

На правах рукописи

ХИТРОВА МАРИНА ЭРКИНОВНА

**МЕТА-АНАЛИЗ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
КАРДИОМИОПАТИИ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, академик РАН

Бокерия Лео Антонович

Официальные оппоненты:

Затейщиков Дмитрий Александрович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий Первичным сосудистым отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы».

Харлап Мария Сергеевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела нарушений сердечного ритма и проводимости Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Защита состоится « » _____ 2018 года в 14.00 часов на заседании Диссертационного совета Д 001.015.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, конференц-зал №2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.bakulev.ru.

Автореферат разослан « » _____ 2018 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук

Газизова Динара Шавкатовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – сердечно-сосудистое заболевание с распространённостью 0,2% и с неблагоприятным прогнозом (Maron B.J., 2002; Maron M.S., 2012; Фролова Э.Б. и соавт., 2012; Semsarian C., 2015). В России ежегодная летальность среди взрослого контингента больных до 3%, а в детском возрасте до 6% (Бокерия Л.А. и соавт., 2012). Более половины летальных исходов составляют случаи внезапной сердечной смерти (ВСС) преимущественно среди лиц молодого возраста (Maron B.J., 1995; Якушин С.С. и соавт., 2008). В 6% случаев смерть обусловлена мозговым инсультом на фоне пароксизмов фибрилляции предсердий (Maron B.J., 2002).

ГКМП обусловлена генетическими аномалиями белковых компонентов и саркомеров (Бокерия Л.А. и соавт., 2006; Maron B.J. и соавт., 2003). Заболевание преимущественно проявляется гипертрофией стенок желудочков сердца (Фролова Э.Б. и соавт., 2012). Развитие патологии приводит к уменьшению размеров полости левого желудочка (ЛЖ), изменениям его геометрических форм, к нарушениям морфологии миокарда и диастолической функции ЛЖ приводящие к сердечной недостаточности (Maron M.S. и соавт., 2006, Ван Е.Ю. и соавт., 2013). Стратегия лечебных мероприятий при ГКМП предполагает индивидуальный многофакторный анализ клинических, анамнестических показателей, результатов диагностики и стратификации риска ВСС (Veselka J. и соавт., 2017). При отсутствии эффекта от консервативной терапии на первый план выходит хирургические методы лечения (Бокерия Л.А. и соавт., 2016; Wu J.J. и соавт., 2015; Aksu T. и соавт., 2016). Хирургическая коррекция гипертрофической обструктивной кардиомиопатии (ГОКМП) зарекомендовала себя как эффективный способ лечения, профилактики прогрессирования забо-

левания, ВСС и возникновение осложнений (Бокерия Л.А., 2004). В настоящее время используют широкий спектр хирургических методов лечения ГОКМП – миектомия (МЭ) трансаортальная, МЭ трансмитральная, операция Конно, МЭ доступом из правого желудочка (ПЖ), МЭ в сочетании с реконструкцией или протезированием митрального клапана (МК), изолированное протезирование МК, трансплантация сердца, а также алкогольная абляция, двухкамерная электрокардиостимуляция (Matsushita T., 2009; Brown M.L., 2011). В ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России накоплен многолетний опыт хирургического лечения ГОКМП, представленный многообразием оперативных техник (Бокерия Л.А., 2013). Наиболее распространённым способом хирургического лечения ГОКМП является трансаортальная септальная МЭ, предложенная A.G. Morrow (Marron, B.J., 2016). Однако данный доступ является технически сложной процедурой при среднежелудочковой форме обструкции (Castedo E. и соавт., 2004). Для данного типа обструкции доступ к средней трети и верхушке ЛЖ может быть выполнен после временной мобилизации передней створки МК, или при модифицированной процедуре Конно, либо через вентрикулотомный разрез (Wu J.J. и соавт., 2015). Академиком Л.А. Бокерия и его коллегами разработана операция иссечения зоны гипертрофированной межжелудочковой перегородки (МЖП) доступом из конусной части ПЖ, которая может быть использована при среднежелудочковой обструкции (Бокерия Л.А. и соавт., 1997; Бокерия Л.А. и соавт., 1999).

Разнообразие в подходах хирургического лечения вызвано широким спектром генетических модификаций, обуславливающих патологические морфометрические изменения структур сердца. Многообразие хирургического лечения ГОКМП требует углублённого анализа эффективности оперативных техник с применением современных способов обоб-

щения и статистического анализа. Проведение исследования по сравнительной оценке клинической эффективности и безопасности методов хирургического лечения ГОКМП на основании результатов собственного исследования и анализа литературных данных с использованием методологии мета-анализа является актуальным.

Цель исследования

Сравнительная оценка клинической эффективности и безопасности методов хирургического лечения ГОКМП на основании данных мета-анализа.

Задачи исследования:

1. Оценить ближайшие и отдалённые результаты хирургического лечения больных с ГОКМП после устранения обструкции методом миэктомии из правого желудочка, выполненного в ФГБУ “НМИЦ ССХ им.А.Н.Бакулева” Минздрава России.
2. Оценить риск смерти через 30 дней после применения различных методов хирургического лечения ГОКМП по результатам мета-анализа клинических исследований.
3. Оценить риск смерти через 1 год, 5 лет и 10 лет после различных техник хирургического лечения ГОКМП, используя результаты мета-анализа клинических исследований.
4. Провести сравнительную оценку риска внезапной сердечной смерти после хирургического лечения ГОКМП по результатам мета-анализа клинических исследований.
5. На основе мета-анализа провести сравнительную оценку риска смерти через 30 дней, 1 год, 5 лет и 10 лет после операции миэктомии доступом из правого желудочка с другими техниками хирургического лечения ГОКМП.

