ФГБОУ ВО «УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КАШТАНОВ
Максим Геннадьевич

ЭТАНОЛОВАЯ СЕПТАЛЬНАЯ АБЛАЦИЯ ОДИНАКОВОЙ ДОЗОЙ СПИРТА У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

14.01.26 - Сердечно-сосудистая хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Идов Эдуард Михайлович

Екатеринбург - 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ……4

ВВЕДЕНИЕ……5

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……16

1.1. Исторические аспекты диагностики и лечения гипертрофической кардиомиопатии……16

1.2. Эпидемиология, номенклатура и классификация гипертрофической кардиомиопатии……25

1.3. Этаноловая септальная абляция как метод септальной редукционной терапии в лечении обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: достоинства и недостатки……..27

1.4. Отбор пациентов для этаноловой септальной абляции……33

1.5. Гипотеза этаноловой абляции с использованием одинаковой дозы спирта.38

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…….…40

2.1. Дизайн исследования……40

2.2. Общая характеристика оперированных больных……41

2.3. Методы клинико–лабораторного и инструментального обследования оперированных больных……43

2.4. Технические аспекты проведения септальной этаноловой абляции у больных с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией……..44

2.5. Послеоперационное ведение……45

2.6. Сбор материала……...45

2.7. Методы статистической обработки полученных результатов……47

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ……..48

3.1. Непосредственные результаты процедуры септальной этаноловой абляции у больных с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией……48

3.2. Отдаленные результаты процедуры септальной этаноловой абляции у больных с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией……51

3.3. Эффект лечения……..55

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОЦЕДУРЫ ЭТАНОЛОВОЙ СЕПТАЛЬНОЙ АБЛАЦИИ У РАЗЛИЧНЫХ ПОДГРУПП БОЛЬНЫХ…..64

4.1. Оценка эффективности процедуры этаноловой септальной аблации у пациентов, наблюдаемых более 10 лет……64

4.2. Оценка эффективности процедуры этаноловой септальной аблации у больных, подвергшихся повторной этаноловой септальной аблации……..69

4.3. Оценка эффективности процедуры этаноловой септальной аблации у пациентов моложе 35 лет……..71

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ……..77

ВЫВОДЫ……..83

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……..84

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……..85

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АВ - атрио-вентрикулярная
БЛНПГ - блокада левой ножки пучка Гиса
БПНПГ - блокада правой ножки пучка Гиса
ВСС - внезапная сердечная смерть
ВТЛЖ - выходной тракт левого желудочка
ГКМП - гипертрофическая кардиомиопатия
ДИ - доверительный интервал
ЖТ - желудочковая тахикардия
ИКД - имплантируемый кардиовентер-дефибриллятор
ИКР - интерквартильная разница
ЛЖ - левый желудочек
МЖП - межжелудочковая перегородка
МК - митральный клапан
МРТ - магнитно-резонансная томография
ОР - отношение рисков
ПМ - папиллярная мышца
ПНА - передняя нисходящая артерия
ФЖ - фибрилляция желудочков
ФП - фибрилляция предсердий
ХМ - хирургическая миэктомия
ЭКГ - электрокардиография
ЭКС - электрокардиостимулятор
ЭСА - этаноловая септальная аблация
ЭХОКГ - эхокардиография
AHA - American Heart Asssociation
CCS - Canadian Cardiovascular Society
EF - Ejection Fraction
ESC - European Society of Cardiology
NYHA - New York Heart Association
PG - peak gradient
SAM - systolic anterior motion
TAVI - transcathether aortic valve implantation

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Повышенный интерес к проблеме гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) в последние годы связан не только с улучшением диагностики и, соответственно, увеличением частоты обращений этих пациентов в кардиологические стационары нашей страны, но также и нерешенностью ряда проблем, касающихся тактики их ведения и выбора метода септальной редукционной терапии у пациентов с обструктивными формами. Точная эпидемиология данного заболевания в Российской Федерации неизвестна, поскольку специального исследования не проводилось. Интерполируя зарубежную статистику на наши реалии, базируясь на данных исследования CARDIA, можно предположить, что распространенность ГКМП составляет 1/500 [108]. Обструктивные формы составляют 2/3 случаев обращений [28]. Этиология может быть принципиально различной: чаще всего это генетически обусловленная болезнь саркомера с аутосомно-доминантным наследованием (до 60%). Также к увеличению толщины миокарда левого желудочка (ЛЖ) приводит амилоидоз, болезнь Фабри, атаксия Фридриха, кардиомиопатия Дэнона и другие причины [27].

Все эти болезни объединяет еще то, что они могут вызвать обструкцию на уровне выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ), на уровне хорд митрального клапана, на средне-желудочковом уровне, что требует медикаментозного лечения и в случае его неэффективности - септальной редукционной терапии (хирургической миэктомии, либо этаноловой септальной аблации).

В 1995 году Ulrich Sigwart опубликовал первый случай этаноловой септальной аблации (ЭСА) межжелудочковой перегородки (МЖП) пациенту с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) [119]. Спустя 7 лет с момента первой процедуры по всему миру было выполнено большее количество процедур ЭСА, нежели хирургических миэктомий (ХМ) за всю историю [67]. ЭСА представляется важной опцией лечения большинства пациентов с обструктивной ГКМП. В мире накоплен существенный опыт выполнения этих процедур [32, 64, 78, 111] .

Несмотря на то, что к настоящему времени ЭСА имеет более, чем 20-летнюю историю, остаются нерешенные проблемы, которые обусловливают актуальность данной работы:

- В публикации авторитетной группы ученых во главе с Veselka J., где исследовалась наибольшая по численности когорта больных с ГКМП, подвергшихся ЭСА, только 212 пациентов наблюдались более 10 лет [78]. Это означает, что отдаленные результаты этой процедуры недостаточно хорошо изучены. Соответственно, в настоящий момент неизвестно: может ли данная процедура быть рекомендована лицам с большой ожидаемой продолжительностью жизни.
- Безопасно ли выполнять данную процедуру «молодым» пациентам с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией? Сообщество ACCF/AHA в 2011 года не рекомендовали выполнять этаноловую септальную аблацию лицам моложе 40 лет (класс рекомендаций III, уровень доказательности C) [27]. Рекомендации европейского общества кардиологов постулируют о противоречивости результатов ЭСА в этой когорте, однако, конкретно не регламентируют использование данного метода у «молодых» пациентов [28]. Тем не менее, имеющиеся клинические данные крупнейшего регистра Euro-ASA, демонстрируют сопоставимую отдаленную выживаемость после ЭСА в группах старше 50 лет и моложе 50 лет. Это исследование также включало 81 пациента моложе 35 лет, у которых отмечалась низкая отдаленная летальность с частотой негативных событий - 1% в год [100].
- ЭСА в all-comers когортах ассоциирована со значимым количеством резидуальных обструкций, частота которых варьирует от 15 до 28%. Но, с другой стороны, 3/4 пациентов могут быть эффективно пролечены с помощью такой мини-инвазивной процедуры как ЭСА. Это означает, что для улучшения результатов лечения необходимо выработать более строгие критерии отбора пациентов на ЭСА. Но как поступать в случаях резидуальной обструкции после ЭСА? Направлять пациента на хирургическую миэктомию, или выполнять повторную алкогольную

аблацию? Данные Quintana E. et al. свидетельствуют, что пациенты с предшествующей неэффективной ЭСА, подвергающиеся миэктомии, имеют повышенный риск смерти, выраженной сердечной недостаточности, большую частоту «срабатывания» кардиовертеров-дефибрилляторов [117]. Безопасность и эффективность повторной ЭСА недостаточно хорошо изучена.

- Вопрос подбора дозы спирта остается актуальным с этапа становления процедуры. Какая минимальная доза спирта позволяет достичь, с одной стороны, оптимального гемодинамического эффекта, с другой стороны, оказать минимальное воздействие на проводящую систему сердца? Veselka J., базируясь на данных европейского регистра этаноловых аблаций, продемонстрировал, что доза 96% спирта 1,5-2,5 мл является оптимально сбалансированной с точки зрения безопасности и эффективности [78]. Однако, несмотря на все достижения последних лет, эффективность ЭСА выглядит более низкой, чем при ХМ. Согласно 4 мета-анализам частота повторных интервенций в 2-3 раза больше, а потребность в постоянных ЭКС в 2-4 раза больше, чем при хирургической миэктомии [29, 30, 33, 125]. Стоит ли бояться ятрогенной блокады, и ухудшает ли она выживаемость пациентов? В исследовании Jensen et al., базирующемся на наиболее крупном регистре Euro-ASA, не было статистически значимой разницы в отдаленной выживаемости пациентов с ЭКС и без него после проведенной ЭСА [58]. Возможно ли при повышении дозы этанола улучшить гемодинамический эффект ЭСА (сделать его сопоставимым с ХМ)? Описаны 2 основных правила, разработанных эмпирически, для подбора дозы спирта: 1) выбор дозы в зависимости от толщины септальной ветви (диаметр перфоратора в мм равно количеству мл спирта); 2) выбор дозы этанола в зависимости от толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) (толщина межжелудочной перегородки в целевой зоне в см равна количеству мл спирта) [51]. Эти правила базируются исключительно на мнении экспертов и не были тестированы в сравнительных исследованиях. В настоящий момент, мы не знаем: какая доза, при какой скорости введения и каком объеме русла

вызывает окклюзию септальной ветви со 100% уверенностью. В наших руках использование постоянной дозы 3 мл 96% этанола оказалось хорошо сбалансированным с точки зрения достаточного гемодинамического эффекта и достижения полной окклюзии септальной ветви. В течение более чем 15 лет мы использовали постоянную стандартизированную дозу 3 мл спирта для выполнения процедур ЭСА вне зависимости от толщины МЖП, ширины септальной ветви. Этот подход является новым, отличающимся от общепринятого.

ГИПОТЕЗА

Этаноловая септальная аблация одинаковой стандартизированной дозой спирта у больных с обструктивной ГКМП эффективна и безопасна, а отдаленная выживаемость этих пациентов статистически не отличается от таковой в естественной популяции Российской Федерации, сопоставимой по возрасту и полу.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность новой стратегии дозирования спирта при ЭСА (использования одинаковой, стандартизированной дозы спирта - 3 мл) у больных с обструктивной ГКМП в непосредственный и отдаленный послеоперационный период.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить безопасность и эффективность этаноловой септальной аблации с одинаковой дозой спирта (3мл) у пациетов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией в непосредственный послеоперационный период.
2. Оценить результаты процедур ЭСА у пациентов с периодом наблюдения более 10 лет.
3. Провести сравнительный анализ выживаемости в оперированной когорте с сопоставимой по возрасту и полу естественной популяцией жителей Российской Федерации

4. Провести анализ результатов процедуры ЭСА у пациентов, подвергшихся повторной ЭСА
5. Оценить эффективность и безопасность процедуры ЭСА у пациентов моложе 35 лет

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Исследование включает в себя одно из наиболее продолжительных наблюдений в нашей стране и текущей литературе за пациентами с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, подвергшихся этаноловой септальной аблации

2. Представлена новая стратегия дозирования спирта для выполнения этаноловой септальной аблации, доказана ее безопасность и эффективность у больных с обструктивной ГКМП

3. Впервые в российской медицинской литературе представлены отдаленные 15-летние результаты этаноловой септальной аблации с одинаковой дозой спирта (3 мл) в сравнении с сопоставимой по возрасту и полу российской популяцией

4. Впервые продемонстрирована безопасность и эффективность повторной этаноловой аблации в непосредственный и отдаленный период наблюдения

5. Продемонстрирован гемодинамический эффект выполнения этаноловой септальной аблации в группе пациентов моложе 35 лет. Представлены данные о выживаемости больных <35 лет, подвергшихся ЭСА, в сравнении с когортой ≥35 лет.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

В результате исследования оптимизирована технология ЭСА у больных с обструктивной ГКМП путем использования стандартизированной дозы (3мл) вне зависимости от толщины МЖП или ширины септального перфоратора.

Исследование продемонстрировало, что этаноловая аблация с дозой 3мл не сопровождается избыточной летальностью, значительным количеством отдаленных негативных событий.

Данная работа является одним из первых российских исследований, которое сравнивает исходы пациентов после вмешательства при обструктивной ГКМП с выживаемостью в естественной популяции РФ, и также представляет собой одно из самых продолжительных наблюдений за пациентами, подвергшимися ЭСА.

Продемонстрирована безопасность выполнения повторной ЭСА как в непосредственный, так и в отдаленный период. Этот факт дает основание для дальнейших исследований в этой области.

Этаноловая абляция также может быть безопасно использована стадированно (1 септальная ветвь за 1 процедуру) в случаях пациентов с паттерном множественных септальных ветвей.

У пациентов <35 лет выживаемость и гемодинамический эффект процедуры статистически не отличались от когорты лиц ≥35 лет. Тем не менее, кривые дожития демонстрировали негативный тренд выживаемости больных <35 лет. Выдвинуто предположение о том, что ЭСА может рассматриваться и с осторожностью применяться у лиц моложе 35 лет, но только в случае невозможности проведения хирургической миэктомии или ее недоступности.

Полученные данные позволяют оптимизировать отбор пациентов для этаноловой септальной аблациии и, соответственно, улучшить результаты лечения этих больных.

Материалы диссертации могут быть использованы для подготовки обучающих лекций для врачей кардиологов, сердечно-сосудистых хирургов, специалистов рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения. На основе диссертации разработано учебное пособие «Обследование и лечение больных с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией» (2017 г.).

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данная технология внедрена в клиническую практику хирургического лечения пациентов с обструктивной ГКМП в отделении кардиохирургии, кардиологии, рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1.

Полученные результаты использованы в учебном процессе при подготовке лекционного материала и проведения научных семинаров для аспирантов и клинических ординаторов ФГБОУ ВО «Уральского государственного медицинского университета» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Детальный анализ текущей литературы реализован автором в трех обзорных статьях, опубликованных в рецензируемом журнале. Автором полностью был осуществлен сбор материала, который включал обработку архивных историй болезни, работу с локальной базой данных, вызов и обследование пациентов для оценки отдаленных исходов. Существенную информацию по отдаленной выживаемости пациентов после этаноловой септальной аблации была получена благодаря личному взаимодействию автора с такими государственными структурами как территориальный фонд обязательного медицинского страхования (ТФОМС) и ЗАГС.

Четверть представленного опыта — это операции, выполненные автором лично. Автором был проведен статистический анализ, полученных в результате исследования данных.

Автором освоена статистическая техника выполнения одновыборочного лог-ранк теста для сравнения выживаемости в исследуемой когорте с естественной популяцией, сопоставимой по возрасту и полу.

Благодаря международной активности автора, опыт данных операций в отделении рентгенхирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ СО Свердловской областной клинической больницы №1 включен в Европейский регистр этаноловых септальных аблаций Euro-ASA. В настоящее время автором ведется активная работа по созданию Российского регистра септальной редукционной терапии.

Авторство и соавторство в публикациях в отечественных и зарубежных журналах подтверждают личное участие в получении научных результатов.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ И ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Результаты работы представлены на Мешалкинских чтениях 2016 г., Российском конгрессе кардиологов 2016 г., Всемирном конгрессе ТСТАР 2017 , Сеул 2017 г., Всемирном конгрессе ТСТАР 2018, Сеул 2018 г., Второй Всероссийской научно-практической конференции «Рентгенэндоваскулярное лечение структурных заболеваний сердца и сосудов», Калининград 2019 г.

По теме диссертации опубликовано **12** работ: 5 тезисов и 7 статей (3 статьи в журналах ВАК).

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК

1. **Каштанов, М. Г.** Исторические и современные аспекты диагностики и лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: обзор литературы / М. Г. Каштанов, Э. М. Идов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 47–55.
2. Три ахиллесовы пяты этаноловой септальной аблации / **М. Г. Каштанов**, С. Д. Чернышев, Л. В. Кардапольцев, С. В. Бердников, Э. М. Идов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 12–22.
3. Этаноловая септальная аблация в лечении обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: отбор пациентов и рациональность ее применения / **М. Г. Каштанов**, С. Д. Чернышев, Л. В. Кардапольцев, С. В. Бердников, Э. М. Идов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 104–116.

Публикации в других изданиях

1. Ржанникова, А. Д. Особенности внутрисердечной гемодинамики у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, перенесших процедуру этаноловой септальной аблации на фоне электрокардиостимуляции / А. Д. Ржанникова, В. В. Кочмашева, **М. Г. Каштанов** // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – № 3. – Приложение. – С. S36–S37.
2. Alcohol septal ablation in patients with severe septal hypertrophy / J. Veselka, M. Jensen, M. Liebregts, R. Cooper, J. Januska, **M. Kashtanov** [et al.] // Heart. – 2020. – Vol. 106, № 6. – P. 462–466.

3. **Kashtanov, M.** CRT-700.57. Over 10-year follow-up for 42 patients after alcohol septal ablation / M. Kashtanov, A. Rzhannikova // JACC: Cardiovascular interventions. – 2018. – Vol. 11, № 4. – Suppl. – P. S64–S65.
4. Outcomes of hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing alcohol septal ablation with a standard 3 mL dose of ethanol: focus on long-term safety / **M. G. Kashtanov**, A. D. Rzhannikova, S. D. Chernyshev, L. V. Kardapoltsev, E. M. Idov, S. V. Berdnikov, V. V. Kochmasheva // Catheterization and cardiovascular interventions. – 2020. – Vol. 95, № 6. – P. 1212–1218.
5. Results of ten-year follow-up of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy / **M. Kashtanov**, A. Rzhannikova, S. Chernyshev, L. Kardapoltsev, E. Idov, S. Berdnikov // The International journal of angiology. – 2018. – Vol. 27, № 4. – P. 202–207.
6. Short- and long-term outcomes of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy in patients with mild left ventricular hypertrophy: a propensity score matching analysis / J. Veselka, L. Faber, M. Liebregts, R. Cooper, J. Januska, **M. Kashtanov** [et al.] // European heart journal. – 2019. – Vol. 40, № 21. – P. 1681–1687.
7. TCTAP A-067. A single-centre experience of ASA in 24 patients younger than 35 years / **M. Kashtanov**, A. Rzannikova, L. Kardapoltsev, S. Chernyshev, E. Idov, V. Kochmasheva // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 71, № 16. – Suppl. – P. S39.
8. TCTAP A-068. Long-term outcome of repeated alcohol septal ablations in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a singlecentre experience / **M. Kashtanov,** A. Rzannikova, L. Kardapoltsev, S. Chernyshev, E. Idov, V. Kochmasheva, I. Kochmashev // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 71, № 16. – Suppl. – P. S39.
9. TCTAP A-082. Repeated alcohol septal ablations for patients with hypertrophic cardiomyopathy and a residual obstruction after first procedure / **M. Kashtanov**, S. Chernyshev, L. Kardapoltsev, E. Idov // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Vol. 69, № 16. – Suppl. – P. S46.

ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Все результаты, выводы и рекомендации опубликованы в рецензируемых отечественных и зарубежных изданиях с экспертным рецензированием (peer-reviewed) и не получили критических замечаний.

Статистическая обработка данных, выполненная автором, была ревизована профессиональными биостатистиками компании ООО «Сайнсфайлз» г.Екатеринбург , а также рецензентами зарубежных изданий.

Полнота наблюдений и качество сбора данных было положительно оценено главным биостатистиком регистра Euro-ASA, Eva Hanvenslova, г. Прага.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 101 странице и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы с изложением результатов собственных исследований, подгруппового анализа результатов, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 26 отечественных и 106 зарубежных источников.

Материал иллюстрирован 16 рисунками, 9 таблицами.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Этаноловая септальная аблация с одинаковой дозой этанола (3 мл) безопасна и эффективна.
2. Повторная этаноловая септальная аблация безопасна и эффективна в непосредственный и отдаленный период.
3. Этаноловая септальная аблация может рассматриваться как опция септальной редукционной терапии у лиц моложе 35 лет и может с осторожностью выполняться в этой когорте пациентов в случаях невозможности проведения хирургической миэктомии или ее недоступности.
4. Пациенты с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, подвергшиеся ЭСА, базирующейся на стратегии одинаковой стандартизированной дозы этанола, не имеют достоверных различий в 15-летней отдаленной

выживаемости по сравнению с естественной популяцией Российской Федерации, сопоставимой по возрасту и полу.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Исторические аспекты диагностики и лечения гипертрофической кардиомиопатии

Три пациента с патологией, которую сейчас называют гипертрофической кардиомиопатией были описаны французскими докторами еще в 1860 годах [66, 77,]. Патолог Liouville H. в протоколе аутопсии отметил следующее: «…левый желудочек увеличен, и стенки его толстые. Имеет место концентрическая гипертрофия 3,5 — 4,0 см в толщину. При введении указательного пальца из желудочка в выходной тракт, он плотно зажимается миокардом на 1 см ниже аортального клапана. Аортальный клапан не выглядит стенозированным или кальцифицированным. При введении большого пальца со стороны аортального клапана в выходной тракт левого желудочка не удается достичь указательного пальца, введенного с противоположной стороны. Это, по моему впечатлению, происходит из-за обструкции, вызванной утолщенным миокардом ниже уровня аортального клапана». Описание Liouville H., включающее комбинацию гипертрофии миокарда левого желудочка и мышечный субаортальный стеноз, не оставляет сомнения, что пациентка страдала гипертрофической кардиомиопатией [1].

Hallopeau F. в 1869 году описал 69-летнего мужчину, на аутопсии у которого был выявлен мышечный вал, выступающий в выходной тракт левого желудочка, а также склеротически измененная передняя створка митрального клапана [66].
В 1907 году немецкий патолог Schmincke A. писал: «.. первичная гипертрофия, вызывая обструкцию выходного тракта левого желудочка, обусловливает возникновение вторичной гипертрофии непосредственно миокарда левого желудочка». Он предположил, что имеется порочный круг: септальная гипертрофия приводит к мышечной обструкции, которая провоцирует еще большую гипертрофию самого левого желудочка [115] .

В 1944 году Levy R.L. и von Glahn W.C. опубликовали важную статью, которая называлась «Сердечная гипертрофия, вызванная неизвестной причиной». В ней описывались 10 наблюдений с описанием клиники ГКМП, данными ЭКГ,

рентгенографии грудной клетки и аутопсии. Стоит отметить, что 3 из 10 пациентов умерли внезапно. Было замечено, что на аутопсии во всех случаях имелась выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) [76].

В 1949 году Evans W. обнаружил в 2 семьях 5 пациентов с выраженной гипертрофией миокарда ЛЖ. Он назвал увиденное «семейной кардиомегалией» [62].

В 1957 году Brock R.C. впервые предположил, что обструкция в ВТЛЖ может также быть ниже аортального клапана и связана с мышечной субаортальной гипертрофией. В дальнейшем он назвал это состояние «функциональной обструкцией левого желудочка» или «приобретенным подаортальным стенозом» [41].

Годом позднее Teare D., лондонский патолог, описал 9 относительно молодых пациентов с массивной гипертрофией, выявленной на секции. При этом 7 из 9 пациентов умерли внезапно. В описании автор впервые употребил термин «асимметричная гипертрофия сердца» или «мышечная гамартома» [124].

В 1958 году Morrow A.G. и Braunwald E. на практике увидели персистирующий градиент давления в ВТЛЖ с субаортальной гипертрофией. Они описали 3 случая пациентов с выраженной одышкой и стенокардией, которые имели высокие значения разницы пикового давления между аортой и ЛЖ на подклапанном уровне. Предполагалось, что это относительно редкая врожденная аномалия: дискретная подклапанная мембрана. Однако, на операции доктор Morrow A.G. не увидел никакой мембраны, хотя отметил, что ВТЛЖ был гипертрофированным. Обсудив сложившуюся ситуацию, Morrow A.G. и Braunwald E. приняли решение измерить градиент на «работающем» сердце, после восстановления гемодинамики и отключения от аппарата искусственного кровообращения. Они обнаружили, что обструкция и высокие значения разницы давления между ЛЖ и аортой сохранялись и пришли к выводу, что столкнулись с «новой» патологией. Авторы решили, что эти высокие градиенты до операции и после операции могут объяснены исключительно субаортальной мышечной гипертрофией. Сам же Morrow A.G. дал описание своей находке на операции: «…Пальцем, введенным в

выходной тракт левого желудочка, ощущается полусферическая мышечная масса, контракционно сжимающаяся во время систолы…» [90].

В 1959-1965 годы эта нозология вступила в новую эпоху: группа Braunwald E. и параллельно с этим группа Wigle E.D., начали исследование патофизиологии динамической обструкции, выполняя провокационные пробы (проба Вальсальвы) и вводя пациентам различные фармакологические агенты, такие как изопротеренол (адреномиметик) и нитроглицерин, с целью установить эффекты этих проб и агентов на выраженность градиентов в ВТЛЖ. Было установлено, что проба Вальсальвы, нитроглицерин, изопротеренол способствуют росту градиента в ВТЛЖ [39, 57]. Учитывая гемодинамические эффекты адреномиметиков, возникло предположение, что адреноблокада может устранить или уменьшить выраженность обструкции.

В 1961 г. Brockenbrough N. описал важнейший в диагностике динамической обструкции ВТЛЖ феномен отсутствия прироста пульсового давления на преждевременную контракцию желудочка. В литературе закрепился термин «признак Brockenbrough» или «симптом Brockenbrough - Braunwald - Morrow» [42].

В 1962 г. шотландсткий фармаколог Black J. разработал первый препарат из группы b-блокаторов - пронеталол (в последующем пропранолол), за что в дальнейшем получил Нобелевскую премию. Вскоре Braunwald E. и Harrison D.C. изучили эффекты данного лекарства на пациентах с гипертрофическим субаортальным стенозом. Было продемонстрировано снижение провоцируемости и выраженности обструкции на фоне внутривенного введения данного препарата [57]. Обнадеживающие результаты данного исследования позволили группе препаратов b-блокаторов утвердиться в качестве стандарта терапии в данном пуле больных.

В 1962 г. Braunwald E. et al. публикуют наблюдение 27 пациентов с проявлениями динамической обструкции выходного отдела левого желудочка и предлагают расширенную концепцию нового заболевания: «гипертрофического субаортального стеноза» [40].

