатов у 89% отсутствовала одышка, а ФК ХСН был не выше 2, что было в прямой зависимости от снижения градиента давления в ВОЛЖ ($p<0,01$). Смертность по сердечно сосудистым причинам составила 21%, внезапная сердечная смерть 19% от общей летальности. Что касается аритмологических осложнений, то каждому десятому пациенту впоследствии будет необходима имплантация ЭКС, 1,6% пациентов была показана ранняя имплантация ИКД. [80].

В исследовании Carsten Rickers и Norbert M. Wilke была доказана значимость проведения МРТ с контрастной нагрузкой. При сравнении двух групп пациентов одной из которых выполнялась ЭхоКГ другой же МРТ было выявлено, что метод МРТ является более высокоточным. Кроме того толщина гипертрофированного базального отдела МЖП была на $20\pm 6\%$ больше ($P=0.001$) в группе МРТ чем в группе ЭхоКГ. Кроме того по данным МРТ возможно выявление сегментарной гипертрофии у асимптомных пациентов. На основании данных исследования возникает вопрос о выборе метода диагностики ГКМП до и после хирургического лечения. [81,83].

На определенном этапе развития методов лечения ГКМП возник вопрос, актуальный и в настоящее время – какой метод лечения эффективнее и

безопаснее. Споры в данном вопросе стали поводом для проведения целого ряда исследований по сравнению АСА и СМ с учетом различных факторов. В нашем исследовании первичной комбинированной конечной точкой была безопасность методов, которая наиболее часто подвергается обсуждению. Возникновение таких осложнений, как нарушения ритма, в частности, АВ-блокада является наиболее распространенной проблемой в не зависимости от метода лечения [73]. Показания к имплантации ЭКС возникают как в непосредственном, так и в отдаленном послеоперационном периоде. В данной ситуации важно не только вовремя диагностировать патологию, но и определить факторы риска ее возникновения. Результаты исследования показали, что АСА сама по себе является фактором риска возникновения блокад, что скорее всего связано с соответствующей зоной кровоснабжения септальных ветвей. Развитие аритмологических осложнений в случае миоэктомии по большей части связано с объемом хирургического вмешательства и вовлечения зоны расположения АВ-узла. Но благодаря современным методам определения зоны иссечения контроль объема иссекаемого миокарда является, относительно, более простым для выполнения. Имплантация ИКД так же встречается чаще в группе септальной аблации. Причиной служит не только ограниченная зона редукции, но и, возможно, остаточный патологический субстрат в виде измененных кардиомиоцитов, которые, сами по себе являются аритмогенной зоной. Кроме того в определенном количестве случаев, при выраженной гипертрофии, спиртовая редукция оказывается менее эффективной в связи с недостаточной зоной спиртиндуцированного повреждения и неполным охватом патологической зоны. Исследование показало, что пациенты, которым была выполнена аблация более подвержены рецидивам заболевания, а так же более высок риск возникновения ВСС.

Подводя итог вышесказанному можно с уверенностью сказать, что одним из предикторов осложнений в не зависимости от метода лечения является толщина гипертрофированной МЖП, что подтвердил многофакторный

анализ, выполненный в исследовании. Так же при выполнении оценки рисков возникновения осложнений значимым было наличие фиброзных очагов, что подтверждает необходимость выполнения контрастной МРТ, как до, так и после выполнения вмешательства, с целью определения риска осложнений и долгосрочного прогноза лечения. Данный факт был отмечен рядом авторов, но не был подтвержден проспективными исследованиями, особенно в отдаленном периоде наблюдения. Основываясь на результатах исследования, мы можем с точностью сказать о прямом влиянии количества фиброзных очагов в гипертрофированном миокарде не только на развитие потенциальных осложнений связанных с необходимостью имплантации ЭКС или ИКД, но и на развитие рецидива заболевания требующего повторного хирургического лечения, как в непосредственном, так и в отдаленном послеоперационном периоде.

Что касается осложнений связанных с кровотечениями или нарушениями мозгового кровообращения, несмотря на данные авторов, которые говорят о большей приверженности пациентов после открытого вмешательства[84], достоверной разницы в группах по данному показателю не было.