Научная новизна результатов исследования.

Представленная диссертационная работа является одной из первых в Российской Федерации в области научных клинических исследований, посвящённых проблеме хирургического лечения ГОКМП. Впервые проанализированы непосредственные и отдалённые результаты хирургического лечения ГОКМП, на их основе проведен мета-анализ клинической эффективности и безопасности применяемых хирургических подходов.

Теоретическая и практическая значимость работы.

На основании данных мировой литературы и собственных исследований клинического опыта ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ получены данные о клинической и гемодинамической эффективности, а также безопасности применения дифференцированного подхода к выбору тактики хирургической коррекции различных форм ГОКМП. Сравнительные оценки результатов выполнения операции миэктомии доступом из ПЖ (по методике Л.А. Бокерия) и других техник хирургического лечения ГОКМП позволили обосновать показания к их практическому применению. Мета-анализ позволил увеличить мощность доказательной базы по применению хирургических методов лечения у больных с ГОКМП, а также оценить безопасность и эффективность миэктомии доступом из ПЖ.

Методология и методы исследования.

Проведён ретроспективный анализ 535 историй болезней пациентов за период с 1998 по 2013 гг., подвергшихся хирургической и медикаментозной коррекции ГОКМП в «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». В исследование отобрано 58 пациентов с ГОКМП, которым выполнена МЭ без реконструкции МК доступом из ПЖ. Для выполнения мета-анализа проведён литературный поиск клинических исследований за период с 1989

по 2016 гг., опубликованных в медицинских базах данных. В соответствии с критериями включения и исключения из 214 литературных источников для мета-анализа было отобрано 50 исследований с общим количеством участников 7318 человек. Для бинарных показателей (ВВС, летальный исход) рассчитывали риск смерти (РС) и доверительные интервалы на уровне достоверности 95% (95% ДИ). Риск смерти (РС)- показатель летальности, определенный как средняя взвешенная летального исхода для каждой конечной точки. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft, USA). Мета-анализ был выполнен в системе «R» версии 3.3.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Положения, выносимые на защиту:

1. Мета-анализ клинических исследований выявил различия в уровне риска смерти, как в ближайший, так и в отдалённый период наблюдения за больными с ГОКМП в зависимости от техники хирургического вмешательства.
2. Операция МЭ из правых отделов сердца позволяет устранить субстрат обструкции и повысить качество жизни больных с ГОКМП за счёт улучшения морфометрических и гемодинамических показателей сердца.
3. Выполнение операции МЭ доступом из ПЖ позволяет обеспечить высокий уровень выживаемости, как в ближайшем, так и в отдалённом периоде, сопоставимый с результатами хирургических вмешательств, выполненных по другим технологиям.
4. Основным фактором, определяющим эффективность хирургического лечения ГОКМП по технике МЭ доступом из ПЖ, является своевременность диагностики и хирургической коррекции обструкции путей оттока из выводного отдела ЛЖ.

Степень достоверности и апробация результатов.

Выявленные закономерности определены на основе анализа репрезентативных клинико-статистических данных, полученных автором при обследовании больных с ГОКМП в отделении хирургического лечения кардиомиопатий ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» (58 оперированных пациентов) и при мета-анализе результатов многоцентровых клинических исследований по эффективности хирургического лечения ГОКМП (50 исследований с участием 7318 больных). В исследовании использовались адекватные параметрические и непараметрические методы статистики.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на XXI, XXII и XXIII Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2015, 2016, 2017); IXX, XX и XXI Ежегодных сессиях ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ с Всероссийской конференцией молодых учёных (Москва, 2015, 2016, 2017).

Реализация результатов исследования. Полученные результаты исследования, научные выводы и практические рекомендации внедрены в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ и могут быть использованы в других кардиохирургических центрах страны.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад автора в проведённое исследование осуществлен на всех этапах - самостоятельно проведён анализ литературы, в том числе для мета-анализа; определён дизайн исследования; осуществлено клинико-инструментальное обследования больных в отделении хирургического лечения кардиомиопатий ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»; прове-

дена статистическая обработка научного материала; выполнен анализ, интерпретация и изложение полученных результатов; сформулированы выводы, заключение и практические рекомендации.

Объём и структура диссертации. Основное содержание диссертации изложено на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы представлен 146 источниками, из которых 30 – работы отечественных авторов и 116 – зарубежных. Работа иллюстрирована 18 рисунками и 19 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Ретроспективный анализ результатов хирургического лечения больных с ГОКМП после миэктомии доступом из правого желудочка.

В исследование включены 58 пациентов с ГОКМП, которым в период с 1998 по 2013 гг. выполнена МЭ доступом из ПЖ в «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». Клиническая характеристика отобранных больных представлена в таблице 1.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст - от 18 до 65 лет; ГОКМП в соответствии с диагностическими критериями; выполненная операция МЭ доступом из ПЖ без реконструкции МК. Критерии исключения пациентов из исследования: возраст - младше 18 лет и старше 65 лет; хирургическое вмешательство по поводу ГОКМП, выполненное без доступа из ПЖ; сочетанные пороки сердца; органическое поражение МК.

Первичные конечные точки исследования: летальный исход через 30 дней, 1 год, 5 лет, 10 лет и ВСС после операции МЭ доступом из ПЖ. Вторичные конечные точки исследования: регресс симптомов ХСН; ремоделирование ЛЖ с уменьшением толщины МЖП, увеличением ко-

нечного диастолического объёма (КДО); снижение градиента давления на уровне ВОЛЖ; изменение функционального состояния МК; послеоперационные осложнения; необходимость реопераций.