В 1966 году на ежегодном съезде Американской Сердечной Ассоциации (American Heart Association - AHA) впервые возникла полемика относительно патофизиологии обструкции ВТЛЖ. Годом ранее Criley M. опубликовал статью, в которой описал 7 пациентов с высокими градиентами в ВТЛЖ, и при этом на вентрикулографии не отмечалось сколько-нибудь значимого сужения в этом же отделе. Проведя экспериментальную работу на животных, автор пришел к выводу, что высокие градиенты, вероятно, могут быть ассоциированы с быстрым сокращением и облитерацией гипертрофированного левого желудочка в раннюю систолу, а также, зачастую, сворачиванием катетера в левом желудочке (ЛЖ), а вовсе не с обструкцией в выходном отделе, как было описано ранее. Автор обосновывал свою точку зрения следующим утверждением: «… Если обструкция ответственна за развитие градиента в ВТЛЖ, то следует ожидать замедления опорожнения желудочка, а мы видим напротив усиление, ускорение выброса …» [17, 50]. Спор по поводу патофизиологии данной находки стал предметом долгих дискуссий. В результате кардиологическое сообщество долгое время не принимало метод миэктомии как опцию лечения данной когорты больных.

В 1969 - 1972 годах появился метод эхокардиографии и несколько научных групп заложили фундаментальные основы неинвазивной диагностики данной патологии.

1969 году Shah P.M. описывает феномен передне-систолического движения митральной створки у 6 пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. Было отмечено, что митрально-септальный контакт составлял 60% периода изгнания [114, 118]. Передне-систолическое движение и митрально-септальный контакт чаще всего происходили за счет края передней створки митрального клапана (у некоторых пациентов за счет задней створки) [118]. Abbasi A.S. в 1972 году продемонстрировал ассиметричную гипертрофию миокарда, и соотношение МЖП к задней стенки ЛЖ было $\geq$ 2,0 [55, 75]. Maron B.J. в 1977 - 1978 году выявил, что пороговым значением соотношения МЖП и задней стенки ЛЖ для диагностики ГКМП следует считать 1,3 (а не 2,0 , как предполагалось ранее) [107].

В 1980-х годах прошлого столетия противоречия относительно клинической значимости градиентов выходном тракте ЛЖ вновь обострились, ставя под сомнение правомочность выполнения хирургического вмешательства при данной патологии. Это было связано с работам Murgo J.P. et al., которые описали средне-систолическое снижение антеградного кровотока как у пациентов с субаортальным градиентом давления, так и без такового. Авторы заключили, что градиенты в ВТЛЖ у пациентов с ГКМП были лишь случайной находкой. Их гипотеза, так или иначе, не смогла ответить на фундаментальный клинический вопрос: если субаортальные градиенты не являются клинически значимым проявлением ГКМП, то как объяснить сообщаемый многими кардиохирургическими центрами положительный клинический эффект от процедуры миэктомии [54, 93].

Все сомнения были развеяны после того, как Maron M.S. et al. опубликовали свою пионерскую работу по естественному течению ГКМП, где была убедительно продемонстрирована ассоциация между пиковым градиентом в ВТЛЖ более 30 мм рт.ст. в покое и негативным прогнозом [59].

Эволюция хирургических подходов и интервенций

Хотя приоритет разработки методики оперативного лечения принадлежит Morrow A.G., все же впервые процедура «миэктомии» была выполнена в лондонском госпитале Hammersmith доктором Cleland W.P. Это был пациент 42 лет, страдавший болью в грудной клетке, обмороками и одышкой при нагрузке. При его обследовании был выявлен систолический шум над аортой и на верхушке левого желудочка. Не было отмечено кальцификации аортального клапана, и при катетеризации левых отделов сердца был выявлен градиент в ВТЛЖ равный 60 мм рт.ст. Предполагалось, что это пациент с субаортальной мембраной. На операции аортальный клапан был абсолютно нормальным, однако, под клапаном Cleland W.P. отметил наличие выраженной гипертрофии. Он принял решение иссечь небольшой участок, выступавшей в выходной тракт. После операции, несмотря на небольшой объем иссеченного миокарда, было отмечено клиническое улучшение,

уменьшение выраженности систолического шума. Пациент был выписан без осложнений [44].

В 1960 году, впечатленный результатами пилоротомии при пилоростенозе в работах британских хирургов, Morrow A.G. решил, что данный принцип может сработать и в ситуации динамического стеноза выходного тракта левого желудочка [44].

В 1961 году Kirklin J.W. публикует описание двух случаев резекции подклапанного гипертрофического субаортального стеноза. При этом автор подробно описывает технику вмешательства, а также использование трансаортального и трансвентрикулярного доступа для выполнения резекции избыточного участка гипертрофии [74].

Cooley D.A. в 1976 году предложил у пациентов с обструктивной ГКМП и выраженной митральной недостаточностью выполнять изолированное протезирование митрального клапана. Эта техника была полезна особенно в случаях относительно тонкой МЖП и достаточно длинной и широкой передней створкой митрального клапана [48].

Анализ анатомии и патофизиологии передне-систолического движения створки митрального клапана у пациентов с ГКМП привел к тому, что Swistel D.G. et al. в 2004 году предложили выполнять горизонтальную пликацию митральной створки, укорачивая тем самым передне-задние размеры. Это позволяет сохранить площадь коаптации створок и сохранить их пространственные взаимоотношения. Процедура была названа RPR (Resection/Plication/Release - резекция/пликация/ высвобождение). Она включала резекцию гипертрофированного участка ВТЛЖ, горизонтальную пликацию передней створки и мобилизацию областей латерального прикрепления папиллярных мышц [123].

В 1997 году Бокерия Л.А. и соавт. описали оригинальный способ миэктомии доступом через правый желудочек и в последующем двужелудочковый подход в хирургическом лечении ГКМП [1, 2, 11].

В 2015 году Богачев-Прокофьев А.В. и соавт. описали 45 пациентов, которым выполнена расширенная миэктомия и конкомитантная процедура Maze IV. Было

продемонстрировано, что у селективной группы больных выполнение такой сочетанной операции является безопасным и эффективным [47].
В 2015 году также опубликованы данные рандомизированного исследования, проводимого этой же научной группой, в котором было продемонстрировано преимущество, а также безопасность и эффективность одномоментных вмешательств на подклапанном аппарате при выполнении процедуры миэктомии [16, 19, 88]. Также в 2015 году Богачев-Прокофьев А.В. и соавт. описали оригинальный способ расчета зоны и объема иссекаемого миокарда межжелудочковой перегородки при выполнении процедуры расширенной миэктомии по данным чрезпищеводной эхокардиографии. Метод опробован на 53 пациентах и зарекомендовал себя как безопасный и эффективный [16].
Авторы из клиники Мейо опубликовали 10-летние результаты хирургической миэктомии и продемонстрировали 83% свободу от всех причин смертности, что значимо отличалось от группы неоперированных больных, в которой 10-летняя выживаемость составила только 61%. Также было отмечено, что выживаемость оперированных больных сопоставима с общей популяцией [79].

Сегодня в мире уже накоплен более, чем 50-летний опыт операции Morrow A.G., и этот метод на долгое время стал «золотым стандартом» лечения больных данным заболеванием, рефрактерных к медикаментозному лечению [27, 29 , 79].

DDD-стимуляция как лечебная опция

В начале 1990 годов, в практику лечения ГКМП внедрился метод двухкамерной электорокардиостимуляции (DDD), который по сообщениям некоторых авторов позволял устранить субаортальный градиент и симптомы ХСН у пациентов, рефрактерных к оптимальной медикаментозной терапии. Предполагалось, что механизмом, который редуцирует градиент в ВТЛЖ, была асинхронная активация межжелудочковой перегородки [40, 73, 82]. В последующем несколько рандомизированных исследований продемонстрировали, что получаемый эффект от имплантации ЭКС, главным образом, обусловлен эффектом плацебо [36, 53]. Так или иначе, этот метод остался как лечебная опция для отобранной

симптоматической группы больных, которые не являлись кандидатами на хирургическую миэктомию.

Этаноловая септальная аблация

Первая процедура была произведена Sigwart U. в 1994 году и годом позднее опубликована в Lancet. Еще за 10 лет, до впервые выполненной этаноловой аблации, Sigwart U. наблюдал временное снижение градиента в ВТЛЖ на окклюзию баллоном. Автор пришел к выводу, что простой окклюзии баллоном недостаточно, и что не ишемия, а именно некротизация гипертрофированного отдела МЖП должна привести к стойкому постоянному снижению градиента давления. Первой пациенткой стала 68-летняя женщина с ГКМП, резистентной к оптимальной медикаментозной терапии и двухкамерной электрокардиостимуляции (DDD). На тот момент уже были работы доктора Brugada P., использовавшего спирт для аблации желудочковых аритмий. После выполнения трех процедур была опубликована статья под названием «Нехирургическая редукция миокарда при гипертрофической кардиомиопатии», что породило бурные дисскуссии об этической стороне вопроса и особенно о прогнозе пациентов, подвергающихся такому вмешательству [119].

Параллельно с U. Sigwart, другой интервенционный кардиолог Kuhn H. также разрабатывал концепцию этаноловой аблации при ГКМП. Он представил постерный доклад о результатах своей экспериментальной работы по использованию спирта для некротизации миокарда на съезде немецкого кардиологического общества в 1994 году, за 2 месяца до первой ЭСА, выполненной доктором U. Sigward. Именно с именем Kuhn H. связано развитие метода, накопление наибольшего опыта в ранний период «становления» процедуры ЭСА и трансляция, передача этого опыта другим кардиологам Европы и Мира [121].

В настоящий момент, европейскими лидерами в выполнении процедур ЭСА являются доктора J.Veselka и H.Seggewiss. J.Veselka является основателем и руководителем регистра Euro-ASA, крупнейшей в мире базы данных пациентов с ГКМП, подвергшихся выполнению процедуры ЭСА. В нашей стране приоритет

внедрения метода ЭСА принадлежит группе интервенционных кардиологов из Санкт-Петербурга: Сухову В.К. и Шлойдо Е.А. [23]. Также метод получил развитие в нашей стране благодаря еще 2 группам ученых: Новосибирской группе (Осиев А.Г., Найденов Е.И., Кретов Е.И.) [6, 7, 121], Свердловской группе (Чернышев С.Д., Кардапольцев Л.В.) [111].

Профилактика внезапной смерти

Внезапная сердечная смерть является наиболее драматичным осложнением ГКМП. Было установлено, что ГКМП — наиболее частая причина нетравматической внезапной смерти. Десятилетия не существовало лечебной опции, эффективно устраняющей этот риск. 15 лет назад с развитием трансвенозных электродов и внедрением имплантируемых кардиовертеров-дефибриляторов (ИКД) стало возможно использовать их для первичной и вторичной профилактики внезапной смерти среди популяции пациентов с ГКМП. В серии исследований было продемонстрировано, что применение ИКД у пациентов с ГКМП и высоким риском внезапной смерти является высокоэффективным в предотвращении потенциально летальной желудочковой тахикардии [51, 60, 71].

1.2. Эпидемиология, номенклатура и классификация гипертрофической кардиомиопатии

До 1979 года имела место существенная неопределенность в терминологии. В литературе на тот момент времени содержалось около 100 названий, описывающих эту патологию. Вероятно, появление эхокардиографии, позволившее установить наличие также необструктивных форм болезни, стало основой для конверсии номенклатуры от наименований, подчеркивающих факт обструкции, таких как идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз и гипертрофическая обструктивная кардиопатия, к более приемлемому термину «гипертрофическая кардиомиопатия», который впервые предложил Maron B.J., и он (термин) прочно закрепился в современной литературе и повседневной практике [84].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2014 года диагностическим критерием ГКМП является толщина миокарда ≥ 15 мм в 1 и более сегментах левого желудочка [28]

В эпидемиологическом кросс-секционном исследовании CARDIA на репрезентативной выборке из 4111 субъектов (население 4 крупных городов США) была продемонстрирована распространенность ГКМП, которая составила 2:1000 (2 больных ГКМП на 1000 населения) [55]. При этом в опубликованных клинических сериях случаев лечения обструктивные формы отмечались у 2/3 всех пациентов с ГКМП [108].

В 1981 году Maron B.J. опубликовал статью, в которой описал 4 морфологических паттерна гипертрофической кардиомиопатии, базируясь на данных эхокардиографического исследования 125 последовательных пациентов с ГКМП. Тип I: гипертрофия ограничивалась передней порцией межжелудочковой перегородки. Тип II: вовлекалась вся МЖП, но не свободная стенка ЛЖ. Тип III: наиболее часто встречающийся. Вовлекалась большая часть МЖП и свободной стенки ЛЖ. Тип IV: вовлекались любые участки ЛЖ, но не базальная порция МЖП. Было отмечено, что хотя гипертрофия ЛЖ в большинстве случаев была

асимметричной, и зачастую вовлекалась значительная часть миокарда ЛЖ, задняя стенка ЛЖ нередко оставалась интактной [107].

Американские рекомендации 2011 года разделили всех пациентов с гипертрофической кардиомиопатией на 3 группы [27]:

* без обструкции
* с лабильной обструкцией
* с обструкцией в покое.

Также следует выделить отдельную группу больных со средне-желудочковой обструкцией. Falicov R.E. в 1976 году впервые описал наблюдение 2 пациентов со «средне-желудочковой» обструкцией, выявленной по данным катетеризации [86]. В 2013 году была опубликована работа от группы Efthimiadis et al., которая исследовала прогноз пациентов с ГКМП и средне-желудочковой обструкцией в сравнении с пациентами с ГКМП без обструкции и ГКМП с обструкцией ВТЛЖ. Было продемонстрировано, что мид-вентрикулярная обструкция ассоциирована с неблагоприятным прогнозом, который был хуже, чем при других формах ГКМП [70] .

1.3. Этаноловая септальная аблация как метод септальной редукционной терапии в лечении обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: достоинства и недостатки

Исторически название процедуры претерпевало различные модификации в различных сообщениях: это и «нехирургическая септальная редукционная терапия», «этаноловая септальная аблация», «чрескожная транслюминальная септальная миокардиальная аблация», «транскоронарная аблация септальной гипертрофии» и другие.

Для процедуры этаноловой септальной аблации присущи следующие достоинства и недостатки [127-129]:

Достоинства:

- мини-инвазивность, и, соответственно, комфорт пациента
- низкая летальность
- минимальная стоимость
- воспроизводимость метода
- быстрая реабилитация
- выживаемость сопоставима с естественной популяцией
- выживаемость сопоставима с таковой после хирургической миэктомии, как минимум в 5-летний период наблюдения.

Недостатки:

- менее значимая редукция градиента, чем при миэктомии (соответственно, большая частота реинтервенций)
- большая потребность в имплантации постоянных ЭКС
- создание рубца в миокарде с потенциальным риском желудочковых аритмий в отдаленном периоде.

Выживаемость

Очевидно, что хирургическая миэктомия является «золотым стандартном лечения» пациентов с обструктивной ГКМП, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии. Учитывая малое количество референсных центров (выполняющих более 20 ХМ в год, с летальностью менее 1% [27]) как в

Российской Федерации, так и в Европейском Союзе, занимающихся данной проблемой, особую роль приобретает такой альтернативный метод как ЭСА. Данная процедура демонстрирует неплохие результаты как в непосредственный, так и в отдаленный периоды, что отмечено в следующих, наиболее значимых публикациях:

Группа экспертов в области ЭСА во главе с Veselka J. опубликовали в 2016 году результаты европейского регистра ЭСА, который включал 1275 пациентов. Средний период наблюдения составил 5,7 лет. Результаты регистра демонстрируют низкую периоперационную летальность (1%) и хорошую выживаемость в пятилетний срок (89%). В раннем послеоперационном периоде в 12% имплантированы постоянные ЭКС. 10% — потребовались повторные интервенции в связи с остаточной обструкцией (7% — повторная ЭСА, 3% — ХМ). Также было отмечено, что остаточная постпроцедурная обструкция ассоциирована с негативным прогнозом и «неудовлетворительным» функциональным статусом [78].

Nagueh S.F. et al. опубликовали данные многоцентрового северо-американского регистра ЭСА, где была продемонстрирована 97%, 86% и 74% выживаемость к 1, 5 и 9 годам наблюдения, соответственно. Выявлены предикторы отдаленной летальности. Ими оказались: низкая фракция выброса на момент процедуры, толщина перегородки после процедуры этаноловой абляции, использование нескольких септальных ветвей для инъекции этанола. 8,9% пациентов имплантированы постоянные ЭКС. 15,7% (137 больных) потребовались повторные интервенции в связи с резидуальной обструкцией ВТЛЖ (112 пациентам выполнена повторная ЭСА (12,8%), 25 пациентам — ХМ) [32].

За последние 10 лет было проведено 4 мета-анализа, сравнивавших результаты ЭСА и ХМ. Ни один из мета-анализов не выявил статистически значимой разницы между эти когортами с точки зрения отдаленной выживаемости [29, 30, 33, 125]. Несомненно, данные мета-анализы имеют ограничения, главным из которых является обсервационный тип включенных в них исследований. К сожалению, в доступной литературе имеется лишь ограниченное количество публикаций непосредственно сравнивающих процедуры ЭСА и ХМ. В этой связи в мета-

анализы также включались сообщения, описывающие изолированно результаты ЭСА и отдельно результаты процедуры ХМ. Еще одно ограничение — это средний период наблюдения, не превышающий 7 лет. Соответственно, необходимо больше данных для прояснения этого вопроса. Особое внимание следует уделить статье Panaich S.S. et al. 2014. Представлены результаты хирургического лечения пациентов с ГКМП по данным национального регистра США (NIS database) с 1998 по 2010 год. Всего 665 пациентов. Обращает внимание, относительно высокая летальность — 6,5 %, по сравнению с ранее сообщенной летальностью менее 1% в центрах с высокой хирургической активностью. Почти 9% пациентов потребовалась имплантация ЭКС. Это исследование демонстрирует факт, что в реальной жизни профиль осложнений и летальность в госпитальных условиях при ХМ в клиниках, не являющихся референсными, существенно выше [112].

Редукция градиента ВТЛЖ

Согласно текущим данным литературы частота резидуальной обструкции после выполненной ЭСА у пациентов с обструктивной ГКМП варьирует в пределах от 15 и до 28 % [25]. А по данным 4 мета-анализов, сравнивавших результаты ЭСА и ХМ, потребность в реинтервенции в 2–3 раза выше при ЭСА [29, 30, 33, 125]. Вероятно, в настоящий момент отсутствует стандартизация сообщения результатов ЭСА.

Базируясь на работе Maron M.S. [59] и публикации Veselka J. [95], можно утверждать, что пациенты с пиковым градиентом ВТЛЖ в покое менее 30 мм.рт.ст. имеют благоприятный прогноз и целью вмешательства должно быть снижение такового ниже 30 мм рт.ст. в покое. Те пациенты, которые имеют пиковый градиент в покое выше 30, должны тщательно наблюдаться и при необходимости должна выполняться септальная редукционная терапии в том или ином виде.

Потребность в имплантации постоянных ЭКС

Наиболее крупный европейский регистр, включающий более 1000 больных, продемонстрировал, что потребность в имплантации постоянных электрокардиостимуляторов (ЭКС) возникла у 12% больных [78]. В свою очередь

8,9% пациентам из крупного многоцентрового северо-американского регистра были имплантированы постоянные ЭКС [32].

Четыре мета-анализа, сравнивающие результаты ЭСА и ХМ, продемонстрировали, что при ЭСА потребность в имплантации постоянных ЭКС возникает в 2–5 раз чаще, чем при ХМ [29, 30, 33, 125].

«Высокостепенные» атривентрикулярные блокады нередко случаются после процедуры ЭСА, и каждый оператор испытывает рефлексию относительно имплантации стимулятора, расценивая это как осложнение процедуры. Недавние данные регистра Euro-ASA (Jensen et al., 2018) продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий в выживаемости пациентов, подвергшихся этаноловой септальной аблации, с имплантированным ЭКС и без такового [58]

Потенциальный проаритмический эффект ЭСА

Внедрение методики ЭСА в 1995 году в клиническую практику ознаменовалось дебатами относительно этических аспектов вмешательства и вероятного вреда, наносимого пациенту при создании ятрогенного инфаркта. Исследования, базирующиеся на данных МРТ, демонстрировали, что в результате аблации возникает рубец, что невыгодно отличает ее от миэктомии, и может служить в будущем предпосылкой для желудочковой аритмии [45]. Наиболее прочные позиции противники метода ЭСА заняли после публикации ряда сообщений о так называемых «проаритмических эффектах» процедуры ЭСА [37, 38, 89]. Что, в целом, понимается под так называемым «проаритмическим эффектом»? В большинстве случаев под «проаритмическим эффектом» понималась регистрация какой-либо жизнеугрожающей аритмии (желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, «срабатывания» имплантированного кардиовертера-дефибриллятора) в периоперационном или отдаленном периодах.

В начале 2000-х было описано несколько случаев регистрации правильной монохромной желудочковой тахикардии у пациентов с ГКМП, ранее подвергшихся ЭСА. Характер тахикардии указывал на вероятный механизм реентри, что легко увязывалось с ятрогенно созданным рубцом в межжелудочковой перегородке [97, 122, 126].

Noseworthy A.P. et al. исследовали частоту внезапной сердечной смерти и частоту проаритмических событий в отдаленном периоде у 89 пациентов с обструктивной ГКМП, подвергшихся ЭСА. Средний период наблюдения составил 5,0 (2,3) лет. За период наблюдения случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) у исследуемых больных отмечено не было. Вторичная конечная точка (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, «срабатывание» имплантируемого кардиовертера дефибриллятора (ИКД), асистолия) оценивалась у пациентов с имплантированными устройствами: будь то ИКД или ЭКС (всего 42 пациента). У 9/42 пациентов была достигнута вторичная конечная точка (4,9% в год). У пациентов с исходным низким риском ВСС — 4/29 (2,8% в год); у пациентов с исходным высоким риском ВСС — 5/13 пациентов (13,4% в год) [126].

Группа исследователей из Тораксцентра (г. Роттердам, Нидерланды) во главе с ten Cate F. et al. исследовала влияние ЭСА на отдаленные исходы пациентов с обструктивной ГКМП. Сравнивались отдаленные исходы 91 ЭСА и 40 ХМ, выполненных пациентам со сходными демографическими характеристиками. Первичная конечная точка — сердечная смерть без учета внезапной сердечной смерти и случаев «срабатывания» ИКД. Вторичная — некардиальная смерть. 1—, 5—, 8-–летняя свобода от первичной конечной точки составила соответственно 96%, 86%, и 67% в группе ЭСА, 100%, 96%, и 96% в группе ХМ. Пациенты, подвергшиеся ЭСА, в 5 раз чаще достигали первичной конечной точки (4,4% против 0,9% негативных событий в год) [80].

В исследовании Maron B.J. et al. «срабатывание» ИКД в 4 раза чаще происходило у пациентов с ГКМП и предшествующей ЭСА (4/17 [24%], или 10,3% в год [95% ДИ, 2,0%—28,4%]), нежели с предшествующей ХМ (6/50 [12%], или 2,6% в год [95% ДИ, 1,2%—7,2%]) (p=0,04) [96].

Noseworthy A.P. et al. отметили повышенный риск желудочковой тахикардии у пациентов с высокими постаблационными градиентами в ВТЛЖ [126], что согласуется с данными Maron M.S. et al., в которых само по себе наличие обструкции ВТЛЖ являлось фактором риска кардиальной смерти у пациетов с

гипертрофической кардиомиопатией [59]. Кроме того, ряд исследований демонстрируют ассоциацию между миокардиальным фиброзом и желудочковой аритмией у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [37, 38]. Выраженность фиброза миокарда, вероятно, может служить конфаундером в исследованиях, оценивающих отдаленные аритмические события после ЭСА и ХМ.

В текущей литературе 4 недавних мета-анализа, базирующиеся на ретроспективных обсервационных данных, не выявили значимой разницы в выживаемости между пациентами, подвергшимися ЭСА и ХМ, по меньшей мере в 5—летний период наблюдения [29, 30, 33, 125]. Безусловно, рубец в межжелудочковой перегородке является предпосылкой для развития реентри тахикардии, однако, насколько часто встречается этот феномен, и каково его влияние на выживаемость пациентов, подвергшихся ЭСА, особенно в периоде наблюдения более 5 лет? Дефицит данных, отмечающийся в текущей литературе, не позволяет с определенной уверенностью ответить на этот вопрос.

1.4. Отбор пациентов для этаноловой септальной аблации

Методичный отбор пациентов для проведения этаноловой септальной аблации (ЭСА) при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) является ключом к успеху вмешательства. Безусловно, показания к выполнению данной комплексной процедуры должны определяться мультидисциплинарной командой специалистов, включающей кардиолога, специалиста по функциональной диагностике, эндоваскулярного хирурга и кардиохирурга. При отборе пациентов важно учитывать клиническую симптоматику, сердечную анатомию, степень нарушения гемодинамики.

Возраст

В настоящий момент нет специфических рекомендаций по поводу оптимального возраста для выполнения данной операции, однако, существует «настороженность» относительно выполнения ЭСА у молодых пациентов и детей, особенно, принимая во внимание, что отдаленный риск жизнеугрожающих аритмий после данной процедуры недостаточно изучен [80]. Однако, недавнее исследование, базирующееся на регистре Euro-ASA, при проведении сравнения по propensity score не выявило достоверной разницы в отдаленной выживаемости после ЭСА у пациентов старше и моложе 50 лет [100].