Сравнение клинико-функциональных показателей у пациентов перенесших хирургическое и малоинвазивное лечение выявило эффективность процедуры в обоих случаях. Несмотря на это разница в снижении градиента давления была больше после выполнения миоэктомии, что скорее связано с возможностью полного иссечения патологического миокарда, а не только его изоляции, как в случае выполнения АСА. Высока вероятность влияния остаточного градиента давления и степени его снижения на отдаленные результаты лечения, а так же риск развития рецидива обструкции ВОЛЖ.

В нескольких исследованиях была выявлена влияние скорости и объема введения этанола на зону редукции при выполнении септальной аблации, но ни одно исследование не выявляло влияния объема зоны спиртиндуцированного повреждения на результаты лечения, так же как, и влияние массы иссеченного миокарда, при выполнении миоэктомии.

В нашем исследовании была определена прямая корреляционная зависимость между объемом иссеченного миокарда при открытом вмешательстве на степень снижения градиента давления в выходном отделе левого желудочка и как следствие на результат лечения. Чего нельзя сказать о спиртовой редукции, где данная зависимость отсутствовала. Исходя из этого, можно сказать, что при лечении ГКМП важна не только изоляция гипертрофированного миокарда, но и его максимальное иссечение. Так же попадает под сомнение важность скорости введения этанола и его объем.

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

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

Ограничения исследования

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

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

Выводы

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

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

Практические рекомендации

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

Список литературы

1. Alcohol Septal Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy Hicham El Masry and Jeffrey A. Breall, Current Cardiology Reviews, 2008, 4, 193-197
2. Осиев А.Г., Найденов Р.А. Кретов Е.И., Обединская Н.Р., Курбатов В.П., Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, Альманах клинической медицины. 2015 Апрель-май; 38: 95–104
3. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, Naidu SS, Nishimura RA, Ommen SR, Rakowski H, Seidman CE, Towbin JA, Udelson JE, Yancy CW. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2011;58(25):2703–38., Authors/Task Force members
4. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35(39):2733–79.
5. Brian A. Houston and Gerin R. Stevens, Hypertrophic Cardiomyopathy: A Review. Clinical Medicine Insights: Cardiology 2014;8(S1) 53–65 doi: 10.4137/CMC.S15717
6. 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. Vol. 3. P. 97–104.

7. Daniel Sedehi, Gherardo Finocchiaro, Yen Tibayan, Jeffrey Chi, Aleksandra Pavlovic, Young M. Kim, Frederick A. Tibayan, Bruce A. Reitz, Robert C. Robbins (MD), Joseph Woo (MD), Richard Ha (MD), David P. Lee (MD), Euan A. Ashley (MRCP, DPhil), Long-term outcomes of septal reduction for obstructive hypertrophic cardiomyopathy *Journal of Cardiology* 66 (2015) 57–62
8. Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR Jr., et al. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2012;126:2374–80.
9. Jensen MK, Prinz C, Horstkotte D, et al. Alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: low incidence of sudden cardiac death and reduced risk profile. *Heart* 2013;99:1012–7.
10. Lancisi G. *De subitaneis mortibus libri duo*. Latin edition. Francisci Buagni, 1707
11. Караськов А.М., Осиев А.Г. Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выходного отдела левого желудочка. Новосибирск, 2012.,
12. Wardrop J. *On the nature and treatment of the diseases of the heart*. John Churchill, 1851. P. 563–72
13. Corvisart J. *A treatise on the diseases and organic lesions of the heart and great vessels*. Underwood and Blacks, 1818.
14. Laennec R. *De l'auscultation me'diate, ou traite' du diagnostic des maladies des poumons et du coeur, fonde principalement sur ce nouveau moyen d'exploration*. Paris, 1819
15. Nishimura R. Hypertrophic cardiomyopathy: a patient perspective. *Circulation*. 2003;108:e133–e135.
16. Liouville H. Retrecissement cardiaque sous aortique // *Gazette Medicale de Paris*. 1869. Vol. 24. P. 161–163
17. Hallopeau F. Retrecissement ventriculo-aortique // *Gazette Medicale de Paris*. 1869. Vol. 24. P. 683–687.