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Средний возраст (годы), Ме, 25–75%	32,0 (21,5;43,5)
Мужской пол, %	60,3
Женский пол, %	39,7
II ФК ХСН по NYHA, %	50,0
III ФК ХСН по NYHA, %	44,8
IV ФК ХСН по NYHA, %	5,2
Градиент в ВОЛЖ (мм рт. ст.), Ме, 25–75%	91,0 (64,0;126,0)
КДО, Ме, 25–75%	73,0 (61,0;108,25)
КСО, Ме, 25–75%	21,0 (15,0;32,0)
ФВ ЛЖ (%), М, σ	69,3 (62,0;78,0)
Толщина МЖП (см), Ме, 25–75%	24,0 (20,75;28,25)
Уровень BNP (пг/мл), Ме, 25–75%	287,5 (157,0;1190,5)
Митральная недостаточность I ст., %	32,7
Митральная недостаточность II ст., %	41,4
Митральная недостаточность III ст., %	25,9
SAM-синдром, %	79,3
Фибрилляция предсердий, %	10,3
Желудочковая экстрасистолия, %	6,9
Синкопальные состояния в анамнезе, %	22,2
Семейная форма ГОКМП, %	7,9

Всем больным выполнена миэктомия доступом через ПЖ. При этом МЭ была выполнена в конусной части ПЖ кпереди от мышцы Ланцизи строго на уровне обструкции, что позволяло исключить повреждение проводящей системы сердца.

Преимуществом данного доступа является возможность иссечения МЖП и снятие левожелудочково-аортального градиента без вскрытия левых камер сердца; отсутствие опасности повреждения проводящей системы сердца с развитием АВ-блокады; отсутствие повреждения аортального клапана; непродолжительное искусственное кровообращение (ИК) (Таблица 2).

Таблица 2.

Интраоперационные параметры

Показатель	Значение
Время пережатия аорты (мин), Ме, 25%–75%	38,0 (32,0; 44,0)
Время ИК (мин), Ме, 25%–75%	92,0 (76,25;113,75)

Средний период наблюдения составил 8,3 года (95% ДИ 11,1;16,2; min=1 год; max=18 лет). Динамика параметров ремоделирования левых отделов сердца представлена на рисунке 1.

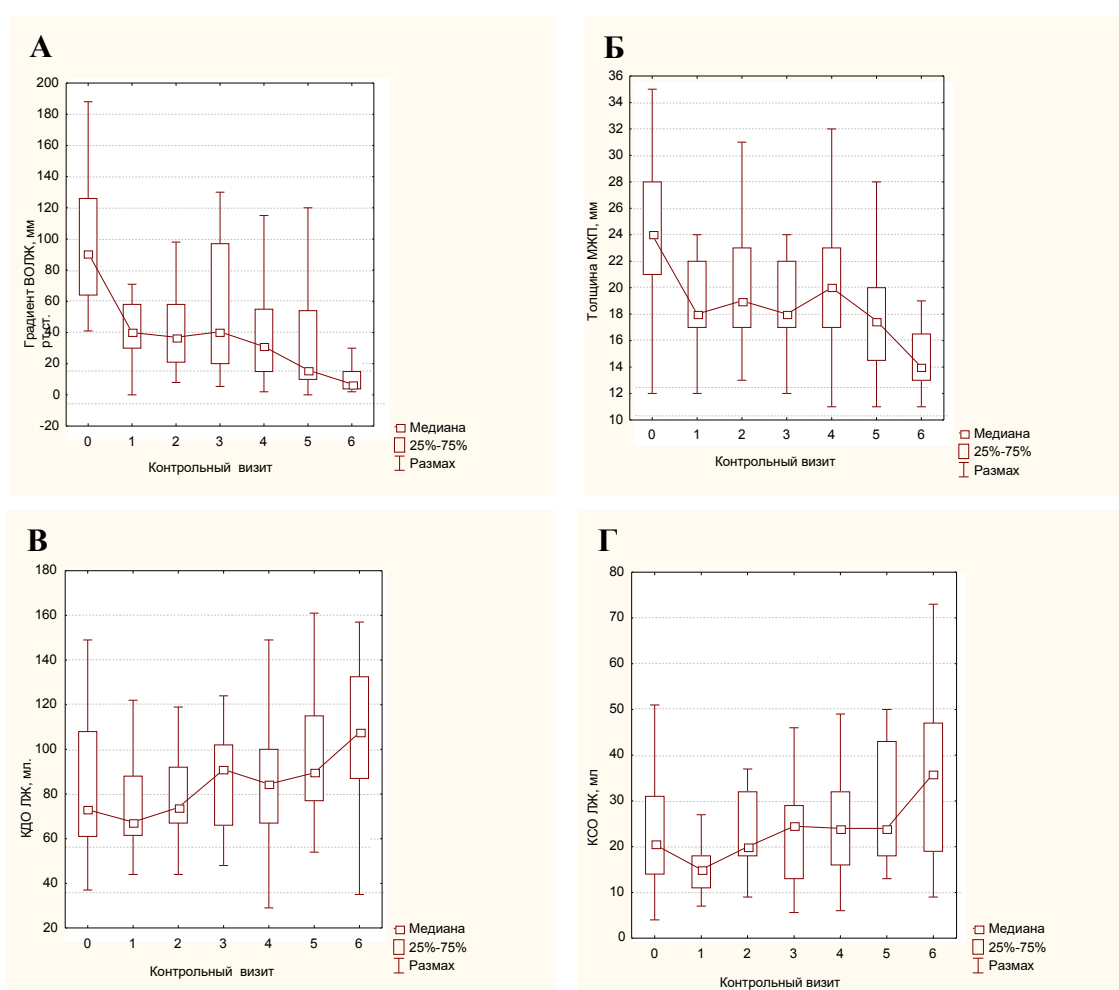


Рисунок 1. Динамика изменений градиента давления в ВОЛЖ(А); толщины МЖП(Б); КДО ЛЖ(В); КСО ЛЖ(Г) у больных с ГОКМП в разные сроки после операции.