Симптомы

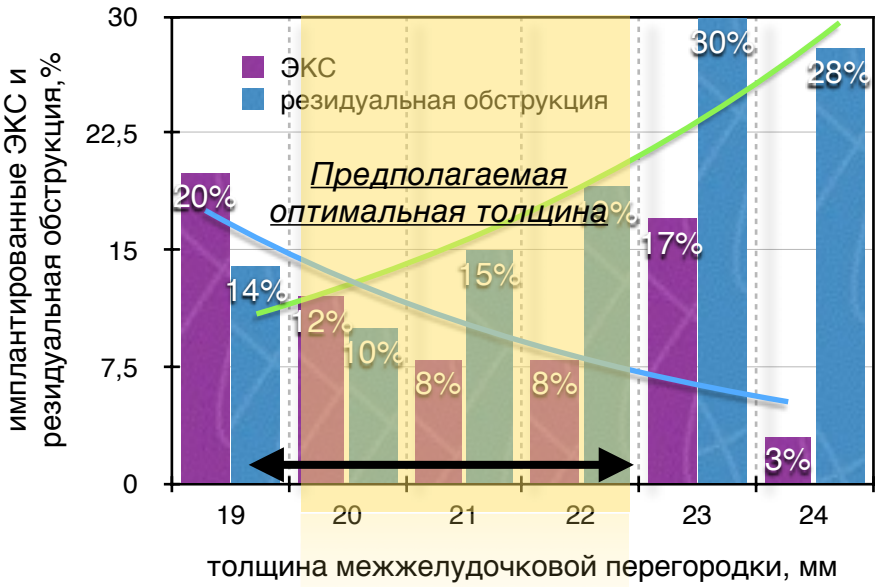
Текущие европейские рекомендации по гипертрофической кардиомиопатии от 2014 года предлагают проводить септальную редукционную терапию у пациентов с III—IV функциональным классом по NYHA (класс рекомендаций I, уровень B) [28]. Часть пациентов, имеющих обструкцию в покое имеют также всего лишь I—II функциональный класс. Должна ли в таких случаях выполняться септальная редукционная терапия: ЭСА, либо ХМ. Согласно данным Maron B.J. et al. градиент более 30 мм рт.ст в ВТЛЖ в покое ассоциирован с негативным прогнозом [59]. Вероятно, проведение открытой операции (миэктомии), сопровождающейся стернотомией и длительной реабилитацией, потенциально может не улучшить клиническое состояние пациента с I—II функциональным классом NYHA. Тем не менее, опция ЭСА у пациентов с «незначительными симптомами» была тестирована в исследовании, базирующемся на регистре Euro-

ASA. Было продемонстрировано, что у таких больных ЭСА сопровождается клиническим улучшением, устранением обструкции и низким риском развития выраженной сердечной недостаточности. Выживаемость этих больных после ЭСА была сопоставима с таковой в общей популяции [88].

Толщина перегородки

Критерием ГКМП для взрослого населения считается наличие гипертрофии миокарда левого желудочка более 15 мм в одном и более сегментах. Однако, какая толщина перегородки является оптимальной для этаноловой септальной абляции? Нужно принимать во внимание, что относительно «тонкая перегородка» (15–16 мм) повышает риск полной атриовентрикулярной блокады и риск возникновения дефекта МЖП, ассоциированный с ятрогенным инфактом, в то время как при избыточно «толстой» перегородке (более 30 мм) эффективность процедуры ЭСА, вероятно, невысока [72, 86, 87]. Приведенный ниже рисунок 1, основанный на литературных данных, демонстрирует соотношение успеха процедуры (количество резидуальных обструкций и имплантированных ЭКС) и толщины межжелудочковой перегородки в области митрально-септального контакта [64, 72, 78, 83, 104, 120].

Рисунок 1 — Теоретическая зависимость потребности в постоянной электрокардиостимуляции и частоты резидуальной обструкции от толщины межжелудочковой перегородки



Аномалии митрального клапана

При наличии сопутствующей патологии митрального клапана, пациент должен быть подвергнут хирургическому вмешательству. В то же время встречаются так называемые «аномалии створок и подклапанного аппарата МК», частота которых достигает 25% [9 , 15, 17, 24, 43].

Варианты структурных и функциональных аномалий представлены в таблице 1. Но какие из них могут в известной степени вызывать обструкцию ВТЛЖ вне зависимости от толщины МЖП? Какие из этих аномалий могут влиять на результаты как хирургической миэктомии, так и ЭСА?

Американские рекомендации 2011 года постулируют: «…Специфические аномалии митрального клапана и его подклапанного аппарата могут принимать участие в формировании обструкции ВТЛЖ. Это предполагает возможную пользу от дополнительных хирургических процедур (таких как пликация, вальвулопластика, релокация папиллярных мышц), что ,вероятно, делает хирургическую реконструкцию ВТЛЖ более предпочтительной нежели ЭСА у данной когорты больных» [27]. Принимая во внимание данные рекомендации, кажется логичным избегать процедуры ЭСА у пациентов с аномалиями МК. Однако, в настоящий момент нет объективных доказательств, что каждая из перечисленных аномалий является непосредственной причиной неудачи процедуры ЭСА (за исключением избыточной длины передней створки) и должна избегаться [101].

Таблица 1 — Перечень структурных и функциональных аномалий митрального клапана при ГКМП [101]

Папиллярные мышц (ПМ)	• гипертрофия ПМ • срощение передней группы ПМ • смещение медиальной группы ПМ • добавочные ПМ • апикальное смещение ПМ • «бифуркация» («расщепление») головок ПМ • фиброз ПМ

Створки митрального клапана	• Избыточная площадь и длина митральной створки • «Перкуссионная» травма передней створки
Митральное фиброзное кольцо (ФК)	• кальцификация митрального ФК • сниженная систолическая экскурсия ФК
Сухожильные хорды	• отрыв хорд • «слабость» («избыточность») хорд

Средне-желудочковая обструкция

Лишь отдельные случаи ЭСА при средне-желудочковой обструкции описаны в литературе, при этом результаты их противоречивы. Seggewiss H. et al. в 2000 году описали успешно выполненную ЭСА пациенту с ГКМП и средне-желудочковой обструкцией. Через 3 месяца у пациента сохранялась стабильная редукция градиента и отсутствие симптомов [116]. Cecchi F. et al. в 2006 году опубликовали статью, в которой также описывался случай ЭСА у пациента с ГКМП и средне-полостной обструкцией. Однако, через 5 лет после данной процедуры у пациента рецидивировала клиника сердечной недостаточности. При катетеризации левых камер сердца был выявлен рецидив обструкции, и пациенту была выполнена успешно расширенная миэктомия [87].

Небольшой опыт опубликован китайскими коллегами в работе, где сравнивались результаты 22 ЭСА и 37 расширенных ХМ у пациентов со средне-желудочковой обструкцией. Было отмечено, что обе процедуры снижают градиент и улучшают симптомы, однако, расширенная миэктомия сопровождалась более радикальной редукцией обструкции [56].

Септальная анатомия

Необходимо оценить наличие анатомически пригодного септального перфоратора для выполнения аблации. В некоторых случаях такой перфоратор может быть ветвью правой коронарной артерии. Наиболее удачная проекция для оценки целевого сосуда — это правая передняя косая проекция. Следует отметить, что полноценно оценить длину перфоратора достаточно сложно, учитывая разрешение ангиографической съемки, и он ошибочно может казаться коротким.

Важные факторы при выборе артерии-кандидата: локализация (как можно проксимальнее к базальным отделам перегородки), а также ширина, длина и ангуляция. До 20% больных не имеют «приемлемой» септальной ветви для проведения ЭСА [49]. В исследовании Кретова Е.И. было продемонстрировано, что неблагоприятным фактором для ЭСА является малый диаметр септального перфоратора (менее 0,5 мм) и раннее деление септальной ветви (менее 8 мм от места отхождения), в связи с риском аблации нецелевой зоны МЖП [10].

Существенное подспорье в выборе целевой артерии дает метод контрастной эхокардиографии. Введя эхокардиографический контраст через просвет окклюзирующего септальный перфоратор OTW баллон, можно оценить область перфузии миокарда данной перегородочной ветвью, локализацию этой зоны по отношению к области обструкции, оценить объем предполагаемого некроза, исключить варианты атипичного кровоснабжения папиллярных мышц, свободной стенки левого или правого желудочка [34].

Сопутствующая сердечная патология

Наличие сопутствующей сердечной патологии клапанов или коронарных артерий требует консилиума мультидисциплинарной команды, включающей кардиохирурга, эндоваскулярного хирурга и кардиолога, для решения вопроса о порядке и выборе метода лечения. Многососудистое коронарное поражение склоняет чащу весов в пользу аорто-коронарного шунтирования. Выраженная клапанная патология также может склонить чащу весов в пользу открытой операции [24, 27, 28].

1.5. Гипотеза этаноловой аблации с использованием одинаковой дозы спирта

В настоящий момент этаноловая септальная аблация (ЭСА) представляется неотъемлемой опцией в арсенале лечения пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). В мире накоплен существенный опыт выполнения этих процедур, демонстрирующий обнадеживающие непосредственные и отдаленные результаты [78, 103]. При ЭСА используется 95–96% спирт для введения в септальную ветвь, кровоснабжающую избыточный мышечный вал в выходном тракте левого желудочка (ВТЛЖ). При этом вводится 0,5–3 мл этанола в зависимости от диаметра септальной ветви, толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) в зоне митрально-септального контакта [51, 67, 127], величины градиента в ВТЛЖ [23]. Режимы дозирования тестировались как в обсервационных [121, 130], так и в небольшом рандомизированном исследовании [31]. Однако, «верхняя» граница безопасной дозы недостаточно хорошо установлена (специального рандомизированного клинического исследования не было произведено). Так же очевидно, чем меньше остаточный градиент в ВТЛЖ, тем лучше выживаемость пациентов после ЭСА [95]. Совсем недавно Veselka J. et al., базируясь на обсервационных данных регистра Euro-ASA, идентифицировал дозу 1,5–2,5 мл этанола как наиболее оптимальную с точки зрения безопасности и эффективности, при этом безопасность оценивалась по количеству периоперационных атриовентрикулярных блокад, но не отдаленных событий [78]. С технической точки зрения, до сих пор не ясно, нужно ли при введении этанола добиваться окклюзии септальной ветви, ведь при введении «малых» доз этанола она (септальная ветвь) нередко может оставаться проходима (как минимум частично). Базируясь на собственном начальном опыте, мы эмпирически выбрали дозу 3 мл как универсальную для ЭСА, поскольку в наших руках эта доза спирта наиболее часто вызывала именно полную окклюзию септальной ветви. Не было уверенности в том, что вводя меньшую дозу мы добьемся полной окклюзии, а, следовательно, это могло привести, по нашему мнению, к рецидиву обструкции. В нашем раннем опыте первых больных, не вошедших в это исследование, эмпирически использовались различные режимы дозирования спирта 1,5 мл, 2,0

мл, 3,0 мл, 4,0 мл. При использовании 1,5 мл и 2,0 мл после инфузии спирта не было отмечено полной окклюзии септальной ветви, в то время как введение 3 и 4 мл сопровождалось полной окклюзией. Пациентам с неполной окклюзией септальной ветви потребовалась повторная ЭСА в связи с резидуальной обструкцией.

Нами была выбрана доза 3 мл 96% этанола как наилучший компромисс между эффективностью процедуры (редукции градиента ВТЛЖ) и минимальной дозой способностью вызывать полную окклюзию септальной ветви с наибольшей уверенностью.

Мы вводили 3 мл этанола вне зависимости от толщины МЖП, толщины септальной ветви и выраженности обструкции. В данной работе представлен опыт ЭСА у 150 пациентов с обструктивной ГКМП с периодом наблюдения до 15 лет.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Данная работа является обсервационным ретроспективным (когортным) исследованием.

В качестве нулевой гипотезы выдвинуто предположение о том, что 15—летняя выживаемость пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией, подвергшихся этаноловой аблации с одинаковой дозой этанола, статистически не отличается от таковой в общей популяции Российской Федерации, сопоставимой по возрасту и полу.

Альтернативная гипотеза: 15—летняя выживаемость, между представленными группами имеет статистически значимые различия.

2.1.1. Критерии включения

1. Пациенты с обструктивной ГКМП и рефрактерной к медикаментозному лечению хронической сердечной недостаточности.
2. Обструкция выходного тракта левого желудочка и/или средне-желудочковая обструкция с пиковым градиентом в покое или при нагрузке более 50 мм рт.ст. (в качестве нагрузки использовалось 20 приседаний или проба Вальсальвы) вне зависимости от наличия или отсутствия аномалий митрального клапана.
3. Допустимая для ЭСА анатомия септальных ветвей (локализация в проксимальном сегменте передней нисходящей артерии, диаметр $\geq$ 1 мм, отсутствие выраженной обратной ангуляции).

2.1.2. Критерии исключения

1. Сопутствующая кардиальная патология, требующая открытого вмешательства.
2. Единственная септальная ветвь ПНА, кровоснабжающая наибольшую часть межжелудочковой перегородки.

Особые ситуации:

- При наличии комплексной обструкции (сочетании обструкции ВТЛЖ и выраженного стеноза аортального клапана) выполнялось стадированное

вмешательство: 1) ЭСА, 2) изолированное протезирование аортального клапана или транскатетерная имплантация аортального клапана (TAVI).

2.2. Общая характеристика оперированных больных

С 2000 по 2017 год в Свердловской областной клинической больнице №1 150 пациентам с обструктивной ГКМП было выполнено 175 процедур ЭСА. Медиана возраста составила — 52 (ИКР:41–60) года. Распределение по полу: мужчин — 78 (52%), женщин — 72 (48%). Всем пациентам намеренно использовалась одинаковая доза этанола (3 мл). Демографические характеристики пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Базовые демографические характеристики пациентов

Демографические характеристики, единицы измерения	Значения
Возраст, медиана (ИКР: 25 процентиль — 75 процентиль)	52 (ИКР:41–60)
Семейный анамнез внезапной сердечной смерти, n (%)	11 (7,3)
Артериальная гипертензия, n (%)	81 (54,0)
Поражение коронарных артерий, n (%)	20 (13,3)
Сахарный диабет, n (%)	7 (4,7)
Курение, n (%)	30 (20,0)
Класс сердечной недостаточности по NYHA	
1, n (%) **2, n (%)** **3, n (%)** **4, n (%)**	8 (5,3) 71 (47,3) 66 (44,0) 5 (3,3)
Класс стенокардии напряжения по CCS	
0, n (%) **1, n (%)** **2, n (%)** **3, n (%)** **4, n (%)**	96 (64,0) 26 (17,3) 23 (15,3) 5 (3,3) 0 (0)
Синкопальные состояния, n (%)	19 (12,7)

Демографические характеристики, единицы измерения	Значения
Желудочковая тахикадия до ЭСА устойчивая, n (%) неустойчивая, n (%)	 2 (1,3) 1 (0,7)
Фибрилляция предсердий до ЭСА пароксизмальная, n (%) персистирующая, n (%) длительно персистирующая, n (%) постоянная, n (%)	 8 (5,3) 2 (1,3) 0 (0) 8 (5,3)
Пароксимальная суправентрикулярная тахикардия, n (%)	2 (1,3)
Блокада ножек пучка Гиса до ЭСА без блокад ножек, n (%) БЛНПГ, n (%) БПНПГ, n (%)	 131 (87,3) 13 (8,7) 6 (4,0)
Толщина межжелудочковой перегородки более 30 мм, n (%)	16 (10,7)
HCM SCD Risk Score, медиана (ИКР: 25 процетиль - 75 процетиль)	3,4(ИКР:2,5-4,7)
Инсульт, n (%)	6 (4,0)
Инфаркт миокарда, n (%)	4 (2,7)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	3 (2,0)
Гипотиреоз, n (%)	6 (4,0)
Аутоиммунный тиреоидит, n (%)	1 (0,7)
Тромбофилия, n (%)	1 (0,7)
Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, n (%)	3 (2,0)
Аневризма восходящей аорты, n (%)	2 (1,3)
Аортальный стеноз с пиковым градиентом > 30 мм.рт.ст, n (%)	8 (5,3)
Ревматоидный полиартрит, n (%)	1 (0,7)
Подагра, n (%)	1 (0,7)
Псориаз, n (%)	1 (0,7)
Эксудативный перикардит, n (%)	1 (0,7)
гепатит B, n (%)	1 (0,7)
гепатит C, n (%)	1 (0,7)
ВИЧ инфекция, n (%)	1 (0,7)

Демографические характеристики, единицы измерения	Значения
Операции Коронарное стентирование, n (%) Имплантированный ЭКС до ЭСА, n (%) Коронарное шунтирование, n (%) Нефрэктомия по поводу рака, n (%) Аорто-бифеморальное шунтирование, n (%) Резекция доли легкого, n (%)	 6 (4,0) 2 (1,3) 1 (0,7) 2 (1,3) 1 (0,7) 1 (0,7)
Список сокращений: ИКР - интерквартильный размах, NYHA - New York Heart Association, CCS - Canadian Cardiovascular Society, ЭСА - этаноловая септальная аблация, БЛНПГ - блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ - блокада правой ножки пучка Гиса, HCM SCD Risk score - Hypertrophic Cardiomyopathy Sudden Cardiac Death Risk Score	

2.3. Методы клинико–лабораторного и инструментального обследования оперированных больных

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось комплексное клиническое и инструментальное обследование, которое включало:

- ✦изучение клинической симптоматики, анамнеза заболевания, наследственного анамнеза;
- ✦объективного статуса;
- ✦ЭКГ-анализ (аппарат Shiller Cardiovit AT-102);
- ✦эхокардиографическое исследование (Philips Epic 5,7, Affinity 50, Vivid E90), включая пробу с физической нагрузкой для уточнения выраженности пикового градиента в ВТЛЖ (исследование выполнялось в соответствии с рекомендациями ASE [127–129];
- ✦холтеровское мониторирование ЭКГ для выявления жизнеугрожающих нарушений ритма у пациентов с обструктивной ГКМП (аппарат «Инкарт», Shiller);
- ✦коронароангиография для исключения атеросклероза коронарных артерий и планирования процедуры ЭСА (ангиографические комплексы Philips Allura CV20, GE Innova 3100).

Пациенты повторно обследовались через 3 месяца после ЭСА, затем через 1 год, в дальнейшем с интервалом в 2 года.

При отдаленном наблюдении больные так же подвергались клиническому осмотру, сбору анамнеза, ЭКГ-анализу, ЭХОКГ с физической нагрузкой для выявления резидуальной обструкции, Холтеровскому мониторированию для исключения отдаленных нарушений ритма и проводимости.

2.4.Технические аспекты проведения этаноловой септальной аблации у больных с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией

Все процедуры были выполнены тремя операторами из одного отделения. Стандартно пунктировалась общая бедренная, либо внутренняя яремная вена, устанавливался интродьюсер 5-6F. Временный электрод устанавливался в верхушку правого желудочка. Фиксировался к коже отдельным швом. Выполнялась гепаринизация (5000 единиц). В зависимости от предпочтений конкретного оператора использовались 1 или 2 артериальных доступа. В случаях одного артериального доступа (лучевого либо бедренного), осуществлялся только эхокардиографический контроль гемодинамики обструкции. В случаях 2 артериальных доступов: осуществлялся инвазивный контроль гемодинамики путем одномоментной регистрации давления из аорты и левого желудочка, а также эхокардиографический контроль. В левый желудочек стандартно устанавливался катетер pigtail. Устье ствола левой коронарной артерии канюлировались катетерами Judkin left 4,0 или Extra Back-Up 3,5-4,0 диаметром 6-7F. В септальную ветвь заводился стандартный или гидрофильный мягкий проводник. Для окклюзии перфоратора выбирался over-the-wire (OTW) баллон, превышающий его диаметр на 0,25 мм. Размер баллона варьировал в следующих пределах: от 1,5 до 3 мм в диаметре и от 6 до 12 мм в длину. По проводнику в септальную ветвь заводился OTW баллон, позиционировался как можно проксимальнее к устью септальной ветви и раздувался до 4–10 атм («Баллонная окклюзионная проба»). Удалялся проводник и проводилась так называемая «проба на герметичность»: вводился контраст в септальную ветвь (также подтверждая корректное расположение баллона, исключая заброс контраста в переднюю

нисходящую артерию). Эффект «баллонной окклюзионной пробы» оценивался в течение 3–5 минут. Проводилась интраоперационнная трансторакальная эхокардиография (ЭХОКГ) для оценки зоны перфузии целевого септального перфоратора и ее соответствие уровню обструкции. Также оценивался пиковый градиент неинвазивно при помощи ЭХОКГ и инвазивно путем одномоментной регистрации давления. Для выполнения аблации градиент на «окклюзионной пробе» должен снизиться по меньшей мере на 50%. Если такой факт подтверждался, то следовало введение 3 мл 95% этанола. Спирт вводился медленно в течение 3–5 минут. Затем следовала экспозиция в течение 5 минут. После чего баллон сдувался и удалялся. Проводилась ангиография для подтверждения окклюзии перфоратора и целостности передней нисходящей артерии (ПНА). В случаях множественных септальных ветвей в проксимальном сегменте ПНА (так называемый «рассыпной тип»), перекресно кровоснабжающих целевую зону гипертрофии процедура выполнялась стадированно, в несколько этапов (1 септальная ветвь за 1 процедуру). Если после аблации одной из ветвей достигался целевой гемодинамический эффект (снижение пикого градиента в покое ниже 30 мм рт.ст., при нагрузке менее 50 мм рт.ст.), последующей процедуры не требовалось. В последующем пациент транспортировался в палату интенсивной терапии для динамического наблюдения.

2.5. Послеоперационное ведение

Всем пациентам сохранялась временная стимуляция в режиме VVI, по меньшей мере, до 3 суток (при сохранении атриовентрикулярной проводимости). При периоперационной атриовентрикулярной блокаде — до 7 суток с последующим принятием решения об установке постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС). Контроль ЭКГ, ЭХОКГ проводился на следующий день после процедуры и за 1 день до выписки. Холтеровское мониторирование осуществлялось за один день до предполагаемого удаления временного электрода на выключенном ЭКС.

2.6. Сбор материала

Сбор материала осуществлялся благодаря локальной базе данных, архиву Свердловской областной клинической больницы №1, путем прямого звонка

пациенту или родственникам. Существенную информацию о датах, причинах смерти любезно предоставил территориальный фонд обязательного медицинского страхования.

2.7. Методы статистической обработки полученных результатов

Анализ проводился в статистическом пакете SPSS 20.0 (IBM), Microsoft Excel 2010.

Распределение переменных проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для описательной статистики количественных нормально распределенных признаков с равенством дисперсий использовались параметрические методы - вычисление средних и стандартных отклонений, для качественных номинальных признаков — расчет относительных частот в процентах. При наличии распределения отличного от нормального данные представлялись в виде медианы (интерквартильный размах: 25 —75 процентиль).

Парный тест Стьюдента использовался при нормальном распределении 2 непрерывных переменных. При наличии распределения, отличного от нормального, использовался тест Манна-Уитни.

Для сравнения 3 нормально распределенных зависимых величин использовался анализ переменных повторных измерений (ANOVA with repeated measures) с корректировкой Бонферрони для множественных сравнений. При сравнении 3 связанных переменных, распределение которых отличалось от нормального, а также при сравнении 3 категориальных (ранговых) связанных величин, производился тест Фридмана для повторных измерений. Для попарного сравнения 2 зависимых переменных, распределение которых отличалось от нормального, либо 2 зависимых ранговых переменных использовался критерий знаковых рангов Уилкоксона с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Метод Каплана-Мейера использовался для построения кривых дожития. Выживаемость представлена с 95% доверительным интервалом. Выживаемость естественной популяции Российской Федерации была получена благодаря данным сайтов Всемирной организации здравоохранения (who.int), Федеральной службы государственной статистики (gks.ru) и международной базе данных о человеческой смертности (mortality.org) . Методика статистического сравнения

выживаемости исследуемой когорты с референсной популяцией описана ранее Finkelstein el al. [63]. Регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса проводился для выявления предикторов отдаленной летальности методом форсированного включения переменных. Переменные с $p<0,2$ при однофакторном анализе были включены в многофакторный анализ. Двустороннее значение $p<0,05$ считалось статистически достоверным.

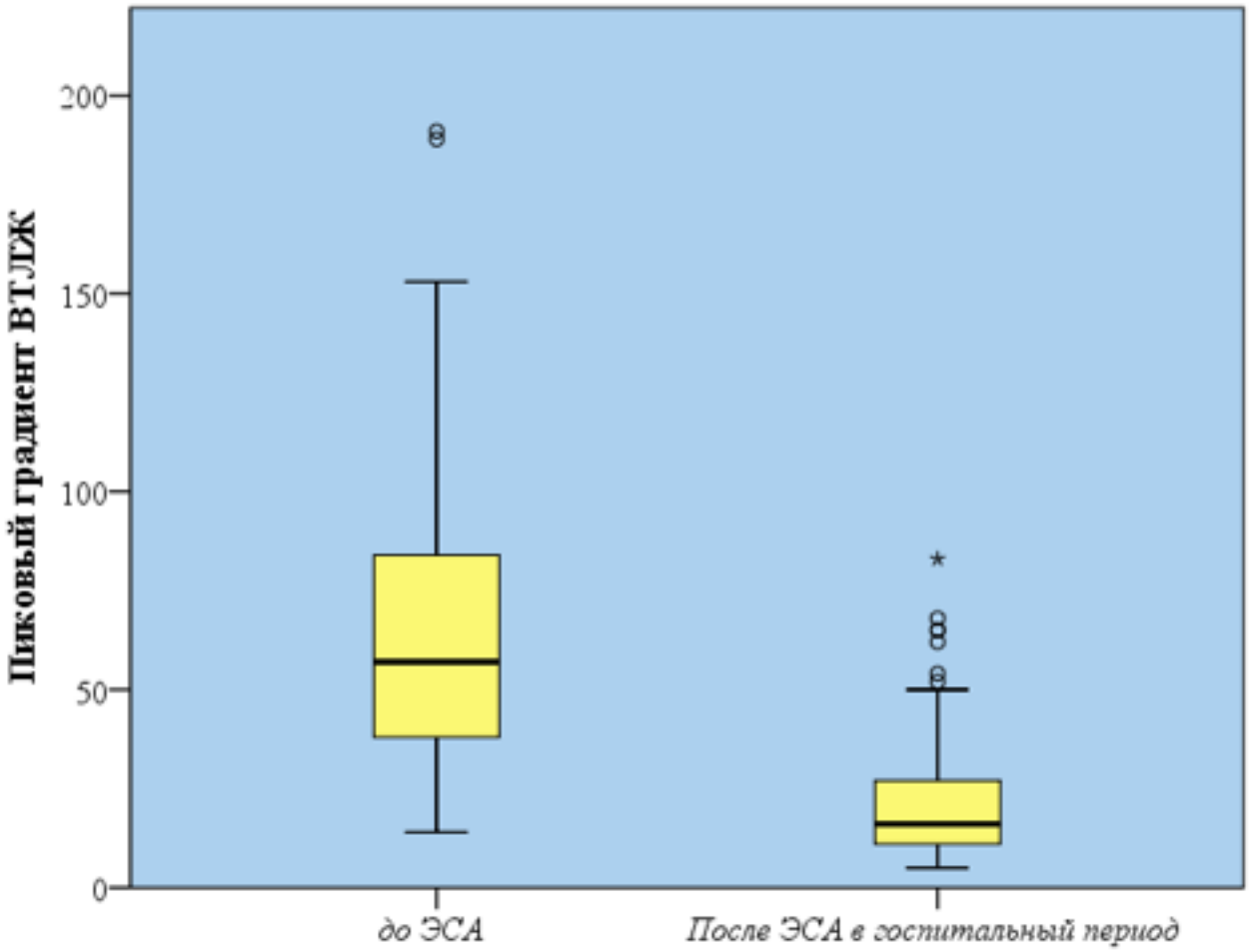
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Непосредственные результаты процедуры этаноловой септальной аблации у больных с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией

Госпитальная летальность — 1 пациент (0,67%). Причина смерти — сепсис, полиорганная недостаточность. Технический успех достигнут в 99,3% случаев (149/150). Имплантация постоянного ЭКС в 30-дневный период была выполнена 18 больным (12%, 18/150).