18. Brock, R.: Functional obstruction of the left ventricle. (Acquired aortic subvalvular stenosis.) *Guy's Hosp. Rep.* 106: 221, 1957
19. Bercu B., Diettert G., Danforth W. Pseudoaortic stenosis produced by ventricular hypertrophy // *Am. J. Med.* 1958. Vol. 25. P. 814–818.
20. Teare D., Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults, *Br Heart J.* 1958 Jan;20(1):1-8.
21. Royal College of Physicians. Donald Teare (1911–1979) // *Munk's roll.* 1983. Vol. 7. P. 571.
22. Hollman A., Goodwin J.F., Teare D. A family with obstructive cardiomyopathy // *Br. Heart. J.* 1960. Vol. 22. P. 449–456.
23. Goodwin J.F., Hollman A., Cleland W.P. Obstructive cardiomyopathy simulating aortic stenosis // *Br. Heart. J.* 1960. Vol. 22. P. 403–414.
24. Cleland W.P. The evolution of cardiac surgery in the United Kingdom // *Thorax.* 1983. Vol. 38. P. 887–896., Goodwin J.F., Hollman A., Cleland W.P. Obstructive cardiomyopathy simulating aortic stenosis // *Br. Heart. J.* 1960. Vol. 22. P. 403–414.,
25. Goodwin J.F., Gordon H., Hollman A. Clinical aspects of cardiomyopathy // *BMJ.* 1961. Vol. 14. P. 69–79.
26. 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.,
27. Watkins H., Ashrafian H., McKenna W.J. The genetics of hypertrophic cardiomyopathy // *Heart.* 2008. Vol. 94. P. 1264–1268
28. Goodwin JF, Steiner RE, Teare RD, Cleland WP. Discussion on obstructive cardiomyopathy. *Proc R SocMed* 1964;57:443-8.
29. Andrew G. Morrow, M.D., F.A.C.S., Edward H. Sharp, M.D., Eugene Braunwald, M.D., Congenital Aortic Stenosis, Clinical and Hemodynamic Findings, Surgical Technic, and Results of Operation, *Circulation.* Vol.18, December 1958

30. Morrow AG, Waldhausen JA, Supravalvular aortic stenosis: clinical, hemodynamic and pathologic observations, *Circulation*. 1959 Dec;20:1003-10
31. Morrow A.G., Brockenbrough E.C. Surgical treatment of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: technic and hemodynamic results of subaortic ventriculomyotomy // *Ann. Surg.* 1961. Vol. 154. P. 181–189
32. Surgical Relief of Diffuse Subvalvular Aortic Stenosis John W. Kirklin, M.D.; F. Henry Ellis JR., M.D. *Circulation*. 1961; 24:739-742
33. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients, Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, Henry WL, Conkle DM, Itscoitz SB, Redwood DR, *Circulation*. 1975 Jul;52(1):88-102
34. Long-Term Clinical Course and Symptomatic Status of Patients after Operation for Hypertrophic Subaortic Stenosis Barry J. Maron, M.D., Walter H. Merrill, M.D., Paul A. Freier, B.A., Kenneth M. Kent, M.D., PH.D., Stephen E. Epstein, M.D., Andrew G. Morrow, M.D., *Circulation*, Vol. 57, No 6, June 1978
35. Lillehei CW, Levy MJ. Transatrial exposure for correction of subaortic stenosis. // *JAMA*. 1963 Oct 5; 186: p. 8-13.; Dobell AR, Scott HJ. Hypertrophic subaortic stenosis: evolution of a surgical technique. // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1964 Jan; 47: p. 26-39
36. 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
37. Julian OC, Dye WS, Javid H, Hunter JA, Muenster JJ Jr, Nnajafi H., Apical left ventriculotomy in subaortic stenosis due to a fibromuscular hypertrophy, *Circulation*. 1965 Apr;31:SUPPL 1:44-56;
38. 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

39. John W. Kirklin, M.D.; F. Henry Ellis JR., M.D., Surgical Relief of Diffuse Subvalvular Aortic Stenosis, *Circulation*, Volume XXIV, October 1961
40. Konno S., Imai Y., Iida Y., Nakajima M., Tatsumo K. A new method for prosthetic valve replacement in congenital aortic stenosis associated with hypoplasia of the aortic valve ring // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1975. Vol. 70. P. 909.
41. Бокерия Л.А., Борисов К.В., Синев А.Ф. Оригинальный способ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии // *Грудная и серд.-сосуд. хирургия*. 1998. № 2. С. 4–10
42. Swistel DG, DeRose JJ Jr, Sherrid MV. Management of patients with complex hypertrophic cardiomyopathy: resection/plication/release. 118 *Oper Techn.* // *Thorac Cardiovasc Surg* 2004;9:261-267
43. Nadia Hensley, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy: A Review // *Anesth Analg* 2015. Vol. 120. P. 554–569.
44. Bruno J. Messmer, MD, Extended Myectomy for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy, *Ann Thorac Surg* 1994;58:575-7
45. 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
46. 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.
47. Messmer B. Extended myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy// *Ann. Thorac. Surg.* 1994. Vol. 58. P. 575–577.;
48. F. A. Schoendube, H. G. Klues, S. Reith, B. J. Messmer, Surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with combined myectomy,