Пациенты проходили 6 контрольных обследований после операции: через 6 месяцев (I визит); от 6 до 12 месяцев (II визит); от 1 года до 2 лет (III визит); от 3 лет до 5 лет (IV визит); от 6 лет до 10 лет (V визит); в период более 10 лет (VI визит).

Анализ гемодинамики и клинических симптомов ХСН выявил положительную динамику через 6-12 месяцев после выполнения МЭ доступом из ПЖ. При этом отмечено значимое уменьшение градиента давления в ВОЛЖ с 91,0 мм рт. ст. до 40 мм рт. ст. ($p=0,0012$), толщины МЖП с 22,0 мм до 18,0 мм ($p=0,009$), степени САМ-синдрома ($p=0,033$), митральной регургитации со 2 до 1 степени ($p=0,008$), а также регресс клинических проявлений ХСН до II ФК по NYHA ($p=0,006$). Через 1 год отмечен регресс симптомов ХСН до I ФК ($p=0,0001$).

К третьему визиту, состоявшемуся через 1–2 года после оперативного вмешательства, состояние всех пациентов и основные показатели ЭХОКГ оставались относительно стабильными. Однако, в этот период отмечалась тенденция повышения показателей КДО (с 73,0 мл до 91,0 мл; $p<0,05$) и КСО (с 20,5 мл до 24,5 мл; $p>0,05$), что являлось результатом обратного ремоделирования камер сердца.

Через 3–5 лет после операции (IV визит) градиент давления на уровне ВОЛЖ снизился практически в 3 раза по сравнению с таковым до оперативного вмешательства (31,0 мм рт. ст. против 91,0 мм рт. ст.; $p<0,05$). В этот период другие эхокардиографические показатели также продемонстрировали стабильность. Толщина МЖП оставалась в пределах ранее зарегистрированных значений, но достоверно меньше чем до операции ($p=0,02$). Показатели КДО и КСО имели тенденцию к росту в сравнении со значениями до оперативного вмешательства (соответственно: КДО - 84,5 мл против 73,0 мл; КСО - 24,0 мл против 20,5 мл). Выявленная

динамика показателей свидетельствует о постепенной нормализации функциональных параметров сердца после хирургического лечения.

Через 5–10 лет после операции (V визит) выявлено снижение градиента давления на уровне ВОЛЖ в 5,7 раза по сравнению дооперационным периодом (соответственно: 16,0 мм рт. ст. против 91,0 мм рт. ст.; $p<0,05$). При этом толщина МЖП также уменьшилась с 24 мм до 17,5 мм ($p<0,05$). У оперированных больных отмечено повышение толерантности к физическим нагрузкам. Показатели КДО и КСО находились выше таковых при ЭхоКГ перед операцией.

К VI визиту (10 лет и более после операции) отмечены значительное снижение градиента давления в ВОЛЖ с 91,0 мм рт. ст. до 7 мм рт. ст. ($p<0,05$), уменьшение гипертрофии МЖП с 24 мм до 14 мм ($p<0,05$), снижение митральной недостаточности до 1 степени ($p<0,05$) и САМ-синдрома ($p<0,05$), регрессирование ХСН до I ФК по NYHA ($p<0,05$). Также отмечено достоверное повышение КДО (с 73,0 мл до 107,5 мл; $p<0,05$) и КСО (с 20,5 мл до 36,0 мл; $p<0,05$). Динамика изменения рассмотренных параметров представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Параметры гемодинамики и функционального состояния больных ГОКМП через 10 лет после микстомии доступом из правого желудочка

Показатель	До операции	Через 10 лет после операции	Н	Р
	Me, (25% – 75%)	Me, (25%–75%)		
Градиент ВОЛЖ, мм рт. ст.	91,0 (64,0;126,0)	7,0 (3,9;15,0)	78,39	<0,01
Толщина МЖП, мм	24,0 (21,0;28,0)	14,0 (13,0;16,0)	55,9	<0,01
Недостаточность МК, ст.	2,0 (1,0;3,0)	1,0 (1,0;2,0)	26,4	<0,01
САМ-синдром, ст.	1,0 (1,0;1,0)	0,0 (0,0;1,0)	30,1	<0,01
КДО, мм рт. ст.	73,0 (61,0;108,0)	107,5 (87,0;132,5)	13,1	<0,05
КСО, мм рт. ст.	20,5 (14,0;31,0)	36,0 (19,0;47,0)	14,7	<0,05
ХСН, ФК по NYHA	2,5 (2,0;3,0)	1,0 (1,0;3,0)	69,8	<0,01
BNP, пг/мл	271(159;1177)	145(97; 581,15)	35,1	<0,05

Межгрупповую достоверность динамики эхокардиографических показателей в разные периоды наблюдения и эффективность лечения больных ГОКМП, оценивали по критерию Краскелла-Уоллиса (Н-критерий).