В госпитальный период отмечалась статистически значимое снижение выраженности пикового градиента в ВТЛЖ с 57 (ИКР: 38 — 84) мм рт.ст до 18 (ИКР: 12 — 29) мм рт.ст. ($p < 0,001$). (Рисунок 2).

Рисунок 2 — Динамика изменений пикового градиента ВТЛЖ до и после ЭСА в госпитальный период.



Количество больных, страдающих выраженной хронической сердечной недостаточностью (III—IV функционального класса NYHA), уменьшилось с 71 (47,3%) до 11 (7,3%) ($p < 0,001$), также как и пациентов со стабильной стенокардией высокой градации (II—III функционального класса CCS) с 28 пациентов (18,6%) до 9 (6,0%) ($p < 0,001$)(Рисунок 3 и 4).

Рисунок 3 — Динамика изменений функционального класса хронической сердечной недостаточности по NYHA

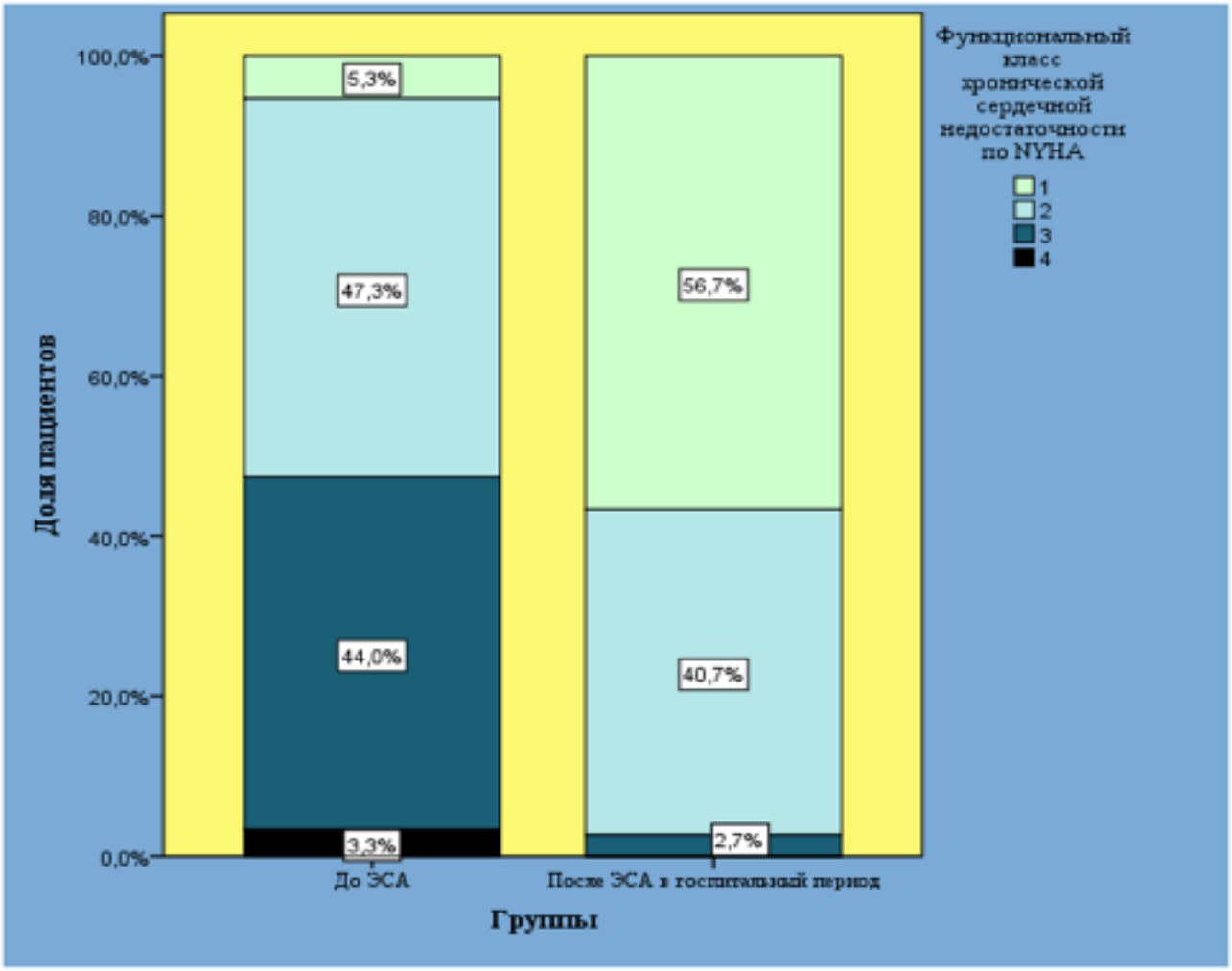
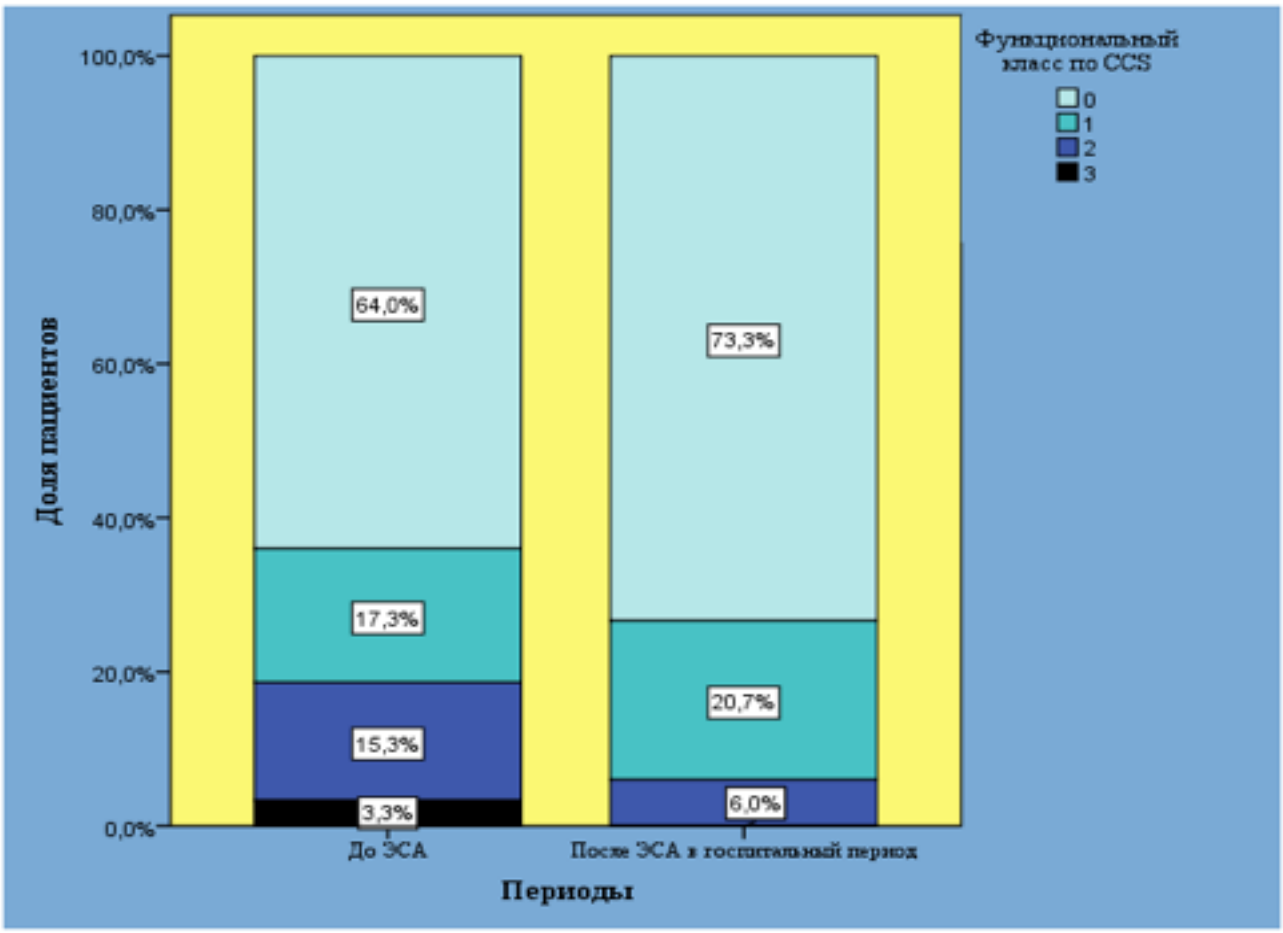


Рисунок 4 — Динамика изменений функционального класса стенокардии напряжения по CCS



Госпитальные осложнения включали: тромбоз глубоких вен — 2 (1,3%, 1/150), постпункционная псевдоаневризма — 2 (1,3%, 1/150), желудочно-кишечное кровотечение — 1 (0,7%, 1/150) (эндоскопическая коррекция), диссекция ствола левой коронарной артерии - 1 (0,7%, 1/150) (выполнено аорто-коронарное шунтирование), тромбоз правой коронарной артерии, вследствие утечки спирта — 1 (0,7%, 1/150) (выполнено ЧКВ).

3.2. Отдаленные результаты процедуры этаноловой септальной аблации у больных с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией

Медиана периода наблюдения составила 71 (ИКР: 36–110) месяцев. Отдаленная 5—, 10— и 15—летняя выживаемость составила соответственно 95,1% (95% ДИ:92,7–97,5), 85,8% (95% ДИ:83,7%—87,0%) и 81,7% (95% ДИ: 79,7%—83,7%). Причины отдаленной летальности: внезапная смерть — 3 пациента (2,0%, 3/149) , ишемический инсульт — у 2 больных (1,3%, 2/149, инфаркт миокарда — 2 пациента (1,3%, 2/149), ножевое ранение сердца — 1 пациент (0,7%, 1/149). В 7 случаях причина не была установлена (4,7%, 7/149).

Все отдаленные события, случившиеся в периоде наблюдения, представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Отдаленные события у пациентов, подвергшихся ЭСА

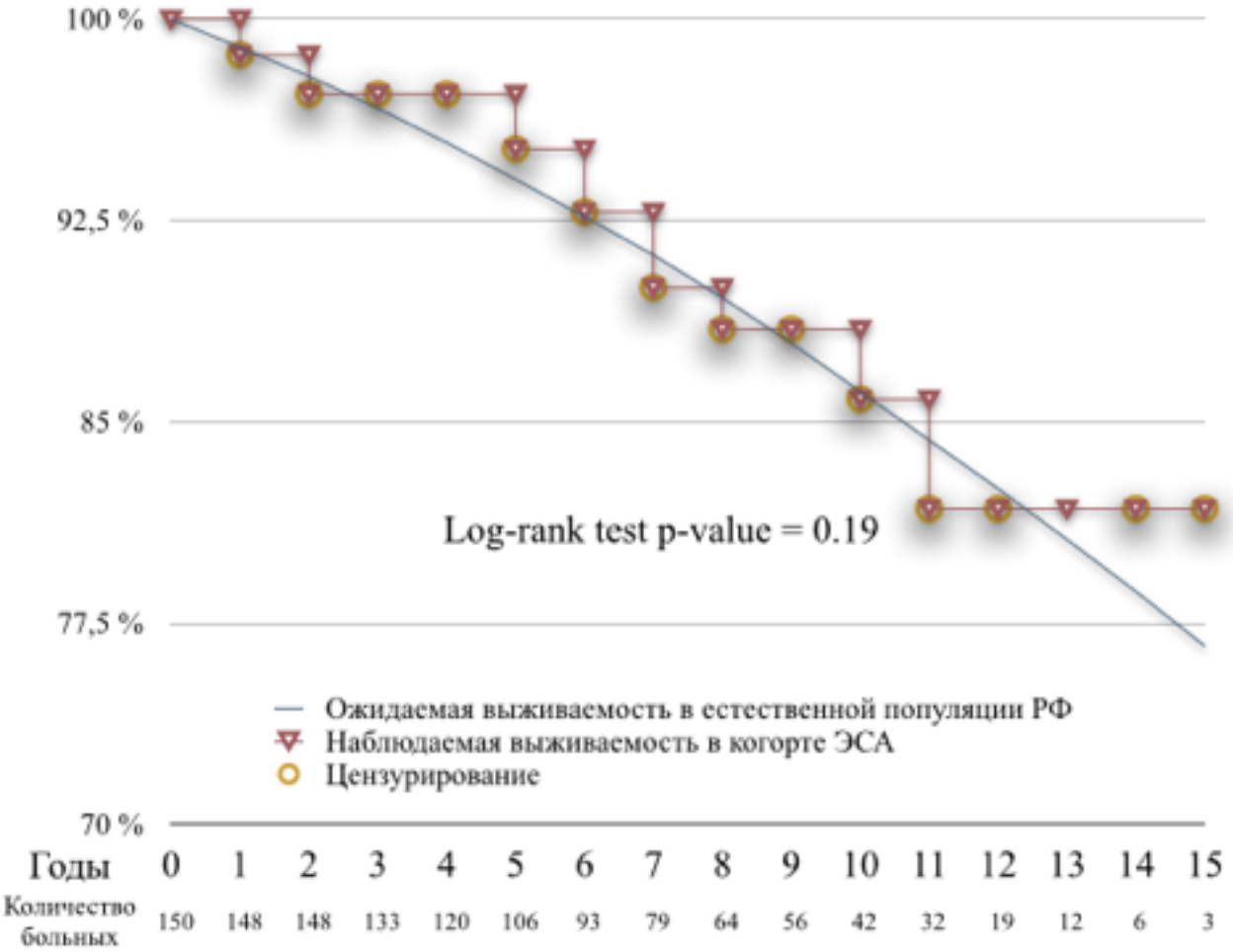
События	**Количество**
Повторная ЭСА, n (%)	21 (14,0)
впервые возникшая ФП, n (%)	10 (6,7)
Инсульт, n (%)	7 (4,7)
Миэктомия, n (%)	2 (1,3)
имплантация ЭКС, n (%)	5 (3,3)
Пароксимальная желудочковая тахикардия после ЭСА устойчивая, n (%) неустойчивая, n (%)	 3 (2,0) 3 (2,0)
Выявлен рак, n (%)	2 (1,3)
Чрескожное коронарное вмешательство, n (%)	2 (1,3)
Ишемия, угрожающая конечности, n (%)	2 (1,3)
Митральное протезирование, n (%)	2 (1,3)
Радиочастотная аблация межжелудочковой перегородки в ВТЛЖ, n (%)	2 (1,3)
Транскатетерная имплантация аортального клапана, n (%)	2 (0,7)
редрессация внутренней сонной артерии, n (%)	1 (0,7)
Диагностирована и прооперирована аневризма брюшной аорты, n (%)	1 (0,7)
Реконструкция митрального клапана, n (%)	1 (0,7)
Список сокращений: ЭСА - этаноловая септальная аблация, ФП - фибрилляция предсердций, ЭКС - электрокардиостимулятор, ВТЛЖ - выходной тракт левого желудочка	

Резидуальная обструкция отмечалась у 38 больных (25,3%, 38/149). Критериями резидуальной обструкции были значения пикового градиента более 30 мм рт.ст в покое и более 50 мм рт.ст при нагрузке.

По сравнению с исходным показателем риск внезапной смерти по шкале HCM SCD Risk score статистически значимо снижался в отдаленном периоде (3,4 (ИКР: 2,5–4,7)% против 2,2 (ИКР:1,4-3,1)%, p<0,0001).

Одновыборочный лог-ранк тест не выявил статистически значимых различий в 15-летней выживаемости пациентов, подвергшихся ЭСА, по сравнению с естественной популяцией Российской Федерации, сопоставимой по возрасту и полу (p= 0,19). Стандартизованное отношение смертности составило 1,39 (95% ДИ: 0,79–2,47) (Рисунок 5).

Рисунок 5 — Сравнение 15—летней выживаемости в группе пациентов, подвергшихся ЭСА, с естественной популяцией Российской Федерации, сопоставимой по возрасту и полу



В периде наблюдения 5 пациентам (3,8%, 5/131) был имплантирован постоянный ЭКС в связи с высокостепенной атриовентрикулярной блокадой. Желудочковая тахикардия (ЖТ) была выявлена при холтеровском мониторировании у 6 пациентов: 3 пациента имели устойчивую ЖТ (2%, 3/149), у 3 пациентов (2%, 3/149) отмечалась неустойчивая ЖТ. Фибрилляция предсердий отмечалась у 28 пациентов (18,8%, 28/149) в отдаленном периоде (исходно — у 18 пациентов) .

Регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса идентифицировал исходную толщину межжелудочковой перегородки (отношение рисков (ОР) = 1,2 (доверительный интервал (ДИ) 1,061 — 1,386) и имплатацию ЭКС вследствие ЭСА (ОР = 14,3 (ДИ 1,6 — 125,5) как независимые предикторы отдаленной летальности (таблица 4).

Таблица 4 — Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа для оценки факторов риска отдаленной летальности от всех причин

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	Значение p	ОР	ДИ	Значение p	ОР	ДИ
возраст моложе 35 лет	0,166	0,316	0,062-1,612	0,075	0,295	0,077-1,131
Имплантация ЭКС вследствие ЭСА	0,011	31,352	2,172-452,496	**0,016**	**14,340**	**1,639-125,483**
Нагрузочный PG менее 50 в отдаленном периоде	0,261	8,249	0,209-325,944			
PGrest<30mmHG and PGex<50 mmHg	0,144	0,034	0,0001-3,206	0,506	1,841	0,304-11,131
Толщина МЖП исходно	0,046	1,298	1,005-1,677	**0,005**	**1,212**	**1,061-1,386**
Синкопе в период наблюдения	0,429	4,146	0,122-141,087			
PG в покое до ЭСА	0,868	1,002	0,976-1,030			
PG при нагрузке до ЭСА	0,517	0,992	0,970-1,015			
PG в покое при последнем визите	0,117	1,086	0,980-1,204	0,172	1,040	0,983-1.1100
PG при нагрузке при последнем визите	0,404	0,973	0,914-1,037			
PG в покое менее 30 мм рт.ст. при последнем визите	0,446	0,243	0,006-9,242			
Толщина МЖП более 30 мм исходно	0,717	0,611	0,043-8,752			
Диаметр ЛП при последнем визите (М-режим)	0,982	1,001	0,909-1,102			
Периоперационная полная АВБ	0,183	0,122	0,005-2,700	0,733	0,667	0,065-6,814
Эпизоды ЖТ/ФЖ в отдаленном периоде	0,984	13,166	0,0001-8,960			
	Список сокращений: ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭСА — этаноловая септальная абляция, PG — peak gradient, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЛП — левое предсердие, АВБ — атривентрикулярная блокада, ЖТ — желудочковая тахикардия, ФЖ — фибрилляция желудочков.					

3.3.Эффект лечения (таблица 5)

Эхокардиографические показатели пациентов исходно, в средне-отдаленный период (визит до 1 года после ЭСА) и в отдаленном периоде (визит до 15 лет после ЭСА) представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Динамика эхокардиографических и клинических показателей до операции, в средне-отдаленном и отдаленном периоде

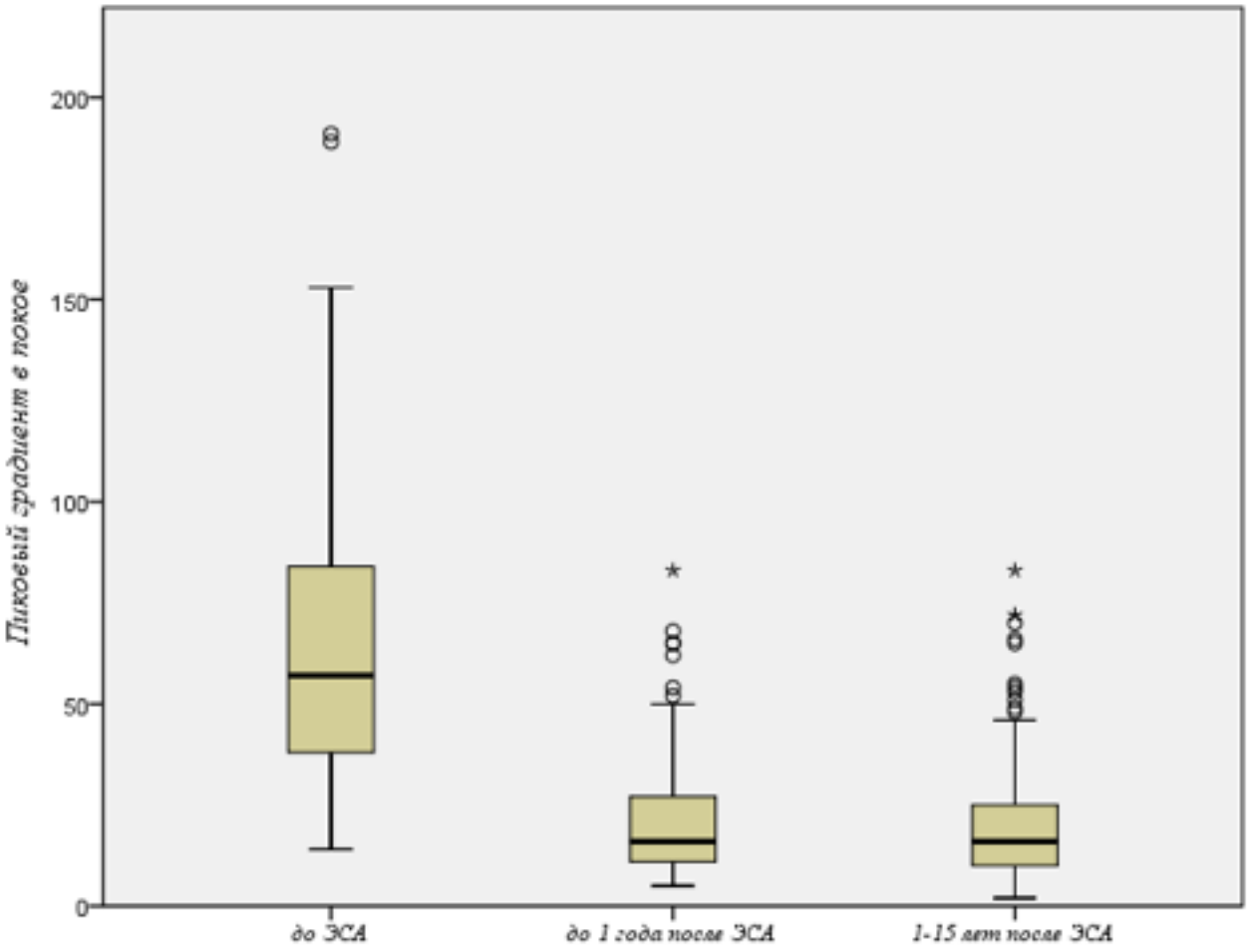
Показатель		До вмешательства	Средне-отдаленный период	Отдаленный период	до вмешательства vs средне-отдаленный период	до вмешательства vs отдаленный период	средне-отдаленный период vs отдаленный период
Пиковый градиент в покое, мм.рт.ст		57 (ИКР: 38 - 84)	16 (ИКР: 11 - 27)	16 (ИКР: 10-25)	p<0,0001	p<0,0001	p>0,05
Пиковый градиент при нагрузке, мм.рт.ст		107 (ИКР: 81-140)	34 (ИКР: 18-57)	24 (ИКР: 15-50)	p<0,0001	p<0,0001	p=0,006*
Фракция выброса, %		0,71 ± 0,08	0,69 ± 0,08	0,68 ± 0,09	p=0,03*	p<0,0001	p>0,05
Левое предсердие, мм		43 (ИКР: 38-47)	41 (ИКР: 37-47)	42 (ИКР: 38-49)	p>0,05*	p>0,05*	p>0,05*
Межжелудочковая перегородка, мм		22 (ИКР: 19-26)	18 (ИКР: 15-22)	17 (ИКР: 15-20)	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Конечно-диастолический размер, мм		45,0 ± 6,5	45,2 ± 6,3	45,6 ± 6,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Митральная регургитация	0	48 (32,0)	72 (48,0)	75 (50,0)	p<0,0001	p<0,0001	p>0,05*
	1	66 (44,0)	65 (43,3)	61 (40,7)			
	2	34 (22,7)	13 (8,7)	14 (9,3)			
	3	2 (1,3)	0 (0)	0 (0)			
NYHA класс, n (%)	1	8 (5,3)	71 (55,5)	75 (59,1)	p<0,0001	p<0,0001	p>0,05
	2	71 (47,3)	53 (41,4)	45 (35,4)			
	3	66 (44,0)	4 (3,1)	7 (5,5)			
	4	5 (3,3)	0 (0)	0 (0)			
CCS класс, n (%)	0	96 (64,0)	88 (68,8)	82 (64,6)	p<0,0001	p>0,05*	p>0,05*
	1	26 (17,3)	31 (24,2)	32 (25,2)			
	2	23 (15,3)	9 (7,0)	12 (9,4)			
	3	5 (3,3)	0 (0)	1 (0,8)			

* корректировка Бонферрони для множественных сравнений

NYHA - New York Heart Association, CCS - Canadian Cardiovascular Society

ЭСА способствовала статистически значимому снижению пикового градиента в покое через 1 год после процедуры (исходно 57 (ИКР: 38–84) мм рт.ст. vs 16 (ИКР: 11–27) мм рт.ст. в средне-отдаленный период, p<0,0001; 57 (ИКР: 38–84) мм рт.ст. исходно vs 16 (ИКР: 10–25) мм рт.ст. в отдаленном периоде, p<0,0001).
В дальнейшем, в отдаленном периоде этот показатель статистически значимо не изменялся (16 (ИКР: 11 - 27) мм.рт.ст. в средне-отдаленном периоде vs 16 (ИКР: 10-25) мм.рт.ст. в отдаленном периоде, p=0,672)(Рисунок 6).