- mobilisation and partial excision of the papillary muscles, *Eur J Cardiothorac Surg* (1994) 8 (11): 603-608
49. Robert C. Robbins и Edward B. Stinson , Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy, *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996 Mar;111(3):586-94
 50. Long-Term Effects of Surgical Septal Myectomy on Survival in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy, doi:10.1016/j.jacc.2005.02.090
 51. Results of Ventricular Septal Myectomy and Hypertrophic Cardiomyopathy from Nationwide Inpatient Sample 1998-2010, Sidakpal S. Panaich, MD, Apurva O. Badheka, MD, Ankit Chothani, MD, Kathan Mehta, MD at al., *Am J Cardiol*. 2014 Nov 1;114(9):1390-5
 52. Steve R. Ommen, MD, Barry J. Maron, MD, Iacopo Olivotto, MD, Martin S. Maron, MD, Franco Cecchi, MD, Sandro Betocchi, MD, Bernard J. Gersh, MB, Michael J. Ackerman, MD, PHD, Robert B. McCully, MB, CHB, Joseph A. Dearani, MD, Hartzell V. Schaff, MD, Gordon K. Danielson, MD, A. Jamil Tajik, MD, Rick A. Nishimura, MD Long-Term Effects of Surgical Septal Myectomy on Survival in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy, doi:10.1016/j.jacc.2005.02.090
 53. James J. Wu, Michael Seco, Caroline Medi, Chris Semsarian, David R. Richmond, Joseph A. Dearani , Hartzell V. Schaff, Michael J. Byrom, Paul G. Bannon, Surgery for hypertrophic cardiomyopathy, *Biophys Rev* (2015) 7:117–125
 54. Кретов Е.И. Непосредственные результаты транскоронарной септальной аблации у больных с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией: автореферат диссертации кандидата медицинских наук. Новосибирск, 2011;
 55. Kuhn H, Gietzen F, Leuner C, Gerenkamp T., Induction of subaortic septal ischaemia to reduce obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy.

- Studies to develop a new catheter-based concept of treatment, Eur Heart J. 1997 May;18(5):846-51
56. Hubert Seggewiss, Angelos Rigopoulos et al. Septal Ablation in Hypertrophic Cardiomyopathy: Current Status, Rev Esp Cardiol 2003;56(12):1153-9
 57. U Sigwart, Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy, The Lancet, Volume 346, № 8969, p 211-214, 22 July 1995
 58. Mazur W, Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Killip D, Roberts R, Spencer WH, Regression of left ventricular hypertrophy after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy, Circulation. 2001 Mar 20;103(11):1492-6
 59. Мешалкин Е.Н. Пороки сердца. Показания к хирургическому лечению и результаты хирургической реабилитации. Новосибирск, 1988. 186 с.
 60. Мешалкин Е.Н. Зондирование и контрастное исследование сердца и магистральных сосудов. М.: Медгиз, 1954. 355 с.
 61. Мухарлямов Н.М., Затушевский И.Ф. Субаортальный стеноз. Кишинев: Штиинца, 1982. С. 5–7.
 62. Charles Knight, MA, MRCP; Arvinder S. Kurbaan, MB, MRCP; Hubert Seggewiss, MD; Michael Henein, MD; Mark Gunning, MB, MRCP; Derek Harrington, MB, MRCP; Dieter Fassbender, MD; Ulrich Gleichmann, MD; Ulrich Sigwart, MD, FRCP, FESC, Nonsurgical Septal Reduction for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy Outcome in the First Series of Patients, Circulation. 1997; 95: 2075-2081
 63. Alcohol Septal Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy Current Cardiology Reviews, 2008, Vol. 4, No. 3
 64. Singh M, Edwards WD, Holmes DR, Jr., Tajil AJ, Nishimura RA. Anatomy of the first septal perforating artery: a study with implications for ablation therapy for hypertrophic cardiomyopathy. Mayo Clin Proc 2001; 76(8): 799-802.