Таким образом, в отдалённые сроки после оперативного вмешательства отмечена благоприятная динамика параметров ЭхоКГ, функционального класса ХСН и снижения уровня BNP.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена показал прямую связь между тяжестью симптомов ХСН до операции и толщиной МЖП после хирургического вмешательства ($R=0,44$; $p=0,042$). Это свидетельствует о том, что чем выше ФК ХСН до операции, тем медленнее происходит регресс гипертрофии МЖП в послеоперационном периоде. Результаты анализа показали, что хирургическую коррекцию ГОКМП желательно проводить как можно раньше после постановки диагноза до проявления выраженных клиническо-инструментальных изменений. Корреляционный анализ выявил закономерность: чем больше исходная толщина МЖП, тем значительнее регресс степени САМ-синдрома после операции ($R=-0,31$; $p=0,038$). Установлено, что значение показателя КДО до операции ассоциировано с тяжестью клинической симптоматики ХСН в послеоперационном периоде ($R=0,29$; $p=0,036$).

Осложнениями операции МЭ, выполненной доступом из ПЖ, являлись коронаро-правожелудочковые фистулы (6,8%), не требовавшие коррекции. 30-дневная летальность составила 1,6%. Причиной исхода явилась острая сердечная недостаточность в раннем послеоперационном периоде. В отдалённом послеоперационном периоде 5 пациентам (8,6%) были показаны повторные операции по поводу реконструкции МК. Анализ летальности после МЭ доступом из ПЖ позволил оценить частоту через 30-дней, 1 год, 5 лет, 10 лет и ВСС (Таблица 4).

Таблица 4.

**Показатели летальности, ВСС после миэктомии доступом
из правого желудочка**

Показатель	Абс	%
Летальность через месяц после операции	1	1,6
Летальность через 1 год после операции	1	1,6
Летальность через 5 лет после операции	5	8,6
Летальность в течение 10 лет после операции	9	15,5
ВСС	4	6,8

Анализ выживаемости после МЭ доступом из ПЖ по методу Kaplan-Meier показал, что вероятность выживаемости через год после МЭ доступом из ПЖ составляет 96,0%, через 5 лет – 93,8%. Через 10 лет выживаемость составляла 86,5% (Рисунок 2).

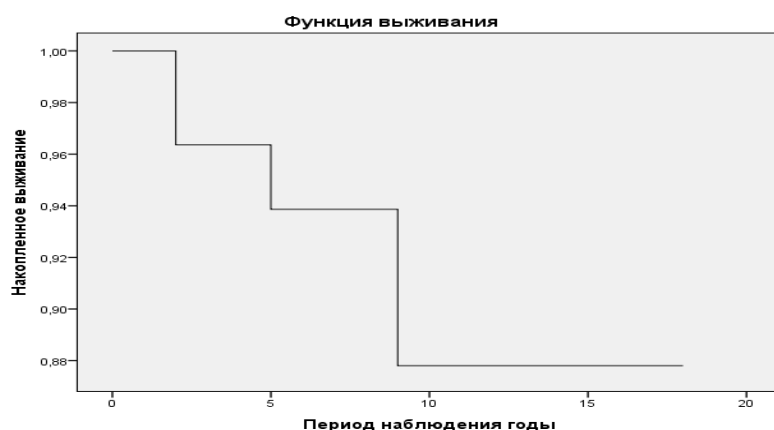


Рисунок 2. Частота выживаемости, кривая Kaplan –Meier.

Мета-анализ результатов хирургического лечения ГОКМП.

Для мета-анализа проанализировано 214 литературных источников по ГОКМП за период с 1989 по 2016 гг., из которых отобраны 50 клинических исследования по теме диссертации (Рисунок 3).

Критерии включения исследования в мета-анализ: наблюдательные и рандомизированные исследования, содержащие статистические данные

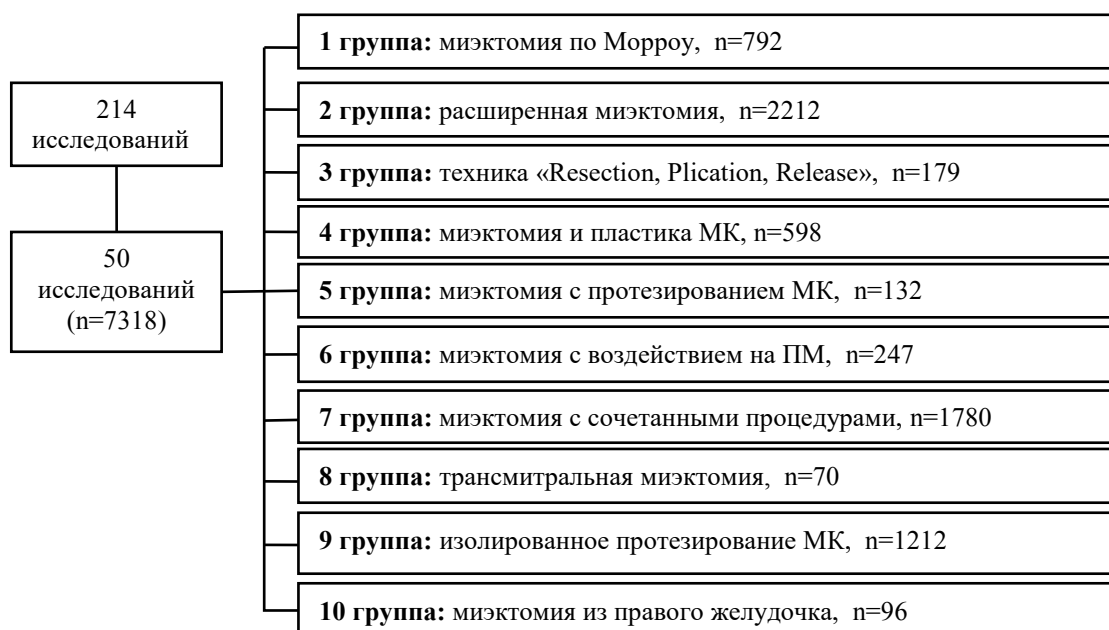


Рисунок 3. Алгоритм отбора исследований и дифференцирование по группам.