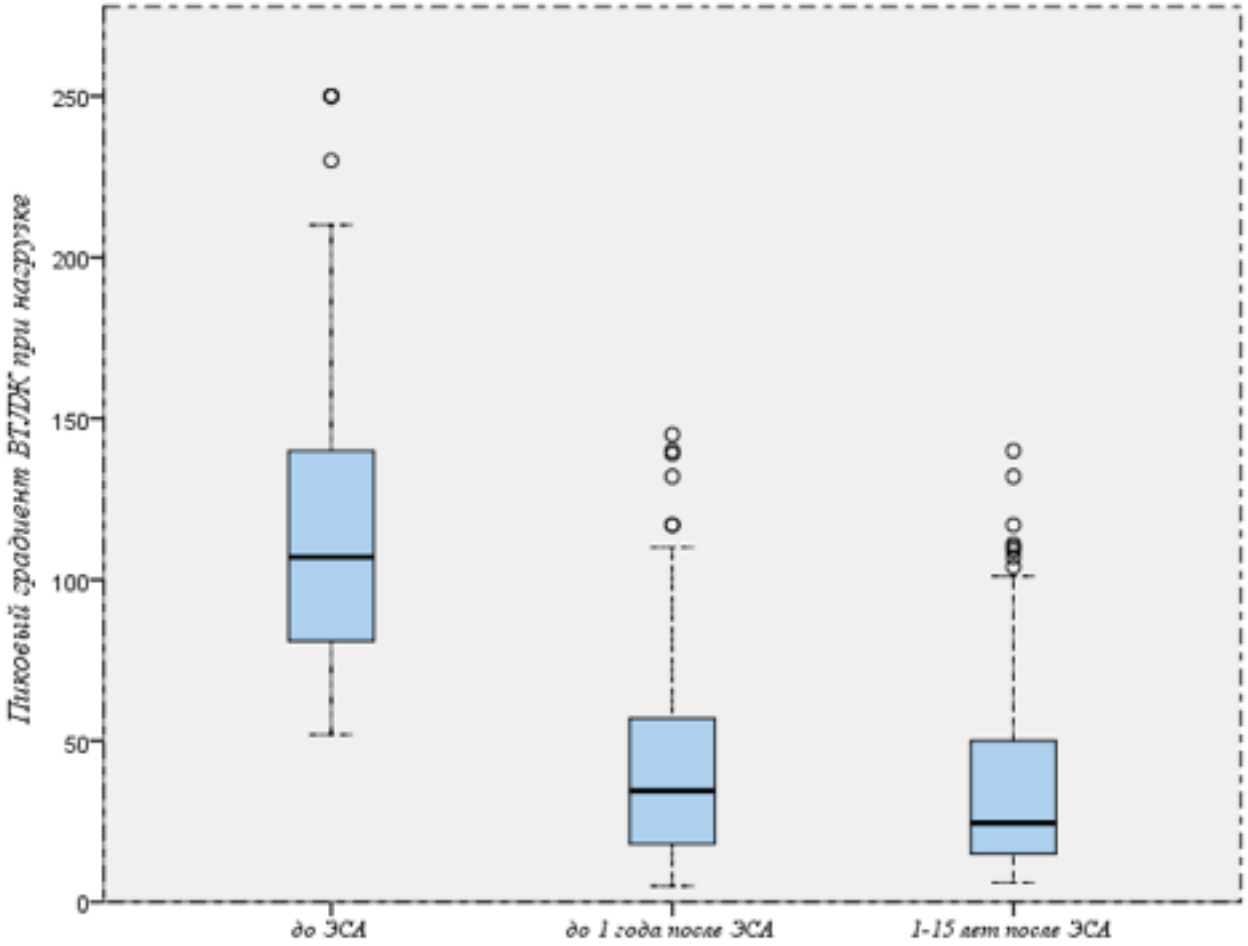
Рисунок 6 — Динамика пикового градиента ВТЛЖ в покое в средне-отдаленном и отдаленном периоде наблюдения



Нагрузочный пиковый градиент в ВТЛЖ статистически достоверно снижался в средне-отдаленный период и так же в отдаленном периоде (107 (ИКР: 81–140) мм рт.ст. исходно vs 34 (ИКР: 18–57) мм рт.ст. в средне-отдаленном периоде:

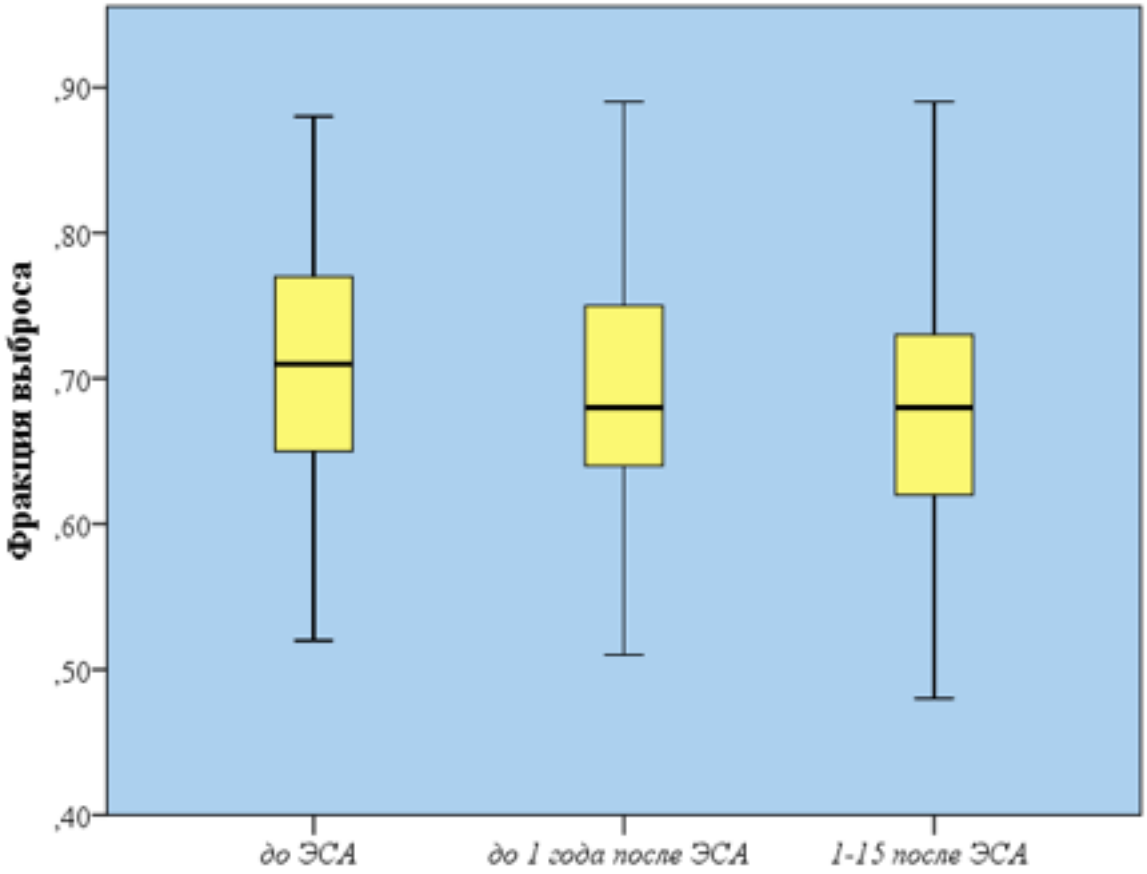
p<0,0001; 107 (ИКР: 81–140) мм рт.ст. vs 24 (ИКР: 15–50) мм рт.ст. в отдаленном периоде: p<0,0001; 34 (ИКР: 18-57) мм рт.ст. в средне-отдаленном периоде vs 24 (ИКР: 15-50) мм рт.ст. в отдаленном периоде: p=0,01) (Рисунок 7).

Рисунок 7 — Динамика пикового градиента ВТЛЖ при нагрузке в средне-отдаленном и отдаленном периоде наблюдения



Фракция выброса статистически значимо снижалась после ЭСА (0,71 ± 0,08 исходно vs 0,69 ± 0,08 в средне-отдаленном периоде: p=0,031; 0,71 ± 0,08 исходно vs 0,68 ± 0,09 в отдаленном периоде: p<0,001), однако, не ниже порога нормы, и оставалась стабильной в отдаленном периоде (0,69 ± 0,08 в средне-отдаленный период vs 0,68 ± 0,09 в отдаленном периоде: p=0,320) (Рисунок 8).

Рисунок 8 — Динамика фракции выброса левого желудочка в средне-отдаленном и отдаленном периоде наблюдения



Диаметр левого предсердия в М—режиме и конечно-диастолический размер статистически значимо не менялись за весь период наблюдения (p>0,05) (Рисунок 9 и 10).

Рисунок 9 — Динамика диаметра левого предсердия в М—режиме в средне-отдаленном и отдаленном периоде наблюдения

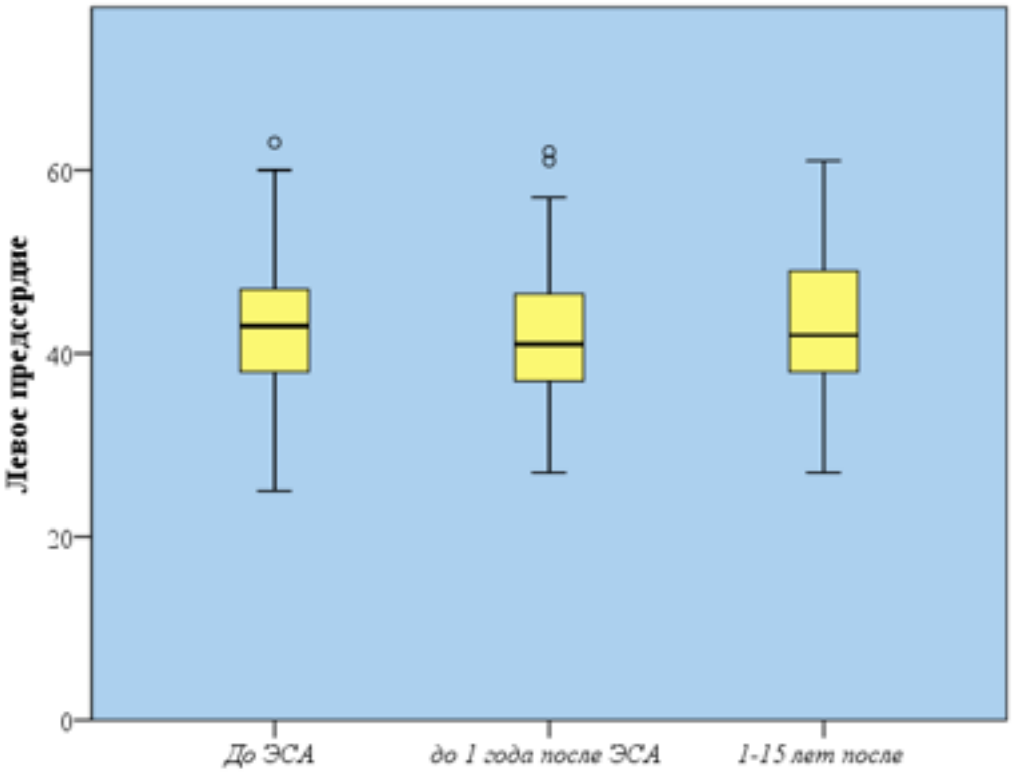
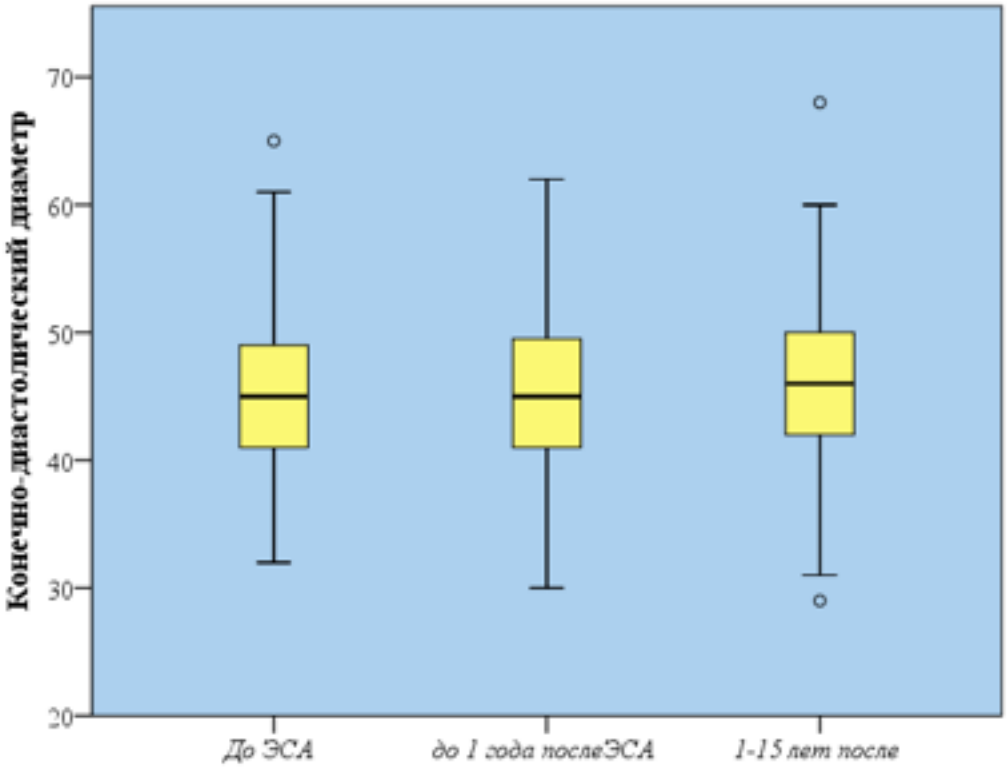
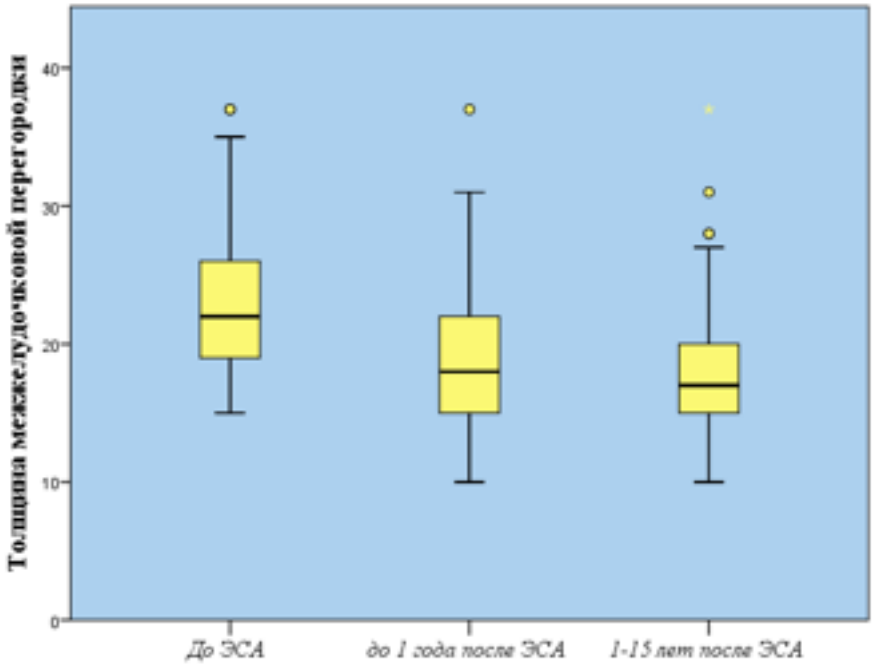


Рисунок 10. Динамика конечно-диастолического размера (диаметра) в средне-отдаленном и отдаленном периоде наблюдения



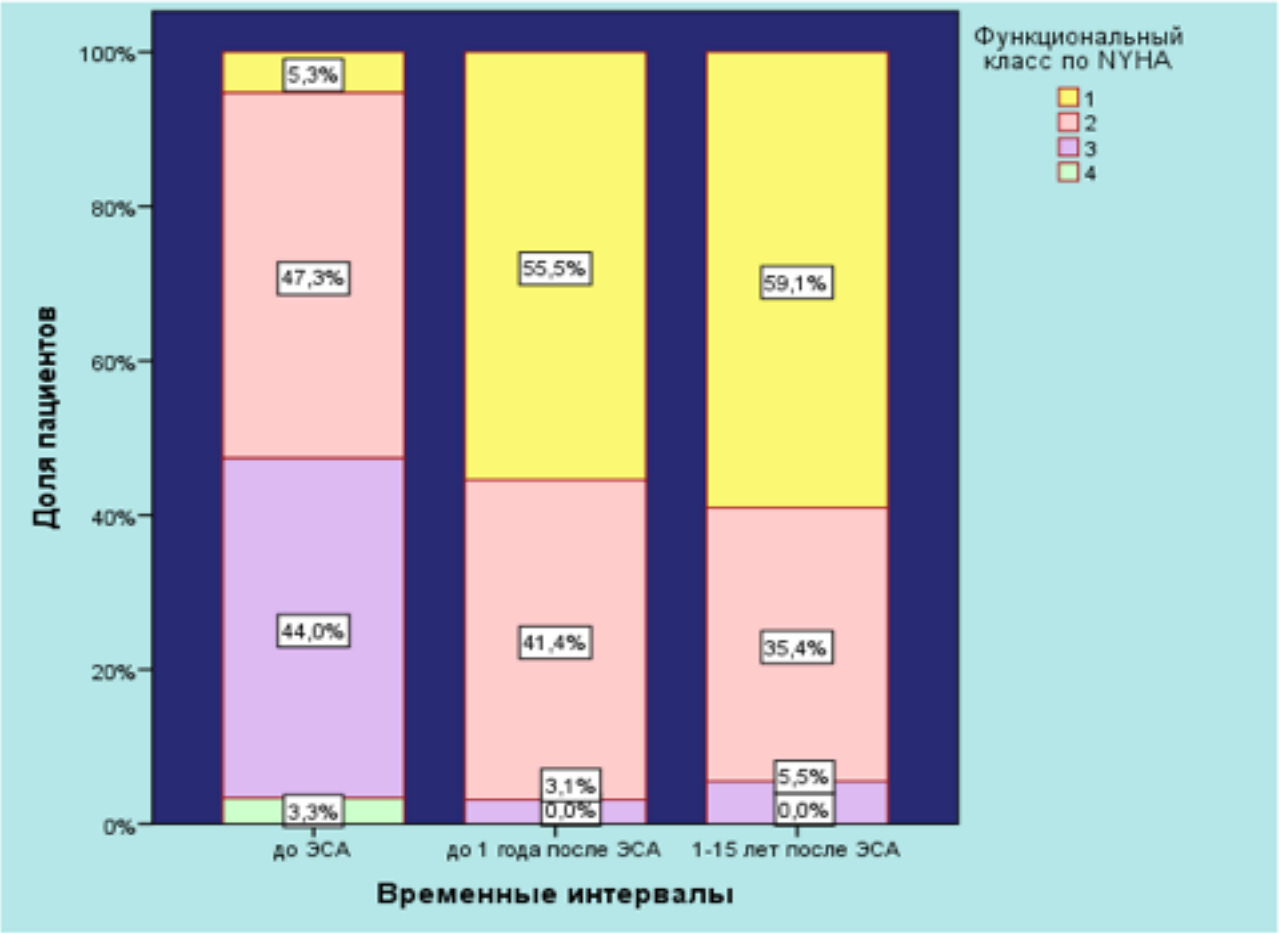
Закономерно статистически достоверно уменьшалась толщина межжелудочковой перегородки в зоне аблации в средне-отдаленный период после вмешательства, и тенденция на уменьшение толщины сохранялась в отдаленном периоде (22 (ИКР:19-26) мм vs 18 (ИКР:15-22) vs 17 (ИКР:15-20), p<0,0001) (Рисунок 11).

Рисунок 11 — Динамика толщины межжелудочковой перегородки в средне-отдаленном и отдаленном периоде наблюдения



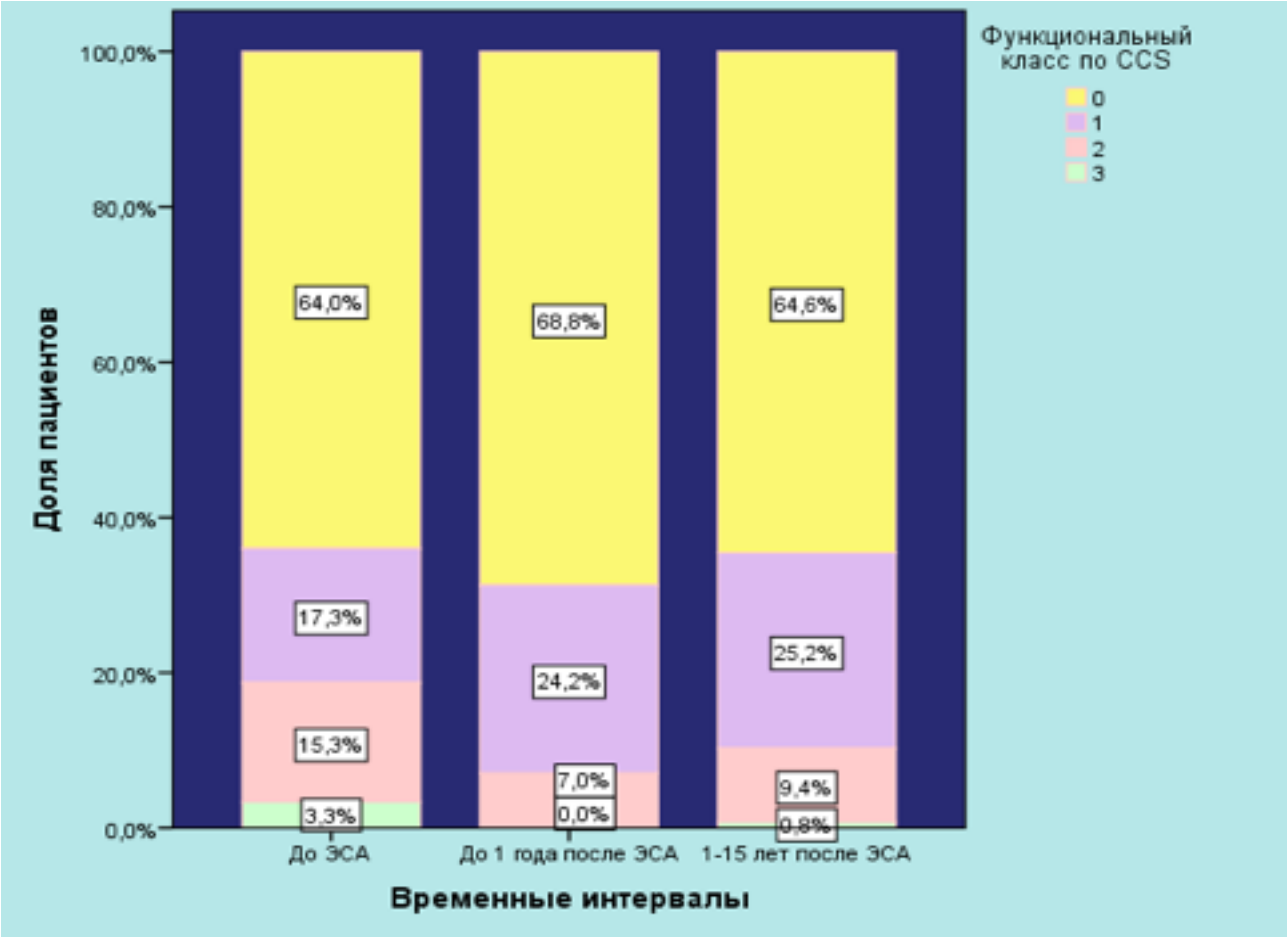
Отмечалось статистически значимое снижение выраженности функционального класса хронической сердечной недостаточности по NYHA до и после процедуры ЭСА (NYHA исходно vs NYHA в средне-отдаленный период — p<0,0001; NYHA исходно vs NYHA в отдаленном периоде — p<0,0001), которое сохранялось и в отдаленной периоде, но достоверной разницы между функциональным классом NYHA в средне-отдаленный период и в отдаленном периоде не было получено (p=0,637). Доля пациентов с выраженной ХСН III-IV функционального класса снизилась с 47,3% до 3,1% в течение 1 года (рисунок 12).