65. Faber L, Ziemssen P, Seggewiss H. Targeting percutaneous transluminal septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy by intraprocedural echocardiographic monitoring. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13(12): 1074-1079.
66. Monakier D, Woo A, Puri T, et al. Usefulness of myocardial contrast echocardiographic quantification of risk area for predicting postprocedural complications in patients undergoing septal ethanol ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 94(12): 1515-1522.
67. Faber L, Seggewiss H, Welge D, et al. Echo-guided percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: 7 years of experience. *Eur J Echocardiogr* 2004; 5(5): 347-355.
68. Henein MY, O'Sullivan CA, Ramzy IS, Sigwart U, Gibson DG. Electromechanical left ventricular behavior after nonsurgical septal reduction in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(4): 1117-1122.
69. El-Jack SS, Nasif M, Blake JW, Dixon SR, Grines CL, O'Neill WW. Predictors of complete heart block after alcohol septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy and the timing of pacemaker implantation, *J Interv Cardiol* 2007; 20(1): 73-76.
70. Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H. Percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: managing the risk of procedure-related AV conduction disturbances. *Int J Cardiol* 2007; 119(2): 163-167.
71. Faber L, Seggewiss H, Welge D, et al. Predicting the risk of atrioventricular conduction lesions after percutaneous septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy, *Z Kardiologie* 2003; 92(1): 39-47.
72. Veselka J, Prochazkova S, Duchonova R, et al. Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Lower alcohol dose reduces size of infarction and has comparable hemodynamic and clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63(2): 231-235.

73. Alam M, Dokainish H, Lakkis N. Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a systematic review of published studies. *J Interv Cardiol* 2006; 19(4): 319-327.
74. Hori Y, Ueda M, Nakayama T, et al. Occurrence of de novo sustained monomorphic ventricular tachycardia induced after percutaneous transluminal alcohol septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2007; 119(3): 403-407.
75. Simon RD, Crawford FA 3rd, Spencer WH 3rd, Gold MR. Sustained ventricular tachycardia following alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2005; 28(12): 1354-1356
76. Boltwood CM, Jr., Chien W, Ports T. Ventricular tachycardia complicating alcohol septal ablation. *N Engl J Med* 2004; 351(18): 1914-1915.
77. McGregor JB, Rahman A, Rosanio S, Ware D, Birnbaum Y, Saeed M. Monomorphic ventricular tachycardia: a late complication of percutaneous alcohol septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy, *Am J Med Sci* 2004; 328(3): 185-188.
78. Kuhn H, Lawrenz T, Lieder F, et al. Survival after transcatheter ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (TASH): a 10 year experience. *Clin Res Cardiol* 2008; 97(4): 234-43
79. Hubert Seggewiss, Angelos Rigopoulos, Septal Ablation in Hypertrophic Cardiomyopathy: Current Status, *Rev Esp Cardiol* 2003;56(12):1153-9
80. Josef Veselka, Morten Kvistholm Jensen, Max Liebrechts, Jaroslav Januska, et al., Long-term clinical outcome after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from the Euro-ASA registry, *Eur Heart J*. 2016 Jan 7
81. Carsten Rickers, MD; Norbert M. Wilke, MD; Michael Jerosch-Herold, PhD; Susan A. Casey, RN; Prasad Panse, MD; Neeta Panse, MD; Jochen Weil, MD; Andrey G. Zenovich, MSc; Barry J. Maron, MD, Utility of

- Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy, *Circulation*. 2005 Aug 9;112(6):855-61.
82. Valeti US, Nishimura RA, Holmes DR, Araoz PA, Glockner JF, Breen JF, Ommen SR, Gersh BJ, Tajik AJ, Rihal CS, Schaff HV, Maron BJ. Comparison of surgical septal myectomy and alcohol septal ablation with cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 23;49(3):350-7. Epub 2007 Jan 4.
 83. Celia P. Corona-Villalobos, Lars L. Sorensen, Iraklis Pozios, Linda Chu, John Eng, Maria Roselle Abraham, Theodore P. Abraham, Ihab R. Kamel, Stefan L. Zimmerman, Left ventricular wall thickness in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a comparison between cardiac magnetic resonance imaging and echocardiography, *Int J Cardiovasc Imaging* DOI 10.1007/s10554-016-0858-4
 84. Sherif F. Nagueh, MD, FACC, Steve R. Ommen, MD, Nasser M. Lakkis, MD, FACC, Donna Killip, RN, William A. Zoghbi, MD, FACC, Hartzell V. Schaff, MD, FACC, Gordon K. Danielson, MD, FACC, Miguel A. Quinones, MD, FACC, A. J. Tajik, MD, FACC, William H. Spencer III, MD, FACC, Comparison of Ethanol Septal Reduction Therapy With Surgical Myectomy for the Treatment of Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy, *Journal of the American College of Cardiology, JACC* Vol. 38, No. 6, 2001, November 15:1701–6
 85. Zhiyu Zeng, Fangzheng Wang, Xiangfeng Dou, Shu Zhang, Jieli Pu, Comparison of percutaneous transluminal septal myocardial ablation versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy - A meta analysis, *International Journal of Cardiology* 112 (2006) 80– 84
 86. Shikhar Agarwal, MD, MPH, E. Murat Tuzcu, MD, Milind Y. Desai, MD, Nicholas Smedira, MD, Harry M. Lever, MD, Bruce W. Lytle, MD, Samir R. Kapadia, MD, Updated Meta-Analysis of Septal Alcohol Ablation Versus

- Myectomy for Hypertrophic Cardiomyopathy, Vol. 55, No. 8, 2010, doi:10.1016/j.jacc.2009.09.047
87. Himabindu Samardhi, Darren L Walters, Christopher Raffel, Shruti Rateesh et al., The Long-Term Outcomes of Transcatheter Ablation of Septal Hypertrophy Compared to Surgical Myectomy in Patients with Symptomatic Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy, Catheterization and Cardiovascular Interventions, 83:270–277 (2014)
88. Robert A. Leonardi, MD; Evan P. Kransdorf et al., 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.
89. Daniel Sedehi, Gherardo Finocchiaro, Yen Tibayan, Jeffrey Chi, Aleksandra Pavlovic, Long-term outcomes of septal reduction for obstructive hypertrophic cardiomyopathy, Journal of Cardiology 66 (2015) 57–62
90. Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA, Ommen SR, Rihal CS, Gersh BJ, Hodge DO, Schaff HV, Holmes DR, Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy, Circulation. 2008 Jul 8;118(2):131-9.
91. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В., Эхокардиография. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике, ВИДАР, 2008 год
92. Robbert C. Steggerda, Christiane A. Geluk, Wessel Brouwer, Albert C. van Rossum, Jurrie'n M. ten Berg, Maarten P. van den Berg, Basal infarct location but not larger infarct size is associated with a successful outcome after alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a cardiovascular magnetic resonance imaging study, Int J Cardiovasc Imaging, doi 10.1007/s10554-015-0606-1
93. 2013 ESC GUIDELINES ON CARDIAC PACING AND CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY, European Heart Journal (2013) 34, 2281-2329

- 94.Осиев А.Г., Кретов Е.И., Найденов Р.А., Курбатов В.П., Мироненко С.П., Артамонова Е.А., Малахова О.Ю. Контрастная магнитно резонансная томография как метод оценки результатов транскатетерной септальной аблации у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией // Эндоваскулярная хирургия. 2014. Т. 1. № 1. С. 63–67.
- 95.Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Фоменко М.С., Афанасьев А.В., Шарифулин Р.М., Пивкин А.Н., Демидов Д.П., Караськов А.М. Первый опыт расширенной миозэктомии при хирургическом лечении обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: непосредственные и промежуточные результаты // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. Т. 19. № 2. С. 20–25.
96. Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Фоменко М.С., Афанасьев А.В., Шарифулин Р.М., Пивкин А.Н., Демидов Д.П., Караськов А.М. Первый опыт расширенной миозэктомии при хирургическом лечении обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: непосредственные и промежуточные результаты, Патология кровообращения и кардиохирургия (2015) Т. 19, № 2, С. 20–25
97. Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И., Фоменко М.С., Афанасьев А.В., Шарифулин Р.М., Назаров В.М., Малахова О.Ю., Караськов А.М. Протезирование или сохранение митрального клапана: выбор оптимальной тактики хирургического лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, Патология кровообращения и кардиохирургия (2015) Т. 19. № 4. С. 26–33