о результатах исследования больных с ГОКМП, которым выполнена септальная МЭ по одной из известных операционных техник. Критерии исключения исследования из мета-анализа: отсутствие статистических данных о результатах хирургического лечения больных с ГОКМП; незавершённые исследования.

Конечные точки исследования: риск смерти через 30 дней, 1 год, 5 лет, 10 лет и частота развития ВСС после различных техник хирургического лечения ГОКМП.

Общая численность генеральной совокупности наблюдений составила 7318 чел. Медиана продолжительности наблюдения в группах варьировала от 2,6 до 8,6 лет, а медиана численности пациентов в группах составляла от 70 до 2212 человек.

Для мета-анализа риска 30-дневной смерти объединены результаты 70 групп из 50 исследований, обладающих признаком неоднородности по I^2 критерию ($I^2=51\%$) и Q-тесту (соответственно: $Q=140,49$; $df=69$;

$p < 0,0001$). В связи с этим, сравнительный анализ размеров эффектов проводился по модели случайного эффекта. Анализ объединенной группы показал, что риск смерти (РС) составил 0,0274 (95% ДИ 0,0208; 0,0359). Аналогичные результаты получены и по отдельным группам исследований. Минимальный риск смерти в срок до 30 дней после операции наблюдается при выполнении расширенной МЭ (РС=0,0113; 95% ДИ 0,0062;0,0203), а максимальный – после изолированного протезирования МК (РС=0,0704; 95% ДИ 0,0404;0,1200) при $p=0,0038$. Нестабильный эффект отмечен при выполнении МЭ с сочетанными процедурами ($p < 0,01$). Через 30 дней после операции МЭ доступом из ПЖ риск смерти оказался незначительно ниже среднего (РС=0,0273 и РС=0,0274, $p > 0,05$).

Мета-анализ риска смерти через 1 год после операции выявил количественную неоднородность для 42 объединённых исследований по I^2 критерию ($I^2=63,0\%$) и по данным Q-теста ($Q=110,71$; $df=41$; $p < 0,0001$). При этом у больных с ГОКМП для объединённой группы РС составил 0,0389 (95% ДИ 0,0275;0,0549) без стабильности эффекта ($p > 0,05$). Установлено, что риск смерти через год после операции МЭ доступом из ПЖ оказался несколько ниже среднего (РС=0,0273 и РС=0,0389). Наименьший риск смерти в эти сроки отмечен при выполнении МЭ по Морроу (РС=0,0198; 95% ДИ 0,0069–0,0550), а наибольший – после МЭ в сочетании с протезированием МК (РС=0,1133; 95% ДИ 0,0669–0,1855). В группе МЭ с воздействием на папиллярные мышцы (ПМ), в группе МЭ с сочетанными процедурами и в группе после изолированного протезирования МК эффект операции был нестабильный. При этом риск смерти через год после данных операций значительно варьировала ($p < 0,01$). В то время как при МЭ доступом из ПЖ наблюдали стабильный послеоперационный эффект ($p=0,47$).

Мета-анализ риска смерти через 5 лет после хирургического лечения ГОКМП выполнен на основании результатов 28 объединенных оригинальных групп отобранных из 50 исследований. Результаты этих исследований имели выраженную неоднородность по I^2 критерию ($I^2=80,3\%$) и данным Q-теста ($Q=137,24$; $df=27$; $p<0,0001$). Была определена относительно низкая смертность как для объединённой группы ($PC=0,1025$; 95% ДИ 0,0742–0,1399), так и отдельных клинических исследований. Следует отметить, что риск смерти через 5 лет после хирургического лечения ГОКМП по технике МЭ доступом из ПЖ оказался достоверно ниже среднего ($PC=0,0909$ и $PC=0,1025$, $p<0,0001$). Наиболее высокий риск смерти наблюдается после МЭ с сочетанными процедурами ($PC=0,2070$; 95% ДИ 0,1038–0,3703), а минимальный PC – после МЭ по технике «Resection, Plication, Release»(RPR) ($PC=0,0244$; 95% ДИ 0,0061–0,0923). Нестабильность эффекта от оперативного вмешательства отмечена у больных с ГОКМП, перенёсших МЭ с пластикой МК и МЭ с сочетанными процедурами ($p>0,05$).

Мета-анализ риска смерти через 10 лет после хирургического лечения ГОКМП проведен по результатам анализа 24 групп объединённых оригинальных исследований. Оценка по критерий I^2 ($I^2=80,6\%$) и Q-теста ($Q=118,52$; $df=23$; $p<0,0001$) показали неоднородность результатов исследований. В связи с этим для мета-анализа применена модель случайного эффекта. Выявлены достоверные межгрупповые различия риска смерти через 10 лет после оперативного вмешательства ($p<0,001$). Относительная нестабильность эффекта от операции по показателю риска смерти наблюдалась в группе МЭ по Морроу, в группе МЭ с пластикой МК и в группе МЭ с сочетанными процедурами. Наименьший риск развития летального исхода через 10 лет после операции выявлен у больных с ГОКМП, перенесших МЭ по технике «RPR» ($PC=0,0854$; 95% ДИ 0,0412–0,1684). Од-

нако, следует отметить, что данный вывод сделан на основании одного проведённого исследования. Наибольший риск развития смертельного исхода через 10 лет после операции наблюдается у больных с ГОКМП, перенесших МЭ с сочетанными процедурами (РС=0,3238; 95% ДИ 0,1823–0,5071). После МЭ доступом из ПЖ через 10 лет риск смерти несколько ниже среднего (РС=0,1636 и РС=0,1933) и находился в пределах доверительных границ верхнего и нижнего значения риска (Рисунок 4).