Рисунок 12 — Динамика изменений функционального класса хронической сердечной недостаточности по NYHA



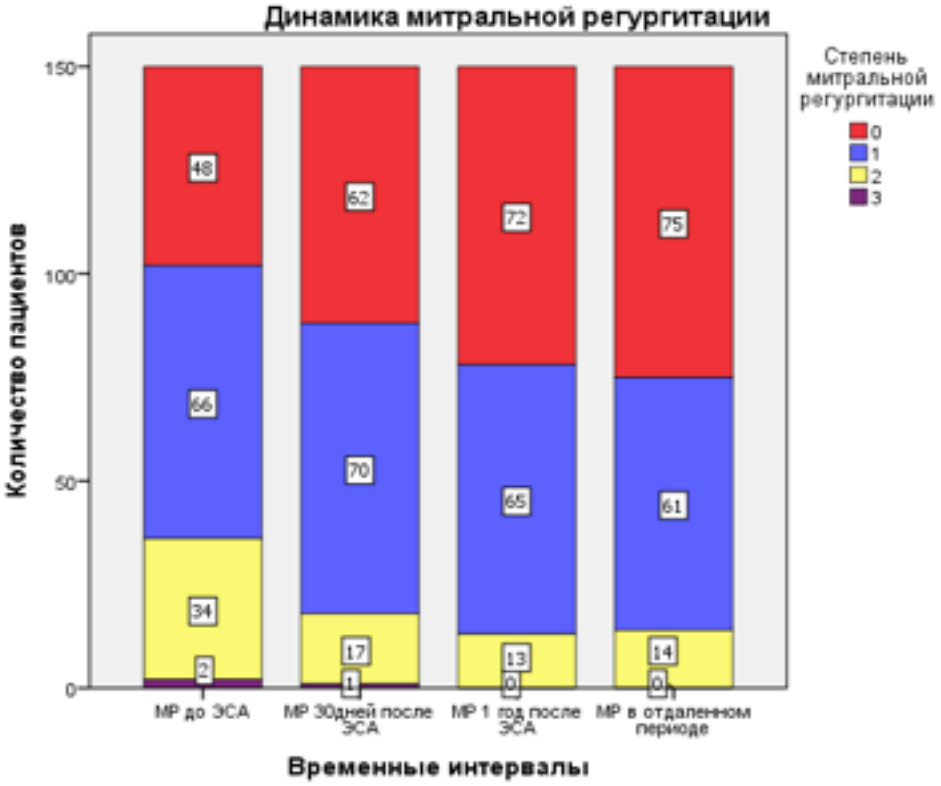
В средне-отдаленный период после ЭСА отмечалось достоверное снижение выраженности стенокардии (доля пациентов с II—III функциональным классом по CCS 18,6% исходно vs 7,0% в средне-отдаленном периоде: p<0,0001). В отдаленном периоде наблюдения отмечался достоверный прирост выраженности стенокардии (доля пациентов с II—III функциональным классом по CCS 18,6% исходно vs 10,2% в отдаленном периоде: p=0,030; 7,0% в средне-отдаленном периоде vs 10,2% в отдаленном периоде: p=0,035), вероятно, ассоциированный с естественным процессом «старения» данной когорты (рисунок 13).

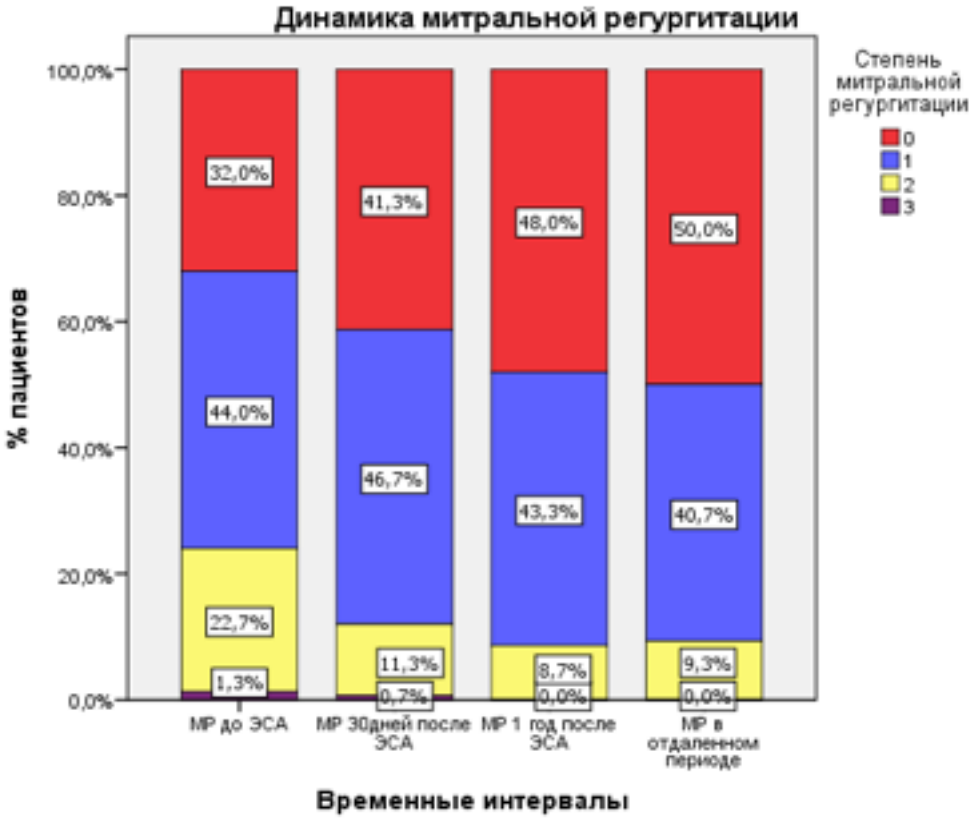
Рисунок 13 — Динамика изменений функционального класса стенокардии напряжения по CCS



Также отмечалась положительная динамика по митральной регургитации. В периоперационный период количество пациентов, страдающих умеренной—выраженной митральной регургитацией снизилось статистически значимо с 24% до 12% пациентов (p<0,001). Также к 1 году после процедуры ЭСА количество таких больных снизилось до 8,7% (p=0,02), и в дальнейшем значительно не менялось (9,3%, p=0,223) (рисунок 14).

Рисунок 14 — Динамика митральной регургитации в периоперационном периоде, в периоде до 1 года и в отдаленном периоде (до 15 лет)





ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОЦЕДУРЫ ЭТАНОЛОВОЙ СЕПТАЛЬНОЙ АБЛАЦИИ У РАЗЛИЧНЫХ ПОДГРУПП БОЛЬНЫХ

4.1. Оценка эффективности процедуры этаноловой септальной аблации у пациентов, наблюдаемых более 10 лет

На момент 2017 года 40 пациентов (29 мужчин, 13 женщин) наблюдались более чем 10 лет (оперированы с 2000 по 2008 год). Средний возраст 43,8 ± 13,9 лет. Средний функциональный класс NYHA — 2,6 ± 0,7. Демографические характеристики пациентов представлены в таблице 6

Таблица № 6 — Демографические данные пациентов до этаноловой септальной аблации

Параметр	Единицы
Пациенты моложе 35 лет, n (%)	11 (27,5)
Семейный анамнез внезапной сердечной смерти, n (%)	3 (7,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	13 (32,5)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	4 (10,0)
Курение, n (%)	4 (10,0)
Имплантированный ЭКС до ЭСА, n (%)	1 (2,5)
Толщина межжелудочковой перегородки ≥ 30 мм, n (%)	12 (30)
Стентирование ранее, n (%)	1 (2,5)
Аорто-коронарное шунтирование ранее, n (%)	1 (2,5)
Синкопальные состояния, n (%)	5 (12,5)
Эпизоды желудочковой тахикардии до ЭСА, n (%)	2 (5)
ХСН (NYHA)	
1, n (%)	2 (4,8)
2, n (%)	12 (28,8)
3, n (%)	24 (57,8)
4, n (%)	2 (4,8)
Резекция доли легкого, n (%)	1 (2,5)
Бронхиальная астма, n (%)	1 (2,5)
Блокада правой ножки пучка Гиса, n (%)	3 (7,5)
Блокада левой ножки пучка Гиса, n (%)	1 (2,5)
Фибрилляция предсердий, n (%)	1 (2,5)
Исходный балл по шкале HCM SCD Risk score	4,4 (ИКР: 3,0-6,7)

Результаты

- Процедурные результаты

Госпитальная летальность — 0%. Технический успех достигнут в 97,5% случаев (39/40). Перипроцедурные осложнения были следующими: у 1 пациента — диссекция ствола левой коронарной артерии, что потребовало экстренного аорто-коронарного шунтирования, и в 1 случае — постпункционная псевдоаневризма правой общей бедренной артерии, потребовавшая открытого вмешательства. Имплантация постоянного ЭКС потребовалась в 3 случаях (7,5%).

- Отдаленные результаты

Медиана периода наблюдения составила 123 (ИКР: 113–137) месяца. Выживаемость составила 82,5 % (95% ДИ: 80,4–84,6%) (33/40). В отдаленном периоде погибло 7 больных (17,5%). Внезапная смерть зафиксирована в 2 случаях. 2 пациента умерло по причине ишемического инсульта. В 3 случаях причина смерти не была установлена.

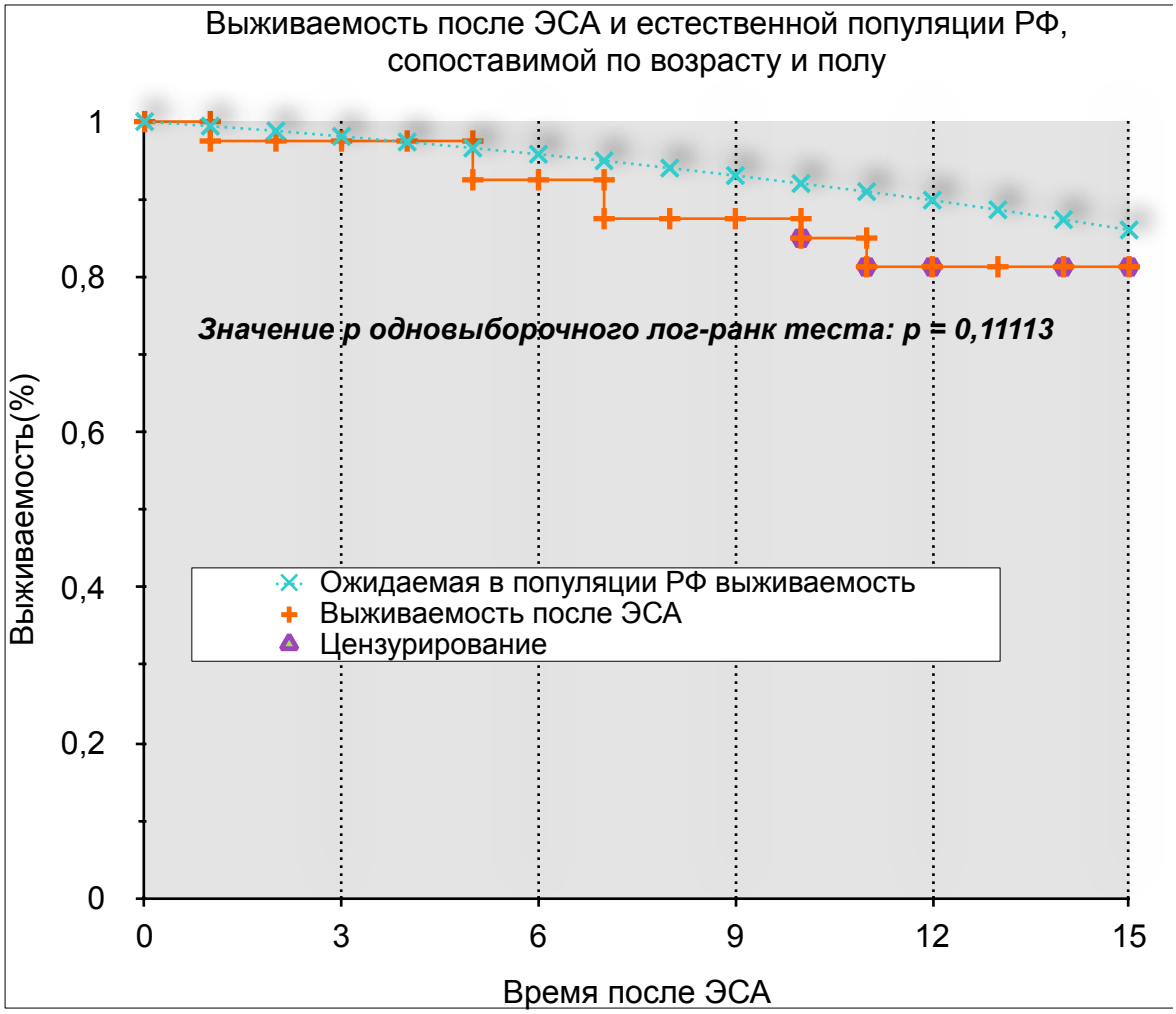
В отдаленном периоде одному пациенту потребовалось плановое чрескожное коронарное вмешательство по поводу стабильной стенокардии.

Повторная ЭСА была выполнена в 9 случаях (22,5%): в 7 случаях (17,5%) в связи с паттерном множественных септальных ветвей в проксимальном сегменте и перекрестным кровоснабжением целевой зоны, в 2 случаях (5%) в связи с «ранним» делением целевого септального перфоратора, когда в первую процедуру выполнялась аблация одной ветви и затем другой во второй этап. В отдаленном периоде один пациент также подвергся радиочастотной аблации межжелудочковой перегородки в ВТЛЖ с целью устранения остаточной обструкции.

У одного пациента отмечалась резидуальная средне-желудочковая обструкция, вызванная аномально длинной передней створкой митрального клапана. Риск внезапной сердечной смерти по шкале HCM SCD Risk Score был равен 16,8% (высокий риск). Пациент был направлен на расширенную хирургическую миэктомию с реконструкцией митрального клапана и имплантацию кардиовертера-дефибриллятора.

Лог-ранк тест не выявил статистически значимых различий в 15-летней выживаемости пациентов, подвергшихся ЭСА, по сравнению с естественной популяцией Российской Федерации, сопоставимой по возрасту и полу (p=0,11113). Стандартизованное отношение смертности составило 1,81 (95% ДИ: 0,79-4,12) (Рисунок 15).

Рисунок 15 — Лог-ранк сравнение выживаемости после ЭСА и выживаемости в естественной популяции, сопоставимой по возрасту и полу



- Отдаленные нарушения ритма

У одного пациента (1/40) через 9 лет после выполненной ЭСА в возрасте 14 лет (сейчас пациенту 23 года) зафиксировано 4 эпизода желудочковой тахикардии за год по данным регистрации ранее имплантированного электрокардиостимулятора. Риск внезапной сердечной смерти по шкале HCM SCD Risk Score при последнем

визите был равен 16,8% (высокий риск). Пациент был направлен на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора.

В отдаленном периоде имплантация постоянного ЭКС потребовалась 2 больным в связи с высокостепенной атриовентрикулярной блокадой через 9 и 11 лет после ЭСА соответственно.

У 5 пациентов отмечалась фибрилляция предсердий (ФП) (2 - постоянные формы ФП, 3 - пароксимальные) в периоде наблюдения (исходно у 1 пациента - постоянная форма).

- Эффект лечения (таблица 7)

Пиковый градиент в покое и при нагрузке статистически значимо снижался через 1 год и через 10 лет (PG в покое: 49 (ИКР: 34–92) мм рт.ст. исходно vs 18 (ИКР: 12–29) мм рт.ст. через 1 год, p<0,0001; 49 (ИКР: 34–92) мм рт.ст. исходно vs 18 (ИКР: 10–27) мм рт.ст. через 10 лет, p<0,0001; PG при нагрузке: 113 (ИКР: 74–150) мм рт.ст. исходно vs 38 (ИКР: 24–70) мм рт.ст через 1 год, p<0,0001; 113 (ИКР: 74–150) мм рт.ст. исходно vs 33 (ИКР:21–64) мм рт.ст. через 10 лет, p<0,0001).

В то же время статистически значимых различий не было выявлено между показателями градиента в ВТЛЖ во временном промежутке между 1 годом и 10 годами (PG в покое: 18 (ИКР: 12–29) мм рт.ст. vs 18 (ИКР: 10–27) мм рт.ст., p=0,908; PG при нагрузке: 38 (ИКР: 24–70) мм рт.ст. vs 33 (ИКР:21–64) мм рт.ст., p=0,531).

Толщина МЖП статистически значимо менялась через 1 год и также через 10 лет (26,6 ± 5,5 мм до ЭСА vs 22,8 ± 6,0 мм через 1 год, p<0,0001; 26,6 ± 5,5 мм до ЭСА vs 20,6 ± 5,4 мм через 10 лет, p<0,0001; 22,8 ± 6,0 мм через 1 год vs 20,6 ± 5,4 мм через 10 лет, p<0,0001).

В периоде наблюдения относительно стабильными (без статистически значимых различий по сравнению с исходными) оставались показатели фракции выброса, диаметра левого предсердия в М-режиме (p>0,05).

Конечно-диастолический размер (КДР) статистически значимо не различался до ЭСА и через 1 год после процедуры (p>0,05), но в то же время в 10-летней перспективе отмечался тренд к увеличению конечно-диастолического диаметра

((43,7 ± 5,5 мм через 1 год) vs (44,8 ± 6,0 мм через 10 лет): p=0,033; (42,4 ± 4,9 мм до ЭСА) vs (44,8 ± 6,0 мм через 10 лет): p=0,035).

Отмечалось статистически значимое снижение выраженности функционального класса хронической сердечной недостаточности до и после процедуры ЭСА (p<0,0001), которое сохранялось и в отдаленной 10-летней перспективе, но достоверной разницы между функциональным классом NYHA через 1 год и через 10 лет не было получено (p>0,05).

Функциональный класс стенокардии по CCS также статистически не различался между исходным показателем и таковым через 1 год (p>0,05), и через 10 лет (p>0,05).

Синкопальными состояниями исходно страдали 5 человек, спустя 1 год — 1 пациент, и через 10 лет — 2 больных.

По сравнению с исходным показателем риск внезапной смерти по шкале HCM SCD Risk score статистически значимо снижался в отдаленном периоде (4,4(1,6–24,5)% против 2,3(1,2–13,9)%, p<0,0001).

Таблица № 7 — Динамика эхокардиографических показателей до операции, через год и через 10 лет

Показатель	До интервенции	Через 1 год	Через 10 лет	До интервенции vs Через 1 год	До интервенции vs Через 10 лет	Через 1 год vs Через 10 лет
Пиковый градиент в покое	49 (ИКР: 34 - 92) *	18 (ИКР: 12 - 29) *	18 (ИКР: 10 - 27) *	**p<0,0001**	**p<0,0001**	**p=0,908**
Пиковый градиент после нагрузки	113 (ИКР: 74 - 150) *	38 (ИКР: 24-70) *	33 (ИКР: 21-64) *	**p<0,0001**	**p<0,0001**	**p=0,531**
Фракция выброса	0,71 ± 0,09	0,70 ± 0,10	0,70 ± 0,12	**p>0,05**	**p>0,05**	**p>0,05**
Левое предсердие	44,5 ± 7,2	44,4 ± 7,7	45,4 ± 7,9	**p>0,05**	**p>0,05**	**p>0,05**
Межжелудочковая перегородка	26,6 ± 5,5	22,8 ± 6,0	20,6 ± 5,4	**p<0,0001**	**p<0,0001**	**p<0,0001**
Конечно-диастолический размер	42,4 ± 4,9	43,7 ± 5,5	44,8 ± 6,0	**p>0,05**	**p=0,035**	**p=0,033**

* - учитывая ненормальное распределение представленных данных для сравнения их путем анализа переменных повторных измерений (ANOVA with repeated measures) было выполнено их логорифмирование. После чего была подтверждена нормальность распределения логарифомов представленных переменных

серый цвет ячейки — статистически значимая разница, белый цвет ячейки — отсутствие статистически значимых различий

4.2. Оценка эффективности процедуры этаноловой аблации у больных, подвергшихся повторной этаноловой септальной аблации

Множественные септальные ветви в проксимальном сегменте передней нисходящей артерии, перекрестно кровоснабжающие избыточный мышечный вал в выходном тракте левого желудочка — это нередкая клиническая ситуация. В Североамериканском регистре ЭСА было продемонстрировано, что симультанная аблация сразу нескольких ветвей ассоциировалась с негативными отдаленными исходами [32]. Текущие данные регистра Euro-ASA свидетельствуют о приемлемых отдаленных исходах у 87 пациентов, подвергшимся повторным аблациям [78]. Наша гипотеза состояла в том, что ЭСА может быть безопасна и эффективна в госпитальный и отдаленный период у пациентов с множественными септальными ветвями при выполнении повторных аблаций септальных ветвей стадированно (1 ветвь за 1 процедуру).

С 2000 по 2017 годы 21 пациент с обструктивной ГКМП (21/150) подвергся повторной ЭСА с связи с резидуальной обструкцией после первой процедуры и паттерном множественных септальных ветвей. Средний возраст составил 46,5±11,7 лет. Средний класс хронической сердечной недостаточности по NYHA был равен 2,6±0,7. Средняя толщина межжелудочковой перегородки составила 25,0±4,9 мм. Все пациенты имели по меньшей мере 2 септальных ветви в проксимальном сегменте передней нисходящей артерии. Факторы риска: артериальная гипертензия — 3 пациента, ишемическая болезнь сердца — 1 пациент, толщина МЖП более 30 мм — 3 пациента, семейный анамнез ГКМП — 4 пациента, обмороки — 1 пациент, наследственная тромбофилия — 1 пациент. Синдром удлиненного интервала QT (cQT) отмечался в 5 случаях. Исходно медиана пикового градиента составляла 67 (ИКР: 47–109) мм рт.ст. в покое и 122 (ИКР: 76–156) при физической нагрузке.

Все процедуры ЭСА произведены с использованием классической техники с контролем инвазивной гемодинамики и интраоперационным ЭХОКГ—контролем. 18 пациентов подверглись 2 процедурам ЭСА, 2 больных — 3 ЭСА, 1 пациент — 4 ЭСА, 1 пациент — 2 ЭСА и радиочастотной аблации выходного тракта левого желудочка. Средний период наблюдения составил 81±38 месяцев.

Технический успех достигнут в 100% случаев. 1 пациент умер через 10 дней после ЭСА. Причина смерти: сепсис и полиорганная недостаточность. В одном случае произошла тромботическая окклюзия правой коронарной артерии с развитием заднего инфаркта миокарда. Пациент подвергся чрескожному коронарному вмешательству с использованием мануальной тромбоаспирации и стентирования (аблация производилась в септальной ветви задней нисходящей артерии). Тот же пациент страдал тромбофилией. Ни в одном случае не было потребности в имплантации постоянного ЭКС. В отдаленном периоде 1 пациент умер от неизвестной причины. Средний NYHA класс в периоде наблюдения 1,5±0,5. Медиана пикового градиента в отдаленном периоде составила 16 (ИКР: 13–19) мм рт.ст. в покое и 23 (ИКР: 18–29) при нагрузке. Резидуальная обструкция наблюдалась в 2 случаях (9,5%). 1 из них направлен на миэктомию. Постоянный стимулятор имплантирован 1 пациенту по поводу полной атриовентрикулярной блокады спустя 10 лет после ЭСА. 1 пациент продолжал страдать обмороками в периоде наблюдения. Таким образом, повторная этаноловая септальная аблация в нашей когорте больных являлась безопасной и эффективной в непосредственном и отдаленном периоде. Стадированный подход к аблации у пациентов с множественными септальными ветвями допустим и ассоциирован с низкой отдаленной летальностью.

4.3. Оценка эффективности процедуры этаноловой аблации у больных моложе 35 лет

Пул «молодых» пациентов с ГКМП представляется наиболее сложным в кардиологической практике с точки зрения клинических характеристик и жизненного прогноза. Несмотря на все достижения последних лет, на оптимальную терапию, базирующую на текущих рекомендациях, европейская когорта «молодых» пациентов отличается избыточной смертностью по сравнению с естественной популяцией [92]. Российская статистика на этот счет неизвестна.

В настоящий момент роль септальной редукционной терапии на снижение смертности в этой когорте больных до сих пор недостаточно хорошо установлена.

Американские рекомендации (ACCF/AHA 2011) утверждают, что этаноловая септальная аблация не должна производиться лицам моложе 21 года и не рекомендуется больным моложе 40 лет в случаях, если хирургическая миэктомия возможна и доступна [27].

В европейских рекомендациях этот вопрос недостаточно хорошо освещен и сведен к наличию достаточного локального опыта выполнения ХМ или ЭСА [28].

Недавние данные, полученные из регистра Euro-ASA, демонстрируют, что выживаемость после ЭСА, выполненной больным с обструктивной ГКМП моложе 50 лет, статистически не отличается от таковой у пациентов 50 лет и старше. В эту же публикацию включен субанализ 82 пациентов моложе 35 лет, подвергшихся ЭСА. Эта подгруппа также имела «приемлемый» уровень ежегодной летальности в периоде наблюдения (1% в год) [100].

В клинике Центра Сердца и Сосудов Свердловской областной клинической больницы №1 с 2000 по 2017 год было проведено 24 ЭСА пациентам с обструктивной ГКМП и возрастом моложе 35 лет. Следует отметить, что в РФ до 2013 года не существовало так называемого «The Center of Excellence», т.е. клиники с приемлемым, с точки зрения рекомендаций ACCF/AHA, уровнем хирургической активности (50 миэктомий в год или хотя бы 20 «в одних руках») [58]. Учитывая выраженную симптоматичность пациентов, несмотря на консервативную терапию, ЭСА рассматривалась как резонная альтернатива. Процедура была одобрена локальным комитетом по этике.

Учитывая все эти аргументы, а также отсутствие достаточного количества наблюдений в текущей литературе, эта когорта больных подвергнута подгрупповому анализу, несмотря на то, что при предшествующем однофакторном и многофакторном анализе такой параметр как «возраст моложе 35 лет» не был идентифицирован как независимый предиктор смерти от всех причин.

Методы

Двадцать четыре пациента (16 мужчин и 8 женщин) подверглись 27 процедурам ЭСА с 2000 года, которые были направлены на септальную редукционную терапию (этаноловую септальную аблацию) в связи с неэффективностью оптимального медикаментозного лечения.

Таблица № 8 — Демографические характеристики

Демографические характеристики, единицы измерения	<35 лет (24 пациента)	≥35 лет (126 пациентов)	p-value
Возраст, медиана (ИКР: 25 процетиль — 75 процетиль)	24±7	55±11	<0,0001
Семейный анамнез внезапной сердечной смерти, n (%)	2 (8,3)	8 (6,3)	>0,05
Синкопе, n (%)	2 (8,3)	17(13,4)	>0,05
HCM SCD Risk Score, медиана (ИКР: 25 процентиль — 75 процентиль)	4,7 (ИКР: 3,8-8,5)	3,1 (ИКР: 2,3-4,5)	<0,0001
Средний функциональный класс по NYHA	2,4	2,5	>0,05
Доля пациентов с выраженной ХСН III-IV функционального класса, n (%)	8/24 (30)	63/126 (50)	>0,05
Доля пациентов с выраженной стенокардией II-III функционального класа, n (%)	1 (4,2)	24 (19)	0,003
Атеросклеротическое поражение коронарных артерий	0	20 (16)	0,036
Артериальная гипертензия	2 (8,3)	79 (62,7)	<0,0001
Средняя толщина межжелудочковой перегородки, мм	25±5	22±5	0,014
Курение	4 (16,6)	20 (16)	>0,05

Процедуры ЭСА были выполнены с использованием «классической» техники с использованием интраоперационной трансторакальной эхокардиографии. Все процедуры были выполнены с использованием одинаковой дозы этанола (3 мл). За

1 процедуру выполнялась аблация только 1 ветви. Два пациента подверглись повторным ЭСА стадированно.

Госпитальные результаты:

Технический успех был достигнут в 23/24 случаев (95,8%). Один случай осложнился диссекцией ствола левой коронарной артерии с последующим коронарным шунтированием. Летальности в госпитальном периоде не отмечалось. Ни одному пациенту не был имплантирован постоянный электрокардиостимулятор.

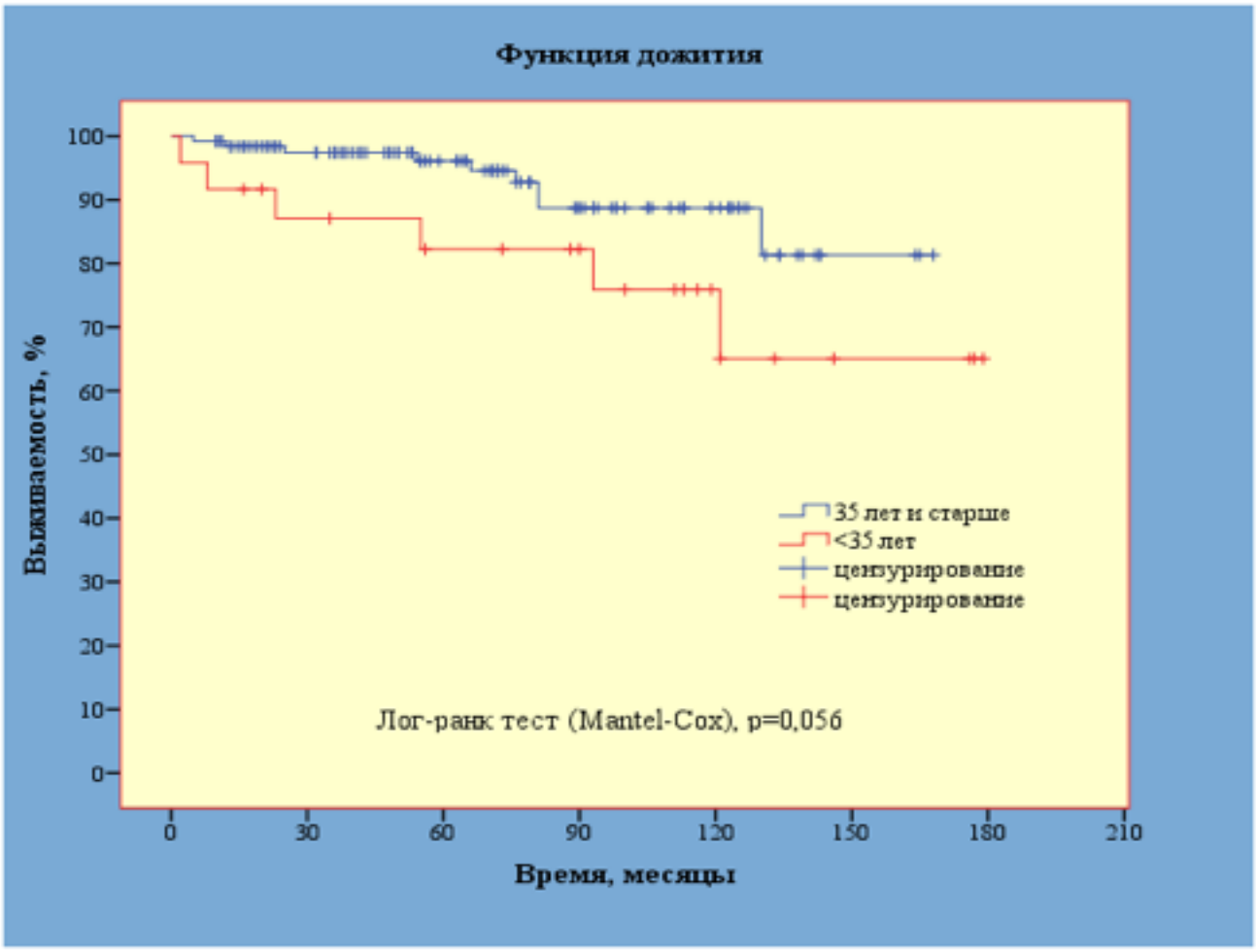
Госпитальные осложнения:

У одного пациента развился тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии (пациент страдал тромбофилией). У этого же пациента при повторной аблации развился инфаркт миокарда по задней стенке, потребовавший ЧКВ на правой коронарной артерии.

Отдаленные результаты:

В периоде наблюдения 25 (ИКР: 10-36) месяцев отдаленная смертность от всех причин составила 25% (6 пациентов). В 2 случаях была отмечена внезапная смерть. Ножевое ранение сердца привело к смерти 1 пациента. В 3 случаях причина смерти осталось неизвестной. Доля выживших к 1—, 5— и 10—годам наблюдения согласно модели Каплана-Мейера составила 91,7±5,6% , 82,2±8,1% и 75,9±9,6% среди пациентов моложе 35 лет. В аналогичной когорте пациентов 35 лет и старше выживаемость к 1—, 5—, 10—годам наблюдения составила 98,4±1,1% , 96,1±1,9% и 88,7+4,0%, соответственно. При сравнении этих данных с помощи лог-ранк теста (Mantel-Cox) статистически значимых различий получено не было (p=0,056) (рисунок 16).

Рисунок 16 — Выживаемость пациентов с обструктивной ГКМП, подвергшихся ЭСА, в зависимости от возрастных подгрупп



Пиковый градиент ВТЛЖ в покое статистически значимо снижался с исходных 67 (ИКР: 42–90) мм рт.ст. до 16 (ИКР:12–31) к первому году наблюдения (исходно vs <1 года, p>0,0001) и 18 (ИКР:13–31) в отдаленном периоде (исходно vs ≥1 года, p<0,0001). Статистически значимо снижался также и пиковый градиент при нагрузке со значений 118 (ИКР: 86–165) мм рт.ст. исходно до 38 (ИКР: 27–61) мм рт.ст. в средне-отдаленном периоде (<1года) (исходно vs <1 года, p<0,0001) и 30 (ИКР: 20–63) мм рт.ст. в отдаленном периоде (≥1 года).

Не было выявлено статистически значимой разницы в толщине МЖП в зоне воздействия при сравнении исходных показателей (25±5 мм) и таковых в периоде до 1 года (20±6 мм) (p>0,05). Тем не менее, в отдаленном периоде этот показатель снизился до 20±5 мм, а разница в толщине МЖП достигла порога значимости (p=0,013). Диаметр левого предсердия, фракция выброса, КДР оставались

стабильными, не менялись статистически достоверно в течение всего периода наблюдения (p>0,05). По сравнению с исходной снизилась выраженность ХСН в средне-отдаленном и отдаленном периоде (p<0,0001).

Число больных страдающих стенокардией статистически не изменилось за весь период наблюдения (p>0,05) (таблица № 9).

Таблица № 9 . Динамика эхокардиографических показателей до операции, через год и через 10 лет

Показатель		До интервенции	Через 1 год	Через 10 лет	До интервенции vs Через 1 год	До интервенции vs Через 10 лет	Через 1 год vs Через 10 лет
Пиковый градиент в покое		67 (ИКР: 42-90)	16 (ИКР: 12-31)	18 (ИКР: 13-31)	p<0,0001	p<0,0001	p>0,05*
Пиковый градиент после нагрузки		118 (ИКР: 86-165)	38 (ИКР: 27-61)	30 (ИКР: 20-63)	p<0,0001	p<0,0001	p>0,05*
Фракция выброса		75±8	71±8	72±8	p>0,05*	p>0,05*	p>0,05*
Левое предсердие		41±8	40±7	41±8	p>0,05*	p>0,05*	p>0,05*
Межжелудочковая перегородка		25±5	20±6	20±5	p>0,05*	p=0,013*	p>0,05*
Конечно-диастолический размер		41±4	42±6	42±5	p>0,05*	p>0,05*	p>0,05*
NYHA класс, n (%)	1	0	10	12	p<0,0001	p<0,0001	p>0,05*
	2	16	10	9			
	3	7	2	1			
	4	1	0	0			
CCS класс, n (%)	0	22	19	19	p>0,05*	p>0,05*	p>0,05*
	1	1	2	2			
	2	0	1	1			
	3	1	0	0			

ярко-красный цвет ячейки — статистически значимая разница, розовый цвет ячейки — отсутствие статистически значимых различий

*поправка для множественных сравнений Бонферрони

Один пациент страдал обмороками в отдаленном периоде. У этого же больного при контрольном наблюдении отмечалась устойчивая желудочковая тахикардия на записи имплантированного ранее ЭКС.

9/24 (37,5%) пациентов имели резидуальную обструкцию (пиковый градиент в покое > 30 мм рт.ст., пиковый градиент при нагрузке > 50 мм рт.ст.). Двое пациентов направлены на миэктомию. Один отказался от повторных вмешательств. Шесть пациентов велись консервативно ввиду симптоматического улучшения. Для сравнения в оставшейся когорте резидуальная обструкция отмечалась у 29/126 (23%). Тем не менее, не было получено статистически значимых различий в частоте резидуальных обструкций после ЭСА между подгруппами < 35 лет и ≥35 лет и старше (p=0,135; отношение шансов 2,0 (95% ДИ 0,8–5,0).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наша гипотеза заключалась в том, что стратегия аблации одинаковой дозой этанола (3 мл), используемая в нашем центре, безопасна как в госпитальном, так и в отдаленном периоде. Госпитальный период сопровождался низкой летальностью (1/150, 0,67%) и минимальным количеством осложнений (7/150, 4,6%).

При исследовании отдаленных результатов было продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий в выживаемости между исследуемой когортой (пациенты с обструктивной ГКМП, подвергшиеся ЭСА одинаковой дозой этанола), и сопоставимой по возрасту и полу общей популяцией Российской Федерации.

Почему одинаковая доза?

В нашем раннем опыте первых больных, не вошедших в это исследование, эмпирически использовались различные режимы дозирования спирта 1,5 мл, 2,0 мл, 3,0 мл, 4,0 мл. При использовании 1,5 мл и 2,0 мл после инфузии спирта не было отмечено полной окклюзии септальной ветви. В то же время введение 3,0 и 4,0 мл сопровождалось полной окклюзией и эффективной редукцией градиента. Пациентам с неполной окклюзией септальной ветви потребовалась повторная ЭСА в связи с резидуальной обструкцией.

Эмпирически нами была выбрана доза 3 мл 96% этанола как наилучший компромисс между эффективностью процедуры (редукции градиента ВТЛЖ) и минимальной дозой, способной вызывать полную окклюзию септальной ветви с наибольшей уверенностью.

Следует сказать, что разные принципы подбора дозы, базирующиеся на толщине МЖП, ширине перфоратора или величине градиента или использование одинаковой, фиксированной дозы [51], до сих пор не в сравнивались в клинических исследованиях (сравнивались группы с разной дозой этанола) [121, 130]. При этом в текущей литературе отмечается некое противоречие: с одной стороны, несколько авторов продемонстрировали, что снижение дозы этанола до 1–2 мл не сопровождается меньшей эффективностью в устранении обструкции ВТЛЖ [31, 121, 130]. В то же время, существует мнение, что использование

большей дозы сопровождается более радикальным устранением обструкции ВТЛЖ [69, 78].

Стратегия дозирования спирта при ЭСА представляется как Terra Incognita и основывается на убеждениях конкретных операторов вне поля доказательной медицины. В целом, в текущей литературе нет очевидного ответа: нужно ли добиваться полной окклюзии септальной ветви? И если такая потребность существует, то мы до сих пор не знаем: какая доза спирта, при каком диаметре септальной ветви (или объеме русла септального перфоратора) и с какой скоростью инъекции, закроет полностью конкретную септальную ветвь со 100% уверенностью. В наших руках доза 3 мл 96% спирта работала наилучшим образом. С одной стороны, она обеспечивала полную окклюзию септальной ветви во всех случаях. С другой стороны, сопровождалась приемлемым гемодинамическим ответом (редукцией градиента ВТЛЖ). Вот почему эта доза была выбрана в качестве универсальной и использовалась во всех последующих случаях.

При наличии множественных ветвей, перекрестно кровоснабжающих избыточный мышечный вал в ВТЛЖ (так называемый «рассыпной тип»), процедура ЭСА выполнялась стадированно, в несколько этапов (1 септальная ветвь за 1 процедуру). В последующем, при анализе данных крупнейшего Северо-Американском регистра ЭСА, одномоментная аблация сразу нескольких септальных ветвей была идентифицирована как независимый предиктор летальности [32].

Предикторы

При регрессионном анализе пропорциональных рисков Кокса были выявлены 2 независимых предиктора летальности от всех причин: исходная толщина межжелудочковой перегородки (отношение рисков (ОР) = 1,2 (доверительный интервал (ДИ) 1,061–1,386) и имплатация ЭКС вследствие ЭСА (ОР = 14,3 (ДИ 1,6–125,5). Толщина межжелудочковой перегородки — известный фактор риска внезапной смерти и включен в модель HCM SCD Risk Score. В этом аспекте данная находка не является принципиально новой.

В предшествующем исследовании не была отмечена ассоциация имплантации ЭКС после проведенной ЭСА и отдаленной летальности. Напротив, недавние результаты из регистра Euro-ASA, опубликованные Jensen M.K. et al., продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий в группах пациентов с ЭКС и без него после проведенной процедуры ЭСА [58].

Резидуальная обструкция

В нашем опыте отмечалось достаточно большое количество пациентов с резидуальной обструкцией: 38 больных (25,3%). Это может быть объяснено следующими фактами. Наша когорта представляет собой all-comers группу, где пациенты были подвергнуты ЭСА фактически вне зависимости от паттерна гипертрофии по Maron B.J. [85], уровня обструкции, наличия или отсутствия аномалий митрального клапана.

Также особенностью нашего опыта является то, что часть пациентов с множественными септальными ветвями и перекрестным кровоснабжением целевой зоны МЖП подвергалась ЭСА стадированно (1 перфоратор за 1 процедуру), и часть пациентов ожидают повторной интервенции (3 пациента) Третий момент, наши критерии резидуальной обструкции включали пиковый градиент ВТЛЖ более 30 мм рт.ст в покое и более 50 мм рт.ст при нагрузке. Часть пациентов (11 больных) после ЭСА имели остаточную лабильную обструкцию (низкий градиент в покое: менее 30 мм рт.ст., но высокий при нагрузке: более 50 мм рт.ст). Эти больные велись консервативно.

Согласно текущим данным литературы частота резидуальной обструкции после выполненной ЭСА у пациентов с обструктивной ГКМП варьирует в пределах от 15 и до 28%. При этом большинство авторов не указывают конкретное количество резидуальных обструкций, а отмечают только количество реинтервенций [25].

Имплантация постоянного электрокардиостимулятора

Процедуру имплантации постоянного электрокардиостимулятора можно рассматривать как осложнение процедуры ЭСА, которое удлинняет период

госпитализации. Тем не менее, данные, имеющиеся в текущей литературе свидетельствуют об отсутствии негативного влияния имплантации постоянного стимулятора на прогноз именно пациентов с обструктивной ГКМП [58].

Недавний мета-анализ от Arnold A.D. et al. продемонстрировал, что стимуляция правого желудочка также обладает терапевтическим эффектом в виде снижения выраженности градиента ВТЛЖ [113].

Так или иначе, крупнейший регистр Euro-ASA, включающий более 1000 пациентов, рапортует о 12% частоте имплатаций постоянных ЭКС после ЭСА [78]. В свою очередь, в Северо-Американском регистре 8,9% пациентов были имплатированы ЭКС после этих процедур [32]. Недавние данные из базы данных US Nationwide Inpatient Database, опубликованные Kim L.K. et al., демонстрируют, что в реальной клинической практике в США частота имплантаций ЭКС после ЭСА составляет 11,9% [68]. В нашей когорте мы наблюдали 12% пациентов, кому потребовалось имплантировать ЭКС после ЭСА, что выглядит сопоставимым с Европейскими и Американскими данными.

Выживаемость пациентов в наблюдении более 10 лет

В 2016 году Veselka J. et al. опубликовал отдаленные результаты наиболее крупного регистра Euro-ASA , включавшего 1275 пациентов (212 наблюдались более 10 лет). Анализ дожития продемонстрировал 10—летнюю выживаемость в 77% (95% ДИ 73–80%) [78]. В нашей подгруппе из 40 пациентов, что были оперированы, по меньшей мере, 10 лет назад и затем наблюдались в течение этого периода, 15—летняя выживаемость составила 82,5 % (95% ДИ: 80,4–84,6%).

Сравнение с общей популяцией Российской Федерации, сопоставимой по возрасту и полу

Сопоставление с ожидаемой выживаемостью в общей популяцией является типичным приемом оценки отдаленных результатов вмешательств в обсервационных исследованиях. Техника сравнения была детально описана Finkelstein D.M. et al.[63]. Поскольку одновыборочный логранк-тест часто не

представлен в популярных статистических пакетах, в Массачусетском центре биостатистики было разработано приложение для Microsoft Excel, содержащее сам тест и данные популяции в качестве группы контроля (популяция США). Для сравнения с естественной популяцией РФ, показатели death rate были заменены на соответствующие российские, полученные с сайта ВОЗ, mortality.org, сайта госстатистики gks.ru.

Подобное сравнение было выполнено Veselka J. et al. в 2014 году на 178 пациентах с периодом наблюдения 4,8 (ИКР: 2,1–7,5) лет. Выживаемость в группах с сопоставимым возрастом и полом статистически значимо не различалась [83]. Группа из клиники Мейо во главе с Sorajja P. также продемонстрировали сопоставимую выживаемость пациентов, подвершихся ЭСА, с ожидаемой выживаемостью в естественной популяции США (p=0,64); медиана периода наблюдения составила 5,7 лет (максимум 11,9 лет) [120]. Jensen M.K. et al. показали также, что выживаемость пациентов после ЭСА статистически значимо не отличается (p=0,06) от таковой в общей популяции Дании в период наблюдения 3,7 (ИКР 1,4–6,3) лет [81].

Мы намеренно исследовали когорту пациентов после ЭСА, оперированную, более 10 лет назад. Медиана периода наблюдения составила 123 (ИКР: 2–179) месяца. При сравнении с естественной популяцией РФ не было выявлено статистически значимых различий в 15-летней выживаемости (p=0,11113).

Повторная ЭСА

Наш подгрупповой анализ является первым в текущей отечественной литературе доказательством безопасности и эффективности повторной ЭСА в госпитальный и отдаленный период. Из 21 пациента, подвергшегося повторной ЭСА, только один погиб от неизвестной причины в периоде наблюдения 81±38 месяцев. Двое пациентов имели резидуальную обструкцию, 1 из которых был направлен на миэктомию.

Этаноловая аблация у лиц моложе 35 лет

В нашем анализе не было выявлено статистически значимых различий в эффективности ЭСА у лиц старше и моложе 35 лет. Но, вероятно, малое число больных моложе 35 лет повлияло на результаты теста. Тем не менее, различия между 23% и 37,5% в частоте резидуальных обструкций выглядят релевантными с клинической точки зрения. Отношение шансов 2,0 (95% ДИ 0,8–5,0) отражает негативный тренд и с увеличением выборки доверительные интервалы, возможно, пересекут порог значимости. Это также может объясняться фактом, что ГКМП, которая клинически манифестирует в относительно молодом возрасте (в нашем случае моложе 35 лет) сопровождается более агрессивными (продвинутыми) формами. В нашей когорте у лиц моложе 35 лет отмечалась статистически б**о**льшая толщина МЖП, нежели у лиц 35 лет и старше (25±5 vs 22±5, p=0,014).

Похожая ситуация сложилась с анализом дожития. Несмотря на то, что кривые дожития в этих когортах расходятся достаточно очевидно, лог-ранк тест не выявил статистически значимых различий. Так или иначе, можно полагать, что мы наблюдаем негативный тренд в выживаемости лиц моложе 35 лет после ЭСА, и со временем, если риски останутся пропорциональными, то различия в выживаемости между подгруппами достигнут порога значимости.

Низкая пенетрация в клиническую практику имплантаций кардиовертеров-дефибрилляторов (только один пациент подвергся имплантации ИКД в когорте лиц моложе 35 лет) в качестве первичной профилактики ВСС отмечалась повсеместно в РФ в период с 2000 по 2010 гг. Процедура не была интегрирована в систему страхования (reimbursement). Потенциально этот факт может повлиять на дальнейшие исходы этих пациентов, а значит необходимо переоценить риски ВСС в этом пуле больных и выбрать для имплантации ИКД тех, кому такой вид лечения может принести наибольшую пользу.

ВЫВОДЫ

1. Этаноловая септальная аблация у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией с одинаковой дозой 3 мл 96% спирта является безопасной и эффективной.
2. Этаноловая септальная аблация одинаковой, фиксированной дозой 3 мл спирта сопровождается отдаленной выживаемостью, статистически не отличающейся от таковой в естественной популяции Российской Федерации, сопоставимой по возрасту и полу. При этом стандартизованное отношение летальности (standardized mortality ratio) равно 1,39 (95% ДИ: 0,79–2,47).
3. При субанализе подгруппы из 40 больных с обструктивной ГКМП, наблюдавшихся более 10 лет после ЭСА, отдаленная выживаемость также не имела статистически значимых различий с таковой в естественной популяции. Стандартизованное отношение летальности равно 1,81 (95% ДИ, 0,79–4,12).
4. Повторная этаноловая аблация у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией эффективна и сопровождалась редукцией максимального градиента ВТЛЖ с 122 (ИКР: 76–156) мм рт.ст до 23 (ИКР: 18–29). Стратегия стадированной этаноловой аблации (1 септальная ветвь за процедуру) у пациентов с паттерном множественных септальных перфораторов безопасна в непосредственный и отдаленный период .
5. В нашей когорте в доступный период наблюдения у больных обструктивной ГКМП моложе 35 лет, подвергшихся ЭСА, выживаемость не имела статистически значимых различий по сравнению с таковой в когорте пациентов 35 лет и старше (отношение шансов 2,0 (95% ДИ: 0,8–5,0)). В нашей когорте ЭСА была одинаково эффективна у лиц <35 и ≥35 лет с точки зрения количества резидуальных обструкций (p=0,135).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В ежедневной практике может быть использована стратегия септальной аблации одинаковой, стандартизированной дозой этанола (3 мл), которая зарекомендовала себя как эффективная и безопасная.
2. При наличии резидуальной обструкции этаноловая септальная аблация безопасно может выполняться повторно.
3. У пациентов с паттерном множественных септальных ветвей, перекрестно кровоснабжающих избыточный мышечный вал в ВТЛЖ, ЭСА может безопасно и эффективно выполняться стадированно, в несколько этапов (1 перфоратор за 1 процедуру).
4. Следует с осторожностью относиться к этаноловой аблации у лиц моложе 35 лет и использовать эту опцию в случаях невозможности выполнения хирургической миэктомии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Бокерия, Л. А. Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия / Л. А. Бокерия // Анналы хирургии. – 2013. – № 5. – С. 5–14.

2.Бокерия, Л. А. Оригинальный способ хирургической коррекции гипертрофической обструктивной кардиомиопатии и комплексный подход к ее лечению / Л. А. Бокерия, К. В. Борисов, А. Ф. Синев // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1997. – № S2. – С. 80.

3.Ватутин, Н. Т. Гипертрофическая кардиомиопатия: генетические изменения, патогенез и патофизиология / Н. Т. Ватутин, Г. Г. Тарадин, М. С. Марон // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 5. – С. 35–42.

4.Внезапная сердечная смерть у больных гипертрофической кардиомиопатией / Н. Т. Ватутин, Г. Г. Тарадин, М. С. Марон, А. Н. Шевелек // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 1. – С. 56–65.

5.Гипертрофическая кардиомиопатия: результаты длительного проспективного наблюдения больных / И. И. Шапошник, Д. В. Богданов, Е. П. Гладышева, Д. В. Федоров // 1-й Российско-Чешский медицинский форум (Челябинск, 21-24 ноября 2006 г.) : сборник материалов. – Челябинск : Фотохудожник, 2006. – С. 53–55.

6.Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия / А. Г. Осиев, Р. А. Найденов, Е. И. Кретов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 38. – С. 95–104.

7.Караськов, А. М. Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выходного отдела левого желудочка / А. М. Караськов, А. Г. Осиев. – Новосибирск : ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина, 2012. – 187 с.

8.Клинический пример успешного выполнения транскоронарной септальной аблации у пациента детского возраста с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией / А. Г. Осиев, С. П. Мироненко, О. Ю. Малахова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 1. – С. 81–83.

9.Коновалов, Н. С. Оценка гемодинамических результатов выполнения септальной миоэктомии трансаортальным доступом у пациентов с

гипертрофической кардиомиопатией с выраженной обструкцией выводного отдела левого желудочка / Н. С. Коновалов, А. А. Палагина, А. Б. Гамзаев // Сборник тезисов VI Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VOLGAMEDSCIENCE» (Нижний Новгород, 16-17 марта 2020 г.). – Н. Новгород : Изд-во ПИМУ, 2020. – С. 709–711.

10.Кретов, Е. И. Непосредственные результаты транскоронарной септальной аблации у больных с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией : 14.01.26 ; 14.01.05 : дис. … канд. мед. наук / Кретов Евгений Иванович ; науч. руководители А. Г. Осиев, С. П. Мироненко. – Новосибирск, 2011. – 102 с. – Место защиты: ФГУ «ННИИ патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина».

11.Метаанализ результатов хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии / М. Э. Хитрова, Л. А. Бокерия, М. И. Берсенева [и др.] // Креативная кардиология. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 337–347.

12.Наш опыт двужелудочковой миоэктомии межжелудочковой перегородки при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии / Д. А. Маленков, М. К. Санакоев, Ю. А. Нехай [и др] // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2015. – Т. 16, № S3. – С. 95.

13.Непосредственные результаты транскоронарной септальной аблации при лечении больных с гипертрофической кардиомиопатией / А. Г.Осиев, С. П. Мироненко, Е. И. Кретов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 1. – С. 38–40.