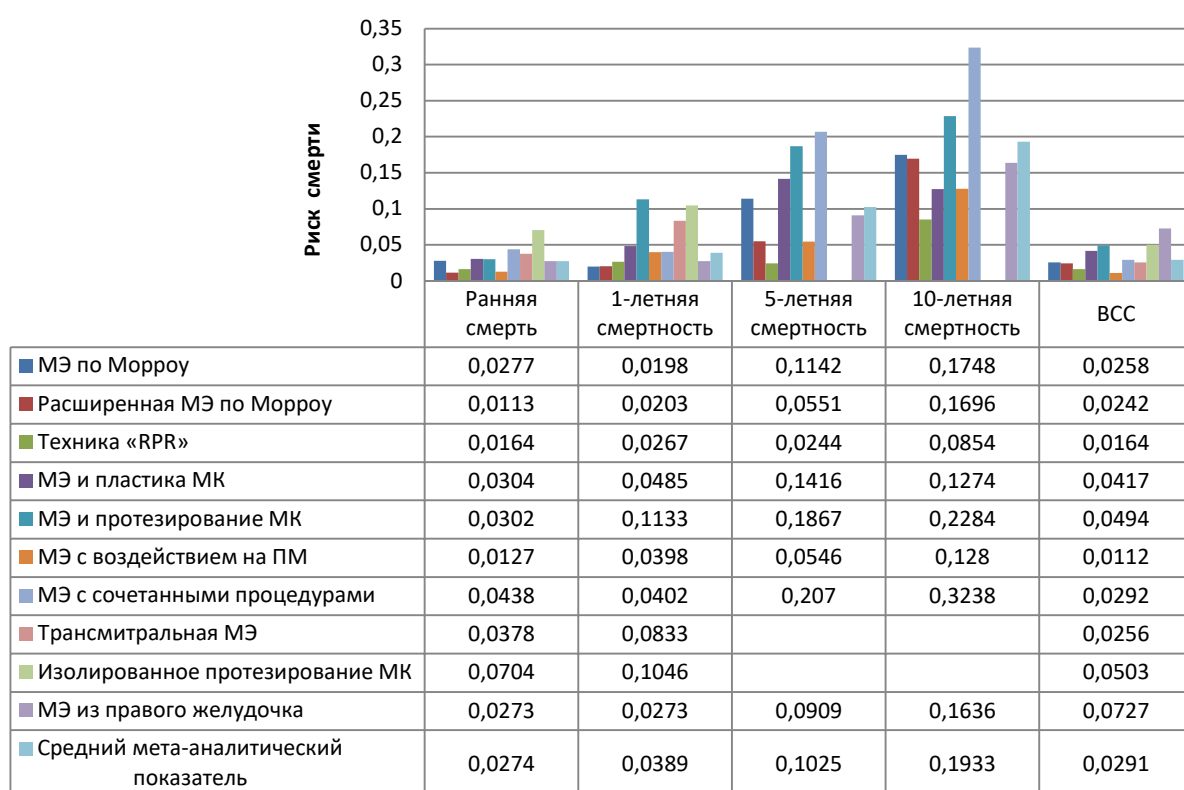


Рисунок 4. Динамика риска смерти в зависимости от техники оперативного вмешательства у больных с ГОКМП.

Для мета-анализа оценки риска ВСС объединены результаты исследований 43 групп больных с ГОКМП, после операции. Экспертный анализ по критерию I^2 ($I^2=0,0\%$) и результаты Q-теста ($Q=38,51$; $df=42$) у больных с ГОКМП отмечен низкий уровень ВСС. Это характерно как для

обобщённых данных ($PC=0,0291$; 95% ДИ 0,0239–0,0354) так и для результатов отдельных исследований.

Наиболее низкий риск ВСС после операции зафиксирован при выполнении МЭ с воздействием на папиллярные мышцы МК ($PC=0,0112$; 95% ДИ 0,0028–0,0437). Однако достоверных межгрупповых различий не получено ($p=0,3687$), что свидетельствует о стабильности эффекта.

Выводы

1. Коррекция ГОКМП по технике миэктомии доступом из правого желудочка является эффективным способом лечения, так как ассоциирована с существенным снижением градиента в выводном отделе левого желудочка ($p<0,01$), уменьшением толщины межжелудочковой перегородки ($p<0,01$), регрессом функционального класса ХСН ($p<0,01$), снижением степени митральной недостаточности ($p<0,01$), увеличением конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ($p<0,01$) и благоприятным жизненным прогнозом в отдаленном периоде.
2. Средневзвешенный показатель риска смерти в течение 30 дней после применения различных методов хирургического лечения ГОКМП составляет 0,0274 (95% ДИ 0,0208; 0,0359), минимальный риск смерти наблюдается после операции расширенной миэктомии ($PC=0,011$; 95% ДИ 0,062; 0,0203), а максимальный – после изолированного протезирования митрального клапана ($PC=0,07$; 95% ДИ 0,0404; 0,1200).
3. Наименьший риск наступления смертельного исхода через 1 год наблюдается после операции миэктомии по Морроу ($PC=0,02$; 95% ДИ 0,0198; 0,0069). Низкий уровень риска смерти через 5 лет и 10 лет характерен для операции с использованием техники «Resection, Plication and Release» ($PC=0,0244$; 95% ДИ 0,0061; 0,0923 и $PC=0,0854$; 95% ДИ 0,04120; 0,1684 , соответственно).

4. Наиболее низкий риск развития внезапной сердечной смерти отмечен после операции миеэтомии с воздействием на папиллярные мышцы митрального клапана ($PC=0,0112$; 95%ДИ 0,0028;0,0437). Анализируемые группы по риску развития ВСС статистически однородные ($I^2=0\%$).
5. Риск летального исхода через 30 дней, 1 год, 5 лет и 10 лет после миеэтомии доступом из правого желудочка не имеет достоверных отличий от среднего риска, рассчитанного при мета-анализе для объединённой группы оперированных больных с ГОКМП.

Практические рекомендации

1. Операция миеэтомии доступом из правого желудочка является методом выбора у больных с гипертрофической обструктивной кардиомиопатии со среднежелудочковой обструкцией путей оттока из левого желудочка.
2. Хирургическую коррекцию гипертрофической обструктивной кардиомиопатии рекомендовано проводить до развития выраженных функциональных нарушений со стороны сердца, поскольку хирургическое устранение обструкции путей оттока из левого желудочка способствует восстановлению больных в послеоперационном периоде в более короткие сроки.
3. При наличии у больного с гипертрофической обструктивной кардиомиопатии патологии митрального клапана (дисфункция, связанная с изменением передней митральной створки и подклапанных структур), приоритетной является операция миеэтомия в сочетании с реконструкцией митрального клапана.
4. Пациентам с гипертрофической обструктивной кардиомиопатии и наличием органического поражения митрального клапана показана операция протезирования низкопрофильным протезом, это позволит улуч-

шить качество жизни пациентов. Для минимизации риска смерти в раннем и позднем послеоперационном периоде необходимо назначение антикоагулянтной терапии, что снизит риск тромбоэмболических осложнений и благоприятно повлияет на долгосрочную выживаемость.

5. Пациентам с гипертрофической обструктивной кардиомиопатии при сочетанном патогенезе обструкции рекомендована операция «Resection, Plication and Release» (проведение расширенной миэктомии, пликации передней митральной створки, мобилизации папиллярных мышц).

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Хитрова М.Э., Куцуров Д.Д., Берсенева М.И., Бокерия Л.А. Непосредственные результаты хирургического лечения гипертрофической кардиомиопатии. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».2015;16(3):96.
2. Кокшина А.В., Хитрова М.Э., Колоскова Н.Н., Бокерия Л.А. Результаты протезирования митрального клапана у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2015.16(3):94.
3. Полякова Н.А., Кокшина А.В., Хитрова М.Э., Косарева Т.И. Длительное наблюдение пациентов с семейной формой гипертрофической кардиомиопатии. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».2015;16(3):96.
4. Куцуров Д.Д., Бокерия Л.А., Берсенева М.И., Хитрова М.Э. Хирургическая коррекция обструктивной кардиомиопатии доступом из правого желудка. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».2015;16(3):96.
5. Колоскова Н.Н., Маленков Д.А., Хитрова М.Э., Косарева Т.И., Берсенева М.И., Бокерия Л.А. Кардиореспираторный нагрузочный тест у больных с

- гипертрофической кардиомиопатией. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2015;16(3):95.
6. Хитрова М.Э., Бокерия Л.А., Берсенева М.И., Тенгизова З.Т. Мета-анализ хирургического лечения гипертрофической кардиомиопатии. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».2016;16(3):94.
7. Хитрова М.Э., Бокерия Л.А., Берсенева М.И., Косарева Т.И. Дифференциальный подход хирургического лечения гипертрофической кардиомиопатии. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».2016;17(3):108.
- 8 Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., Пурсанов, М.Г. Берсенева М.И., Соболев А.В., Карапетян Н.Г., Хитрова М.Э. Ротационная ангиокардиография и трехмерное моделирование в диагностики и лечении обструктивной кардиомиопатии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.2016;58(2):86–95.
9. Бокерия Л.А., Куцуров Д.Д., Хитрова М.Э. Современное состояние вопроса о гипертрофической кардиомиопатии: этиология, патогенез, хирургическое лечение, прогноз. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.2016;58(6):318–327.
10. Плющ М.Г., Берсенева М.И., Хитрова М.Э., Тенгизова З.Т.. Взаимосвязь гемодинамических характеристик гипертрофической кардиомиопатии с уровнем мозгового натрийуретического пептида. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».2017;18(3):95.
- 11.Хитрова М.Э., Берсенева М.И., Арчелия Ш.Р., Бокерия Л.А. Семейная форма ГКМП, наблюдение пяти поколений. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2017;18(3):95.
12. Хитрова М.Э., Бокерия Л.А., Плавинский С.Л., Авдеева М.В. Мета-анализ результатов хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии. Креативная кардиология. 2017;11(4):337-347.

13. Хитрова М.Э., Бокерия Л.А., Берсенева М.И., Маленков Д.А. Клинические случаи успешного хирургического лечения гипертрофической кардиомиопатии с митральной недостаточностью и SAM-синдромом, выполненного методом миэктомии межжелудочковой перегородки из правого желудочка. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2017;18(6):609-617.
14. Хитрова М.Э., Абдуразаков М.А., Самерханова Л.Н., Маленков Д.А., Берсенева М.И., Бокерия Л.А. Результаты хирургического лечения у больных с гипертрофической обструктивной кардиомиопатии после миэктомии доступом из правого желудочка. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2017;18(6):160.
15. Хитрова М.Э., Тенгизова З.Т., Ивлева О.В., Берсенева М.И., Бокерия Л.А. Мета-анализ хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2017;18(3):163.