14.Новый подход к оценке результатов транскоронарной септальной аблации у больных с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией / А. Г. Осиев, Е. И. Кретов, Р. А. Найденов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 46–49.

15.Отдаленные результаты сочетанной миэктомии с пластикой митрального клапана у больных гипертрофической обструктивной кардиомиопатией / К. А. Смышляев, А. В. Евтушенко, В. В. Евтушенко, Е. Н. Павлюкова // Сибирский медицинский журнал. – 2016. – Т. 31, № 2. – С. 82–87.

16.Первый опыт расширенной миоэктомии при хирургическом лечении обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: непосредственные и промежуточные результаты / А. В. Богачев-Прокофьев, С. И. Железнев, М. С. Фоменко [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 20–25.

17.Пластика МК по O. Alfieri в комбинированном лечении гипертрофической обструктивной кардиомиопатии с SAM синдромом / И. И. Чернов, Д. Ю. Козьмин, С. Т. Энгиноев [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2016. – Т. 17, № S6. – С. 152.

18.Прогностическое значение глобальной продольной деформации у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С. М. Комиссарова, Е. Ю. Захарова, Т. В. Севрук [и др.] // Российский кардиологический журнал. –2018. – Т. 23, № 2. – С. 7–12.

19.Протезирование или сохранение митрального клапана: выбор оптимальной тактики хирургического лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии / А. В. Богачев-Прокофьев, С. И. Железнев, М. С. Фоменко [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19, № 4. – С. 26–33.

20.Пульсурежающая терапия в лечении гипертрофической кардиомиопатии (два клинических случая) / Н. С. Крылова, Е. А. Ковалевская, Н. Г. Потешкина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 12. – С. 104–112.

21.Результаты эндоваскулярного метода лечения больных с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией / А. Г. Осиев, Е. А. Артамонова, Е. И. Кретов [и др.] // Оренбургский медицинский вестник. – 2013. – Т. 1, № 3. – С. 64–65.

22.Современные методы оценки функции миокарда у больных с гипертрофической кардиомиопатией до и после хирургического лечения / Е. Ю. Ван, Т. Ю. Кулагина, Е. В. Березина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 5. – С. 43–48.

23.Сухов, В. К. Комбинированное внутрисосудистое вмешательство у пациентов с сочетанием обструктивной гипертрофической кардиомиопатией и ишемической болезнью сердца / В. К. Сухов, Е. А. Шлойдо // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2012. – Т. 6, № 4. – С. 59–64.

24.Талибова, С. М. Ультразвуковая диагностика гипертрофической кардиомиопатии и оценка результатов септальной миоэктомии / С. М. Талибова, Н. С. Коновалов, А. Б. Гамзаев // Сборник тезисов VI Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VOLGAMEDSCIENCE» (Нижний Новгород, 16-17 марта 2020 г.). – Н. Новгород : Изд-во ПИМУ, 2020. – С. 716–718.

25.Три ахиллесовы пяты этаноловой септальной аблации / М. Г. Каштанов, С. Д. Чернышев, Л. В. Кардапольцев [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 12–22.

26.Уникальный допплерографический паттерн и ЭКГ при апикальной гипертрофической кардиомиопатии с внутрижелудочковой обструкцией / Е. А. Вертинский, С. А. Чиж, М. П. Жарихина, М. В. Новикова // Кардиомиопатии: современные методы диагностики и лечения : материалы республиканской научно-практической конференции (Минск, 24 марта 2016 г.) / под ред. А. Г. Мрочека, Е. Л. Трисветовой. – Минск : БГМУ, 2016. – С. 31–35.

27.2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on practice guidelines / B. J. Gersh, B. J. Maron, R. O. Bonow [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 124, № 24. – P. 2761–2796.

28.2014 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) / P. Elliott, A. Anastasakis, M. A. Borger [et al.] // European heart journal. – 2014. – Vol. 35, № 39. – P. 2733–2779.

29.A meta analysis of current status of alcohol septal ablation and surgical myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy / K. Singh, M. Qutub, K.

Carson [et al.] // Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. – 2016. – Vol. 88, issue 1. – P. 107–115.

30.A systematic review and meta-analysis of long-term outcomes after septal reduction therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy / M. Liebregts, P. Vriesendorp, B. Mahmoodi [et al.] // JACC. Heart failure. – 2015. – Vol. 3, № 11. – P. 896–905.

31.Alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: ultra-low dose of alcohol (1 ml) is still effective / J. Veselka, D. Zemánek, P. Tomasov [et al.] // Heart and vessels. – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 27–31.

32.Alcohol septal ablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A multicenter North American registry / S. Nagueh, B. Groves, L. Schwartz [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – Vol. 58, № 22. – P. 2322–2328.

33.Alcohol septal ablation vs myectomy for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis / M. Osman, B. Kheiri, K. Osman [et al.] // Clinical cardiology. – 2019. – Vol. 42, № 1. – P. 190–197.

34.Alfonso, F. Contrast echocardiography during alcohol septal ablation: friend or foe? / F. Alfonso, L. Isla, H. Seggewiss // Heart. – 2005. – Vol. 91, № 2. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1768697/ (дата обращения: 03.02.2021).

35.American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy: Endorsed by the American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Cardiovascular Computed Tomography / S. F. Nagueh, S. M. Bierig, M. J. Budoff [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. – 2011. – Vol. 24, № 5. – P. 473–498.

36.Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A

randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY) / B. Maron, R. Nishimura, W. McKenna [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 99, № 22. – P. 2927–2933.

37.Association of myocardial fibrosis, electrocardiography and ventricular tachyarrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: a delayed contrast enhanced MRI study / D. Kwon, R. Setser, Z. Popović [et al.] // The international journal of cardiovascular imaging. – 2008. – Vol. 24, № 6. – P. 617–625.

38.Boltwood, C. Ventricular tachycardia complicating alcohol septal ablation / C. Boltwood, W. Chien, T. Ports // The New England journal of medicine. – 2004. – Vol. 351, № 18. – P. 1914–1915.

39.Braunwald, E. Hemodynamic alterations in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis induced by sympathomimetic drugs / E. Braunwald, P. Ebert // The American journal of cardiology. – 1962. – Vol. 10, № 4. – P. 489–495.

40.Braunwald, E. Hypertrophic subaortic stenosis – a broadened concept / E. Braunwald, E. Brockenbrough, A. Morrow // Circulation. – 1962. – Vol. 26, № 2. – P. 161–165.

41.Brock, R. C. Functional obstruction of the left ventricle. Acquired aortic subvalvar stenosis / R. C. Brock // Guy's Hospital reports. – 1957. – Vol. 106, № 4. – P. 221–238.

42.Brockenbrough, E. A hemodynamic technic for the detection of hypertrophic subaortic stenosis / E. Brockenbrough, E. Braunwald., A. Morrow // Circulation. – 1961. – Vol. 23, № 2. – P. 189–194.

43.Cavalcante, J. Diversity of mitral valve abnormalities in obstructive hypertrophic cardiomyopathy / J. Cavalcante, J. Barboza, H. Lever // Progress in cardiovascular diseases. – 2012. – Vol. 54, № 6. – P. 517–522.

44.Coats, C. Hypertrophic cardiomyopathy: lessons from history / C. Coats, A. Hollman // Heart. – 2008. – Vol. 94, № 10. – P. 1258–1263.

45.Comparison of surgical septal myectomy and alcohol septal ablation with cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy / U. Valeti, R. Nishimura, D. Holmes [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – Vol. 49, № 3. – P. 350–357.

46.Complications of low-dose, echo-guided alcohol septal ablation / J. Veselka, D. Zemánek, P. Tomasov [et al.] // Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. – 2010. – Vol. 75, № 4. – P. 546–550.

47.Concomitant ablation for atrial fibrillation during septal myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy / A. Bogachev-Prokophiev, S. Zheleznev, M. Fomenko [et al.] // Journal of cardiothoracic surgery: electronic journal. – 2015. – Vol. 10. – Suppl. 1. – URL: https://cardiothoracicsurgery.biomedcentral.com/articles/10.1186/1749-8090-10-S1-A139. – Дата публикации: 16.12.2015.

48.Cooley, D. A. Mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Results in 27 patients / D. A. Cooley, D. C. Wukasch, R. D. Leachman // The journal of cardiovascular surgery. – 1976. – Vol. 17, № 5. – P. 380–387.

49.Cooper, R. Intervention in HCM: patient selection, procedural approach and emerging techniques in alcohol septal ablation / R. Cooper, A. Shahzad, R. Stables // Echo research and practice : electronic journal. – 2015. – Vol. 2, № 1. – P. R25–R35. – URL: https://erp.bioscientifica.com/view/journals/echo/2/1/R25.xml?body=pdf-10239. – Дата публикации: 01.03.2015.

50.Criley, J. M. Has «obstruction» hindered our understanding of hypertrophic cardiomyopathy? / J. M. Criley, R. J. Siegel // Circulation. – 1985. – Vol. 72, № 6. – P. 1148–1154.

51.Cuisset, T. Contemporary techniques for catheter-based intervention for hypertrophic obstructive cardiomyopathy / T. Cuisset, T. Lefèvre // EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. – 2016. – Vol. 12. – Suppl. 10. – P. 44–47.

52.DDD pacing in hypertrophic cardiomyopathy: a multicentre clinical experience / A. Slade, N. Sadoul, L. Shapiro [et al.] // Heart. – 1996. – Vol. 75, № 1. – P. 44–49.

53.Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial / R. Nishimura, J. Trusty, D. Hayes [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 1997. – Vol. 29, № 2. – P. 435–441.

54.Dynamics of left ventricular ejection in obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy / J. P. Murgo, B. R. Alter, J. F. Dorethy [et al.] // The Journal of clinical investigation. – 1980. – Vol. 66. – P. 1369–1382.

55.Echocardiographic diagnosis of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy without outflow obstruction / A. S. Abbasi, R. N. MacAlpin, L. M. Eber, M. L. Pearce // Circulation. – 1972. – Vol. 46, № 5. – P. 897–904.

56.Effectiveness of alcohol septal ablation versus transaortic extended myectomy in hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction / Y-J. Yang, C-M. Fan, J-Q. Yuan [et al.] // Journal of interventional cardiology. – 2016. – Vol. 29, № 6. – P. 619–627.

57.Effects of beta adrenergic blockade on the circulation with particular reference to observations in patients with hypertrophic subaortic stenosis / D. Harrison, E. Braunwald, G. Glick [et al.] // Circulation. – 1964. – Vol. 29, № 1. – P. 84–98.

58.Effect of impaired cardiac conduction after alcohol septal ablation on clinical outcomes: insights from the Euro-ASA registry / M. Jensen, L. Faber, M. Liebregts [et al.] // European heart journal. Quality of care & clinical outcomes. – 2018. – Vol. 5, № 3. – P. 252–258.

59.Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy / M. S. Maron, I. Olivotto, S. Betocchi [et al.] // The New England journal of medicine. – 2003. – Vol. 348, № 4. – P. 295–303.

60.Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy / B. J. Maron, W. K. Shen, M. S Link. [et al.] // The New England journal of medicine. – 2000. – Vol. 342, № 6. – P. 365–373.

61.Ethanol ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy / V.K. Suhov, E.A. Shlojdo, D.A. Shubenok // International Journal of interventional cardioangiology. – 2013. – Vol.35. – P. 75.

62.Evans, W. Familial cardiomegaly / W. Evans // British heart journal. – 1949. – Vol. 11, № 1. – P. 68–82.

63.Finkelstein, D. Comparing survival of a sample to that of a standard population / D. Finkelstein, A. Muzikansky, D. Schoenfeld // Journal of the National Cancer Institute. – 2003. – Vol. 95, № 19. – P. 1434–1439.

64.Follow-up of alcohol septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy the Baylor and Medical University of South Carolina experience 1996 to 2007 / V. Fernandes, C. Nielsen, S. Nagueh [et al.] // JACC. Cardiovascular interventions. – 2008. – Vol. 1, № 5. – P. 561–570.

65.Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography / C. Mitchell, P. Rahko, L. Blauwet [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. – 2019. – Vol. 32, № 1. – P. 1–64.

66.Hallopeau, M. Rétrécissement ventriculo-aortique / M. Hallopeau // Gazette medicale de Paris. – 1869. – Vol. 24. – P. 683.

67.Holmes, D. R. Alcohol septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy: indications and technique / D. R. Holmes, U. S. Valeti, R. A. Nishimura // Catheterization and cardiovascular intervention : official journal of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. – 2005. – Vol. 66, № 3. – P. 375–389.

68.Hospital volume outcomes after septal myectomy and alcohol septal ablation for treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: US nationwide inpatient database, 2003-2011 / L. Kim, R. Swaminathan, P. Looser [et al.] // JAMA cardiology. – 2016. – Vol. 1, № 3. – P. 324–332.

69.How much alcohol should we infuse in the coronary artery of hypertrophic cardiomyopathy patients? / R. Aqel, F. Hage, W. Aljaroudi [et al.] // The Journal of invasive cardiology. – 2010. – Vol. 22, № 1. – P. 22–26.

70.Hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction and apical aneurysm formation in a single family: case report / G. Efthimiadis, C. Pliakos, E. Pagourelias [et al.]. – DOI 10.1186/1476-7120-7-26 // Cardiovascular ultrasound :

electronic journal. – 2009. – Vol. 7, № 26. – P. [1–4]. – URL: https://cardiovascularultrasound.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-7120-7-26. – Дата публикации: 16.06.2009.

71.Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy / B. Maron, P. Spirito, W. Shen [et al.] // JAMA. – 2007. – Vol. 298, № 4. – P. 405–412.

72.Influence of septal thickness on the clinical outcome after alcohol septal alation in hypertrophic cardiomyopathy / M. Jensen, L. Jacobsson, V. Almaas [et al.] – DOI 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003214 // Circulation. Cardiovascular interventions. – 2016. – Vol. 9, № 6. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27217377/ (дата обращения: 02.02.2021).

73.Jeanrenaud, X. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy / X. Jeanrenaud, J. Goy, L. Kappenberger // Lancet. – 1992. –Vol. 339, № 8805. – P. 1318 –1323.

74.Kirklin, J. W. Surgical relief of diffuse subvalvular aortic stenosis / J. W. Kirklin, F. H. Ellis // Circulation. – 1961. – Vol. 24, № 4. – P. 739–742.

75.Left ventricular hypertrophy diagnosed by echocardiography / A. S. Abbasi, R. N. MacAlpin, L. M. Eber, M. L. Pearce // The New England journal of medicine. – 1973. – Vol. 289, № 3. – P. 118–121.

76.Levy, R. L. Cardiac hypertrophy of unknown cause: a study of the clinical and pathologic features in ten adults / R. L. Levy, W. C. von Glahn // American heart journal. – 1944. – Vol. 28, № 6. – P. 714–741.

77.Liouville, H. Rétrécissement cardiaque sous aortique / H. Liouville // Gazette medicale de Paris. – 1869. – Vol. 24. – P. 161–164.

78.Long-term clinical outcome after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from the Euro-ASA registry / J. Veselka, M. Jensen, M. Liebregts [et al.] // European heart journal. – 2016. – Vol. 37, № 19. – P. 1517–1523.

79.Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy / S. Ommen, B. Maron, I. Olivotto [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – Vol. 46, № 3. – P. 470–476.

80.Long-term outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of caution / F. ten Cate, O. Soliman, M. Michels [et al.] // Circulation. Heart failure. – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 362–369.

81.Long-term outcome of percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A Scandinavian multicenter study / M. Jensen, V. Almaas, L. Jacobsson [et al.] // Circulation. Cardiovascular interventions. – 2011. – Vol. 4, № 3. – P. 256–265.

82.Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy / L. Fananapazir, N. Epstein, R. Curiel [et al.] // Circulation. – 1994. – Vol. 90, № 6. – P. 2731–2742.

83.Long-term survival after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison with general population / J. Veselka, J. Krejci, P. Tomasov, D. Zemanek // European heart journal. – 2014. – Vol. 35, № 30. – P. 2040–2045.

84.Maron, B. J. Hypertrophic cardiomyopathy: a discussion of nomenclature / B. J. Maron, S. E. Epstein // The American journal of cardiology. – 1979. – Vol. 43, № 6. – P. 1242– 1244.

85.Maron, B. J. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. A wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients / B. J. Maron, J. S. Gottdiener, S. E. Epstein // The American journal of cardiology. – 1981. – Vol. 48, № 3. – P. 418–428.

86.Mid-ventricular obstruction: a variant of obstructive cardiomyopathy / R. Falicov, L. Resnekov, S. Bharati, M. Lev. // The American journal of cardiology. – 1976. – Vol. 37, № 3. – P. 432–437.

87.Midventricular obstruction and clinical decision-making in obstructive hypertrophic cardiomyopathy / F. Cecchi, I. Olivotto, S. Nistri [et al.] // Herz. – 2006. – Vol. 31, № 9. – P. 871–876.

88.Mitral subvalvular apparatus intervention in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: does it need? / A. Bogachev-Prokophiev, S. Zheleznev, M. Fomenko [et al.] // Journal of cardiothoracic surgery: electronic journal. – 2015. – Vol. 10. – Suppl. 1. – URL: https://cardiothoracicsurgery.biomedcentral.com/articles/10.1186/1749-8090-10-S1-A138. – Дата публикации: 16.12.2015.

89.Monomorphic ventricular tachycardia: a late complication of percutaneous alcohol septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy / J. McGregor, A. Rahman, S. Rosanio [et al.] // The American journal of the medical sciences. – 2004. – Vol. 328, № 3. – P. 185–188.

90.Morrow, A. Functional aortic stenosis. A malformation characterized by resistance to left ventricular outflow without anatomic obstruction / A. Morrow, E. Braunwald // Circulation. – 1959. – Vol. 20, № 2. – P. 181–189.

91.Morrow, A. Surgical treatment of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: technic and hemodynamic results of subaortic ventriculomyotomy / A. Morrow, E. Brockenbrough // Annals of surgery. – 1961. – Vol. 154, № 2. – P. 181–190.

92.Mortality among referral patients with hypertrophic cardiomyopathy vs the general European population / M. Lorenzini, Z. Anastasiou, C. O'Mahony [et al.] // JAMA cardiology. – 2020. – Vol. 5, № 1. – P. 73–80.

93.Murgo, J.P. Does outflow obstruction exist in hypertrophic cardiomyopathy? / J. P. Murgo // The New England journal of medicine. – 1982. – Vol. 307, № 16. – P. 1008–1009.

94.Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy / L. Choudhury, H. Mahrholdt, A. Wagner [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2002. – Vol. 40, № 12. – P. 2156–2164.

95.Obstruction after alcohol septal ablation is associated with cardiovascular mortality events / J. Veselka, P. Tomašov, J. Januška [et al.] // Heart. – 2016. – Vol. 102, № 22. – P. 1793–1796.

96.Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance / A. Adabag, B. Maron, E. Appelbaum [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – Vol. 51, № 14. – P. 1369–1374.

97.Occurrence of de novo sustained monomorphic ventricular tachycardia induced after percutaneous transluminal alcohol septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy / Y. Hori, M. Ueda, T. Nakayama [et al.] // International journal of cardiology. – 2007. – Vol. 119, № 3. – P. 403–407.

98.One-year follow-up of percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy in 312 patients: predictors of hemodynamic and clinical response / L. Faber, D. Welge, D. Fassbender [et al.] // Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society. – 2007. – Vol. 96, № 12. – P. 864–873.

99.Outcome of alcohol septal ablation in mildly symptomatic patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a long-term follow-up study based on the euro-alcohol septal ablation registry / J. Veselka, L. Faber, M. Liebregts [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.117.005735 // Journal of the American Heart Association : electronic journal. – 2017. – Vol. 6, № 5. – P. [1–6]. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5524107/. – Дата публикации: 16.05.2017.

100.Outcomes of alcohol septal ablation in younger patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy / M. Liebregts, L. Faber, M. Jensen [et al.] // JACC. Cardiovascular interventions. – 2017. – Vol. 10, № 11. – P. 1134–1143.

101.Percutaneous versus surgical treatment for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and enlarged anterior mitral valve leaflets / C. van der Lee, F. ten Cate, M. Geleijnse [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112, № 4. – P. 482–488. (93)

102.Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy / C. Linde, F. Gadler, L. Kappenberger, L. Rydén // The American journal of cardiology. – 1999. – Vol. 83, № 6. – P. 903–907.

103.Predictors of an optimal clinical outcome with alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy / P. Sorajja, J. Binder, R. Nishimura [et al.] // Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. – 2013. – Vol. 81, № 1. – P. E58–E67.

104.Predictors of outcome after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: an echocardiography and cardiovascular magnetic resonance imaging study / M. Lu, H. Du, Z. Gao [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCINTERVENTIONS. 115.002675 // Circulation. Cardiovascular interventions. – 2016. – Vol. 9, № 3. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884612/ (дата обращения: 02.02.2021).

105.Predictors of outcome after alcohol septal ablation therapy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy / S. Chang, N. Lakkis, J. Franklin [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 7. – P. 824–827.

106.Pressure gradients without obstruction: a new concept of «Hypertrophic subaortic stenosis» / J. M. Criley, K. B. Lewis, R. I. White, R. S. Ross // Circulation. – 1965. – Vol. 32, № 6. – P. 881–887.

107.Prevalence and characteristics of disproportionate ventricular septal thickening in patients with acquired or congenital heart disease: echocardiographic and morphologic findings / B. J. Maron, C. E. Clark, W. L. Henry [et al.] // Circulation. – 1977. – Vol. 55, № 3. – P. 489–496.

108.Prevalence of pypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults / B. J. Maron, J. M. Gardin, J. M. Flack [et al.] // Circulation. – 1995. – Vol. 92, № 4. – P. 785–789.

109.Prevention of sudden cardiac death with the implantable cardioverter-defibrillator in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy / B. Maron, P. Spirito, M. Ackerman [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 61, № 14. – P. 1527–1535.

110.Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report / J. M. Gardin, D. B. Adams, P. S. Douglas [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. – 2002. – Vol. 15, № 3. – P. 275–290.

111.Results of ten-year follow-up of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy/ M. Kashtanov, A. Rzhannikova, S. Chernyshev [et al.] // The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc. – 2018. – Vol. 27, № 4. – P. 202–207.

112.Results of ventricular septal myectomy and hypertrophic cardiomyopathy (from Nationwide Inpatient Sample [1998-2010]) / S. Panaich, A. Badheka, A. Chothani [et al.] // The American journal of cardiology. – 2014. – Vol. 114, № 9. – P. 1390–1395.

113.Right ventricular pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: meta-analysis and meta-regression of clinical trials / A. Arnold, J. Howard, K. Chiew [et al.] // European heart journal. Quality of care and clinical outcomes. – 2019. – Vol. 5, № 4. – P. 321–333.

114.Role of echocardiography in diagnostic and hemodynamic assessment of hypertrophic subaortic stenosis / P. Shah, R. Gramiak, A. Adelman, E. Wigle // Circulation. – 1971. – Vol. 44, № 5. – P. 891–898.

115.Schmincke, A. Ueber linkseitige muskulose conusstenosen / A. Schmincke // Deutsche medizinische Wochenschrift. – 1907. – Vol. 50. – P. 2082.

116.Seggewiss, H. Percutaneous septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy and mid-ventricular obstruction / H. Seggewiss, L. Faber // European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology. – 2000. – Vol. 1, № 4. – P. 277–280.

117.Septal myectomy after failed alcohol ablation: does previous percutaneous intervention compromise outcomes of myectomy? / E. Quintana, A. Sabate-Rotes, J.

Maleszewski [et al.] // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2015. – Vol. 150, № 1. – P. 159–167.

118.Shah, P. Ultrasound localization of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy / P. Shah, R. Gramiak, D. Kramer // Circulation. – 1969. – Vol. 40, № 1. – P. 3–11.

119.Sigwart, U. Author's reply / U. Sigwart // Lancet. – 1995. – Vol. 346. – P. 1624.

120.Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy / P. Sorajja, S. Ommen, D. Holmes [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 126, № 20. – P. 2374–2380.

121.Survival after transcoronary ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (TASH): a 10 year experience / H. Kuhn, T. Lawrenz, F. Lieder [et al.] // Clinincal research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society. – 2008. – Vol. 97, № 4. – P. 234–243.

122.Sustained ventricular tachycardia following alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy / R. Simon, F. Crawford, W. Spencer, M. Gold // Pacing and clinical electrophysiology : PACE. – 2005. – Vol. 28, № 12. – P. 1354–1356.

123.Swistel, D. G. Management of patients with complex hypertrophic cardiomyopathy: resection/plication/release / D. G. Swistel, J. J. DeRose, M. V. Sherrid // Operative techniques in thoracic and cardiovascular surgery. – 2004. – Vol. 9, № 4. – P. 261–267.

124.Teare, D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults / D. Teare // British heart journal. – 1958. – Vol. 20, № 1. – P. 1–8.

125.Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy / S. Agarwal, E. Tuzcu, M. Desai [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 55, № 8. – P. 823–834.

126.Ventricular arrhythmia following alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy / P. Noseworthy, M. Rosenberg, M. Fifer [et al.] // The American journal of cardiology. – 2009. – Vol. 104, № 1. – P. 128–132.

127.Veselka, J. Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a review of the literature / J. Veselka // Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. – 2007. – Vol. 13, № 4. – P. 62–68.

128.Veselka, J. How to treat obstructions in patients with hypertrophic cardiomyopathy / J. Veselka // The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology. – 2015. – Vol. 24, № 2. – P. 121–126.

129.Veselka, J. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy / J. Veselka, N. Anavekar, P. Charron // Lancet. – 2017. – Vol. 389, № 10075. – P. 1253–1267.

130.Veselka, J. Long-term effects of varying alcohol dosing in percutaneous septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a randomized study with a follow-up up to 11 years / J. Veselka, P. Tomašov, D. Zemánek // Canadian journal of cardiology. – 2011. – Vol. 27, № 6. – P. 763–767.

131.Vulpian, A. Contribution à l'étude des rétrécissements de l'orifice ventriculo-aortique / A. Vulpian // Archives of pathology. – 1868. – Vol. 3. – P. 456–463.

132.Wigle, E. D. Muscular subaortic stenosis. The initial left ventricular inflow tract pressure as evidence of outflow tract obstruction / E. D. Wigle, P. Auger, Y. Marquis // CMAJ: Canadian Medical Association journal. – 1966. – Vol. 95, № 16. – P. 793–797.